



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master Thesis

Endokrine Störungen bei Neugeborenen und Kindern – Eine Literaturübersicht

verfasst von / submitted by

Alaa Alidelbi

Angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister der Pharmazie (Mag.pharm)

Wien, 2018 / Vienna, 2018

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Studenik

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Masterarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Christian Studenik, der meine Masterarbeit betreut und begutachtet hat. Für die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Frau und meinen Eltern bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen. Bedanken möchte ich mich für die zahlreichen interessanten Debatten und Ideen, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Masterarbeit in dieser Form vorliegt.

Alaa Alidelbi

Wien, 2018

Abstract

In dieser Literaturlarbeit wurden endokrine Störungen bei Neugeborenen und Kindern behandelt. Zuerst wurde ein Überblick über das endokrine System gegeben. Die Wichtigkeit und Hormone des endokrinen Systems, die Hormontypen und Hormonrezeptoren, die Ursachen von endokrinen Krankheiten sind und endokrine Tests wurden diskutiert. Weiters wurden Wachstumsstörungen, Störungen des Hypophysenhinterlappens, Störungen der Schilddrüse. Störungen des Kalzium und Phosphor-Metabolismus, Abnormalitäten in der weiblichen Pubertalentwicklung und ovariarischen Funktion, Abnormalitäten in der männlichen Pubertalentwicklung und Hodensacksfunktion sowie Diabetes mellitus beschrieben. Insbesondere wurde auf die Pathophysiologie, die klinischen Befunde und die Pharmakotherapie bei diesen Erkrankungen eingegangen. Zur Durchführung dieser Masterbeit wurden umfassende Literaturrecherchen angewendet

Diese Masterarbeit gibt einen detaillierten Einblick über die meisten endokrinen Störungen und die pharmakologischen Therapien.

Inhaltsverzeichnis

Überblick über das endokrine System	1
1. Rolle des endokrinen Systems	1
2. Hormone und endokrine Sekretion	1
3. Organisation des endokrinen Systems	3
4. Hormontypen und Sekretion	8
5. Hormonrezeptoren	12
6. Beziehung der nervösen und endokrinen Systeme	16
7. Funktionen von Hormonen	18
8. Pathologische Mechanismen der endokrinen Krankheit	21
9. Klinische Bewertung von endokrinen Störungen	24
10. Hormonmessungen und endokrine Testen	25
Kapitel I: Wachstumsstörungen	28
1. Zielhöhe und Skelettreifung	28
2. Kleinwuchs	29
a. Wachstumshormonmangel	29
b. Klein für Gestationsalter / intrauterine Wachstumsrestriktion	32
c. Psychosozialer Kleinwuchs (Psychosoziale Zwergwuchs)	33
Klinische Bewertung	33
Pharmakologische Therapie	34
3. Hochwuchs (Große Statur)	35
Pharmakologische Therapie	36
Strahlentherapie	41
Kapitel II: Störungen des Hypophysenhinterlappens	42
1. Vasopressin (antidiuretisches Hormon) Physiologie	42
2. Zentrale Diabetes Insipidus	42
Allgemeine Überlegungen	43
klinischer Befund	44
Behandlung	45
Pharmakologische Therapie	45
Kapitel III: Störungen der Schilddrüse	46
1. Hypothyreose (congenital & erworben)	48
Allgemeine Überlegungen	49
Klinischer Befund	50
Pharmakologische Therapie	52
2. Thyreoiditis	53
a. Chronische lymphatische Thyreoiditis (chronische Autoimmun-Thyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis)	54
Allgemeine Überlegungen	54
Klinischer Befund	54
Behandlung	55
b. Akute (eitrige) Thyreoiditis	55
c. Subakute (nicht-suppurative) Thyreoiditis	55
3. Hyperthyreose	55
Allgemeine Überlegungen	56
Klinischer Befund	56
Differenzialdiagnose	57

Behandlung.....	57
Pharmakologische Therapie.....	57
Strahlentherapie.....	58
Chirurgische Behandlung.....	59
Prognose.....	60
Kapitel IV: Störungen des Kalzium & Phosphor-Metabolismus.....	60
1. Hypokalzämische Störungen.....	61
Allgemeine Überlegungen.....	62
Klinischer Befund.....	64
Differenzialdiagnose.....	64
Behandlung.....	71
2. Hyperkalzämische Zustände.....	72
Allgemeine Überlegungen.....	73
Klinischer Befund.....	74
Behandlung.....	75
Prognose.....	76
3. Hypervitaminose D.....	76
4. Idiopathische Hypercalcemia der Kindheit (Williams Syndrom).....	77
5. Immobilisierung Hypercalcemie.....	77
Kapitel V: Abnormalitäten in der weiblichen Pubertalentwicklung & ovariarischen Funktion.....	77
1. Frühreife Pubertät bei Mädchen.....	77
Klinischer Befund.....	79
Behandlung.....	80
Pharmakologische Therapie.....	81
2. Verzögerte Pubertät.....	83
Klinische Bewertung.....	85
Behandlung.....	86
Pharmakologische Therapie.....	86
Kapitel VI: Abnormalitäten in der männlichen Pubertalentwicklung & Hodensacksfunktion.....	88
1. Frühreife Pubertät bei Jungen.....	88
Klinischer Befund.....	88
Behandlung.....	89
Pharmakologische Therapie.....	89
2. Verzögerte Pubertät.....	90
Klinische Bewertung.....	90
Behandlung.....	91
Pharmakologische Therapie.....	92
3. Kryptorchismus.....	93
Klinischer Befund.....	94
Differenzialdiagnose.....	94
Behandlung.....	94
4. Gynäkomastie.....	95
Kapitel VII: Nebennierenrindenstörungen.....	95
1. Nebenniereninsuffizienz (Adrenal Krise, Addison-Krankheit).....	95
Klinischer Befund.....	96

Differenzialdiagnose.....	97
Behandlung.....	97
Prognose.....	99
2. NNR-Überfunktion (Cushing-Syndrom).....	100
Allgemeine Überlegungen.....	100
Klinischer Befund.....	101
Differenzialdiagnose.....	102
Behandlung.....	103
Prognose.....	103
3. Adrenal Medulla Pheochromocytom.....	103
Kapitel VIII: Diabetes Mellitus.....	105
Allgemeine Überlegungen.....	105
Pathogenese.....	106
Prävention.....	106
Klinischer Befund.....	107
Behandlung.....	108
Akute Komplikationen.....	118
Tabellen und Abbildungen.....	122
Literaturverzeichnis.....	124

Überblick über das endokrine System

1. ROLLE DES ENDOKRINEN SYSTEMS ⁽¹⁾

Der Körper benötigt eine konstante Umgebung für zelluläre Aktivitäten. Dies wird durch die Homöostase erreicht, bei der die inneren Systeme des Körpers trotz der äußeren Bedingungen innerhalb optimaler Parameter gehalten werden. Die Homöostase im menschlichen Körper wird durch das endokrine System gesteuert, das chemische Botenstoffe verwendet, die Hormone genannt werden, um die zelluläre Kommunikation zu ermöglichen und diese konstante Umgebung aufrechtzuerhalten. Hormone sind daher wichtig für die Koordination von nahezu allen Körpersystemen, sowohl kurz- als auch langfristig. Einige kurzfristige Auswirkungen des endokrinen Systems umfassen die Regulierung von:

- Blutdruck
- pH-Wert von intrazellulären und extrazellulären Flüssigkeiten
- Atmung

Einige langfristige Auswirkungen umfassen die Regulierung von:

- Wachstum
- Reproduktion
- Stoffwechsel

2. HORMONE UND ENDOKRINE SEKRETION ⁽¹⁾

Was ist ein Hormon?

Die Hauptfunktion von Hormonen besteht darin, Zellen die Kommunikation zu ermöglichen. Es gibt fünf Wege, auf denen Zellen über Hormone kommunizieren können (Abbildung 1.1):

- Endokrine Hormone werden von einer endokrinen Drüse produziert und durch das Kreislaufsystem übertragen, um die Struktur oder Funktion von Zielzellen an anderer Stelle im Körper zu verändern, z. B. von der Niere ausgeschiedenes Renin.
- Parakrine - Hormone werden durch endokrines Gewebe produziert und diffundieren aus der Zelle, um durch extrazelluläre Flüssigkeit übertragen zu werden, um die Struktur oder Funktion benachbarter Zielzellen zu verändern. Entfernte Zellen werden normalerweise von parakrinen Hormonen aufgrund ihrer niedrigen Spiegel im Blut nicht betroffen, z. B. Gerinnungsfaktoren im Blut.

- Autokrin - Hormone werden von einer Zelle produziert und wirken lokal auf derselben Zelle, z. Zytokine wie Interleukin-1.
- Neuroendokrine Hormone werden von spezialisierten Nervenzellen produziert und von den Nervenendigungen in den Blutkreislauf abgegeben. Dies ist die Grenze zwischen dem zentralen Nervensystem und dem endokrinen System, z.B. Oxytocin, ADH.
- Neurokrin - dies umfasst nicht ausschließlich Hormone, sondern verwendet Neurotransmitter, um die Zellkommunikation zu ermöglichen, z. Serotonin. Es verursacht spezifische, begrenzte Auswirkungen auf Zielzellen. Es besteht eine gewisse Überlappung zwischen Neurotransmittern und Hormonen, z.B. Noradrenalin (Norepinephrin) und Adrenalin (Adrenalin) sind als Neurotransmitter bekannt, wenn sie Synapsen und Hormone überqueren, wenn sie ins Blut abgegeben werden.

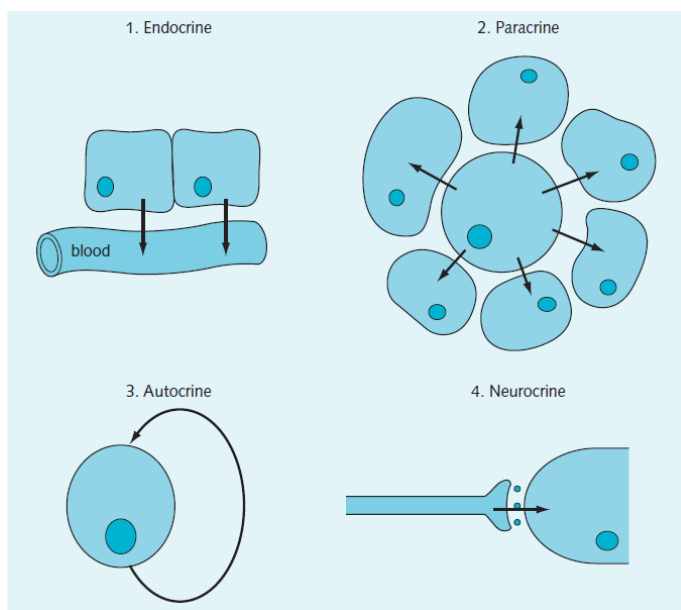


Abbildung 1.1

Die Routen, über die chemische Signale an Zellen geliefert werden ⁽²⁾

Arten von Hormonen

Drei Klassen von Hormonen werden in das Blut sezerniert:

- Polypeptide
- Steroide
- modifizierte Aminosäuren

Endokrines Gewebe

Endokrines Gewebe ist einfaches Gewebe, das ein Hormon ausschüttet.

Diese Gewebe reagieren auf Signale, die entweder die Freisetzung des spezifischen Hormons stimulieren oder hemmen.

3. ORGANISATION DES ENDOKRISCHEN SYSTEMS ⁽³⁾

Der Hypothalamus ist ein wesentlicher Bestandteil des endokrinen Systems. Es stellt eine Verbindung zwischen dem Gehirn (Zentralnervensystem) und dem Rest des Körpers her und erlaubt dem Gehirn Körpersysteme unter Verwendung von Hormonen zu regulieren. Die Verwendung von Hormonen zur Kontrolle von peripheren Organen und Geweben ermöglicht eine viel größere Bandbreite von Wirkungen im Vergleich zu den spezifischen lokalen Wirkungen der neurokrinen Kommunikation. Hormone werden benötigt, um langfristige, anhaltende Aktivitäten mehrerer Zellen, Gewebe und Organe zu koordinieren. Die peripheren Gewebe, auf die Hormone einwirken (Abbildung 1.2), leiten wiederum Botschaften an den Hypothalamus über ihre Wirkungen und / oder die Menge zirkulierender Hormone im Blut weiter, was entweder eine Stimulation oder Hemmung der Hormonfreisetzung durch den Hypothalamus bewirkt (Abbildung 1.3). Dies wird als negative Rückkopplung (negative feedback) bezeichnet (Abbildung 1.4). Der Schlüssel zum Verständnis des endokrinen Systems ist das Verständnis, dass Hormone, die durch den Hypothalamus produziert werden, die Wirkungen peripherer endokriner Gewebe verändern, die das Gleichgewicht wiederherstellen, um eine konstante Umgebung für geeignete biochemische Prozesse aufrechtzuerhalten. Wenn sich das Gleichgewicht verschiebt, konvergieren biochemische und neurale Signale auf hypothalamische Zellen, um eine negative Rückkopplung zu dem Hypothalamus zu liefern, so dass es die notwendigen inhibitorischen oder stimulatorischen Anpassungen vornehmen kann, um die Homöostase aufrechtzuerhalten.

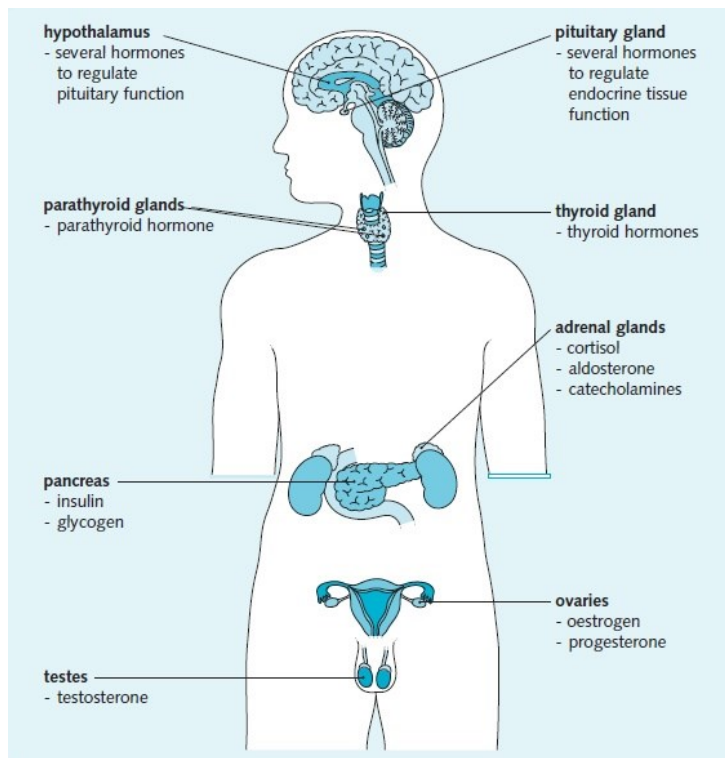


Abbildung 1.2

Die Lage der wichtigsten endokrinen Organe und der von ihnen abgesonderten Hormone ⁽²⁾

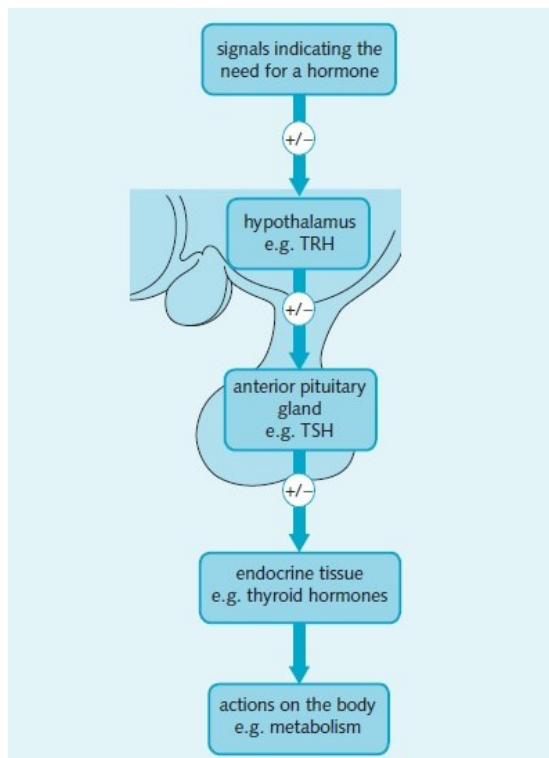


Abbildung 1.3

Die Organisation des endokrinen Systems (TRH, Thyrotrophin-Releasing-Hormon; TSH, Schilddrüsen-stimulierendes Hormon) ⁽⁴⁾

"stimulierende Hormone". Hormone aus der Hypophyse regulieren die Funktion peripherer endokriner Gewebe im ganzen Körper.

Periphere endokrine Gewebe

Diese Gewebe reagieren auf Signale aus der Hypophyse, indem sie die Sekretion von spezifischen Hormonen in das Blut erhöhen oder verringern. Es sind die Hormone, die von diesen peripheren Geweben abgesondert werden, die den Zustand des Körpers beeinflussen, indem sie auf Zielzellen wirken.

Zielzellen

Alle Zellen im Körper werden den zirkulierenden Hormonen im Blut ausgesetzt. Die Zelle wird jedoch nur auf das Hormon reagieren, wenn sie den entsprechenden Hormonrezeptor hat. Zellen, die das beabsichtigte Ziel der Wirkung eines Hormons sind, sind die Zielzelle des Hormons. Es gibt mehrere Hormonrezeptoren auf jeder Zelle, so dass kann die Zelle auf verschiedene Hormone reagieren. Zielzellen in verschiedenen Geweben können in Abhängigkeit von der Anwesenheit bestimmter Rezeptoren unterschiedlich auf dasselbe Hormon reagieren.

Kontrolle der Hormonsekretion

Die Gesamtsteuerung:

Endokrine Gewebe werden durch Signale einer Vielzahl von neuralen und systemischen Quellen reguliert. Diese Signale werden von Zellen verarbeitet, um die Hormonsekretionsrate zu bestimmen. Die Stärke und Wichtigkeit der Signale variiert, damit die Hormonsekretion den Bedürfnissen des Körpers entspricht.

Ein einzelnes Hormon kann mehrere Wirkungen haben; Gleichmaßen können mehrere Hormone die gleiche Wirkung haben. Dies wird durch Insulin bzw. die Regulation des Blutzuckers gezeigt.

Neuronale Kontrolle

Höhere neurale Zentren können die Aktivität des endokrinen Systems beeinflussen, indem sie auf den Hypothalamus einwirken. Sie können die Sekretion von hypothalamisch freisetzenden Hormonen, die die Sekretion von Hypophysenhormonen regulieren, erhöhen oder verringern. Zum Beispiel stimuliert die

kalte Außentemperatur TRH, was letztendlich den Stoffwechsel in den Zellen erhöht und die Körpertemperatur erhöht.

Negatives und positives Feedback

Ein Hormon wird als Reaktion auf einen Stimulus freigesetzt. Die Wirkungen des Hormons reduzieren direkt oder indirekt die Intensität des Reizes und stellen das Gleichgewicht wieder her. Durch diesen Mechanismus wird die Homöostase erreicht. Dies ist bekannt als negatives Feedback.

Hormone geben eine negative Rückmeldung:

Direkt

Die Menge zirkulierender Hormone im Blut wird durch den Hypothalamus oder die Hypophyse nachgewiesen und anschließend z.B. Thyroxinspiegel werden vom Hypothalamus nachgewiesen.

Indirekt

Die Wirkungen des Hormons erzeugen physiologische Wirkungen, die durch die Sekretion eines Hormons oder von Hormonen, z.B. niedrige Blutzuckerwerte (Hypoglykämie). Feedback kann auch positiv sein, wenn die Wirkung eines Hormons den Reiz stimuliert, der die Freisetzung des Hormons verursacht hat. Positives Feedback ist normalerweise kein homöostatischer Mechanismus.

Was sind die Vorteile eines endokrinen Systems?

Es gibt zwei Hauptvorteile für ein endokrines System:

Verstärkung

Subtile, aber wichtige neurale Signale werden vom Hypothalamus erkannt, der dann eine kleine Menge an "Releasing Hormone" freisetzt. Die Hypophyse kann eine größere Menge vom "stimulierenden Hormon" absondern, das dann die Freisetzung größerer Mengen an Hormon durch peripheres endokrines Gewebe stimuliert. Auf diese Weise, das Signal einer kleinen Anzahl von Neuronen im Hypothalamus wird in drei Stufen verstärkt, um den gesamten Körper zu beeinflussen.

Steuerung

Das endokrine System reguliert alle wichtigen Körperprozesse, die für das Leben essentiell sind. Diese Prozesse müssen sehr eng kontrolliert und in normalen

physiologischen Bereichen gehalten werden, sonst kann es zum Tod kommen. Die Komplexität des endokrinen Systems ermöglicht eine solch strenge Kontrolle und stellt sicher, dass der Körper sich schnell an Veränderungen anpassen und darauf reagieren kann.

4. HORMONETYPEN UND SEKRETION ⁽⁶⁾

Polypeptidhormone

Polypeptidhormone sind Proteine, die als Hormone wirken. Sie können aufgrund ihrer Größe und ihrer wasserlöslichen Natur keine Zellmembranen passieren. Proteinormone sind die häufigste Art von Hormon (eine sichere Wette in einer Prüfung). Sie werden von vielen Strukturen freigegeben, einschließlich:

- Hypothalamus: TRH, GnRH, Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH), etc.
- Hypophyse: TSH, follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH), Oxytocin, etc.
- Bauchspeicheldrüse und Magen-Darm-Trakt: Insulin, Glucagon, Cholecystokinin (CCK), usw.

Synthese und Sekretion

Polypeptidhormone werden in der gleichen Weise wie alle Proteine synthetisiert. Einige Polypeptidhormone werden vor der Sekretion im Golgi-Apparat oder in den sekretorischen Körnchen modifiziert. Die Zugabe von Kohlenhydratgruppen zur Bildung von Glycoproteinen ist ziemlich üblich, ebenso wie Spaltungsreaktionen, um ein kleineres Polypeptidhormon aus dem größeren Prohormon freizusetzen. Die sekretorischen Granula werden durch Exozytose freigesetzt, wobei die Granulamembran mit der Membran der Zelle verschmilzt, wodurch der Inhalt ausgestoßen wird. Dieser Prozess wird durch den Eintritt von Kalzium in die Zelle ausgelöst. Die Freisetzung des Polypeptidhormons wird hauptsächlich durch Regulierung der Sekretion des Hormons aus der Zelle statt durch Synthese gesteuert (Abbildung 1.5).

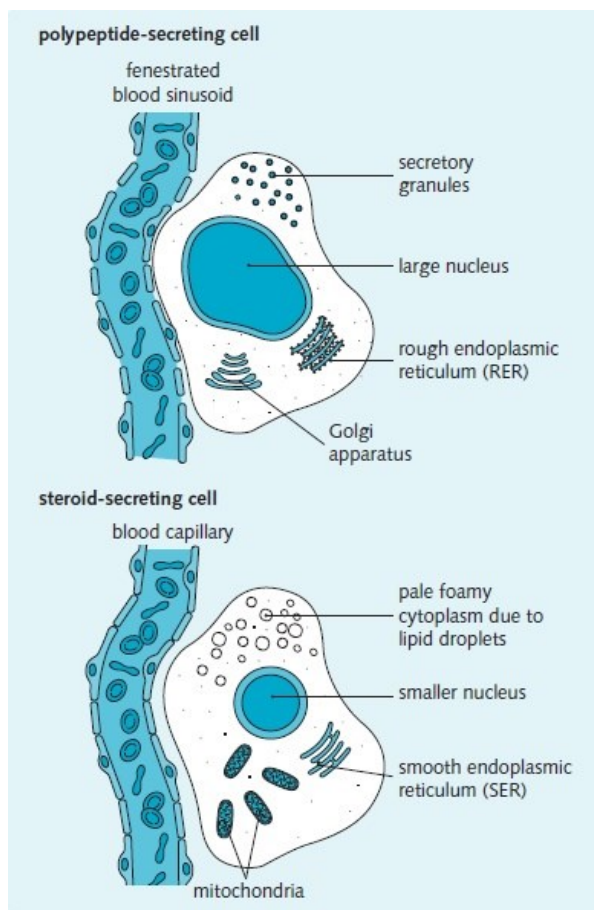


Abbildung 1.5

Aussehen einer Polypeptid-sekretierenden Zelle und einer Steroid-sekretierenden Zelle ⁽⁷⁾

Lipid-abgeleitete Hormone

Diese sind in zwei Kategorien unterteilt:

- Steroidhormone - aus Cholesterin
- Eicosanoide - abgeleitet von Arachidonsäure, einem Phospholipid in Zellmembranen

Steroidhormone

Steroidhormone sind kleine Moleküle, die sich im Blut bewegen und an Plasmaproteine gebunden sind, da sie fettlöslich sind. Ihre Löslichkeit bedeutet, dass sie auch Zellmembranen durchdringen können. Sie werden abgesondert von:

- Nebennierenrinde: Cortisol und Aldosteron
- Eierstöcke: Östrogen und Progesteron
- Plazenta: Östrogen und Progesteron
- Hoden: Testosteron

Synthese und Sekretion

Steroide werden aus Cholesterin durch eine Reihe von Reaktionen in den Mitochondrien und dem glatten endoplasmatischen Retikulum gewonnen. Cholesterin wird aus der Nahrung gewonnen oder in Zellen synthetisiert; es ist im Cytoplasma von Steroidzellen gespeichert (Abbildung 1.5). Alle Steroide haben die gleiche Grundstruktur, die durch vier Kohlenstoffringe gebildet wird (Abbildung 1.6), aber die einzelnen Hormone unterscheiden sich auf folgende Weise:

- Angebrachte Seitenketten an diesen Ringen
- Bindungen innerhalb der Ringe (doppelt oder einzeln).

Die Umwandlung von Cholesterin in ein Steroidhormon ist ein zweistufiger Weg:

Schritt 1

Cholesterin wird durch das Desmolase-Enzym, das in den Mitochondrien von steroidproduzierenden Zellen gefunden wird, in Pregnenolon umgewandelt.

Schritt 2

Pregnenolon wird durch Enzyme, die in den Mitochondrien und im Zytoplasma vorkommen, in Progesteron umgewandelt. Diese Reaktion beinhaltet:

- Isomerisierung - die Doppelbindung bewegt sich von Ring B zu Ring A
- Oxidation - die Hydroxylgruppe (OH) von Ring A wird zur Ketogruppe (O)

Weitere Schritte sind sehr variabel, aber das allgemeine Muster ist in Abbildung 1.7 dargestellt.

Steroidhormone werden unmittelbar nach der Synthese freigesetzt, so dass die Freisetzungsrates durch die Syntheserate wird, insbesondere die Synthese von Pregnenolon, bestimmt.

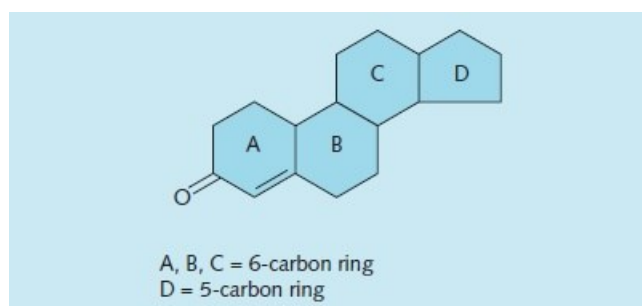


Abbildung 1.6
Grundstruktur eines
Steroidhormons ⁽⁷⁾

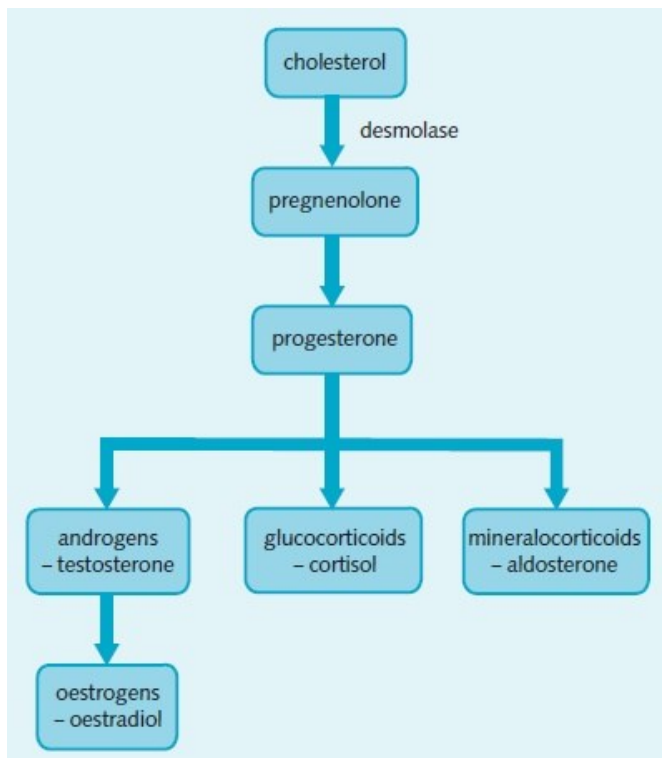


Abbildung 1.7
Grundstruktur eines
Steroidhormons ⁽⁸⁾

Eicosanoide

Dies sind parakrine Faktoren, die lebenswichtige Zellaktivitäten und enzymatische Prozesse einschließlich Immunität und Entzündung regulieren. Arachidonsäure wird durch das Enzym Phospholipase A2 abgebaut. Zwei Wege schaffen verschiedene Gruppen von Eicosanoiden:

- Cyclooxygenase-Signalweg - bildet Prostaglandine und Thromboxane
- Lipoxygenase-Signalweg - bildet Leukotriene.

Modifizierte Aminosäuren

Dies sind kleine wasserlösliche Hormone, die die Zellmembranen durchdringen können.

Synthese und Sekretion

Diese Hormone werden aus den Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan synthetisiert.

Tyrosin-derivate

- Schilddrüsenhormone aus der Schilddrüse
- Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) aus dem Nebennierenmark
- Dopamin aus dem Hypothalamus.

Tryptophan-Derivate

- Melatonin aus der Zirbeldrüse

- Serotonin (5-HT) aus dem Magen-Darm-Trakt, Thrombozyten und ZNS

Die Hormone werden üblicherweise in sekretorischen Granula (außer Schilddrüsenhormonen, die in Follikeln gelagert werden) gelagert und durch Exozytose in der gleichen Weise wie Polypeptidhormone freigesetzt. Ein Vergleich der verschiedenen Hormontypen findet sich in der Tabelle 1.8.

Tabelle 1.8 Vergleich verschiedener Hormontypen ⁽⁸⁾			
	Polypeptides	Modified amino Acids	Steroids
Größe	mittel-groß	sehr klein	klein
Fähigkeit, Zellmembran durchzudringen	×	✓	✓
Rezeptortyp	Zelloberfläche	Zelloberfläche oder intrazellulär	intrazellulär
Löslich in	Wasser	Wasser	Fett
Action	Proteinaktivierung	Protein-aktivierung oder Synthese	Proteinsynthese
Transport im Blut	im Plasma gelöst	im Plasma gelöst oder an Plasmaproteine gebunden	an Plasmaproteine gebunden

5. HORMONREZEPTOREN ⁽⁹⁾

Hormonrezeptoren sind hochspezifisch und können Hormone mit sehr ähnlichen chemischen Strukturen unterscheiden. Zum Beispiel haben Testosteron und Östrogen zutiefst unterschiedliche Wirkungen auf Zellen, sind aber chemisch sehr ähnlich.

Damit ein Hormon seine Wirkung auf eine Zelle ausübt, muss es mit seinem geeigneten Rezeptor interagieren. Es gibt zwei Methoden, mit denen das Hormon mit seinem Rezeptor interagieren kann. Dies hängt davon ab, ob das Hormon lipidlöslich (Lipidderivate) oder wasserlöslich (Polypeptide, Aminosäuren) ist und daher seine Fähigkeit, die Zellmembran durchzudringen.

- Wasserlösliche Hormone, die die Zellmembran nicht durchdringen können, verwenden Zelloberflächenrezeptoren, um ihre Wirkung auf die Zelle auszuüben. Sie aktivieren oder hemmen Enzyme, die die Proteinsynthese beeinflussen können.
- Lipidlösliche Hormone, die fähig sind, die Zellmembran durchzudringen, nutzen intrazelluläre Rezeptoren, um ihre Wirkung auf die Zelle auszuüben, was normalerweise die Kontrolle der Genexpression beinhaltet. Lipidlösliche Hormone und ihre intrazellulären Rezeptoren werden aufgrund ihrer Fähigkeit, aus dem GI-Trakt absorbiert zu werden, pharmazeutisch verwendet.

Hormone, die über Zelloberflächenrezeptoren wirken, können schneller reagieren als solche, die intrazelluläre Rezeptoren stimulieren, da die Aktivierung bereits existierender Enzyme weniger Zeit benötigt als die Synthese neuer Proteine. Dies erklärt, warum Katecholamine, die für die "Kampf- oder Flucht" -Reaktion freigesetzt werden, Zelloberflächenrezeptoren verwenden, obwohl sie Zellmembranen durchdringen können.

Ein abgegebenes Hormon kann in Abhängigkeit von der Zielzelle und dem auf der Zellmembran exprimierten Rezeptor eine unterschiedliche Wirkung haben. Außerdem kann die Anzahl der von der Zelle exprimierten Rezeptoren erhöht oder erniedrigt werden, um die Stärke des Hormons zu verändern. Dies ist als "Up- und Down-Regulation" bekannt und bietet der Zelle einen begrenzten Grad an Kontrolle, unabhängig von zirkulierenden Hormonkonzentrationen.

- Wenn der Hormonspiegel sinkt und die Zelle mehr vom Hormon benötigt, wird die Zelle empfindlicher für das Hormon, indem sie die Anzahl der exprimierten Hormonrezeptoren erhöht. Dies wird Hochregulierung genannt.
- Wenn der Hormonspiegel ansteigt und die Zelle weniger Hormon benötigt, wird die Zelle weniger empfindlich, da die Anzahl der exprimierten Hormonrezeptoren abnimmt. Dies wird Down-Regulierung genannt.

Zusätzlich kann der Rezeptor selbst gegenüber zirkulierenden Hormonen desensibilisiert werden. Dies wird durch das Hormon vermittelt und beinhaltet die Phosphorylierung des Rezeptors.

Die Aktion ist reversibel. Ein Beispiel dafür ist Adrenalin; ein anhaltender Stimulus (z. B. Fallschirmspringen) wird einen Anstieg von Katecholaminen (z. B. Adrenalin) hervorrufen, der einen anfänglichen Rausch verursacht, der dann abnimmt, obwohl der Reiz noch vorhanden ist.

Zelloberflächenrezeptoren

Zelloberflächenrezeptoren werden von Polypeptidhormonen und Katecholaminen verwendet. Der Rezeptor überträgt das Signal in die Zelle, wo es eine Wirkung haben kann. Der Zelloberflächenrezeptor überspannt die gesamte Zellmembran, so dass er sowohl eine extrazelluläre Domäne (zur Bindung von Hormonen) als auch eine intrazelluläre Domäne (um das Hormonsignal weitergeleitet zu bekommen) aufweist. Diese Aktion wird als Signaltransduktion bezeichnet.

Es gibt zwei Arten von Zelloberflächenrezeptoren, die am endokrinen System beteiligt sind:

- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (Abbildung 1.9).
- Tyrosinkinaserzeptoren (Abbildung 1.10).

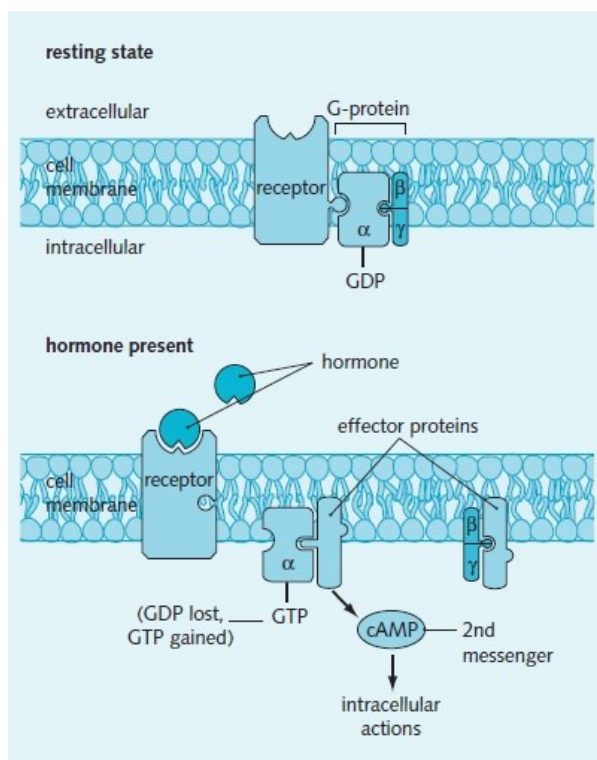


Abbildung 1.9

Wirkungsmechanismus eines G-Protein-Rezeptors (cAMP, zyklisches Adenosinmonophosphat; GDP, Guanosindiphosphat; GTP, Guanosintriphosphat) ⁽¹⁰⁾

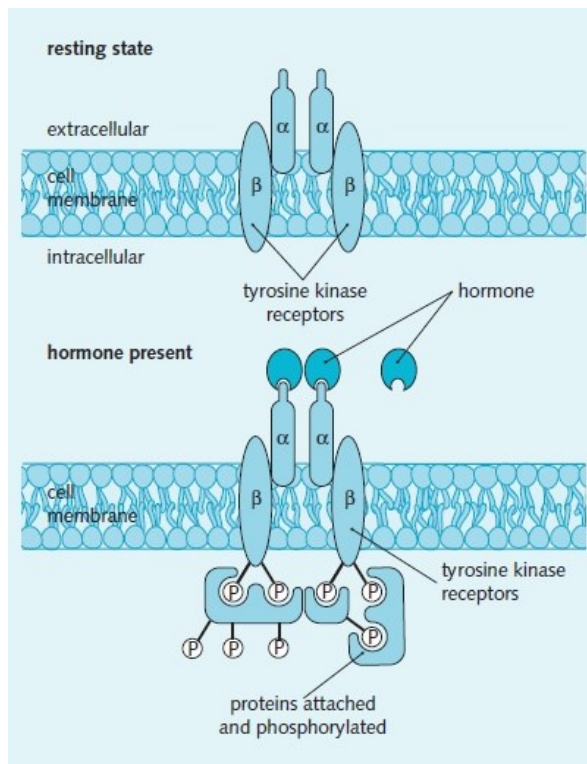


Abbildung 1.10

Wirkungsmechanismus eines Tyrosinkinase-Rezeptors ⁽¹⁰⁾

Intrazelluläre Rezeptoren

Hormone, die die Zellmembran leicht passieren, insbesondere Steroidhormone, verwenden intrazelluläre Rezeptoren. Die Rezeptoren stimulieren die Proteinsynthese direkt, daher werden sie auch Transkriptionsfaktoren genannt. Das Hormon bindet an den Rezeptor im Zytoplasma und verursacht eine Formänderung, die den Rezeptor aktiviert.

Das Hormon und der Rezeptor treten dann in den Zellkern ein, wo sie an spezifische Abschnitte der DNA binden und die Transkription bestimmter Gene stimulieren oder hemmen. Diese Aktion verändert die Proteinsynthese in der Zelle und bewirkt die beabsichtigte Wirkung des Hormons. Dies ist in Abbildung 1.11 dargestellt.

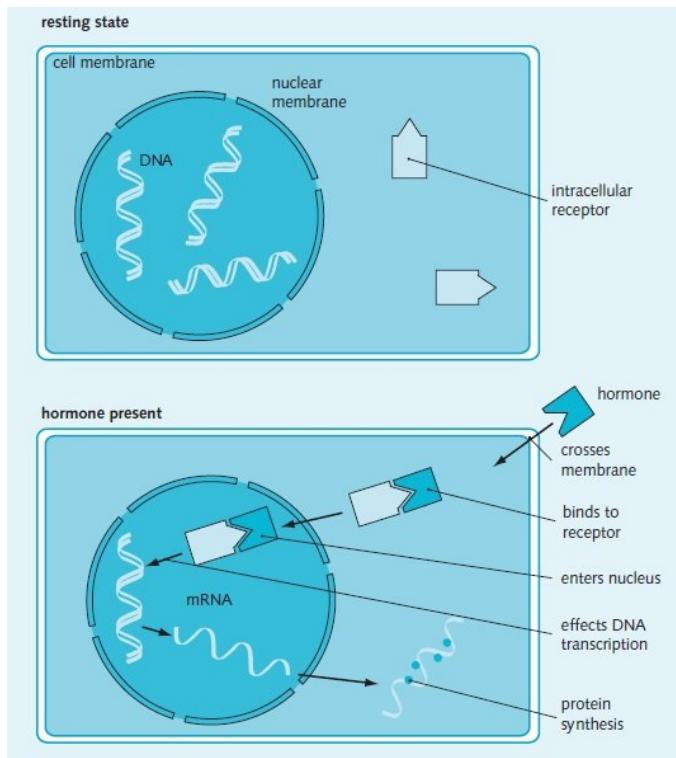


Abbildung 1.11

Wirkungsmechanismus eines intrazellulären Rezeptors ⁽¹¹⁾

6. BEZIEHUNG DER NERVOSEN UND ENDOCRINEN SYSTEME ⁽¹²⁾

Integration

Das Nervensystem und das endokrine System haben eine sehr enge Beziehung, da beide chemische Signale verwenden, um zwischen Zellen zu kommunizieren, und sie können einen gemeinsamen evolutionären Ursprung haben. Die Überlappung zwischen einigen Hormonen und Neurotransmittern unterstützt ebenfalls diese Idee (z.B. wird Somatostatin in beiden Systemen gefunden). Die enge Beziehung ermöglicht den beiden Systemen, Antworten zu koordinieren, um die Homöostase aufrechtzuerhalten.

Neurale Steuerung von Hormonen

Das Nervensystem kann das endokrine System auf zwei Wegen kontrollieren:

- Hypothalamus
- Autonomes Nervensystem (sympathisch und parasympathisch).

Das endokrine System wirkt oft als Langzeitleistung aus dem Gehirn, um die Wirkung kurzfristiger neuraler Reaktionen zu ergänzen. Dies wird durch die drei Reaktionen auf Stress in der Reihenfolge ihrer Wirkung gezeigt:

- Noradrenalin wird von sympathischen Nerven freigesetzt.
- Vorgebildetes Adrenalin wird aus dem Nebennierenmark freigesetzt.
- Cortisol wird von der Nebennierenrinde synthetisiert.

Hormonelle Steuerung von Neuronen

Um diesen Kreislauf zu vervollständigen, beeinflussen die Hormone des endokrinen Systems auch das Nervensystem. Die negative Rückkopplung auf den Hypothalamus wurde bereits beschrieben. Viele Hormone beeinflussen jedoch andere Bereiche des Gehirns, zum Beispiel:

- Schilddrüsenhormonmangel verursacht Depression
- Leptin und Insulin regulieren Hungergefühle.
- Adrenalin erhöht die geistige Aktivität.
- Melatonin reguliert das Gefühl der Müdigkeit.

Vergleich zwischen den nervösen und endokrinen Systemen

Während die beiden Systeme eng zusammenarbeiten, haben sie unterschiedliche Wirkungsweisen. Der Hypothalamus kombiniert diese Handlungen, da es ein endokrines Gewebe ist, das aus Nervenzellen besteht, die neurosekretorische Zellen genannt werden.

Da endokrine Hormone in ihrer Verteilung sehr weit verbreitet sind, sind die Manifestationen endokriner Erkrankungen sehr unterschiedlich. Endokrine Erkrankungen können bei Patienten aller Altersgruppen beobachtet werden, von angeborene Anomalien bei Neugeborenen bis hin zu einer Fülle von endokrinen Problemen bei Erwachsenen und älteren Patienten. Patienten mit Krebs können eine endokrine Dysfunktion als Teil des primären Krebses (d.h. Der Krebs setzt ein Hormon frei) oder als Nebenwirkung der Therapie haben. Endokrine Erkrankungen können auch bei Patienten mit Infektionen, einschließlich HIV, auftreten. Zunehmend werden Assoziationen zwischen endokrinen Erkrankungen und atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen nachgewiesen. Daher ist das endokrine System wichtig zu verstehen, da es eine Schlüsselrolle in vielen anderen Bereichen der Medizin spielt.

Nervensystem

Das Nervensystem verwendet sehr lokalisierte chemische Signale an Synapsen, um Membrandepolarisation zwischen Neuronen zu übertragen. Die Wirkungen des Nervensystems sind sehr schnell, aber von kurzer Dauer und teuer metabolisch (d.h. Die Neurotransmitter und die Depolarisation benötigen viel Energie). Die spezifische Zielzelle wird hauptsächlich durch den Ort der chemischen Freisetzung und nicht durch die Rezeptoren bestimmt.

Das endokrine System

Das endokrine System verwendet sehr generalisierte chemische Signale, obwohl einige endokrine Gewebe depolarisieren können. Diese Signale benötigen weniger Energie als neuronale Signale. Die Signale wandern durch den Körper im Blutkreislauf, und die Zielzelle wird hauptsächlich durch die Anwesenheit und Spezifität von Rezeptoren bestimmt. Die Signale des endokrinen Systems neigen dazu, langsamer zu sein, aber mit einer längeren Dauer.

7. FUNKTIONEN VON HORMONEN ⁽¹³⁾

Es ist nützlich zu veranschaulichen, wie die meisten biologischen Reaktionen die Integration mehrerer verschiedener Hormonwege erfordern. Die physiologischen Funktionen von Hormonen können in drei allgemeine Bereiche unterteilt werden

1. Wachstum und Differenzierung
2. Aufrechterhaltung der Homöostase
3. Reproduktion.

Wachstum

Mehrere Hormone und Ernährungsfaktoren vermitteln das komplexe Phänomen des Wachstums. Kleinwuchs kann durch GH-Mangel, Hypothyreose, Cushing-Syndrom, vorzeitige Pubertät, Mangelernährung, chronische Krankheit oder genetische Anomalien, die die Epiphysenwachstumsplatten betreffen (z. B. FGFR3- und SHOX-Mutationen), verursacht werden. Viele Faktoren (GH, IGF-I, Schilddrüsenhormone) stimulieren das Wachstum, während andere (Sexualsteroiden) zum Verschluss der Epiphyse führen. Das Verständnis dieser hormonellen Wechselwirkungen ist wichtig für die Diagnose und das Management von Wachstumsstörungen. Zum Beispiel kann die Verzögerung der Exposition gegenüber hohen Steroidspiegeln die Wirksamkeit der GH-Behandlung erhöhen.

Aufrechterhaltung der Homöostase

Obwohl praktisch alle Hormone die Homöostase beeinflussen, sind die wichtigsten unter ihnen die folgenden:

1. Schilddrüsenhormon steuert etwa 25% des Grundumsatzes in den meisten Geweben
2. Cortisol übt neben seinen eigenen direkten Wirkungen eine permissive Wirkung für viele Hormone aus
3. PTH reguliert den Kalzium- und Phosphorgehalt
4. Vasopressin reguliert die Serumosmolalität durch Kontrolle der renalen Freiwasserclearance
5. Mineralocorticoide kontrollieren das vaskuläre Volumen und die Konzentration von Serumelektrolyten (Na^+ , K^+)
6. Insulin hält Euglykämie in den gefütterten und nüchternen Zuständen aufrecht

Die Abwehr von Hypoglykämie ist ein eindrucksvolles Beispiel für eine integrierte Hormonwirkung. Als Reaktion auf den Nüchternzustand und die gesunkene Blutglucose wird die Insulinsekretion unterdrückt, was zu einer verringerten Glukoseaufnahme und erhöhter Glykogenolyse, Lipolyse, Proteolyse und Glukoneogenese führt, um Brennstoffquellen zu mobilisieren. Wenn sich eine Hypoglykämie entwickelt (üblicherweise durch verabreichung von Insulin oder Sulfonylharnstoffe), tritt eine koordinierte Gegenregulationsreaktion auf, Glucagon und Epinephrin stimulieren schnell die Glykogenolyse und Glukoneogenese, wohingegen GH und Cortisol über mehrere Stunden wirken, um den Glukosespiegel anzuheben und die Insulinwirkung zu antagonisieren.

Obwohl die freies-Wasser-Clearance hauptsächlich durch Vasopressin gesteuert wird, sind Cortisol und Schilddrüsenhormon ebenfalls wichtig für erleichtern die renalen tubulären Reaktionen auf Vasopressin. PTH und Vitamin D wirken voneinander unabhängig, um den Kalziumstoffwechsel zu kontrollieren. PTH stimuliert die renale Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D, das die Kalziumabsorption im Magen-Darm-Trakt erhöht und die PTH-Wirkung im Knochen erhöht. Erhöhter Kalziumspiegel, zusammen mit Vitamin D, führt dazu, PTH zu unterdrücken und so das Kalziumgleichgewicht aufrechtzuerhalten.

Abhängig von der Schwere eines spezifischen Stresses und ob er akut oder chronisch ist, werden mehrere endokrine und Zytokinwege aktiviert, um eine geeignete

physiologische Antwort zu erhalten. Bei schwer akuten Stress wie Trauma oder Schock wird das sympathische Nervensystem aktiviert und Katecholamine freigesetzt, was zu einer erhöhten Herzleistung und einem vorbereiteten Muskel-Skelett-System führt. Katecholamine erhöhen auch den mittleren Blutdruck und stimulieren die Glukoseproduktion. Mehrere stressinduzierte Signalwege konvergieren auf den Hypothalamus und stimulieren mehrere Hormone, einschließlich Vasopressin und Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH). Diese Hormone erhöhen zusätzlich zu Cytokinen (Tumornekrose-Aktor, Interleukin [IL] 2, IL-6) die ACTH- und GH-Produktion. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde und erhöht das Cortisol, was wiederum den Blutdruck aufrechterhält und die Entzündungsreaktion dämpft. Erhöhtes Vasopressin wirkt, um freies Wasser zu sparen.

Reproduktion

Die Stadien der Reproduktion umfassen

1. Geschlechtsbestimmung während der fetalen Entwicklung
2. sexuelle Reifung während der Pubertät
3. Konzeption, Schwangerschaft, Stillzeit und Kindererziehung
4. Einstellung der Fortpflanzungsfähigkeit in den Wechseljahren

Jedes dieser Stadien beinhaltet ein orchestriertes Zusammenspiel mehrerer Hormone, ein Phänomen, das durch die dynamischen hormonellen Veränderungen, die während jedes 28-tägigen Menstruationszyklus auftreten, gut veranschaulicht wird. In der frühen Follikelphase stimuliert die pulsierende Sekretion von LH und FSH die fortschreitende Reifung des Ovarialfollikels. TH führt zu einer allmählichen Erhöhung des Östrogen- und Progesteronspiegels, was zu einer erhöhten Hypophysensensitivität gegenüber GnRH führt, die in Kombination mit einer beschleunigten GnRH-Sekretion den LH-Anstieg und den Bruch des reifen Follikels auslöst. Inhibin, ein Protein, das von den Granulosazellen produziert wird, verstärkt das Follikelwachstum und führt zum Feedback der Hypophyse, um FSH selektiv zu unterdrücken, ohne LH zu beeinflussen. Wachstumsfaktoren wie EGF und IGF-I modulieren die Follikelreaktion auf Gonadotropine. Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor und Prostaglandine spielen eine Rolle bei der Follikelvaskularisierung und -ruptur.

Während der Schwangerschaft bereitet die erhöhte Produktion von Prolactin in Kombination mit von Plazenta abgeleiteten Steroiden (z. B. Östrogen und

Progesteron) die Brust oder Laktation vor. Östrogene induzieren die Produktion von Progesteronrezeptoren, was eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit auf Progesteron ermöglicht. Zusätzlich zu diesen und anderen Hormonen, die an der Laktation beteiligt sind, vermitteln das Nervensystem und Oxytocin die Säuglingsreaktion und die Milchfreisetzung.

8. PATHOLOGISCHE MECHANISMEN DER ENDOKRINEN KRANKHEIT ⁽¹⁴⁾

Endokrine Erkrankungen lassen sich in drei Haupttypen von Zuständen einteilen:

1. Hormonüberschuss
2. Hormonmangel
3. Hormonresistenz (Tabelle 1.12)

Tabelle 1.12

Ursachen der endokrinen Dysfunktion⁽¹⁵⁾

TYPE OF ENDOCRINE DISORDER	EXAMPLES
Hyperfunction	
Neoplastic	
Benign	Pituitary adenomas, hyperparathyroidism, autonomous thyroid or adrenal nodules, pheochromocytoma
Malignant	Adrenal cancer, medullary thyroid cancer, carcinoid
Ectopic	Ectopic ACTH, SIADH secretion
Multiple endocrine neoplasia (MEN)	MEN 1, MEN 2
Autoimmune	Graves' disease
Iatrogenic	Cushing's syndrome, hypoglycemia
Infectious/inflammatory	Subacute thyroiditis
Activating receptor mutations	LH, TSH, Ca^{2+} , PTH receptors, $G_s\alpha$
Hypofunction	
Autoimmune	Hashimoto's thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, Addison's disease, polyglandular failure
Iatrogenic	Radiation-induced hypopituitarism, hypothyroidism, surgical
Infectious/inflammatory	Adrenal insufficiency, hypothalamic sarcoidosis
Hormone mutations	GH, LH β , FSH β , vasopressin
Enzyme defects	21-Hydroxylase deficiency
Developmental defects	Kallmann syndrome, Turner's syndrome, transcription factors
Nutritional/vitamin deficiency	Vitamin D deficiency, iodine deficiency
Hemorrhage/infarction	Sheehan's syndrome, adrenal insufficiency
Hormone Resistance	
Receptor mutations	
Membrane	GH, vasopressin, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptin, Ca^{2+}
Nuclear	AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR γ
Signaling pathway mutations	Albright's hereditary osteodystrophy
Postreceptor	Type 2 diabetes mellitus, leptin resistance

Ursachen von Hormonüberschuss

Syndrome des Hormonüberschusses können durch neoplastisches Wachstum von endokrinen Zellen, Autoimmunkrankheiten und übermäßige Hormonverabreichung verursacht werden. Gutartige endokrine Tumoren, einschließlich Nebenschilddrüsen-, Hypophysen- und Nebennierenadenome, behalten oft die Fähigkeit, Hormone zu produzieren, was möglicherweise die Tatsache widerspiegelt, dass diese Tumoren relativ gut differenziert sind. Viele endokrine Tumoren weisen subtile Defekte in ihren "Sollwerten" oder in der Rückkopplungsregulation auf. Zum Beispiel ist bei der Cushing-Krankheit die beeinträchtigte Rückkopplungshemmung der adrenocorticotropen Hormon (ACTH) -Sekretion mit einer autonomen Funktion verbunden. Die Tumorzellen sind jedoch nicht vollständig resistent gegenüber Rückkopplung, wie durch ACTH-Unterdrückung durch höhere Dosen von Dexamethason (z. B. Hochdosis-Dexamethason-Test) belegt wird. Ähnliche Soll-Defekte sind auch typisch für Nebenschilddrüsenadenome und autonom funktionierende Schilddrüsenknoten. Die molekularen Grundlagen einiger endokriner Tumoren, wie die Syndrome der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN), (MEN 1, 2A, 2B), haben wichtige Einsichten in die Tumorentstehung geliefert.

MEN 1 ist in erster Linie durch die Trias von Nebenschilddrüsen, Pankreasinseln und Hypophysentumoren gekennzeichnet. MEN 2 prädisponiert zu medullärem Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus. Das MEN1-Gen, das auf Chromosom 11q13 lokalisiert ist, kodiert für ein mutmaßliches Tumor-Suppressor-Gen, Menin. Analog zu dem zuerst beschriebenen Paradigma oder dem Retinoblastom erbt das betroffene Individuum eine mutierte Kopie des MEN1-Gens, und die Tumorgenese erfolgt, nachdem ein somatischer "zweiter Treffer" zum Verlust der Funktion des normalen MEN1-Gens führt (durch Deletion oder Punktmutationen). Normales MEN1-Gen (durch Deletion oder Punktmutationen). Im Gegensatz zur Inaktivierung eines Tumor-Suppressor-Gens, wie es bei MEN 1 und den meisten anderen erbten Krebsyndromen auftritt, wird MEN 2 durch aktivierende Mutationen in einem einzelnen Allel verursacht. In diesem Fall führen aktivierende Mutationen des RET-Protoonkogens, das für eine Rezeptortyrosinkinase kodiert, in der Kindheit zu einer Schilddrüsen-C-Zellhyperplasie oder zur Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Aufklärung dieses pathogenen Mechanismus ermöglichte ein frühes genetisches Screening für RET-Mutationen bei Risikopersonen für MEN 2, was die Identifizierung derjenigen ermöglicht, die von einer prophylaktischen

Thyreoidektomie und einem biochemischen Screening für Phäochromozytom und Hyperparathyreoidismus profitieren könnten.

Mutationen, die die Hormonrezeptorsignalisierung aktivieren, wurden in mehreren GPCRs identifiziert. Zum Beispiel verursachen aktivierende Mutationen des luteinisierenden Hormons (LH) -Rezeptor eine dominant übertragene Form der männlichen limitierten vorzeitigen Pubertät, was eine vorzeitige Stimulierung der Testosteronsynthese in Leydig-Zellen widerspiegelt. Aktivierende Mutationen in diesen GPCRs liegen vorwiegend in den Transmembran-Domänen und induzieren eine Rezeptor-Kopplung an Gs & agr; selbst in Abwesenheit von Hormon. Folglich wird die Adenylatcyclase aktiviert, und die Spiegel an cyclischem Adenosinmonophosphat (AMP) erhöhen sich in einer Weise, die die Hormonwirkung nachahmt. Ein ähnliches Phänomen resultiert aus aktivierenden Mutationen in Gs & agr; . Wenn diese Mutationen früh in der Entwicklung auftreten, verursachen sie McCune-Albright-Syndrom. Wenn sie nur in Somatotropen vorkommen, verursachen die aktivierenden Gs α -Mutationen GH-sekretierende Tumore und Akromegalie.

Bei der Autoimmunerkrankung Graves ahmen Antikörper-Interaktionen mit dem Schilddrüse-stimulierenden Hormon (SH) -Rezeptor die SH-Wirkung nach, was zu einer Hormonüberproduktion führt. Analog zu den Effekten von aktivierenden Mutationen des SH-Rezeptors induzieren diese stimulierenden Autoantikörper Konformationsänderungen, die den Rezeptor aus einem eingeschränkten Zustand freisetzen, wodurch eine Rezeptorkopplung an G-Proteine ausgelöst wird.

Ursachen von Hormonmangel

Die meisten Beispiele für Hormonmangelzustände können auf eine durch Autoimmunität, Operation, Infektion, Entzündung, Infarkt, Blutung oder Tumorerkrankung verursachte Drüsenzerstörung zurückgeführt werden (Tabelle 1.12). Autoimmunschäden an der Schilddrüse (Hashimoto-Thyreoiditis) und Pankreas-Inselchen- β -Zellen (Typ-1-Diabetes mellitus) sind eine häufige Ursache für endokrine Erkrankungen.

Mutationen in einer Anzahl von Hormonen, Hormonrezeptoren, Transkriptionsfaktoren, Enzymen und Kanälen können ebenfalls zu Hormonmängeln führen.

Hormonresistenz

Die meisten schweren Hormonresistenzsyndrome sind auf vererbte Defekte in Membranrezeptoren, Kernrezeptoren oder den Signalwegen, die Rezeptor-Signale transduzieren, zurückzuführen. Diese Störungen sind durch eine gestörte Hormonwirkung trotz erhöhter Hormonspiegel gekennzeichnet. Bei vollständiger Androgenresistenz beispielsweise führen Mutationen im Androgenrezeptor bei genetisch (XY) männlichen Tieren zu einem weiblichen phänotypischen Erscheinungsbild, obwohl LH- und Testosteronspiegel erhöht sind. Zusätzlich zu diesen relativ seltenen genetischen Störungen umfassen häufiger erworbene Formen der funktionellen Hormonresistenz eine Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes mellitus, Leptinresistenz bei Fettleibigkeit und GH-Resistenz in katabolen Zuständen. Die Pathogenese der funktionellen Resistenz beinhaltet eine Rezeptor-Herabregulierung und Post-Rezeptor-Desensibilisierung von Signalwegen; funktionelle Resistenzformen sind in der Regel reversibel.

9. KLINISCHE BEWERTUNG VON ENDÖKRINISCHEN STÖRUNGEN ⁽¹⁶⁾

Da die meisten Drüsen relativ unzugänglich sind, konzentriert sich die körperliche Untersuchung in der Regel auf die Manifestation des Hormonüberschusses oder -mangels sowie die direkte Untersuchung der tastbaren Drüsen, wie der Schilddrüse und der Gonaden. Aus diesen Gründen ist es wichtig, Patienten im Zusammenhang mit ihren Symptomen, der Überprüfung von Systemen, der Familien- und Sozialgeschichte und der Exposition gegenüber Medikamenten, die das endokrine System beeinflussen können, zu bewerten. Zur Erkennung subtiler Symptome und Anzeichen, die auf eine zugrunde liegende endokrine Erkrankung hinweisen, sind ausgeprägte klinische Fähigkeiten erforderlich. Zum Beispiel kann ein Patient mit Cushing-Syndrom spezifische Befunde, wie zentral bei Umverteilung, Striae und proximale Muskelschwäche, zusätzlich zu Merkmalen zeigen, die üblicherweise in der Allgemeinbevölkerung beobachtet werden, wie Fettleibigkeit, Völlegefühl, Bluthochdruck und Glukoseintoleranz. In ähnlicher Weise kann das schleichende Einsetzen einer Hypothyreose mit mentaler Verlangsamung, Müdigkeit, trockener Haut und anderen Merkmalen schwierig von ähnlichen, unspezifischen Befunden in der Allgemeinbevölkerung unterschieden zu werden.

Eine klinische Beurteilung, die auf dem Wissen über die Krankheitsprävalenz und die Pathophysiologie beruht, ist erforderlich, um zu entscheiden, wann eine umfassendere Bewertung dieser Störungen eingeleitet werden soll. Laboruntersuchungen spielen eine essentielle Rolle in der Endokrinologie, indem sie eine quantitative Beurteilung von Hormonspiegeln und -dynamik ermöglichen. Radiologische Bildgebungstests wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Schilddrüsen-Scan und Ultraschall werden ebenfalls verwendet für die Diagnose von endokrinen Störungen. Diese Tests werden jedoch im Allgemeinen nur angewendet, nachdem eine hormonelle Anomalie durch biochemische Tests festgestellt wurde.

10. HORMONMESSUNGEN UND ENDOKRINE TESTEN ⁽¹⁷⁾

Immunoassays sind der wichtigste diagnostische Test in der Endokrinologie, da sie eine empfindliche, spezifische und quantitative Bestimmung von Steady-State- und dynamischen Veränderungen der Hormonkonzentrationen ermöglichen. Immunoassays verwenden Antikörper zum Nachweis spezifischer Hormone. Für viele Peptidhormone sind diese Messungen nun so konfiguriert, dass sie zwei verschiedene Antikörper verwenden, um die Bindungsaffinität und -spezifität zu erhöhen.

Es gibt viele Variationen dieser Assays; Ein übliches Format beinhaltet die Verwendung eines Antikörpers zum Einfangen des Antigens (Hormons) auf einer immobilisierten Oberfläche und eines zweiten Antikörpers, der an ein chemilumineszierendes (Immunochemilumineszenz-Test [ICMA]) oder radioaktives (immunoradiometrisches Test- [IRMA]) Signal gekoppelt ist, um das Antigen nachzuweisen.

Diese Assays sind empfindlich genug, um Plasmahormonkonzentrationen im pikomolaren bis nanomolaren Bereich zu detektieren, und sie können strukturell verwandte Proteine, wie PTH von PTH-verwandtem Peptid (PTHrP), leicht unterscheiden. Eine Vielzahl anderer Techniken wird verwendet, um spezifische Hormone zu messen, einschließlich Massenspektroskopie, verschiedene Formen der Chromatographie und enzymatische Methoden; Bioassays werden jetzt selten verwendet. Die meisten Hormonmessungen basieren auf Plasma- oder Serumproben. Die Bestimmung des Harnhormons bleibt jedoch nützlich für die Bewertung einiger Bedingungen.

Harnsammlungen über 24 Stunden liefern eine integrierte Bewertung der Produktion eines Hormons oder Metaboliten, von denen viele während des Tages variieren. Es ist

wichtig, vollständige Sammlungen von 24-Stunden-Urinproben sicherzustellen; gleichzeitige Messung von Kreatinin bietet eine interne Kontrolle für die Angemessenheit der Sammlung und kann verwendet werden, um einige Hormonmessungen zu normalisieren. Eine 24-h-Urin-freie Cortisolmessung spiegelt weitgehend die Menge an ungebundenem Cortisol wider und liefert somit einen vernünftigen Index für biologisch verfügbares Hormon. Andere häufig verwendete Urinbestimmungen umfassen 17-Hydroxycorticosteroide, 17-Ketosteroide, Vanillinmandelsäure, Metanephrin, Catecholamine, 5-Hydroxyindolessigsäure und Kalzium.

Der Wert quantitativer Hormonmessungen liegt in ihrer korrekten Interpretation im klinischen Kontext. Der normale Bereich für die meisten Hormone ist relativ breit und variiert oft um den Faktor zwei bis zehn. Die normalen Bereiche für viele Hormone sind geschlechts- und altersspezifisch. Daher ist die Verwendung der korrekten normativen Datenbank ein wesentlicher Bestandteil der Interpretation von Hormontests. Die pulsierende Natur der Hormone und Faktoren, die ihre Sekretion beeinflussen können, wie Schlaf, Mahlzeiten und Medikamente, müssen ebenfalls berücksichtigt werden.

Cortisolwerte erhöhen sich um Fünffache zwischen Mitternacht und Morgengrauen; reproduktive Hormonspiegel variieren dramatisch während des weiblichen Menstruationszyklus. Für viele endokrine Systeme können viele Informationen aus Basalhormon-Tests gewonnen werden, insbesondere wenn verschiedene Komponenten einer endokrinen Achse gleichzeitig bewertet werden. Zum Beispiel deuten niedriges Testosteron und erhöhte LH-Spiegel auf ein primäres Gonadenproblem hin, wohingegen eine hypothalamisch-hypophysäre Störung wahrscheinlich ist, wenn sowohl LH als auch Testosteron niedrig sind. Da TSH ein empfindlicher Indikator für die Schilddrüsenfunktion ist, wird es generell als Erstlinientest für Schilddrüsenerkrankung empfohlen.

Ein erhöhter TSH-Spiegel ist fast immer das Ergebnis einer primären Hypothyreose, während ein niedriger TSH- Spiegel meistens durch eine Thyreotoxikose verursacht wird. Dieses Vorhersagen kann durch Bestimmung des freien Thyroxinspiegels bestätigt werden. In den weniger häufigen Umständen, wenn freies Thyroxin und TSH beide niedrig sind, ist es wichtig, sekundären Hypopituitarismus zu berücksichtigen, der durch Hypothalamus-Hypophysen-Krankheit verursacht wird.

Erhöhte Kalzium- und PTH-Werte deuten auf einen Hyperparathyreoidismus hin, während PTH bei einer Hyperkalzämie unterdrückt wird, die durch Malignität oder granulomatöse Erkrankungen verursacht wird. Ein supprimiertes ACTH im Rahmen

von Hyperkortisolämie oder erhöhtem Cortisol im Urin ist bei hyperfunktionellen Nebennierenadenomen zu beobachten. Es ist jedoch nicht ungewöhnlich, dass sich die mit pathologischen endokrinen Zuständen assoziierten Grundlinien-Hormonspiegel mit dem normalen Bereich überschneiden. In diesem Fall ist ein dynamisches Testen nützlich, um die zwei Gruppen weiter zu trennen.

Es gibt eine Vielzahl von dynamischen endokrinen Tests, die jedoch alle auf Prinzipien der Feedback-Regulierung basieren, und die meisten Antworten können auf Grundlage von Prinzipien rationalisiert werden, die die Regulierung der endokrinen Achsen regeln. Suppressionstests werden bei Verdacht auf endokrine Überfunktion eingesetzt. Ein Beispiel ist der Dexamethason-Suppressionstest zur Beurteilung des Cushing-Syndroms. Stimulationstests werden im Allgemeinen verwendet, um die endokrine Hypofunktion zu beurteilen. Der ACTH-Stimulationstest zum Beispiel wird verwendet, um die Nebennierenreaktion bei Patienten mit Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz zu beurteilen. Andere Stimulationstests verwenden hypothalamisch freisetzende Faktoren wie Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH), um die Hypophysenhormonreserve zu bestimmen.

Insulininduzierte Hypoglykämie ruft auch hypophysäre ACTH- und GH-Reaktionen hervor. Stimulationstests, die auf der Reduktion oder Inhibierung von endogenen Hormonen basieren, werden nun selten verwendet. Beispiele umfassen Metyrapon-Hemmung der Cortisol-Synthese und Clomiphen-Hemmung der Östrogen-Rückkopplung.

KAPITEL I: WACHSTUMSSTÖRUNGEN ⁽¹⁸⁾

Störungen des Wachstums und der Entwicklung sind die häufigsten Probleme, die von einem pädiatrischen Endokrinologen untersucht werden. Während die meisten Fälle normale Entwicklungsvarianten darstellen, ist es wichtig, abnormale Wachstumsmuster zu identifizieren, da Abweichungen von der Norm die erste oder einzige Manifestation einer endokrinen Störung sein können. Die Höhengeschwindigkeit ist der kritischste Parameter bei der Beurteilung des Wachstums eines Kindes. Eine anhaltende Zunahme oder Abnahme der Körperprozentzahl zwischen dem Alter von 2 Jahren und dem Beginn der Pubertät erfordert immer eine Bewertung. In ähnlicher Weise können wesentliche Abweichungen von der Zielhöhe Anzeichen für zugrundeliegende endokrine oder skelettale Störungen sein. Es ist schwieriger, normales von abnormem Wachstum in den ersten 2 Lebensjahren zu unterscheiden, da Säuglinge während dieser Periode Nachhol- oder Aufholwachstum haben können. In ähnlicher Weise macht das variable Timing des Beginns der Pubertät die frühe Adoleszenz zu einer weiteren Periode, während der die Beurteilung von Wachstumsanomalien eine sorgfältige Abwägung erfordern kann.

1. Zielhöhe und Skelettreifung ⁽¹⁸⁾

Das Wachstums- und Höhenpotential eines Kindes wird hauptsächlich durch genetische Faktoren bestimmt. Die Zielgröße (Mitte der Eltern) eines Kindes errechnet sich aus der mittleren Elterngröße plus 6.5 cm für Jungen oder minus 6.5 cm für Mädchen. Diese Berechnung hilft, das genetische Wachstumspotenzial eines Kindes zu identifizieren. Die meisten Kinder erreichen innerhalb von 8 cm um die mittlere Höhe der Elterngröße. Ein weiterer Parameter, der das Wachstumspotenzial bestimmt, ist die Skelettreifung oder das Knochenalter. Über die neonatale Periode hinaus wird das Knochenalter durch Vergleichen eines Röntgenbildes der linken Hand und des Handgelenks des Kindes mit den Standards von Greulich und Pyle bewertet. Verzögertes oder fortgeschrittenes Knochenalter ist keine Diagnose für eine bestimmte Krankheit, aber das Ausmaß der Skelettreifung ermöglicht die Bestimmung des verbleibenden Wachstumspotentials als Prozentsatz der Gesamthöhe und ermöglicht die Vorhersage der endgültigen Höhe.

Tabelle 2.1 Normale Wachstumsraten bei Kindern ^(18a)	
Alter	Wachstumsrate (pro Jahr) cm
Geburt bis 1 Jahr alt	18 bis 25
1 bis 2 Jahre alt	10 bis 13
2 Jahre alt bis zur Pubertät	5 bis 6
Pubertärer Wachstumsschub: Mädchen	6 bis 11
Pubertärer Wachstumsschub: Jungen	7 bis 13

2. Kleinwuchs ⁽¹⁹⁾

Es ist wichtig, normale Wachstumsvarianten (familiäre Kleinwüchsigkeit und konstitutionelle Wachstumsverzögerung) von pathologischen Zuständen zu unterscheiden. Pathologische Kleinwüchsigkeit ist wahrscheinlicher bei Kindern, deren Wachstumsgeschwindigkeit abnormal ist (Kreuzung von größeren Perzentilen auf der Wachstumskurve) oder die signifikant kürzer für ihre Familie sind. Kinder mit chronischer Krankheit oder Mangelernährung können ein schlechtes lineares Wachstum aufweisen, was jedoch typischerweise mit einer unzureichenden Gewichtszunahme verbunden ist. Im Gegensatz dazu sind endokrine Ursachen von Kleinwuchs normalerweise mit normaler oder übermäßiger Gewichtszunahme verbunden.

Eine prospektive Studie^(18b) an 717 Kindern, die vorgeburtlich Kokain ausgesetzt waren, ergab keinen signifikanten Anstieg der Geburtsfehlerrate, zeigte jedoch ein erhöhtes Risiko für Wachstumsverzögerungen und vorübergehende postpartale neurologische Symptome wie Zittern und Erregbarkeit beim Neugeborenen.

a. Wachstumshormonmangel

Das menschliche Wachstumshormon (GH) wird von der Hypophysenvorderlappen produziert. Die Sekretion wird durch Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) stimuliert und durch Somatostatin inhibiert. GH wird in einem pulsierenden Muster als Reaktion auf Schlaf, Bewegung und Hypoglykämie sezerniert und hat direkte wachstumsfördernde und metabolische Effekte (Abbildung 2.2). GH fördert das Wachstum auch indirekt durch Stimulation der Produktion von insulinähnlichen Wachstumsfaktoren, hauptsächlich IGF-1.

Wachstumshormonmangel (GHD) ist gekennzeichnet durch verminderte Wachstumsgeschwindigkeit und verzögerte Skelettreifung in Abwesenheit anderer Erklärungen. Labortests zeigen subnormale GH-Sekretion oder -aktion an. GHD kann isoliert oder koexistiert mit anderen Hypophysenhormonmangel sein und kann angeboren (septo-optische Dysplasie oder ektope Hypophysenhinterlappen), genetisch (GH- oder GHRH-Genmutation) oder erworben sein (Kraniopharyngeom, Germinom, Histiozytose oder kraniale Bestrahlung). Idiopathische GHD ist der häufigste Mangelzustand mit einer Inzidenz von etwa 1: 4000 Kindern. Patienten wurden auch mit einem GH-Resistenzsyndrom beschrieben, das durch Mutationen im GH-Rezeptor oder anderen Komponenten des GH-Signalwegs verursacht wird. Die Präsentation der GH-Resistenz ist ähnlich der von GHD, aber Kleinwuchs ist oft schwer, mit wenig oder gar keine Reaktion auf GH-Therapie. Einige Mutationen, wie Laron-Zwergwuchs, werden von Gesichts- und Skelettdysmorphologie begleitet.

Säuglinge mit GHD haben ein normales Geburtsgewicht mit nur leicht verringerter Länge, was darauf hindeutet, dass GH einen geringen Beitrag zum intrauterinen Wachstum leistet. GH-defiziente Kinder können eine Hypoglykämie aufweisen, insbesondere wenn sie mit anderen Hypophysenstörungen, wie z. B. einer zentralen Nebenniereninsuffizienz, assoziiert sind. Micropenis kann ein Merkmal von männlichen Neugeborenen mit Gonadotropin und GH-Mangel sein. Isolierte GHD und Hypophyseninsuffizienz können bis spät in der Kindheit unerkannt bleiben, da die Wachstumsverzögerung bis zur späteren Kindheit verzögert sein kann. Unabhängig vom Beginn ist die primäre Manifestation einer idiopathischen oder erworbenen GHD eine subnormale Wachstumsgeschwindigkeit. Da GH die Lipolyse fördert, haben viele GH-defiziente Kinder eine übermäßige trunkale Adipositas.

Labortests zur Beurteilung des GH-Status können schwierig sein zu interpretieren. Kinder mit normaler Kleinwuchs haben eine breite Palette von GH-Sekretionsmuster und es gibt erhebliche Überschneidungen zwischen normalen und GH-defizienten Kindern. Stichproben für die Messung von Serum-GH sind in der Diagnose von GHD nicht von Bedeutung, da die GH-Sekretion pulsierend ist. Serumkonzentrationen von IGF-1 geben angemessene Schätzungen der GH-Sekretion und -wirkung bei ausreichend ernährten Kindern (Abbildung 2.2) und werden oft als erster Schritt bei der Bewertung von GHD verwendet. IGF-bindendes Protein 3 (IGFBP-3) ist ein viel weniger empfindlicher Marker für GH-Mangel, kann aber bei untergewichtigen Kindern oder Kindern unter 4 Jahren nützlich sein, da es weniger von Alter oder Ernährungszustand beeinflusst wird. Provokative Studien, die solche Mittel wie Insulin,

Arginin, Levodopa, Clonidin oder Glucagon verwenden, werden traditionell durchgeführt, um die GH-Sekretion zu klären, sind jedoch nicht physiologisch und oft schlecht reproduzierbar, was letztlich ihren Wert bei der Klärung der GH-Sekretion begrenzt. Wenn die Ergebnisse der GH-Tests nicht eindeutig sind und der klinische Verdacht sehr hoch ist, kann ein Test der GH-Behandlung helfen festzustellen, ob ein ungewöhnlich kurzes Kind von GH profitiert. Gegenwärtig ist das empfohlene Behandlungsschema für GHD subkutanes rekombinantes GH, subkutan 7 Tage pro Woche mit einer wöchentlichen Gesamtdosis von 0,15-0,3 mg / kg gegeben.

GH-Therapie ist von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Kinder mit GHD und Wachstumsbeschränkung im Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz, für Mädchen mit Turner-Syndrom, Kinder mit Prader-Willi und Noonan-Syndrom, und Kinder, die für das Gestationsalter klein geboren werden (SGA), die bis zum Alter von 4 Jahren kein Nachholwachstum nachwiesen. Die Dosisbereiche für diese Nicht-GHD-Indikationen unterscheiden sich im Allgemeinen von denen für GHD (niedrigere Dosen mit Prader-Willi-Syndrom, höhere Dosen mit Turner-Syndrom und SGA). GH-Therapie wurde auch für Kinder mit idiopathischer Kleinwuchs, deren aktuelle Höhe ist mehr als 2,25 Standardabweichungen unter dem normalen Bereich für das Alter zugelassen. Die endgültige Höhe kann in dieser Population 5-7 cm höher sein.

Diese letzte Indikation ist umstritten und die Rolle von GH bei idiopathischem Kleinwuchs ist noch unklar, insbesondere aufgrund der Kosten, langen Behandlungsdauer und unklaren psychologischen Konsequenzen. Nebenwirkungen von rekombinantem GH sind selten, umfassen aber benigne intrakranielle Hypertonie und gerutschte Kapitalfemurepiphyse. Mit früherer Diagnose und Behandlung erreichen Kinder mit GHD normale oder fast normale Erwachsenengröße. Rekombinante IGF-1-Injektionen können verwendet werden, um Kinder mit GH-Resistenz oder IGF-1-Mangel zu behandeln, aber Verbesserungen im Wachstum sind nicht so wesentlich wie bei einer GH-Therapie für GH-Mangel.

Kinder mit Down-Syndrom sollten nur dann auf GHD untersucht werden, wenn ihr lineares Wachstum im Vergleich zum Down-Syndrom-Wachstumsdiagramm abnormal ist.

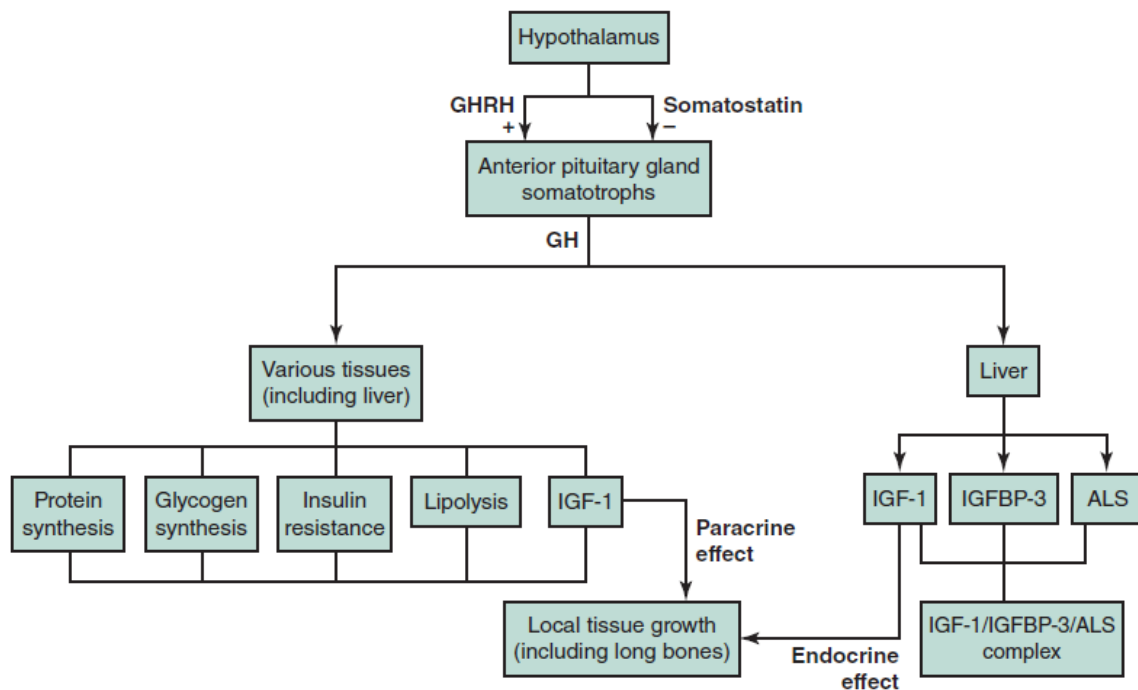


Abbildung 2.2 ⁽²⁰⁾ Das GHRH / GH / IGF-1-System. Die Auswirkungen von GH auf das Wachstum sind teilweise auf seine direkten anabolen Effekte in Muskeln, Leber und Knochen zurückzuführen. Zusätzlich stimuliert GH viele Gewebe, um IGF-1 lokal zu produzieren, was das Wachstum des Gewebes selbst stimuliert (parakriner Effekt von IGF-1). Die Wirkung von GH auf die Leber führt zur Sekretion von IGF-1 (zirkulierendes IGF-1), das das Wachstum in anderen Geweben stimuliert (endokrine Wirkung von IGF-1). Die Wirkung von Wachstumshormon auf die Leber verstärkt auch die Sekretion von IGF-bindendem Protein 3 (IGFBP-3) und säurelabiler Untereinheit (ALS), die einen Komplex mit hohem Molekulargewicht mit IGF-1 bilden. Die Funktion dieses Komplexes besteht darin, IGF-1 zu seinen Zielgeweben zu transportieren, aber der Komplex dient auch als Reservoir und möglicher Inhibitor der IGF-1-Wirkung. Bei verschiedenen chronischen Erkrankungen sind die direkten metabolischen Effekte von GH inhibiert; die Sekretion von IGF-1 als Antwort auf GH wird abgestumpft, und in einigen Fällen wird die IGFBP-3-Synthese verstärkt, was zu einer deutlichen Hemmung des Wachstums des Kindes führt. IGF-1, insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1; GH, Wachstumshormon; GHRH, Wachstumshormon-Releasing-Hormon.

b. Klein für Gestationsalter / intrauterine Wachstumsrestriktion

GH-Therapie für SGA / IUGR-Kinder mit Wachstumsverzögerung ist von der FDA zugelassen und scheint die Wachstumsgeschwindigkeit und die endgültige Körpergröße des Erwachsenen zu erhöhen.

c. Psychosozialer Kurzwuchs (Psychosozialer Zwergwuchs)

Psychosoziale Kleinwüchsigkeit bezieht sich auf eine mit emotionaler Deprivation verbundene Wachstumsverzögerung. Unterernährung trägt wahrscheinlich bei einigen dieser Kinder zur Wachstumsverzögerung bei. Andere Symptome sind ungewöhnliche Ess- und Trinkgewohnheiten, Darm- und Blaseninkontinenz, sozialer Rückzug und verspätete Sprache. Die GH-Sekretion bei Kindern mit psychosozialem Kleinwuchs ist vermindert, aber eine GH-Therapie ist normalerweise nicht vorteilhaft. Eine Veränderung der psychologischen Umgebung zu Hause führt normalerweise zu einem verbesserten Wachstum und einer Verbesserung der GH-Sekretion, der Persönlichkeit und des Essverhaltens.

Klinische Bewertung

Die Laboruntersuchung sollte sich an der Anamnese und der körperlichen Untersuchung orientieren. Daten, die in Geschichte und Physis enthalten sind, umfassen die Geschichte von chronischen Krankheiten und Medikamenten, Geburtsgewicht und -höhe, Muster des Wachstums seit der Geburt, familiäres Wachstumsmuster, Pubertät, dysmorphe Merkmale, Körpersegmentanteil und psychische Gesundheit. Bei einem Kind mit geringer Gewichtszunahme als primäre Störung ist eine Ernährungsbeurteilung indiziert. Die folgenden Labortests können anhand von Anamnese und klinischem Urteil nützlich sein:

1. Röntgenbild der linken Hand und des Handgelenks für das Knochenalter
2. Blutbild (zum Nachweis von chronischer Anämie oder Leukozytenmarkern einer Infektion)
3. Erythrozytensedimentationsrate (oft erhöht bei Kollagen-Gefäßerkrankungen, Krebs, chronischer Infektion und entzündlicher Darmerkrankung)
4. Urinanalyse, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serum-Kreatinin (okkulte Nierenerkrankung)
5. Serum-Elektrolyte, Kalzium und Phosphor (renale tubuläre Erkrankung und metabolische Knochenerkrankung)
6. Stuhluntersuchung auf Fett oder Messung der Serum-Gewebstransglutaminase (Malabsorption oder Zöliakie)
7. Karyotyp (Mädchen) und / oder Noonan-Tests
8. Schilddrüsenfunktionstests: Thyroxin (T4) und Schilddrüsen-stimulierendes Hormon (TSH)

9. IGF-1 (IGFBP-3 ist eine Alternative für Kinder <4 oder in unterernährten Personen)

Pharmakologische Therapie

Somatropin ⁽²¹⁾

(Rekombinantes menschliches Wachstumshormon)

Somatropin wird für Kinder mit Wachstumsstörungen empfohlen, die:

- Wachstumshormonmangel haben
- Turner-Syndrom haben
- Prader-Willi-Syndrom haben
- chronische Niereninsuffizienz haben
- für das Gestationsalter mit nachfolgendem Wachstumsversagen im Alter von 4 Jahren oder später geboren werden
- Mangel an Homöobox-haltigem Gen (SHOX) aufweisen

Indikation	Verabreichungsroute	Dosis (Kind)
Gonadendysgenese (Turner syndrome)	Subkutane Injektion	1.4 mg/m ² täglich, alternativ 45–50 mikrograms/kg täglich
Mangel an Wachstumshormon	Subkutane Injektion oder intramuskuläre Injektion	23–39 mikrograms/kg täglich, alternativ 0.7–1 mg/m ² täglich
Wachstumsstörung bei Kindern, die für ein Gestationsalter klein geboren werden, deren Wachstum sich 4 Jahre oder später nicht aufgeholt hat (Noonan syndrome)	Subkutane Injektion	4–17 jahre: 35 mikrograms/kg täglich, alternativ 1 mg/m ² täglich
Prader-Willi syndrome, bei Kindern mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von mehr als 1 cm / Jahr in	Subkutane Injektion	1 mg/m ² täglich, alternativ 35 mikrograms/kg täglich; max. 2.7 mg am Tag

Kombination mit einer energiearmen Diät		
Chronische Niereninsuffizienz (Nierenfunktion sank auf weniger als 50%)	Subkutane Injektion	45–50 Mikrogramm/kg täglich, alternativ 1.4 mg/m ² täglich, höhere Dosen können erforderlich sein, wenn nötig nach 6 Monaten anpassen
SHOX Mangel	Subkutane Injektion	45–50 Mikrogramm/kg täglich

Dosisäquivalenz und -konversion

► Dosis früher ausgedrückt in Einheiten; Somatropin 1 mg = 3 Einheiten.

Mecasermin ⁽²²⁾

(Rekombinanter humaninsulinähnlicher Wachstumsfaktor-I; rhIGF-I)

Indikationen und Dosis

Behandlung von Wachstumsversagen bei Kindern mit schwerem primärem insulinähnlichem Wachstumsfaktor-I-Mangel

Durch subkutane Injektion

Kind 2-17 Jahre: Anfangs 1 Woche lang 40 Mikrogramm / Kg zweimal täglich, erhöht, wenn toleriert, in Schritten von 40 Mikrogramm / Kg (max. Pro Dosis 120 Mikrogramm / Kg zweimal täglich), abbrechen, wenn innerhalb von 1 Jahr keine Reaktion auftritt, Dosis reduzieren, wenn Hypoglykämie trotz ausreichender Nahrungsaufnahme auftritt; Injektion zurückhalten, wenn der Patient nicht essen kann.

3. Hochwuchs (Große Statur) ⁽²³⁾

Obwohl Wachstumsstörungen in der Regel mit Kleinwuchs einhergehen, können potenziell schwerwiegende pathologische Zustände auch mit Hochwuchs und übermäßigem Wachstum assoziiert sein (Tabelle 2.3). Übermäßige GH-Sekretion ist selten und im Allgemeinen mit einem funktionierenden Hypophysenadenom assoziiert. GH-Überschuss führt zu Gigantismus, wenn die Epiphysen offen sind, und zu Akromegalie, wenn die Epiphysen geschlossen sind. Die Diagnose wird bestätigt,

indem erhöhte zufällige GH- und IGF-1-Spiegel und ein Versagen der GH-Unterdrückung während eines oralen Glukosetoleranztests gefunden werden. Die vorzeitige Pubertät kann auch Hochwuchs für das Alter oder schnelles Wachstum verursachen, würde aber mit frühen Zeichen der Pubertät und einem fortgeschrittenen Knochenalter assoziiert sein. Übergewichtige Jugendliche sind auch oft groß für das Alter, erreichen aber keine höhere Endgröße.

Da die Obergrenze der akzeptablen Körpergröße bei beiden Geschlechtern ansteigt, sind Bedenken über übermäßiges Wachstum bei Mädchen weniger häufig als in der Vergangenheit. Wenn solche Bedenken auftreten, erlauben die Familiengeschichte, die Wachstumskurve, das Pubertätsstadium und die Beurteilung der Skelettreifung eine Schätzung der endgültigen Körpergröße. Beruhigung, Beratung und Bildung können familiäre und persönliche Sorgen mindern. In seltenen Fällen, wenn die vorhergesagte Höhe überhöht ist und als psychologisch inakzeptabel empfunden wird, kann eine kurze Östrogentherapie verwendet werden, um die Knochenreifung zu beschleunigen und die Wachstumsperiode zu verkürzen.

Tabelle 2.3. Ursachen für Hochwuchs ⁽²³⁾

A. Konstitutionell (familiär)
B. Endokrine Ursachen 1) Wachstumshormon-Überschuss (Hypophysen-Gigantismus) 2) Vorzeitige Pubertät 3) Hypogonadismus
C. Nicht endokrine Ursachen 1) Klinefelter-Syndrom 2) XYY Männer 3) Marfan-Syndrom 4) Zerebraler Gigantismus (Sotos-Syndrom) 5) Homocystinurie

Pharmakologische Therapie ⁽²⁴⁾

Die Ziele der medizinischen Therapie für den GH-Überschuss sind wie folgt:

- Entfernen oder Schrumpfen der Hypophysenmasse
- Wiederherstellen von GH-Sekretionsmustern auf normal

- Wiederherstellung der Gesamtspiegel von IGF-I und IGF-bindendem Protein 3 (IGFBP-3) im Serum auf Normalwerte
- Bewahren der normalen Hypophysensekretion von anderen Hormonen
- Verhinderung vom Wiederauftreten der Krankheit

Somatostatin und Dopamin-Analoga und GH-Rezeptor-Antagonisten sind die Hauptstützen der medizinischen Behandlung von GH-Überschuss und werden im Allgemeinen verwendet, wenn eine primäre Operation keine vollständige Remission induzieren kann.

1. Somatostatin Analoga ⁽²⁴⁾

In 2 japanischen Studien von Shimatsu et al. Wurde festgestellt, dass das Lanreotid-Somatulin-Depot mit Langzeitfreisetzung (oder Lanreotid-Autogel) erhöhte GH- und IGF-I-Spiegel innerhalb der ersten Behandlungswochen kontrolliert, sowie über einen längeren Zeitraum von Verabreichung. In einer Open-Label-Parallelgruppen-Dosis-Wirkungs-Studie, die 29 Patienten mit Akromegalie und 3 mit Hypophysen-Gigantismus umfasste, wurden 5 Injektionen von Lanreotid-Autogel über einen Zeitraum von 24 Wochen in Dosierungen von 60, 90 oder 120 mg verabreicht.

In Woche 4 wurden Serum-GH-Spiegel von unter 2,5 ng / ml und normalisierte IGF-I-Spiegel bei 41% bzw. 31% der Patienten gefunden. In Woche 24 stellten die Forscher fest, dass Serum-GH-Werte von unter 2,5 ng / ml und normalisierte IGF-I-Spiegel bei 53% bzw. 44% der Patienten erreicht worden waren.

In der zweiten Untersuchung, einer offenen Langzeitstudie mit 30 Patienten mit Akromegalie und 2 mit Hypophysengigantismus, wurden Lanreotide-Autogel-Injektionen über einen Zeitraum von 52 Wochen (13 Injektionen) alle 4 Wochen verabreicht. Die Patienten erhielten zunächst eine Dosis von 90 mg, die anschließend auf der Grundlage des klinischen Ansprechens angepasst wurde. In Woche 52 waren Serum-GH-Spiegel von unter 2,5 ng / ml und normalisierte IGF-I-Spiegel bei 47% bzw. 53% der Patienten erreicht worden.

Die Zulassung von Pasireotid basierte auf zwei multizentrischen Phase-III-Studien. Einer bei medizinisch naiven Patienten mit Akromegalie, die zuvor operiert worden waren oder bei denen eine Operation nicht möglich war, und der andere bei Patienten, die unzureichend auf Somatostatin-Analoga der ersten Generation (d.h. Octreotid, Lanreotid) eingestellt waren.

Das Risiko für Hyperglykämie muss bei der Verwendung von Pasireotid berücksichtigt werden. In einer offenen, multizentrischen Sicherheitsstudie wurden Hyperglykämiebedingte Nebenwirkungen bei 45,5% der Patienten berichtet, waren jedoch in der Regel überschaubar.

Octreotid ⁽²⁴⁾

Das am intensivsten untersuchte und verwendete Somatostatin-Analogon, Octreotid, bindet an die Somatostatin-Rezeptor-Subtypen II und V, wodurch die GH-Sekretion gehemmt wird. Octreotid unterdrückt den Serum-GH-Spiegel bei 65% der Patienten mit Akromegalie auf weniger als 2,5 mcg / L und normalisiert zirkulierende IGF-I-Spiegel bei 70% der Patienten. Tumor Schrumpfung, obwohl im Allgemeinen bescheiden, wird in 20-50% der Patienten gesehen.

Dosis ⁽²⁵⁾

Anfänglich 0,05 bis 0,1 mg durch subkutane (s.c.) Injektion alle 8 oder 12 Stunden. Die Dosisanpassung sollte auf einer monatlichen Bewertung der GH- und IGF-1-Spiegel (Zielwert: GH <2,5 ng / mL); IGF-1 im normalen Bereich) und klinischen Symptomen sowie der Verträglichkeit basieren. Bei den meisten Patienten beträgt die optimale Tagesdosis 0,3 mg. Eine maximale Dosis von 1,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine stabile Octreotid-Dosis erhalten, sollte die GH-Messung alle 6 Monate erfolgen. Wenn innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Octreotid keine relevante Reduktion der GH-Werte und keine Verbesserung der klinischen Symptome erreicht wurde, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Lanreotid ⁽²⁶⁾

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 60 mg bis 120 mg alle 28 Tage. Die Dosis sollte entsprechend der Reaktion des Patienten individualisiert werden (beurteilt anhand einer Verringerung der Symptome und / oder einer Verringerung der GH- und / oder IGF-1-Spiegel).

Bei Patienten, bei denen klinische Symptome und biochemische Parameter nicht ausreichend kontrolliert werden (GH-Konzentrationen immer noch über 2,5 ng / mL (ca. 5 mU / L) oder IGF-1 größer als (altersangepasst) normal), kann die Dosis von lanreotid erhöht werden bis zu einem Maximum von 120 mg in 28-tägigen Intervallen. Patienten, die auf einem Somatostatin-Analog gut kontrolliert sind, können alternativ

mit lanreotid 120 mg alle 42-56 Tage (6 bis 8 Wochen) behandelt werden. Langfristige Überwachung der Symptome, GH und IGF-1-Spiegel sollte bei allen Patienten routinemäßig durchgeführt werden.

Pasireotid (als Pasireotido-Pamoat) ⁽²⁷⁾

Die empfohlene Anfangsdosis für die Behandlung von Akromegalie beträgt 40 mg Pasireotid alle 4 Wochen.

Die Dosis kann für Patienten, deren Wachstumshormonspiegel (GH) und / oder insulinähnlicher Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) nach 3 Monaten Behandlung mit 40 mg Pasireotid nicht vollständig kontrolliert werden, auf maximal 60 mg erhöht werden. Die Behandlung von vermuteten Nebenwirkungen oder Überreaktionen auf die Behandlung (IGF-1 <untere Normgrenze) kann eine vorübergehende Dosisreduktion von Pasireotid erforderlich machen. Die Dosis kann vorübergehend oder dauerhaft verringert werden.

2. Dopaminrezeptoragonisten ⁽²⁴⁾

Dopaminrezeptor-Agonisten (z. B. Bromocriptin, Cabergolin) binden an Hypophysen-Dopamin-Typ-2 (D2) -Rezeptoren und unterdrücken die GH-Sekretion, obwohl ihr genauer Wirkungsmechanismus unklar bleibt.

Prolaktinspiegel werden mit diesen Mitteln oft ausreichend unterdrückt. Die zirkulierenden GH- und IGF-I-Spiegel normalisieren sich jedoch selten mit dieser Therapie. Weniger als 20% der Patienten erreichen GH-Werte von weniger als 5 ng / mL, und weniger als 10% erreichen normale IGF-I-Spiegel. Tumorschrumpfung tritt bei einigen Patienten auf.

Dopaminrezeptor-Agonisten werden im Allgemeinen als adjuvante medizinische Behandlungen für GH-Überschuss verwendet, und ihre Wirksamkeit kann zu der von Octreotid hinzugefügt werden.

Bromocriptin spielt eine unterstützende Rolle bei der Behandlung von Patienten mit GH-Überschuss, die durch eine chirurgische Behandlung nicht heilbar sind oder mit Bestrahlung behandelt werden müssen. Obwohl lang wirkende Formulierungen verfügbar sind, sind keine Daten über die Langzeitkontrolle von GH und IGF-I mit diesen Mitteln verfügbar.

Bromocriptin ⁽²⁸⁾

Bei Akromegalie

1,25-2,5 mg oral, täglich vor dem Schlaf für zunächst 3 Tage; kann um 1,25-2,5 mg/Tag alle 3-7 Tage erhöht werden, bis eine optimale therapeutische Reaktion erreicht ist.

Die Dosis von 100mg/Tag nicht überschreiten

Cabergolin ⁽²⁴⁾

Cabergolin, ein anderer Dopaminrezeptor-Agonist, ist bei der Verringerung der GH-Spiegel mit Ansprechraten von 46% etwas wirksamer als Bromocriptin. Eine Meta-Analyse ergab, dass Cabergolin als Monotherapie bei Patienten mit Akromegalie IGF-I-Spiegel bei einem Drittel der Patienten normalisierte. In den Fällen, in denen ein Somatostatin-Analogon die Akromegalie nicht kontrollieren konnte, normalisierte die Cabergolin-Adjunktion die IGF-I-Spiegel in etwa 50% der Fälle.

3. GH-Rezeptor-Antagonisten ⁽²⁴⁾

Pegvisomant

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegvisomant bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Tests von Pegvisomant, ein neuartiger hepatischer GH-Rezeptor-Antagonist, zeigten eine effektive Unterdrückung der GH- und IGF-I-Spiegel bei Patienten mit Akromegalie aufgrund von Hypophysentumoren oder ektopischer GHRH-Hypersekretion. Pegvisomant hat jedoch keine direkten antiproliferativen Wirkungen auf das zugrunde liegende Hypophysenadenom.

Die Normalisierung der IGF-I-Spiegel erfolgt bei bis zu 90% der Patienten, die 3 Monate lang täglich mit diesem Arzneimittel behandelt wurden. Patienten, die eine Pegvisomant-Monotherapie erhalten, benötigen eine regelmäßige Hypophysenbildgebung, um eine mögliche Zunahme der Tumorgröße zu überwachen. Nebenwirkungen bei Patienten unter Pegvisomant-Therapie sind Hautausschläge, Lipohypertrophie an Injektionsstellen und idiosynkratische Lebertoxizität (im Allgemeinen asymptomatische Transaminitis, die nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel ist), was eine regelmäßige Überwachung des Patienten erforderlich macht.

Dosis ⁽²⁹⁾

Eine Initialdosis (loading dose) von 80 mg Pegvisomant sollte subkutan unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden. Danach sollte Pegvisomant 10 mg, rekonstituiert in 1 mL Lösungsmittel, einmal täglich als subkutane Injektion verabreicht werden.

Dosisanpassungen sollten auf den Serum-IGF-I-Spiegeln basieren. Serum-IGF-I-Konzentrationen sollten alle vier bis sechs Wochen gemessen werden, und entsprechende Dosisanpassungen sollten in Schritten von 5 mg/Tag vorgenommen werden, um die IGF-I-Serumkonzentration innerhalb des altersadaptierten Normalbereichs zu halten und eine optimale therapeutische Antwort aufrechtzuerhalten.

Die maximale Dosis sollte 30 mg/Tag nicht überschreiten.

Strahlentherapie ⁽²⁴⁾

Im Allgemeinen wird eine Strahlentherapie empfohlen, wenn die GH-Hypersekretion bei einer Operation nicht normalisiert ist. Die Bestrahlung verhindert bei mehr als 97% der Patienten nach chirurgischer Resektion ein weiteres Tumorwachstum. Die Bestrahlung dauert jedoch Jahre, um die GH / IGF-I-Spiegel zu reduzieren / normalisieren. Etwa 60% der Patienten haben 10 Jahre nach der Strahlentherapie eine GH-Konzentration von weniger als 5 ng / ml.

Hypopituitarismus ist ein vorhersehbares Ergebnis der Strahlenbehandlung, die bei 40-50% der Patienten innerhalb von 10 Jahren nach der Bestrahlung auftritt. Einige Studien deuten darauf hin, dass Strahlung mit der Entwicklung von sekundären Tumoren assoziiert ist.

Neuere Modalitäten (z.B. stereotaktische fraktionierte Strahlentherapie, Protonenstrahltherapie) können den Vorteil einer besseren Zieldosiskonformation haben, jedoch fehlen zu diesem Zeitpunkt langfristige Ergebnisdaten.

Die stereotaktische Gamma-knife-Radiochirurgie für rezidivierende oder residuale Hypophysenadenome, wenn sie mit Mikrochirurgie kombiniert wird, ist oft wirksam bei der Steuerung des Hypophysenadenomwachstums und der Hormonhypersekretion. Die Ergebnisse werden von vielen Faktoren beeinflusst, einschließlich Adenomhistologie, Adenomvolumen und Strahlendosis.

KAPITEL II: STÖRUNGEN DES HYPOPHYSENHINTER- LAPPENS ⁽³⁰⁾

Die Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) ist eine Verlängerung des ventralen Hypothalamus. Seine beiden Haupthormone Oxytocin und Arginin Vasopressin werden in den supraoptischen und paraventriculären Kernen des ventralen Hypothalamus synthetisiert. Nach der Synthese werden diese Peptidhormone in Granula mit spezifischen Neurophysinen verpackt und über die Axone zu ihrer Speicherstelle im Hypophysenhinterlappen transportiert. Vasopressin ist essentiell für den Wasserhaushalt; es wirkt hauptsächlich auf die Niere, um die Rückresorption von Wasser aus dem Urin zu fördern. Oxytocin ist am aktivsten während der Geburt und Stillzeit und wird hier nicht weiter diskutiert.

1. Vasopressin (Antidiuretisches Hormon)

Physiologie

Die Freisetzung von Vasopressin wird hauptsächlich durch die Serumosmolalität und das intravaskuläre Volumen kontrolliert. Die Freisetzung wird durch geringe Zunahme der Plasmaosmolalität (erkannt durch Osmorezeptoren im anterolateralen Hypothalamus) und durch starke Abnahme des intravaskulären Volumens (erkannt durch Barorezeptoren in den Herzvorhöfen) stimuliert. Störungen der Vasopressinfreisetzung und -aktion schließen folgendes ein

- zentraler (neurogener) Diabetes insipidus,
- nephrogener Diabetes insipidus.
- das Syndrom der unangemessenen Sekretion des antidiuretischen Hormons

2. Zentraler Diabetes Insipidus

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Polydipsie, Polyurie ($> 2 \text{ L} / \text{m}^2 / \text{Tag}$), Nykturie, Dehydratation und Hypernatriämie. Unfähigkeit, Urin nach Flüssigkeitsrestriktion zu konzentrieren (spezifisches Urin-Gewicht $< 1,010$; Urin-Osmolalität $< 300 \text{ mOsm} / \text{kg}$). Plasmaosmolalität $> 300 \text{ mOsm} / \text{kg}$ bei einer Urinosmolalität $< 600 \text{ mOsm} / \text{kg}$. Niedriges Vasopressin im Plasma mit antidiuretischer Reaktion auf exogenes Vasopressin.

Allgemeine Überlegungen

Zentraler Diabetes insipidus (DI) ist eine Unfähigkeit, Vasopressin zu synthetisieren und freizusetzen. Ohne Vasopressin können die Nieren den Urin nicht konzentrieren, was zu einem übermäßigen Harnwasserverlust führt. Genetische Ursachen für zentrale DI sind selten und umfassen Mutationen im Vasopressin-Gen (hauptsächlich im Neurophysin-Teil des Vasopressin-Vorläufers) und dem WFS1-Gen, das DI, Diabetes mellitus, Optikusatrophie und Taubheit verursacht (Wolfram- oder DIDMOAD-Syndrom). Transkriptionsfaktormutationen wie PROP1 und PIT1, von denen bekannt ist, dass sie mit anderen Defiziten des Hypophysenvorderlappenhormons assoziiert sind, sind typischerweise nicht mit DI assoziiert. Midline-Hirnanomalien, wie Septo-Optik Dysplasie und Holoprosenzephalie, sind auch mit zentralen DI verbunden.

Schädel-Hirn-Trauma oder Neurochirurgie in oder in der Nähe des Hypothalamus oder der Hypophyse kann vorübergehende oder dauerhafte DI verursachen. Traumatische DI hat oft drei Phasen. Zu Beginn wird vorübergehender DI durch Ödeme im Hypothalamus oder Hypophysenbereich verursacht. In 2-5 Tagen verursacht die unregulierte Freisetzung von Vasopressin aus absterbenden Neuronen das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). Schließlich tritt permanentes DI auf, wenn eine ausreichende Anzahl von Vasopressin-Neuronen zerstört wird.

Tumore und infiltrative Erkrankungen des Hypothalamus und der Hypophyse können DI verursachen. Bei Kindern mit Kraniopharyngeom entwickelt sich DI in der Regel nach neurochirurgischen Eingriffen. Im Gegensatz dazu präsentieren sich Germinome oft mit DI. Germinome können für mehrere Jahre nicht nachweisbar sein; Folglich sollten Kinder mit ungeklärter DI häufiger eine wiederholte Magnetresonanztomographie (MRT) haben. Infiltrative Erkrankungen wie Histiozytose und lymphozytische Hypophysitis können DI verursachen. Unter diesen Bedingungen, wie bei den Germinomen, zeigen MRT-Untersuchungen charakteristischerweise eine Verdickung des Hypophysenstiels. Infektionen mit der Basis des Gehirns verursachen auch vorübergehende DI

Lithium-exponierte Neugeborene ^(30a) sind gefährdet für einen hohen Gestationsalter, Hypotonie, Ernährungsschwierigkeiten, depressive Reflexe, Zyanose, Apnoe, Bradykardie, Hypothyreose und Diabetes insipidus. Die neonatalen Symptome sind in der Regel vorübergehend und gehen mit höheren mütterlichen Serumkonzentrationen

bei der Entbindung einher ($> 0,64 \text{ mEq / L}$). Bei Neugeborenen ist Lithium in Einzelfällen mit vorübergehendem Diabetes insipidus (Notwendigkeit der Behandlung mit antidiuretischem Hormon) Krampfanfälle und Hypothyreose wurden ebenfalls beschrieben.

Klinischer Befund

Der Beginn von DI ist oft abrupt, gekennzeichnet durch Polyurie, Nykturie, Enuresis und intensiven Durst. Kinder mit DI sehnen sich typischerweise nach kaltem Wasser. Hypernatriämie, Hyperosmolalität und Dehydratation treten auf, wenn eine unzureichende Flüssigkeitsaufnahme aufgrund von fehlendem Zugang oder beeinträchtigtem Durstmechanismus nicht mit Harnverlust Schritt hält. Bei Säuglingen können Symptome auch Gedeihstörungen, Erbrechen, Verstopfung und ungeklärte Fieber einschließen. Einige Säuglinge können sich mit schwerer Dehydratation, Kreislaufkollaps und Krampfanfällen vorstellen. Vasopressin-Mangel kann bei Patienten mit Panhypopituitarismus aufgrund der gestörten Ausscheidung von freiem Wasser in Verbindung mit Nebenniereninsuffizienz maskiert werden. Die Behandlung dieser Patienten mit Glukokortikoiden kann ihre DI entlarven.

DI wird bestätigt, wenn die Serumhyperosmolalität mit der Hypoosmolarität des Urins verbunden ist. Wenn die Anamnese anzeigt, dass das Kind bequem ohne Trinken durch die Nacht gehen kann, ist eine ambulante Untersuchung angebracht. Orale Flüssigkeitsaufnahme ist nach Mitternacht verboten. Osmolalität, Natrium und spezifisches Gewicht der ersten Morgenlücke werden erhalten. Wenn das spezifische Gewicht des Urins größer als 1,015 ist, wird DI ausgeschlossen. Wenn der Urin nicht konzentriert ist, wird innerhalb weniger Minuten nach der Urinsammlung eine Blutprobe für die Bestimmung von Osmolalität, Natrium-, Kreatinin- und Kalziumkonzentration entnommen.

Wenn die Screening-Ergebnisse unklar sind oder wenn Symptome die sichere Entfernung von Flüssigkeiten zu Hause ausschließen, ist ein im Krankenhaus durchgeführter Wasserentzugstest indiziert. Bei diesem Test wird Flüssigkeit zurückgehalten und das Kind wird überwacht. Eine Serumosmolalität von mehr als 290 mOsm / kg, die mit einem inadäquat verdünnten Urin assoziiert ist (Osmolalität weniger als 600 mOsm / kg), ist diagnostisch für DI. Eine niedrige Vasopressinkonzentration im Serum und eine antidiuretische Reaktion auf die Verabreichung von Vasopressin am Ende des Tests unterscheiden sich zentral von nephrogener DI. Kinder mit zentraler DI sollten mit einer Kopf-MRT mit Kontrastmittel untersucht werden, um nach

Tumoren oder infiltrativen Prozessen zu suchen. Der "helle Fleck" der Hypophysenhinterlappen in MRT fehlt häufig bei DI.

Primäre Polydipsie muss von DI unterschieden werden. Kinder mit primärer Polydipsie neigen dazu, niedrigere Serumnatriumspiegel zu haben und können normalerweise ihren Urin mit Flüssigkeitsverlust über Nacht konzentrieren. Einige können aufgrund einer Verdünnung des Nierenmarkinterstitiums und einer verminderten renalen Konzentrationsfähigkeit eine sekundäre nephrogene DI aufweisen, die sich jedoch mit einer Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme auflöst

Behandlung

Central DI wird mit oralem oder intranasalem Desmopressinacetat (DDAVP) behandelt. Das Ziel der Therapie ist die Bereitstellung einer Antidiurese, die einen ununterbrochenen Schlaf und etwa 1 Stunde Diurese vor der nächsten Dosis ermöglicht. Es ist wichtig zu beachten, dass postoperative DI kann mit Störung des Durst-Mechanismus verbunden sein, und für diese Patienten, ein vorgeschriebenes Volumen der Flüssigkeitseinnahme muss bestimmt werden. Kinder, die mit einer akut einsetzenden DI behandelt werden, können mit intravenös verabreichtem Vasopressin behandelt werden. Aufgrund der Menge an Antidiurese müssen intravenöse Flüssigkeiten auf zwei Drittel der Erhaltungsrate beschränkt werden, und Elektrolyte müssen genau überwacht werden, um eine Wasserintoxikation zu vermeiden.

Säuglinge mit DI sollten nicht mit DDAVP behandelt werden. Die Behandlung mit DDAVP in Verbindung mit der Menge an Säuglingsnahrung oder Muttermilch, die zur Gewährleistung einer angemessenen Kalorienzufuhr erforderlich ist, könnte zu einer Wasservergiftung führen. Aus diesem Grund werden Säuglinge mit extra freiem Wasser anstelle von DDAVP behandelt, um eine normale Hydratation aufrechtzuerhalten. Eine Formel mit einer niedrigen renalen gelösten Ladung und Chlorothiaziden kann bei Säuglingen mit zentralem DI hilfreich sein.

Pharmakologische Therapie

Desmopressin (ein Analogon von Vasopressin) ⁽³¹⁾

3 Monate bis zu 12 Jahren (intranasal)

- 5-30 mcg einmal/Tag oder geteilt auf 2 Dosen (alle 12 Stunden)
(Verwendung von 100 mcg/mL Lösung)

>12 Jahre(intranasal)

- 10-40 mcg einmal/Tag oder geteilt auf 2 Dosen (alle 12 Stunden)
(Verwendung 100 mcg/mL Lösung)

Bei Umstellung von intranasal zu oral: orale Dosis muss mindestens 12 Stunden nach der letzten intranasalen Dosis gestartet werden

3 Monate bis zu 12 Jahren (oral)

- Anfänglich: 0.05 mg alle 12 Stunden
- Wirksame Reichweite: 0.1-1.2 mg

>12 Jahre (oral)

- Anfänglich: 0.05 mg alle 12 Stunden
- Wirksame Reichweite: 0.1-1.2 mg geteilt auf 2 (alle 12h) oder 3 (alle 8h) Dosen
- Flüssigkeitsbeschränkung beachten

IV or SC Verabreichung

3 Monate bis zu 12 Jahren (IV/SC)

- 0.1-1 mcg einmal/Tag oder geteilt auf 2 Dosen (alle 12 Stunden)
- Initiieren Sie bei niedriger Dosis und erhöhen Sie wie nötig
- Überwachen Sie den Natriumspiegel im Serum und die Urinausscheidung

>12 Jahre (IV/SC)

- 2-4 mcg/Tag geteilt auf 2 Dosen (alle 12h) oder ein Zehntel der Aufrechterhaltung der intranasalen Dosis

Chlorothiazid ⁽³²⁾

Oral

Kinder: 10–20 mg/kg 2 mal am täglich (max. pro Dosis 500 mg).

KAPITEL III: STÖRUNGEN DER SCHILDDRÜSEN ⁽³³⁾

Hypothalamisches Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von TSH. Im Gegenzug stimuliert TSH die Schilddrüse, um Jod aufzunehmen und die aktiven Hormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) zu synthetisieren und freizusetzen. Dieser Prozess wird durch

negative Rückkopplung (Feedback) mit Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse reguliert (Abbildung 4.1).

T4 ist das vorherrschende Schilddrüsenhormon, das von der Schilddrüse abgesondert wird. Die meisten zirkulierenden T3 und T4 sind an Thyroxin-bindendes Globulin (TBG), Albumin und Präalbumin gebunden. Weniger als 1% von T3 und T4 existieren als freies T3 (FT3) und freies T4 (FT4). T4 wird in den Geweben entweder zu T3 (aktiv) oder zu reversen T3 (inaktiv) deiodiniert. In peripheren Geweben bindet T3 an hochaffine nukleäre Schilddrüsenhormonrezeptoren im Zytoplasma und transloziert zum Zellkern, wobei es seine biologischen Wirkungen durch Modifikation der Genexpression ausübt.

Der T4-Spiegel ist niedrig bei Hypothyreose. Bei Frühgeborenen, Unterernährung, schweren Erkrankungen und nach einer Therapie mit T3 kann es ebenfalls gering sein. Es ist nicht klar, ob Frühgeborene mit niedrigem T4 von einer Behandlung profitieren. Langzeitstudien wurden vorgeschlagen, um die kognitiven Ergebnisse für Hochrisikopatienten zu bewerten.

Gesamt-T4 ist auch niedrig in Situationen, die TBG verringern. Die TBG-Werte sind bei familiärem TBG-Mangel, Nephrose und bei Patienten, die Androgene erhalten, verringert. Bei Sepsis ist die TBG-Spaltung erhöht. Die Behandlung mit bestimmten Medikamenten (Heparin, Furosemid, Salicylate und Phenytoin) führt zu einer abnormalen Bindung an TBG. Da diese Effekte jedoch primär die TBG-Spiegel und nicht die Schilddrüsenfunktion per se betreffen, bleiben die TSH- und FT4-Spiegel im normalen Bereich. Umgekehrt können die T3- und T4-Gesamtspiegel bei erhöhten TBG-Werten (kongenitaler TBG-Überschuss, Schwangerschaft, Östrogentherapie) und erhöhter Schilddrüsenhormonbindung an Transportproteine erhöht sein. Allerdings sind die freien Hormonspiegel nicht betroffen und die Patienten sind euthyreoten.

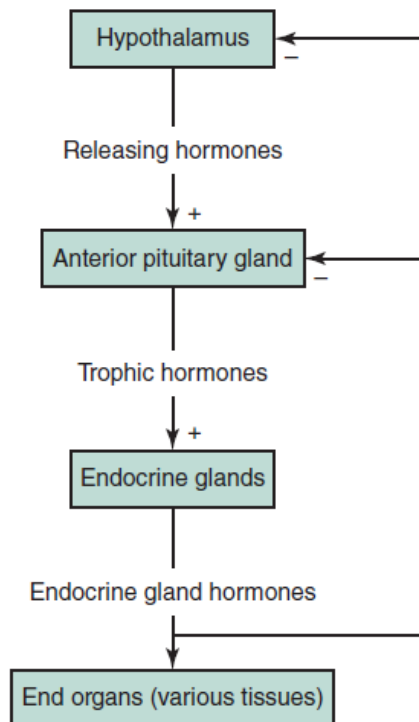


Abbildung 4.1⁽¹⁸⁾

Allgemeines Schema des Hypothalamus-Hypophysen-Achse der endokrinen Drüse

1. Hypothyreose (congenital & erworbenen) ⁽³³⁾

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Wachstumsverzögerung, verminderte körperliche Aktivität, Gewichtszunahme, Verstopfung, trockene Haut, Kälteintoleranz und verzögerte Pubertät. Neugeborene mit kongenitaler Hypothyreose sehen oft normal aus, können aber eine dicke Zunge, große Fontanellen, einen schlechten Muskeltonus, Heiserkeit, Nabelhernie, Gelbsucht und geistige Retardierung aufweisen (Abbildung 4.2). T4-, FT4- und T3- Resinaufnahme sind niedrig; TSH-Spiegel sind bei primärer Hypothyreose erhöht.



Abbildung 4.2 ^(33a)

Ein Kind mit unbehandelter kongenitaler Hypothyreose.

Die groben Gesichtszüge: die breite Nasenbrücke, die dicken Lippen und die Nabelhernie

Allgemeine Überlegungen ⁽³³⁾

Ein Mangel an Schilddrüsenhormon kann angeboren oder erworben sein. Es kann auf Defekte in der Schilddrüse (primäre Hypothyreose) oder im Hypothalamus oder Hypophyse (zentrale Hypothyreose) zurückzuführen sein.

Angeborene Hypothyreose tritt in etwa 1: 3000-1: 4000 Säuglinge auf. Unbehandelt verursacht es schwere neurokognitive Störungen. Die meisten Fälle sind sporadisch infolge einer Hypoplasie oder Aplasie der Schilddrüse oder eines Versagens der Drüse, an ihren normalen anatomischen Ort (d.h. linguale oder sublinguale Schilddrüse) zu wandern. Eine weitere Ursache für eine kongenitale Hypothyreose ist die Dyshormonogenese aufgrund enzymatischer Defekte in der Schilddrüsenhormonsynthese. Da Thyreostatika, einschließlich Propylthiouracil (PTU) und Methimazol, ungehindert die Plazenta durchqueren, können hyperthyreoide Neugeborene mit hyperthyreoten Müttern geboren werden, die während der Schwangerschaft mit diesen Arzneimitteln behandelt werden.

Niedrige T4-Spiegel können auch durch verminderte TSH-Sekretion verursacht werden, die mit einer verlängerten Anwendung von Glukokortikoiden, Dopamin oder Somatostatin verbunden ist. Kohl, Sojabohnen, Aminosalicylsäure, Thioharnstoffderivate, Resorcin, Phenylbutazon, Kobalt und übermäßige Jodaufnahme können während der Schwangerschaft zu Kropf und Hypothyreose führen. Viele dieser Wirkstoffe passieren die Plazenta und sollten während der Schwangerschaft mit Vorsicht angewendet werden. Jodmangel verursacht auch

Hypothyreose. Bei schwerem Jodmangel der Mutter sind sowohl der Fötus als auch die Mutter T4-defizient, mit irreversiblen Hirnschäden im Fötus.

Juvenile Hypothyreose, insbesondere wenn Kropf vorhanden ist, ist in der Regel eine Folge der chronischen lymphatischen (Hashimoto) Thyreoiditis (Abbildung 4.3). Mehrere hundert Patienten mit Schilddrüsenhormonresistenz wurden beschrieben und weisen Erhöhungen in T4 und / oder FT4 mit normalem TSH auf. Es gibt oft eine Familiengeschichte der Störung. Die klinischen Manifestationen sind aufgrund der differentiellen Expression von Schilddrüsenhormon-Rezeptor-Isoformen in verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich.



Abbildung 4.3 ^(33b)

Kropf. Beachten Sie die vergrößerte Schilddrüse bei einem Patienten mit Hashimoto Thyreoiditis, leicht sichtbar mit Halsverlängerung

Klinischer Befund ⁽³³⁾

a. Symptome und Zeichen

Wenn die Schilddrüse auch vollständig fehlt, erscheinen die meisten Neugeborenen mit kongenitaler Hypothyreose bei der Geburt normal und nehmen in den ersten Lebensmonaten ohne Behandlung normalerweise an Gewicht zu. Da eine angeborene Hypothyreose so früh wie möglich behandelt werden muss, um einer geistigen Behinderung vorzubeugen, sollte die Diagnose auf dem Neugeborenen-Screening-Test und nicht auf Anzeichen oder Symptomen basieren. Bei Neugeborenen mit kongenitaler Hypothyreose kann Gelbsucht auftreten, die mit einer unkonjugierten Hyperbilirubinämie einhergeht. Einige Kinder können offensichtliche Befunde von dicker Zunge, Hypotonie, großen Fontanellen, Verstopfung, Nabelbruch, heiserem Schrei und trockener Haut haben.

Juvenile Hypothyreose präsentiert oft mit geringer Statur und abnormer Gewichtszunahme. Andere Befunde umfassen eine verzögerte Epiphysenentwicklung, einen verzögerten Verschluss von Fontanellen und einen verzögerten Zahndurchbruch. Die Haut kann trocken, dick, schuppig, grob, blass, kühl oder fleckig oder gelblich gefärbt sein. Das Haar kann trocken, grob oder spröde sein. Laterale Ausdünnung der Augenbrauen kann auftreten. Muskuloskelettale Befunde umfassen Hypotonie und eine langsame Relaxationskomponente von tiefen Sehnenreflexen (am besten in den Knöcheln geschätzt). Muskuläre Hypertrophie (Kocher-Debre-Semelaigue-Syndrom) wird bei kongenitaler Hypothyreose nicht häufig gesehen. Andere Befunde umfassen körperliche und geistige Trägheit, nicht einsitzendes Myxödem, Verstopfung, große Zunge, Hypothermie, Bradykardie, heisere Stimme oder Schrei, Nabelbruch und vorübergehende Taubheit. Die Pubertät kann sich verzögern. Metromenorrhagie kann bei älteren Mädchen auftreten. Manchmal induziert Hypothyreose Pseudopubertät. Galactorrhoe kann auch aufgrund der Stimulation der Prolaktinsekretion auftreten.

Bei Schilddrüsenunterfunktion infolge enzymatischer Defekte, Einnahme von Kropfmitteln (goitrogens) oder chronischer lymphatischer Thyreoiditis kann die Schilddrüse vergrößert sein. Die Schilddrüsenvergrößerung bei Kindern ist normalerweise symmetrisch, und die Drüse ist mäßig fest und nicht knotig. Bei der chronischen lymphatischen Thyreoiditis weist die Schilddrüse jedoch häufig eine Kopfsteinpflasteroberfläche auf.

b. Laborbefunde

Total T4 und FT4 Ebenen sind verringert. Die T3-Resinaufnahme (T3RU) ist niedrig. Bei der primären Hypothyreose ist der Serum-TSH-Spiegel erhöht. Bei zentraler Hypothyreose kann der TSH-Spiegel niedrig oder unangemessen normal sein. Zirkulierende Autoantikörper gegen Schilddrüsenperoxidase und Thyroglobulin können vorhanden sein. Serumprolaktin kann erhöht sein, was zu Galactorrhoe führt. Das Serum-GH kann erniedrigt sein, mit subnormaler GH-Reaktion auf Stimulation bei Kindern mit schwerer primärer Hypothyreose sowie niedrigen IGF-1- oder IGFBP-3-Spiegeln oder beidem.

c. Bildgebung

Obwohl Schilddrüse Bildgebung hilfreich bei der Feststellung der Ursache der angeborenen Hypothyreose ist, hat keinen Einfluss auf den Behandlungsplan und ist

nicht notwendig. Das Knochenalter ist verzögert. Ossifikationszentren, insbesondere der Hüfte, können mehrere kleine Zentren oder ein einzelnes punktiertes, poröses oder fragmentiertes Zentrum (epiphysäre Dysgenese) aufweisen. Kardiomegalie ist häufig. Eine langanhaltende primäre Hypothyreose kann mit einer thyrotrophen Hyperplasie assoziiert sein, die durch eine vergrößerte Sella oder Hypophyse gekennzeichnet ist.

d. Screening-Programme für neonatale Hypothyreose

Alle Neugeborenen sollten kurz nach der Geburt auf kongenitale Hypothyreose untersucht werden, da die meisten keine suggestiven körperlichen Befunde haben. Je nach Zustand misst der Neugeborene entweder den Gesamt-T4- oder den TSH-Wert. Abnormale Neugeborenen-Screening-Ergebnisse sollten sofort mit einem T4- und TSH-Spiegel bestätigt werden. Die Behandlung sollte so schnell wie möglich begonnen werden. Die Einleitung einer Behandlung im ersten Lebensmonat und eine gute Compliance im Säuglingsalter führen normalerweise zu einem normalen neurokognitiven Ergebnis.

e. Zustände im Zusammenhang mit Hypothyreose

Kinder mit Down-Syndrom, Turner-Syndrom und Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Vitiligo, Alopezie und Typ-1-Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer erworbenen Autoimmunhypothyreose. Eine detaillierte Familiengeschichte kann das Vorhandensein von mehreren Autoimmunkrankheiten in den Familienmitgliedern des betroffenen Individuums zeigen. Personen mit einem hohen Risiko aufgrund einer Chromosomenstörung oder einer anderen Autoimmunerkrankung profitieren von einer sorgfältigen Überwachung von Wachstum und Entwicklung, Routinescreening (im Fall von Down-Syndrom, Turner-Syndrom und Typ-1-Diabetes) und einer niedrigen Schwelle für die Messung der Schilddrüsenfunktion.

Die zentrale Hypothyreose steht im Zusammenhang mit anderen Störungen des Hypothalamus und der Hypophyse, einschließlich angeborener Defekte wie der septo-optischen Dysplasie und erworbener Defekte wie Tumoren in der Hypothalamus- / Hypophysenregion.

Pharmakologische Therapie

Levothyroxin (75-100 µg/m²/d) ist das Mittel der Wahl für erworbene Hypothyreose. Bei Neugeborenen mit kongenitaler Hypothyreose beträgt die Anfangsdosis 10-15

µg/kg/Tag. Serum-Gesamt-T4- oder FT4-Konzentrationen werden verwendet, um die Angemessenheit der Anfangstherapie zu überwachen, da sich das normalerweise hohe neonatale TSH für einige Tage bis Wochen nicht normalisieren kann. Anschließend werden T4 und TSH in Kombination verwendet, da Serum-TSH-Erhöhungen empfindliche frühe Indikatoren für die Notwendigkeit einer erhöhten Medikation oder besseren Compliance sind.

Levothyroxin ⁽³⁴⁾

Levothyroxin sollte jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden, vorzugsweise 30 Minuten vor den Mahlzeiten.

Neugeborene:

Anfangs 10-15 Mikrogramm/Kg einmal täglich (max. pro Dosis 50 Mikrogramm); in Schritten von 5 Mikrogramm/Kg alle 2 Wochen eingestellt, alternativ in Schritten von 5 Mikrogramm/Kg nach Bedarf eingestellt; Erhaltungsdosis 20-50 Mikrogramm täglich. Verwenden Sie eine niedrigere Anfangsdosis (25 µg / Tag), wenn der Patient ein Risiko für Herzversagen hat; wenn das anfängliche Serum-T4 unter 5 µg / dl ist, beginnen Sie die Behandlung mit höherer Dosis (50 µg / Tag)

Kinder 1Monat–1Jahr:

Anfangs 5 Mikrogramm / kg einmal täglich (max. pro Dosis 50 Mikrogramm); in Schritten von 10-25 Mikrogramm alle 2-4 Wochen eingestellt, bis der Stoffwechsel normalisiert ist; Erhaltungsdosis 25-75 Mikrogramm täglich.

Kinder 2–11Jahre:

Anfangs 50 Mikrogramm einmal täglich; in Schritten von 25 Mikrogramm alle 2-4 Wochen eingestellt, bis der Stoffwechsel normalisiert ist; Erhaltungsdosis 75-100 Mikrogramm täglich.

Kinder 12–17Jahre:

Anfangs 50 Mikrogramm einmal täglich; in Schritten von 25-50 Mikrogramm alle 3-4 Wochen eingestellt, bis der Stoffwechsel normalisiert ist; Erhaltungsdosis 100-200 Mikrogramm täglich.

2. Thyreoiditis ⁽³⁵⁾

a. Chronische lymphatische Thyreoiditis (chronische Autoimmun-Thyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis)

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Feste, frei bewegliche, nicht dehnbare, diffus vergrößerte Schilddrüse. Die Schilddrüsenfunktion ist normalerweise normal, kann aber je nach Stadium der Erkrankung erhöht oder verringert sein

Allgemeine Überlegungen

Chronische lymphatische Thyreoiditis ist die häufigste Ursache für Kropf und erworbene Hypothyreose in der Kindheit. Es ist häufiger bei Mädchen, und die Inzidenz steigt während der Pubertät. Die Krankheit wird durch einen Autoimmunangriff auf die Schilddrüse verursacht. Ein erhöhtes Risiko für Schilddrüsen-Autoimmunerkrankungen (und andere endokrine Autoimmunerkrankungen) ist mit bestimmten Histokompatibilitäts-Allelen verbunden.

Klinischer Befund

a) Symptome und Zeichen

Die Schilddrüse ist charakteristisch vergrößert, fest, frei beweglich, nicht-tendierend und symmetrisch. Es kann knotig sein. Beginn ist in der Regel heimtückisch. Gelegentlich bemerken Patienten ein Gefühl von Trachealkompression oder -fülle, Heiserkeit und Dysphagie. Es sind keine lokalen Entzündungszeichen oder systemische Infektionen vorhanden. Die meisten Patienten sind euthyreot. Einige Patienten sind symptomatisch hypothyreoid, und wenige Patienten sind symptomatisch hyperthyreoid.

b) Laborbefunde

Laborbefunde variieren. Serumkonzentrationen von TSH, T4 und FT4 sind normalerweise normal. Einige Patienten sind hypothyreoid mit einem erhöhten TSH und niedrigen Schilddrüsenhormonspiegeln. Einige Patienten sind hyperthyreoid mit einem unterdrückten TSH und erhöhten Schilddrüsenhormonspiegeln. Schilddrüsenantikörper (Antithyroglobulin, Antithyroidperoxidase) sind häufig erhöht. Schilddrüsenaufnahme-Scan fügt wenig zur Diagnose hinzu. Chirurgische oder Nadelbiopsie ist diagnostisch, aber selten notwendig

Behandlung

Es gibt Kontroversen über die Notwendigkeit, chronische lymphatische Thyreoiditis mit normaler Schilddrüsenfunktion zu behandeln. Vollständige Ersatzdosen von Schilddrüsenhormon können die Größe der Schilddrüse verringern, können aber auch zu Hyperthyreose führen. Hypothyreose entwickelt sich im Laufe der Zeit. Folglich benötigen Patienten eine lebenslange Überwachung. Kinder mit einer dokumentierten Hypothyreose sollten einen Schilddrüsenhormonersatz erhalten.

b. Akute (eitrige) Thyreoiditis

Akute Thyreoiditis ist selten. Die häufigsten Ursachen sind Streptokokken der Gruppe A, Pneumokokken, Staphylococcus aureus und Anaerobier. Es wird vermutet, dass Oropharynx-Organismen über ein offenes Foramen Caecum und Thyroglossus-Überrest die Schilddrüse erreichen. Schilddrüsenabszesse können sich bilden. Der Patient ist giftig mit Fieber und Schüttelfrost. Die Schilddrüse ist vergrößert und vorzüglich zart mit assoziiertem Erythem, Heiserkeit und Dysphagie. Schilddrüsenfunktionstests sind normalerweise normal. Patienten haben eine Leukozytose, "Linksverschiebung" und erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit. Spezifische Antibiotika-Therapie sollte verabreicht werden.

c. Subakute (nicht-suppurative) Thyreoiditis

Die subakute Thyreoiditis (de-Quervain-Thyreoiditis) ist selten. Es wird angenommen, dass dies durch eine virale Infektion mit Mumps, Influenza, Echovirus, Coxsackievirus, Epstein-Barr-Virus oder Adenovirus verursacht wird. Präsentierende Merkmale sind ähnlich wie akute Thyreoiditis-Fieber, Unwohlsein, Halsschmerzen, Dysphagie und Schilddrüsenschmerzen, die auf das Ohr ausstrahlen können. Die Schilddrüse ist fest und vergrößert. Sedimentationsrate ist erhöht. Im Gegensatz zur akuten Thyreoiditis ist der Beginn im Allgemeinen heimtückisch und die Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum können erhöht sein.

3. Hyperthyreose ⁽³⁶⁾

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Nervosität, emotionale Labilität, Hyperaktivität, Müdigkeit, Tremor, Herzklopfen, übermäßiger Appetit, Gewichtsverlust, erhöhte Transpiration und Hitzeintoleranz.

Kropf, Exophthalmus, Tachykardie, verbreiteter Pulsdruck, systolische Hypertonie, Schwäche und glatte, feuchte, warme Haut. TSH wird unterdrückt. Schilddrüsenhormonspiegel (T4, FT4, T3, T3RU) sind erhöht.

Allgemeine Überlegungen

Bei Kindern sind die meisten Fälle von Hyperthyreose auf die Basedow-Krankheit zurückzuführen, die durch Antikörper gegen den TSH-Rezeptor verursacht wird, die die Schilddrüsenhormonproduktion stimulieren. Hyperthyreose kann auch auf akute, subakute oder chronische Thyreoiditis zurückzuführen sein; autonom funktionierende Schilddrüsenknoten; Tumore, die TSH produzieren; McCune-Albright-Syndrom; exogener Schilddrüsenhormonüberschuss; und akute Jod-Exposition.

Klinischer Befund

a. Symptome und Zeichen

Hyperthyreose ist häufiger bei Frauen als bei Männern. Bei Kindern tritt es am häufigsten während der Adoleszenz auf. Der Verlauf der Hyperthyreose neigt dazu, zyklisch zu sein, mit spontanen Remissionen und Exazerbationen. Zu den Symptomen gehören Verschlechterung der schulischen Leistungen, Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, Hyperaktivität, emotionale Labilität, Nervosität, Persönlichkeitsstörungen, Schlaflosigkeit, Gewichtsverlust (trotz erhöhten Appetits), Herzklopfen, Hitzeintoleranz, vermehrtes Schwitzen, Durchfall, Polyurie und unregelmäßige Menstruation. Anzeichen sind Tachykardie, systolische Hypertonie, erhöhter Pulsdruck, Tremor, proximale Muskelschwäche und feuchte, warme Haut. Beschleunigtes Wachstum und Entwicklung können auftreten. Schilddrüsensturm ist eine seltene Erkrankung, die durch Fieber, Herzversagen, Erbrechen, Delirium, Koma und Tod gekennzeichnet ist. Die meisten Fälle von Morbus Basedow sind mit einer diffusen Struma verbunden. Viele Fälle sind mit Exophthalmus verbunden, aber schwere Ophthalmopathie ist selten.

b. Laborbefunde

TSH wird unterdrückt. T4, FT4, T3 und FT3 sind erhöht, außer in seltenen Fällen, in denen nur das Serum T3 erhöht ist (T3-Thyreotoxikose). Das Vorhandensein von Schilddrüsen-stimulierendem Immunglobulin (TSI) bestätigt die Diagnose der

Basedow-Krankheit. TSH-Rezeptor-bindende Antikörper (TRaB) sind normalerweise erhöht.

c. Bildgebung

Bei der Morbus Basedow ist die Aufnahme von radioaktivem Jod durch die Schilddrüse erhöht, während sie bei subakuter und chronischer Thyreoiditis vermindert ist. Ein autonomer hyperfunktioneller Knoten nimmt Jod auf und erscheint als "heißer Knoten", während das umgebende Gewebe eine verminderte Jodaufnahme aufweist. Bei Kindern mit Hyperthyreose kann das Knochenalter fortgeschritten sein. Bei Säuglingen kann eine beschleunigte Skelettreifung mit einer vorzeitigen Fusion der Schädelnähte verbunden sein. Langjährige Hyperthyreose verursacht Osteoporose.

Differenzialdiagnose

Hypermetabolische Zustände (schwere Anämie, chronische Infektionen, Phäochromozytom und Muskelschwund) können klinisch einer Hyperthyreose ähneln, unterscheiden sich jedoch in Schilddrüsenfunktionstests.

Behandlung

Allgemeine Maßnahmen

Bei unbehandelter Hyperthyreose sollte eine anstrengende körperliche Aktivität vermieden werden. Bettruhe kann in schweren Fällen erforderlich sein.

Pharmakologische Therapie

1. α -adrenerge Blockierungsmittel

Diese Mittel sind Zusätze zur Therapie. Sie können Symptome wie Nervosität, Tremor und Herzklopfen schnell lindern und sind bei schweren Erkrankungen mit Tachykardie und Bluthochdruck indiziert.

β 1-spezifische Mittel wie Atenolol sind bevorzugt, weil sie kardioselektiver sind.

2. Thyreostatika (Propylthiouracil und Methimazol)

Thyreostatika werden häufig bei der initialen Behandlung von Kinderhyperthyreose eingesetzt. Diese Medikamente stören die Schilddrüsenhormonsynthese und benötigen normalerweise einige Wochen, um eine klinische Reaktion zu erzeugen. Eine angemessene Kontrolle wird normalerweise innerhalb weniger Monate erreicht. Wenn die medikamentöse Therapie nicht erfolgreich ist, sollte eine definitive Therapie,

wie Radioablation der Schilddrüse oder Thyreoidektomie in Erwägung gezogen werden.

Laut der Berichte über schwere Hepatotoxizität in Verbindung mit PTU geben jüngste Empfehlungen an, dass PTU nicht bei Säuglingen, Kindern oder Jugendlichen angewendet werden sollte, außer wenn Methimazol aufgrund von Überempfindlichkeit oder Schwangerschaft kontraindiziert ist.

Anfangsdosierung:

Methimazol wird in einer Dosis von 10-60 mg / Tag (0,5-1 mg / kg / Tag) einmal täglich verabreicht. Die anfängliche Dosierung wird fortgesetzt, bis sich FT4 oder T4 normalisiert haben und die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind.

Erhaltungsdosis:

Die optimale Dosis des Thyreostatikums für die Erhaltungstherapie bleibt unklar. Jüngste Studien legen nahe, dass 10-15 mg / d Methimazol bei den meisten Patienten eine ausreichende Langzeitkontrolle mit einem Minimum an Nebenwirkungen bieten. Wenn das TSH erhöht wird, verringern viele Anbieter die Dosis des Thyreostatikums. Einige Anbieter setzen die gleiche Dosis von Thyreostatikum fort und fügen exogenen Schilddrüsenhormonersatz hinzu. Die Behandlung dauert in der Regel 2 Jahre mit dem Ziel, eine Remission zu induzieren. Wenn der Schilddrüsenhormonspiegel stabil ist, könnte zu diesem Zeitpunkt eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden.

Toxizität:

Wenn Hautausschlag, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Granulozytopenie oder Hepatitis auftreten, muss das Arzneimittel abgesetzt werden.

3. Iodid

Große Jodiddosen bewirken gewöhnlich eine schnelle, aber kurzlebige Blockade der Schilddrüsenhormonsynthese und -freisetzung. Dieser Ansatz wird nur für die akute Behandlung von schwer thyreotoxischen Patienten empfohlen.

Strahlentherapie

Die radioaktive Jodablation der Schilddrüse ist in der Regel für Kinder mit Morbus

Basedow, die nicht auf Thyreostatika ansprechen, Nebenwirkungen der Thyreostatika entwickeln, nach mehreren Jahren der medikamentösen Therapie keine Remission erreichen oder eine schlechte Medikamentenadhärenz aufweisen. Aufgrund neuerer Bedenken hinsichtlich einer möglichen Hepatotoxizität von Thyreostatika befürworten einige pädiatrische Endokrinologen die Radioablation als Erstlinientherapie bei Kindern mit Basedow-Krankheit. Thyreostatika sollten 4-7 Tage vor der Radioablation abgesetzt werden, um die Aufnahme von Radiojod durch die Schilddrüse zu ermöglichen.¹³¹ I wird oral verabreicht, was sich in der Schilddrüse konzentriert und zu einer allmählichen Ablation der Drüse führt. In den ersten 2 Wochen nach der Radioablation kann sich die Schilddrüsenüberfunktion verschlechtern, da das Schilddrüsengewebe zerstört und das Schilddrüsenhormon freigesetzt wird. Die Therapie mit einem β -adrenergen Antagonisten kann für einige Monate notwendig sein, bis FT4 und T4 in den normalen Bereich fallen.

In den meisten Fällen entwickelt sich Hypothyreose und Schilddrüsenhormonersatz wird benötigt. Langzeit-Follow-up-Studien zeigten keine erhöhte Inzidenz von Schilddrüsenkrebs, Leukämie, Infertilität oder Geburtsschäden, wenn ablative Dosen von ¹³¹I verwendet wurden.

Chirurgische Behandlung

Subtotale und totale Thyreoidektomien werden selten bei Kindern mit Morbus Basedow eingesetzt. Eine Operation ist indiziert bei extrem großen Strumen, Strumen mit einem verdächtigen Knoten, sehr jungen oder schwangeren Patienten oder bei Patienten, die eine Radiojodablation ablehnen. Vor der Operation wird ein β -adrenerges Blockierungsmittel zur Behandlung von Symptomen gegeben, und Thyreostatika werden über mehrere Wochen verabreicht, um die mit einer Hyperthyreose verbundenen chirurgischen Risiken zu minimieren. Iodid (z. B. Lugol-Lösung, 1 Tropfen alle 8 Stunden oder gesättigte Kaliumiodidlösung, 1-2 Tropfen täglich) wird 1-2 Wochen vor der Operation verabreicht, um die Schilddrüsenvaskularität zu verringern und die Freisetzung von Schilddrüsenhormon zu hemmen. Chirurgische Komplikationen umfassen Hypoparathyreoidismus, wiederkehrende Kehlkopfnervenschäden und selten Tod. Ein erfahrener Schilddrüsenchirurg ist entscheidend für gute chirurgische Ergebnisse. Nach der Thyreoidektomie werden die Patienten hypothyroid und benötigen Schilddrüsenhormonersatz.

Prognose

Teilremissionen und Exazerbationen können sich über mehrere Jahre fortsetzen. Die Behandlung mit einem Thyreostatikum führt bei einem Drittel bis zwei Drittel der Kinder zu verlängerten Remissionen.

KAPITEL IV: STÖRUNGEN DES KALZIUM- & PHOSPHOR-METABOLISMUS ⁽³⁷⁾

Die Kalziumkonzentration im Serum wird durch die koordinierten Wirkungen der Nebenschilddrüse, der Niere, der Leber und des Dünndarms stark reguliert (Abbildung 5.1). Niedrige Serumkalziumkonzentrationen, die von Kalzium-sensitiven Rezeptoren auf der Oberfläche von Nebenschilddrüsenzellen nachgewiesen werden, stimulieren die Freisetzung von Parathormon (PTH). PTH fördert wiederum die Freisetzung von Kalzium und Phosphor aus Knochen, die Rückresorption von Kalzium aus Urinfiltrat und die Ausscheidung von Phosphor im Urin. Ein weiterer essentieller Kofaktor der Kalziumhomöostase ist 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol). Der erste Schritt bei der Produktion dieser aktiven Form von Vitamin D findet in der Leber statt, wo Vitamin D der Nahrung zu 25-Hydroxy-Vitamin D hydroxyliert wird. Der letzte Schritt bei der Bildung von Calcitriol ist die 1-Hydroxylierung, die in der Niere unter Kontrolle von PTH stattfindet. Die primäre Wirkung von Calcitriol besteht darin, die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm zu fördern. Zusammen mit PTH erleichtert es jedoch die Mobilisierung von Kalzium und Phosphor aus Knochen. Mängel oder Exzesse von PTH oder Calcitriol, Anomalien in ihren Rezeptoren oder Abnormalitäten des Vitamin D-Metabolismus führen zu klinisch signifikanten Abweichungen in der Kalziumhomöostase. Obwohl Calcitonin, das aus den Schilddrüsen-C-Zellen freigesetzt wird, ebenfalls die Kalziumkonzentration im Serum verringert, verursachen Veränderungen in seiner Serumkonzentration selten klinisch relevante Erkrankungen.

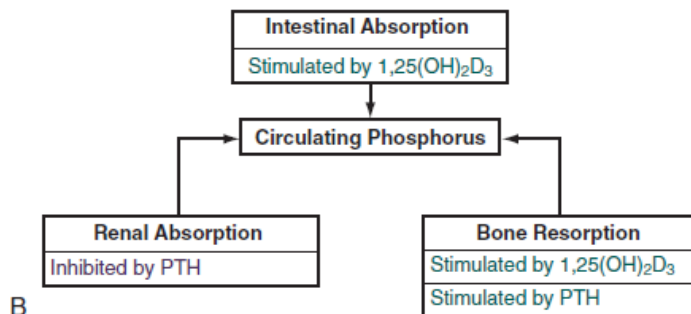
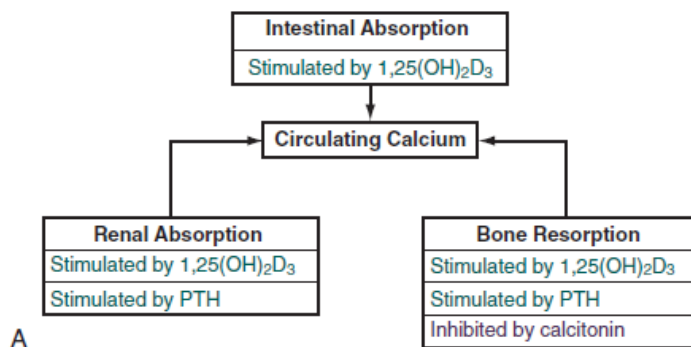


Abbildung 5.1^(37a)

A. Kalziumhomöostase

B. Phosphor-Homöostase

1. Hypokalzämische Störungen⁽³⁷⁾

Eine normale Serumkalziumkonzentration beträgt ungefähr 8,9-10,2 mg/dl. Die normale Konzentration von ionisiertem Kalzium beträgt ungefähr 1,1-1,3 mmol/L. Serumkalziumspiegel bei Neugeborenen, die etwas niedriger als bei älteren Kindern und Erwachsenen sind, können so niedrig wie 7 mg/dl bei Frühgeborenen sein. 50 bis 60 Prozent des Kalziums im Serum sind proteingebunden und metabolisch ziemlich inaktiv. Daher ist die Messung von ionisiertem Serumkalzium, der metabolisch aktiven Form, hilfreich, wenn Serumproteine niedrig sind oder unter Bedingungen wie Azidose, die eine abnormale Kalziumbindung an Protein verursachen.

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Tetanie mit Gesichts- und Extremitätstaubheit, Kribbeln, Krämpfen, spontanen Muskelkontrakturen, Karpopedalkrämpfen, positiven Trousseau- und Chvostek-Zeichen, Bewusstseinsverlust und Krämpfen.

Durchfall, Verlängerung der elektrischen Systole (QT-Intervall) und Laryngospasmus.

Bei Hypoparathyreoidismus oder PHP: defekte Nägel und Zähne, Katarakte und ektopische Verkalkungen im Unterhautgewebe und in den Basalganglien.

Allgemeine Überlegungen

Hypokalzämie ist ein konsistentes Merkmal von Zuständen wie Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyroidismus (PHP), vorübergehender Tetanie des Neugeborenen und schwerer Vitamin-D-Mangel-Rachitis und kann bei seltenen Störungen der Vitamin-D-Wirkung (Rezeptordefekte) vorhanden sein (Abbildung 5.2). Hypokalzämie kann auch als Folge einer intestinalen Malabsorption von Kalzium, chronischer Nierenerkrankung, Tumorlyse-Syndrom, Rhabdomyolyse oder als Folge einer aktivierenden Mutation im Kalziumsensierungsrezeptor der Nebenschilddrüse und Niere auftreten (hypercalciurische Hypokalzämie) (Tabelle 5.3).

Eine unzureichende PTH-Sekretion kann durch defizitäres Nebenschilddrüsengewebe (DiGeorge-Syndrom), Autoimmunität oder manchmal Magnesiummangel bedingt sein. Verminderte PTH-Aktivität kann auf Magnesiummangel, Vitamin-D-Mangel oder Defekte im PTH-Rezeptor (PHP) zurückzuführen sein. Gelegentlich ist PTH-Mangel idiopathisch. Tabelle 5.4 fasst die Charakteristika von Störungen der PTH-Sekretion und -Aktion zusammen.

Eine Autoimmun-Nebenschilddrüsenzerstörung mit anschließendem Hypoparathyreoidismus kann isoliert oder mit anderen Autoimmunkrankheiten beim APECED-Syndrom (Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale-Dystrophie oder APS-1) assoziiert sein. Hypoparathyreoidismus kann auch durch unvermeidbare chirurgische Entfernung bei Patienten mit Schilddrüsenkrebs entstehen. Andere Merkmale des DiGeorge-Syndroms (eine Deletion von 22.q11) umfassen die kongenitale Abwesenheit des Thymus (mit Thymus-abhängiger immunologischer Defizienz) und kardiovaskuläre Anomalien, insbesondere die Coarctation der Aorta.

Die autosomal-dominante Hypokalzämie, auch familiäre hyperkalziurische Hypokalzämie genannt, ist mit einer Funktionsmutation im Kalzium-Rezeptor assoziiert, die trotz Hypokalzämie ein niedriges Serum-PTH und einen übermäßigen Urinverlust von Kalzium verursacht. Eine Familiengeschichte von Hypokalzämie kann der Schlüssel sein, der diesen Zustand von anderen Ursachen der Hypokalzämie unterscheidet.

Transienter neonataler Hypoparathyreoidismus (vorübergehende Tetanie des Neugeborenen) wird sowohl durch einen relativen Mangel an PTH-Sekretion als auch durch PTH-Aktivität verursacht (Tabelle 5.4). Die frühe Form dieses Zustandes (erste

2 Lebenswochen) tritt bei Neugeborenen mit Geburtsasphyxie auf. Bei Müttern mit Hyperparathyreoidismus kann die mütterliche Hyperkalzämie die fetale PTH-Sekretion unterdrücken und einen frühzeitigen vorübergehenden neonatalen Hypoparathyreoidismus verursachen. Ebenso können Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes einen relativen Hyperparathyreoidismus im dritten Trimester haben und ihre Kinder können vorübergehenden Hypoparathyreoidismus erleben. Assoziierte Hypomagnesiämie verschlimmert oft die mit Hypokalzämie verbundenen Symptome. Die späte Form des neonatalen Hypoparathyreoidismus (nach 2 Wochen) tritt bei Säuglingen auf, die phosphatreiche Formeln erhalten (die Kuhvollmilch ist ein bekanntes Beispiel). Phosphat bindet Kalzium und erzeugt funktionelle Hypokalzämie.

Tumorlyse-Syndrom und Rhabdomyolyse verursachen zelluläre Zerstörung, die große Mengen an intrazellulärem Phosphat freisetzt, das mit Serumkalzium komplexiert, was eine funktionelle Hypokalzämie erzeugt. Malabsorptionszustände wie Zöliakie beeinträchtigen die Aufnahme von Kalzium, Vitamin D und Magnesium, die alle eine Hypokalzämie verursachen (Tabelle 5.4). Hypomagnesiämie kann aufgrund von Verlusten aus dem Gastrointestinaltrakt oder der Niere Hypokalzämie verursachen oder die Schwere verstärken, indem die Freisetzung von PTH beeinträchtigt wird.

Rachitis ist ein Begriff, der die charakteristischen klinischen und knöchernen radiologischen Merkmale beschreibt, die mit Vitamin-D-Mangel assoziiert sind. Vitamin-D-Mangel, verursacht durch Mangel an Sonnenlicht oder Mangel an Nahrung, ist die häufigste Ursache von Rachitis. Okkulter Vitamin-D-Mangel ist wahrscheinlich häufiger als derzeit anerkannt. Diese Sorge bildet die Grundlage für die Empfehlung der American Academy of Pediatrics von 2008, dass gestillte Säuglinge eine Vitamin-D-Supplementierung von mindestens 400 IE / Tag oder eine Supplementierung von stillenden Frauen mit 3-4000 IE / Tag erhalten. Rachitis kann auch durch Defekte im Stoffwechsel von Vitamin D verursacht werden (Tabelle 5.3), einschließlich Lebererkrankungen (beeinträchtigte 25-Hydroxylierung), Nierenerkrankungen [beeinträchtigte 1-Hydroxylierung von 25- (OH) Vitamin D], genetische Defizienz von 1 α -Hydroxylase (Vitamin-D-abhängige Rachitis) oder Endorgan-Resistenz gegen Vitamin D (Vitamin-D-resistente Rachitis). Familiäre hypophosphatämische Rachitis hat ähnliche Skelettbefunde wie Vitamin-D-Rachitis. Der Defekt in diesem Zustand ist ein anormaler renaler Phosphatverlust, der mit der Anomalie der Regulierung des Fibroblastenwachstumsfaktors 23 (FGF23) in Zusammenhang steht. Diätetische

Mangel an Kalzium kann auch Rachitis verursachen, führt aber häufiger zu Osteopenie.

Klinischer Befund

a. Symptome und Zeichen

Anhaltende Hypokalzämie aus irgendeinem Grund ist mit Tetanie, Photophobie, Blepharospasmus und Durchfall verbunden. Die Symptome von Tetanie sind Taubheit, Muskelkrämpfe, Zucken der Extremitäten, Karpopedal Krampf und Laryngospasmus. Tippen auf das Gesicht vor dem Ohr verursacht Gesichtskrämpfe (Chvostek Zeichen). Einige Patienten mit Hypokalzämie zeigen bizarres Verhalten, Reizbarkeit, Bewusstlosigkeit und Krämpfe. Retardierte körperliche und geistige Entwicklung kann vorhanden sein. Kopfschmerzen, Erbrechen, erhöhter intrakranieller Druck und Papillenödem können auftreten. Im frühen Säuglingsalter kann Atemnot ein präsender Befund sein.

b. Laborbefunde

Bei Rachitis kann der Kalziumspiegel niedrig oder normal sein (Tabellen 5.3 und 5.4). Die Phosphatspiegel bei Hypokalzämie-Störungen können niedrig, normal oder hoch sein, abhängig von der Ursache der Hypokalzämie. Magnesiumspiegel können auch niedrig sein. PTH-Spiegel sind bei vielen hypokalzämischen Zuständen reduziert, können aber bei PHP oder schwerem Vitamin-D-Mangel erhöht sein. Die Messung der Kalziumausscheidung im Urin als Kalzium-Kreatinin-Verhältnis kann bei der Diagnose und Überwachung der Therapie bei Kindern unter Calcitriol-Therapie hilfreich sein.

c. Bildgebung

Weichteil- und Basalganglienverkalkungen können bei idiopathischem Hypoparathyreoidismus und PHP auftreten. Verschiedene Skelettveränderungen sind mit Rachitis verbunden, einschließlich schalenförmigen und unregelmäßigen langen Knochenmetaphysen. Torsionsdeformitäten können zu Genu varum (O-Bein) führen. Die Akzentuierung der costochondralen Verbindung ergibt das Aussehen des rachitischen Rosenkranzes an der Brustwand.

Differenzialdiagnose

Die Tabellen 5.3 und 5.4 skizzieren die Merkmale von Erkrankungen, die mit Hypokalzämie assoziiert sind. Bei Personen mit Hypoalbuminämie kann das Serumkalzium insgesamt niedrig sein, und dennoch ist das funktionelle ionisierte

Kalzium im Serum normal. Ionisiertes Kalzium ist der Test der Wahl für Hypokalzämie bei Patienten mit niedrigem Serumalbumin.

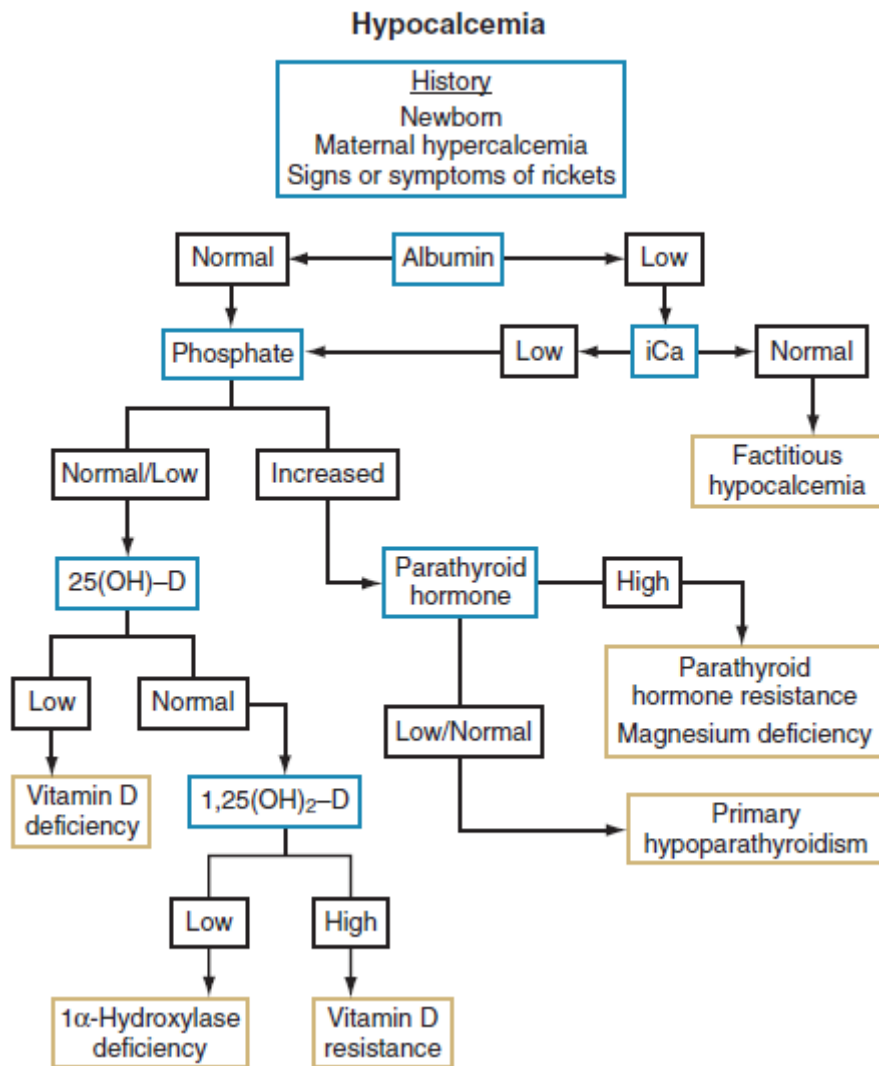


Abbildung 5.2 ^(37b)

Hypokalzämie. Erste Annäherung an das Kind mit Hypokalzämie.
 1,25 (OH) 2-D, 1,25 Dihydroxyvitamin D; 25 (OH) -D, 25 Hydroxyvitamin D;
 iCa, ionisiertes Kalzium

Tabelle 5.3. Hypokalzämie im Zusammenhang mit Rachitis und anderen Erkrankungen. (37c)

				Erste biochemische Befunde			
Zustand	Pathogenese	Krankheitszustände / Erbe	Klinische Merkmale	Serum Kalzium	Serum-Phosphor	Serum alkalische Phosphatase	Andere
Malabsorption	Beeinträchtigung der intestinalen Resorption von einem oder allen der folgenden Stoffe: Kalzium, Vitamin D und Magnesium	Zystische Fibrose, Zöliakie oder andere Darmerkrankungen, Lebererkrankungen, Shwachman-Syndrom	Gedeihstörung, schlechte Gewichtszunahme, Steatorrhoe, überlagerte Vitamin-D-Mangel-Rachitis	Niedrig oder normal	Niedrig oder normal	Variabel: In der Regel hoch bei Vitamin-D-Mangel, kann aber bei gleichzeitigem Zinkmangel gering sein	Potenziell niedriger Magnesiumspiegel, potenziell niedriger 25-OH-Vitamin D
Chronische Niereninsuffizienz	Verminderte renale Phosphatausscheidung, verringerte 1-Hydroxylase-Aktivität	Obstruktion, Glomerulonephritis, dysplastische Nieren	Urämie, Wachstumsversagen, Azidose	Niedrig oder normal	Erhöht	Erhöht oder normal	Erhöhte PTH-Spiegel in lang anhaltenden Fällen, niedrige 1,25-OH-Vitamin D
Rhabdomyolyse	Muskelschädigung mit Freisetzung von großen Mengen vom intrazellulären Phosphat	Quetschverletzungen der Muskeln, Morbus Pompe, Carnitinmangel	Hypokalzämische Tetanie, Herzrhythmusstörungen, Risiko für Nierenversagen	Niedrig	Erhöht	Normal	Myoglobinurie
Tumorlyse-Syndrom	Freisetzung von intrazellulärem Phosphat und Kalium	Einleitung einer Chemotherapie für alle, Burkitt-Lymphom oder andere bösartige Erkrankungen	Hypokalzämische Tetanie, Herzrhythmusstörungen, Risiko für Nierenversagen	Niedrig	Erhöht	Normal	Hyperkaliämie, erhöhte Harnsäure
Vitamin D-Mangel Rachitis	Mangel an Vitamin D in der Nahrung, Vitamin-D-Malabsorption; Weitere Risikofaktoren sind dunkle Haut und fehlende Sonneneinstrahlung	Kann sich aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren in Familien zusammenschließen	Charakteristische Skelettveränderungen erscheinen früh, schlechtes Wachstum, symptomatische Hypokalzämie ist ein spätes Befund	Normal bis spät im Kurs	Niedrig oder normal	Erhöht	Erhöhte PTH-Spiegel, niedriges 25-OH-Vitamin D

Vitamin-D-abhängige Rachitis	Mutation in 1-Hydroxylase-Enzym erforderlich für die Synthese von voll aktiven 1,25-OH-Vitamin D	Autosomal-rezessive Vererbung	Skelettveränderungen der Rachitis, symptomatische Hypokalzämie	Niedrig	Niedrig oder normal	Erhöht	Erhöhtes PTH, niedriges 1,25-OH Vitamin D
Vitamin D-resistente Rachitis	Mutation in 1,25-OH-Vitamin-D-Rezeptor	Autosomal-rezessive Vererbung	Schwere Skelettveränderungen der Rachitis, totale Alopezie, symptomatische Hypokalzämie	Niedrig	Niedrig oder normal	Erhöht	Erhöhtes PTH, erhöhtes 1,25-OH Vitamin D
Hypophosphatämische Rachitis	Übermäßiger Phosphatverlust im Urin. Abnormale Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (FGF23) -Regulation	X-chromosomal dominant	Skelettveränderungen primär in den unteren Extremitäten - Genu varum oder valgus, Kleinwuchs	Normal oder niedrig	Sehr niedrig	Normalerweise hoch	Normale PTH-Werte initial, abnormal hohe Phosphatausscheidung im Urin

Tabelle 5.4. Hypokalzämie im Zusammenhang mit Störungen der Parathormon Sekretion oder Aktion ^(37d)							
				Erste biochemische Befunde			
Zustand	Pathogenese	Vererbungsmuster	Klinische Merkmale	Serum Kalzium	Serum-Phosphor	Serum alkalische Phosphatase	Serum PTH
Isolierter Hypoparathyreoidismus	Trauma, chirurgische Zerstörung, isolierte autoimmune Zerstörung, seltene familiäre Formen	Keiner; berichtet in familiären Formen der Vererbung als X-chromosomal-rezessiv, autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant	Symptome einer Hypokalzämie	Niedrig	Hoch	Normal oder niedrig	Niedrig, niedrig 1,25-OH Vitamin D
DiGeorge Syndrom	Deletion in Chromosom 22	Die Mehrheit repräsentiert neue Mutationen	Symptome von Hypokalzämie, Herzanomalien, Immunstörung	Niedrig	Hoch	Normal oder niedrig	Niedrig, niedrig 1,25-OH Vitamin D
APS typ 1	Autoimmune Zerstörung	Autosomal rezessiv	Mukokutane Candidose, Addison-Krankheit; Potenzial für Autoimmunzerstörung in anderen endokrinen Drüsen	Niedrig	Hoch	Normal oder niedrig	Niedrig, niedrig 1,25-OH Vitamin D
PHP typ IA	Mutation im stimulatorischen G-Protein; Widerstand gegen PTH-Aktion	Autosomal dominant	AHO-Phänotyp, Kleinwuchs, variable Hypocalcämie, kann eine Resistenz gegenüber anderen Hormonen aufweisen, die G-Protein-Signalisierung verwenden	Niedrig oder normal	Erhöht oder normal	Variabel	Sehr hoch, niedrig 1,25-OH Vitamin D
PPHP	Mutation im stimulatorischen G-Protein	Autosomal dominant - häufig innerhalb derselben Familie mit PHP Typ IA gefunden	AHO Phänotyp, biochemische Parameter sind normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Transiente Tetanie des Neugeborenen-früh	Mangel an PTH-Sekretion oder -Aktion	Sporadisch - verbunden mit schwierigen Geburten, Säuglingen von diabetischen Müttern oder mütterlichem Hyperparathyreoidismus	Beginn der Symptome einer Hypokalzämie innerhalb von 2 Wochen nach der Geburt	Niedrig	Normal oder niedrig	Normal oder niedrig	Normal oder niedrig, niedrige 1,25-OH-Vitamin D

Transiente Tetanie des Neugeborenen - später Beginn	Mangel an PTH-Sekretion oder -Aktion	Sporadisch-assoziiert mit Säuglingsanfangsnahrung, die einen hohen Phosphatgehalt haben	Beginn der Symptome einer Hypokalzämie nach 2 Wochen alt	Niedrig	Normal oder niedrig	Normal oder niedrig	Normal oder niedrig, niedrige 1,25-OH-Vitamin D
Familiäre hyperkalziurische Hypokalzämie	Verstärkung der funktionellen Mutation des Kalziumsensierungsrezeptors	Autosomal dominant	Symptome von Hypokalzämie, Familiengeschichte	Niedrig	Hoch	Normal oder niedrig	Niedrig, niedrig 1,25-OH Vitamin D

Behandlung

A. Akute oder schwere Tetanie

Hypokalzämie wird akut durch Verabreichung von intravenösem Kalziumgluconat oder Kalziumchlorid korrigiert; 10 mg / kg ist die übliche Dosis in der Akutbehandlung. Intravenöse Kalziuminfusionen sollten wegen möglicher Herzrhythmusstörungen 50 mg / min nicht überschreiten. Eine kardiale Überwachung sollte während der Kalziuminfusion durchgeführt werden.

B. Erhaltungstherapie von Hypoparathyreoidismus oder chronischer Hypokalzämie

Das Ziel der Behandlung besteht darin, das Serumkalzium und -phosphat bei nahezu normalen Werten ohne übermäßige Kalziumausscheidung im Urin zu halten.

1. Diät

Die Ernährung sollte reich an Kalzium mit zusätzlichen Kalzium-Ergänzungen sein, beginnend bei einer Dosis von 50 bis 75 mg elementarem Kalzium pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt in drei bis vier Dosen. Die Dosis kann basierend auf der Reaktion des Serumspiegels und der Kalziumausscheidung im Urin geändert werden. Die Therapie sollte überwacht werden, um Hyperkalzämie zu verhindern. Zusätzliches Kalzium kann oft bei Patienten mit Rachitis nach der Stabilisierung der Vitamin-D-Therapie abgesetzt werden.

2. Vitamin D-Ergänzung

Eine Vielzahl von Vitamin-D-Präparaten steht zur Verfügung. Ergocalciferol (Vitamin D₂) und Cholecalciferol (Vitamin D₃) sind die am häufigsten verwendeten oralen Präparate. Calcitriol (1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃) ist ebenfalls erhältlich. Cholecalciferol ist in der Therapie der meisten Vitamin-D-Mangelzustände etwas aktiver als Ergocalciferol. Bei einem gestörten Metabolismus von Vitamin D zu 25-OH-Vitamin D, wie es bei Leberfunktionsstörungen beobachtet wird, oder zu einem aktiven Endprodukt, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D oder einer beeinträchtigten PTH-Funktion, wird eine Ergänzung mit Calcitriol empfohlen. Auswahl und Dosierung von Vitamin-D-Ergänzungen variiert mit der zugrunde liegenden Bedingung und die Reaktion auf die Therapie. Überwachung der Therapie ist wichtig, um Toxizität zu vermeiden.

3. Monitoring

Dosierung von Kalzium und Vitamin D muss für jeden Patienten zugeschnitten werden. Die Überwachung der Serumkalzium-, Urinkalzium- und Serumalkalische Phosphatasespiegel in 1- bis 3-monatigen Intervallen ist notwendig, um eine adäquate Therapie sicherzustellen und Hyperkalzämie und Nephrokalzinose zu verhindern.

Die Hauptziele der Überwachung des Vitamin-D-Mangels bestehen darin:

- (1) die Serumkalzium- und -phosphorkonzentrationen im normalen Bereich zu halten
- (2) die alkalische Phosphataseaktivität für das Alter zu normalisieren
- (3) die Skelettveränderungen rückgängig zu machen
- (4) zu erhalten eines altersentsprechenden Kalzium-Kreatinin-Verhältnisses im Urin.

Das Verhältnis sollte bei Neugeborenen kleiner als 0,8 sein, bei Kindern 0,3-0,6 und bei Jugendlichen weniger als 0,25 (wenn Kreatinin und Kalzium in Milligramm pro Deziliter gemessen werden).

Die Überwachungsziele sind bei hypophosphatämischer Rachitis etwas anders. Serumkalzium und alkalische Phosphatase und das Kalzium-Kreatinin-Verhältnis im Urin sollten innerhalb der normalen Grenzen gehalten werden. Die Überwachung von Serum-PTH ist notwendig, um sicherzustellen, dass sich sekundärer Hyperparathyreoidismus nicht durch übermäßige Phosphatbehandlung oder inadäquate Calcitriol-Substitution entwickelt.

2. Hyperkalzämische Zustände

Hyperkalzämie ist definiert als ein Serumkalziumspiegel $> 11 \text{ mg / dL}$. Eine schwere Hyperkalzämie ist ein Spiegel $> 13,5 \text{ mg / dL}$.

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Bauchschmerzen, Polyurie, Polydipsie, Hypertonie, Nephrokalzinose, Gedeihstörungen, Nierensteine, hartnäckiges Magengeschwür, Verstopfung, Urämie und Pankreatitis.

Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen, subperiosteale Knochenresorption, Nierenparenchymverkalkung oder Steine und Osteitis fibrosa cystica. Beeinträchtigte Konzentration, veränderter psychischer Zustand, Stimmungsschwankungen und Koma.

Allgemeine Überlegungen

Mehr als 80% der hyperkalzämischen Kinder oder Jugendlichen haben entweder einen Hyperparathyreoidismus oder einen bösartigen Tumor. Tabelle 5.5 und Abbildung 5.6 fassen die Differentialdiagnose der Hyperkalzämie bei Kindern zusammen.

Hyperparathyreoidismus ist in der Kindheit selten und kann primär oder sekundär sein. Die häufigste Ursache für primären Hyperparathyreoidismus ist Nebenschilddrüsenadenom. Diffuse Nebenschilddrüsenhyperplasie oder multiple Adenome können in Familien auftreten. Familiärer Hyperparathyreoidismus kann eine isolierte Erkrankung sein, oder er kann mit MEN Typ 1 oder selten Typ 2A assoziiert sein. Hyperkalzämie der Malignität ist mit soliden und hämatologischen Malignitäten assoziiert und ist entweder auf lokale Zerstörung von Knochen durch Tumor oder auf ektopische Sekretion von PTH-verwandtem Protein zurückzuführen. Wenn ektopisches PTH- assoziiertes Protein vorliegt, ist Kalzium erhöht, Serum-PTH ist unterdrückt und Serum-PTH- assoziiertes Protein ist erhöht. Chronische Nierenerkrankung mit gestörter Phosphatausscheidung ist die häufigste sekundäre Ursache für Hyperparathyreoidismus.

Tabelle 5.5. Hyperkalzämische Zustände

A. Primärer Hyperparathyreoidismus: 1. Nebenschilddrüsenhyperplasie 2. Nebenschilddrüsenadenom 3. Familiär, einschließlich MEN Typ 1 und 2 4. Ektopische PTH-Sekretion
B. Andere hyperkalzämische Zustände als der primäre Hyperparathyreoidismus, der mit einer gesteigerten intestinalen oder renalen Kalziumresorption einhergeht: 1. Hypervitaminose D (einschließlich idiopathischer Hyperkalzämie der Kindheit) 2. Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie 3. Lithium-Therapie 4. Sarkoidose 5. Phosphatabbau 6. Aluminiumintoxikation
C. Andere hyperkalzämische Zustände als Hyperparathyreoidismus, verbunden mit einer erhöhten Mobilisierung von Knochenmineralien:

1. Hyperthyreose
2. Immobilisierung
3. Thiazide
4. Vitamin-A-Intoxikation
5. Bösartige Neoplasmen
 - I. Ektopische PTH-Sekretion oder PTH-verwandtes Protein (PTHrP)
 - II. Prostaglandin-sekretierenden Tumor und möglicherweise Prostaglandin-Freisetzung von subkutanen Fettnekrose
 - III. Tumore metastasieren zu Knochen
 - IV. Myelom

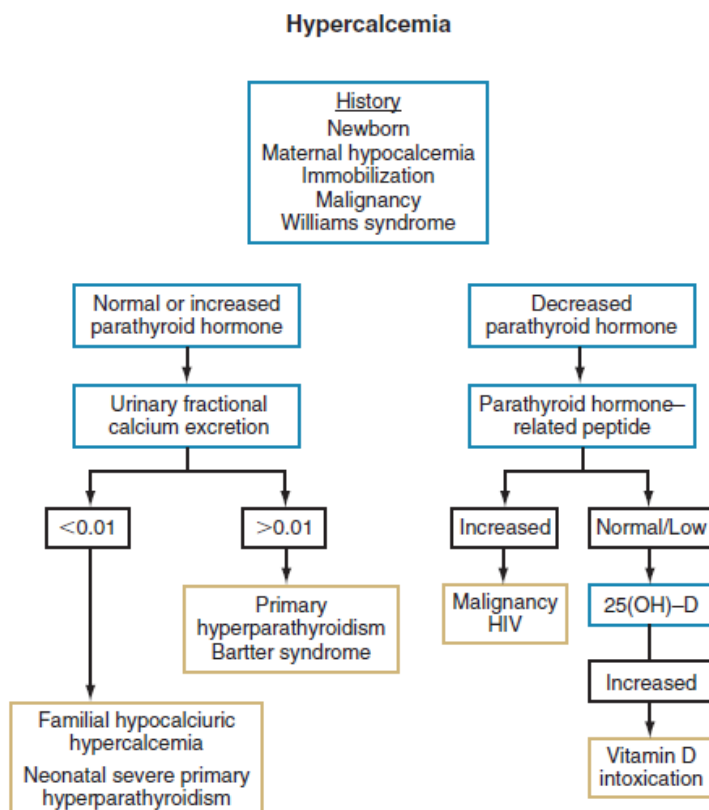


Abbildung 5.6 ^(37a)

Hyperkalzämie. Erste
Annäherung an das Kind mit
Hyperkalzämie

Klinischer Befund

A.Symptome und Zeichen

1. Aufgrund von Hyperkalzämie

Manifestationen umfassen Hypotonizität und Muskelschwäche; Apathie,

Stimmungsschwankungen und bizarres Verhalten; Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung und Gewichtsverlust; Überstreckbarkeit von Gelenken; und Hypertonie, Herzunregelmäßigkeiten, Bradykardie und Verkürzung des QT-Intervalls. Koma tritt selten auf. Kalziumablagerungen treten in der Hornhaut oder Konjunktiva auf (Bandkeratopathie) und werden durch Spaltlampenuntersuchung nachgewiesen. Ein Intractables Magengeschwür und eine Pankreatitis treten bei Erwachsenen auf, bei Kindern selten.

2. Aufgrund erhöhter Kalzium- und Phosphatausscheidung

Der Verlust der Nieren-Konzentrationsfähigkeit verursacht Polyurie, Polydipsie und Kalziumphosphatablagerung im Nierenparenchym oder als Harnsteine mit fortschreitender Nierenschädigung.

3. Aufgrund von Veränderungen im Skelett

Zu den ersten Befunden gehören Knochenschmerzen, Osteitis fibrosa cystica, subperiostale Knochenabsorption in den distalen Schlüsselbeinen und Phalangen, fehlende Lamina dura um die Zähne, Spontanfrakturen und Mottenfraß im Röntgenbild. Später gibt es eine generalisierte Demineralisation mit einem hohen Risiko für subperiosteale kortikale Knochen.

B. Bildgebung

Knochenveränderungen können bei Kindern subtil sein. Die Technetium-Sestamibi-Szintigraphie wird gegenüber herkömmlichen Verfahren (Ultraschall, Computertomographie [CT] und MRI) zur Lokalisierung von Nebenschilddrüsentumoren bevorzugt.

Behandlung

A. Symptomatisch

Die anfängliche Behandlung ist eine kräftige Hydratation mit normaler Kochsalzlösung und erzwungene Kalzium-Diurese mit einem Schleifendiuretikum wie Furosemid (1 mg / kg alle 6 Stunden). Wenn die Reaktion unzureichend ist, können Glukokortikoide oder Calcitonin verwendet werden. Bisphosphonate, Standardmittel zur Behandlung von akuter Hyperkalzämie bei Erwachsenen, werden häufiger bei refraktärer pädiatrischer Hyperkalzämie verwendet.

B. Chronisch

Behandlungsoptionen variieren mit der zugrunde liegenden Ursache. Die bevorzugte Behandlung ist die Resektion des Nebenschilddrüsenadenoms oder die subtotale Entfernung hyperplastischer Nebenschilddrüsen. Postoperativ kann eine Hypokalzämie aufgrund der schnellen Remineralisation von chronisch kalziumarmen Knochen auftreten. Eine Diät mit hohem Kalzium- und Vitamin-D-Gehalt wird sofort postoperativ empfohlen und solange fortgesetzt, bis die Kalziumspiegel im Serum normal und stabil sind. Die Behandlung von sekundärem Hyperparathyreoidismus von chronischer Nierenerkrankung ist primär auf die Kontrolle der Phosphatspiegel im Serum mit Phosphatbindern gerichtet. Pharmakologische Dosen von Calcitriol werden verwendet, um die PTH-Sekretion zu unterdrücken. Langzeittherapie für Malignom-Hyperkalzämie ist die Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung.

Prognose

Die Prognose nach Resektion eines einzelnen Adenoms ist hervorragend. Die Prognose nach subtotaler Parathyreoidektomie bei diffuser Hyperplasie oder Entfernung von multiplen Adenomen ist in der Regel gut und hängt von der Korrektur des zugrunde liegenden Defekts ab. Bei Patienten mit multiplen Stellen eines Nebenschilddrüsenadenoms oder einer Hyperplasie ist eine MEN wahrscheinlich, und andere Familienmitglieder können gefährdet sein. Genetische Beratung und DNA-Analyse zur Bestimmung des spezifischen Gendefekts sind indiziert.

3. Hypervitaminose D

Vitamin-D-Intoxikation ist fast immer das Ergebnis der Einnahme von übermäßigen Mengen an Vitamin D. Zeichen, Symptome und Behandlung von Vitamin-D-induzierte Hyperkalzämie sind die gleichen wie bei anderen hyperkalzämischen Zuständen. Die Behandlung hängt vom Stadium der Hyperkalzämie ab. Schwere Hyperkalzämie erfordert Hospitalisierung und aggressive Intervention. Aufgrund der Speicherung von Vitamin D im Fettgewebe können mehrere Monate lang eine kalziumarme, Vitamin-D-arme Diät erforderlich sein.

4. Idiopathische Hyperkalziämie der Kindheit (Williams Syndrom)

Williams-Syndrom ist eine seltene Störung der Kindheit durch Elfin Fazies und Hyperkalziämie in der Kindheit gekennzeichnet. Weitere Merkmale sind Gedeihstörungen, mentale und motorische Retardierung, kardiovaskuläre Anomalien (primär supravulvuläre Aortenstenose), Reizbarkeit, absichtliche Bewegungen, Verstopfung, Hypotonie, Polyurie, Polydipsie und Hypertonie. Eine gesellige und liebevolle Persönlichkeit ist die Regel bei Kindern mit dem Syndrom. Hyperkalziämie kann erst einige Monate nach der Geburt auftreten. Die Behandlung besteht in einer Einschränkung des Kalzium- und Vitamin-D-Gehalts (Calcilo-Formel) und in schweren Fällen in moderaten Dosen von Glukokortikoiden oder sogar Bisphosphonaten

5. Immobilisierung

Abrupte Immobilisierung, besonders in einem schnell wachsenden Jugendlichen, kann Hyperkalziämie und Hyperkalziurie verursachen. Abnormitäten treten oft 1-3 Wochen nach Immobilisierung auf. In schweren Fällen kann eine medizinische oder diätetische Intervention erforderlich sein.

KAPITEL V: ABNORMALITÄTEN IN DER WEIBLICHEN PUBERTALENTWICKLUNG & OVARIARISCHEN FUNKTION⁽³⁸⁾

1. Frühreife Pubertät bei Mädchen

Die vorzeitige Pubertät ist definiert als Pubertätsentwicklung, die unter der Altersgrenze liegt, die für den normalen Beginn der Pubertät festgelegt ist. Pubertät gilt als frühreif bei Mädchen, wenn das Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen vor dem Alter von 8 Jahren bei kaukasischen Mädchen und 7 Jahren bei afroamerikanischen und hispanischen Mädchen auftritt. Vorzeitige Pubertät ist häufiger bei Mädchen als bei Jungen. Diese Ungleichheit erklärt sich durch die große Anzahl von Mädchen mit zentraler idiopathischer Frühreife, eine seltene Erkrankung bei Jungen. Mädchen mit Anzeichen einer Pubertät zwischen 6 und 8 Jahren haben oft eine gutartige, langsam fortschreitende Form, die keine Intervention erfordert. Das Alter des Pubertätsbeginns kann durch Fettleibigkeit gefördert werden.

Die zentrale (Gonadotropin-Releasing-Hormon- [GnRH] -abhängige) Pubertät umfasst die Aktivierung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators, eine Erhöhung der Gonadotropin-Sekretion und eine daraus resultierende Steigerung der Produktion von Sexualsteroiden (Tabelle 6.1). Die Reihenfolge der hormonellen und physischen Ereignisse in der mittleren vorzeitigen Pubertät ist identisch mit der der normalen Pubertät. Die zentrale vorzeitige Pubertät bei Mädchen ist im Allgemeinen idiopathisch, kann aber sekundär zu einer Anomalie des Zentralnervensystems (ZNS) sein, die die präpubertäre Zurückhaltung des GnRH-Pulsgenerators stört. Solche ZNS-Anomalien umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, hypothalamische Hamartome, ZNS-Tumore, Schädelbestrahlung, Hydrocephalus und Trauma. Periphere vorzeitige Pubertät (GnRH-unabhängig) tritt unabhängig von der Gonadotropin-Sekretion auf. Bei Mädchen kann periphere vorzeitige Pubertät durch Eierstock- oder Nebennierentumoren, Ovarialzysten, kongenitale Nebennierenhyperplasie, McCune-Albright-Syndrom oder Exposition gegenüber exogenem Östrogen verursacht werden. Östrogensezernierende Eierstock- oder Nebennierentumoren sind selten. Mädchen mit diesen Tumoren zeigen typischerweise einen deutlich erhöhten Östrogenspiegel und rasch fortschreitende Pubertätsveränderungen. Das McCune-Albright-Syndrom ist eine Trias aus irregulären Café-au-lait-Läsionen, polyostotischer fibröser Dysplasie und GnRH-abhängiger Pubertas praecox. Es wird durch eine aktivierende Mutation in dem Gen verursacht, das für die α -Untereinheit von Gs kodiert, dem G-Protein, das die Adenylcyclase stimuliert. Endokrine Zellen mit dieser Mutation haben eine autonome Überfunktion und sezernieren überschüssige Mengen ihrer jeweiligen Hormone.

Tabelle 6.1. Ursachen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung	
A. Zentrale (GnRH-abhängige) vorzeitige Pubertät	
1. Idiopathisch	
2. Zentrale Nervensystem Anomalien	
I. Erworbener Abszess, Chemotherapie, Bestrahlung, chirurgisches Trauma	
II. Kongenitale Arachnoidalzyste, Hydrocephalus, Hypothalamus Hamartom, Septo-optische Dysplasie, supraselläre Zyste	
III. Tumor-Astrozytom, Kraniopharyngeom, Gliom	
B. Periphere (GnRH-unabhängige) vorzeitige Pubertät	

1. Angeborene Nebennierenhyperplasie
2. Nebennieren-Tumoren
3. McCune-Albright-Syndrom
4. Familiäres männliches limitiertes Gonadotropin unabhängig frühreif Pubertät
5. Gonadale Tumoren
6. Exogene Östrogen-orale (Kontrazeptiva) oder topische
7. Eierstockzysten (Frauen)
8. HCG-sezernierende Tumore (z. B. Hepatoblastome, Choriokarzinome) (Männer)

Klinischer Befund

A. Symptome und Zeichen

Die weibliche frühreife Pubertät beginnt normalerweise mit der Brustentwicklung, gefolgt von Schamhaarwachstum und Menarche. Die Reihenfolge kann jedoch variieren, und Mädchen unter 5 Jahren dürfen keine Schamhaare entwickeln. Mädchen mit Ovarialzysten oder Tumoren haben in der Regel Anzeichen von Östrogenüberschuss wie Brustentwicklung und möglicherweise vaginale Blutungen. Adrenale Tumoren oder CAH produzieren Zeichen von Adrenarche (dh Schamhaare, Achselhaare, Akne und manchmal erhöhten Körpergeruch). Kinder mit vorzeitiger Pubertät haben in der Regel ein beschleunigtes Wachstum und Skelettreifung und können vorübergehend für das Alter groß sein. Da die Skelettreifung jedoch schneller vorankommt als das lineare Wachstum, kann die endgültige erwachsene Statur beeinträchtigt sein.

B. Laborbefunde

Einer der ersten Schritte bei der Beurteilung eines Kindes mit frühpubertärer Entwicklung ist der Erhalt einer Röntgenaufnahme der linken Hand und des Handgelenks, um die Skelettreifung (Knochenalterung) zu bestimmen. Es kann auch ein Estradiolspiegel gezogen werden, um einen Eierstocktumor oder eine Zyste auszuschließen. Wenn das Knochenalter fortgeschritten ist, ist eine weitere Beurteilung gerechtfertigt. In der mittleren vorzeitigen Pubertät können die basalen Serumkonzentrationen von FSH und LH noch im präpubertären Bereich liegen. Die

Dokumentation der Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse hängt also vom Nachweis einer pubertären LH-Antwort nach Stimulation mit einem GnRH-Agonisten ab. In der peripheren frühreifen Pubertät sind das Basalserum FSH und LH niedrig und die LH-Antwort auf die GnRH-Stimulation wird durch Rückkopplungshemmung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch die autonom sezernierten Gonadensteroiden unterdrückt (Abbildung 4.1).

Bei Mädchen mit einer Ovarialzyste oder einem Tumor sind die Estradiolspiegel deutlich erhöht. Bei Mädchen mit Anzeichen von Adrenarche und fortgeschrittenem Knochenalter sollten Androgenspiegel (Testosteron, Androstendion, Dehydroepiandrosteronsulfat) und möglicherweise Nebennierenmetaboliten (wie 17-Hydroxyprogesteron) gemessen werden.

C. Bildgebung

Wenn eine Diagnose der zentralen vorzeitigen Pubertät gestellt wird, sollte eine MRT des Gehirns durchgeführt werden, um ZNS-Läsionen zu bewerten. Es ist unwahrscheinlich, dass bei Mädchen im Alter von 6-8 Jahren eine Anomalie festgestellt wird, daher sollte die Notwendigkeit einer MRT in dieser Altersgruppe individuell beurteilt werden. Bei Mädchen, deren Labortests eine periphere vorzeitige Pubertät nahelegen, ist eine Sonographie der Eierstöcke und der Nebenniere indiziert.

Behandlung

Mädchen mit zentraler vorzeitiger Pubertät können mit GnRH-Analoga behandelt werden, die hypophysäre GnRH-Rezeptoren herunterregulieren und so die Gonadotropin-Sekretion verringern. Gegenwärtig sind die beiden am häufigsten verwendeten GnRH-Analoga

- (1) Leuprolid, das als monatliche intramuskuläre Injektion verabreicht wird, oder
- (2) Das hidrelin (histrelin) subdermale Implantat, das jährlich ersetzt wird.

Mit der Behandlung rücken körperliche Veränderungen der Pubertät zurück oder hören auf voranzukommen und lineares Wachstum verlangsamt sich zu einer präpubertären Rate. Projizierte Endhöhen erhöhen sich oft als Folge der Verlangsamung der Skelettreifung. Nach Beendigung der Therapie wird die pubertäre Progression wieder aufgenommen und der Eisprung und die Schwangerschaft dokumentiert. Die Therapie wird sowohl für psychosoziale als auch für endgültige Höhenbetrachtungen durchgeführt.

Behandlung der peripheren vorzeitigen Pubertät ist abhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Bei einem Mädchen mit einer Ovarialzyste ist eine Intervention in der Regel nicht notwendig, da sich die Zyste normalerweise spontan zurückbildet. Serielle Ultraschalluntersuchungen werden empfohlen, um diese Regression zu dokumentieren. Die Behandlung mit Glucocorticoiden ist bei kongenitaler adrenaler Hyperplasie indiziert. Für den seltenen Nebennieren- oder Eierstocktumor ist eine chirurgische Resektion indiziert.

Beim McCune-Albright-Syndrom kann eine Therapie mit Antiöstrogenen (z.B. Tamoxifen), Mitteln, die Östrogensynthese blockieren (Ketoconazol) oder Aromatasehemmern wirksam sein. Unabhängig von der Ursache der vorzeitigen Pubertät oder der gewählten medizinischen Therapie ist die Beachtung der psychologischen Bedürfnisse von Patient und Familie von entscheidender Bedeutung.

Pharmakologische Therapie

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

Leuprolidacetat^{(39)(39a)}

Unterdrückt Ovarial-Steroidogenese durch Senkung der LH- und FSH-Spiegel. Individualisieren Dauer der Therapie nach Alter und Reife des Kindes und vorhergesagter Erwachsenengröße; In den meisten Fällen ist eine fortgesetzte Behandlung nach 10-11 Jahren unnötig.

Wird angezeigt, wenn sich bei Mädchen <8 Jahren Zeichen der Geschlechtsreife entwickeln; kann im entsprechenden Alter von Beginn der Pubertät abgesetzt werden (z. B. 11 Jahre bei Frauen) nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

<2 Jahre alt: Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen

Monatsdosis:

•<25kg: 7,5mg IM monatlich

•>25kg bis 37,5kg: 11,25mg IM monatlich

•>37,5kg: 15mg IM monatlich

• Beurteilung der Reaktion 1-2 Monate nach der ersten Injektion; Wenn eine adäquate hormonelle und klinische Suppression mit den Anfangsdosen nicht erreicht wird, erhöhen Sie die nächste Monatsdosis auf das nächsthöhere Niveau

3-Monatsdosis

- 11,25 mg oder 30 mg als einmalige IM-Injektion alle 3 Monate (Dosis nicht auf das Gewicht bezogen)
- Unabhängig von der gewählten Dosis sollen die Hypophysengonadotropine und die peripheren Sexualsteroiden unterdrückt und das Fortschreiten der sekundären Geschlechtsmerkmale gehemmt werden
- Beurteilen Sie die Reaktion 2-3 Monate nach der ersten Injektion und 6 Monate nach der Injektion

Leuprolidacetat

- 50 µg / kg / Tag SC; kann um 10 µg / kg / Tag nach oben titriert werden, wenn die Herunterregulierung nicht erreicht wird

Überprüfen Sie die Höhe und das Knochenalter alle 6-12 Monate, während Sie Leuprolidacetat verwenden.

Messen Sie die Knochenmineraldichte.

Histrelin ^(39b)

1 Implantat SC alle 12 Monate (50 mg/ Implantat [delivers 65 mcg/day])

Triptorelin ⁽³⁹⁾ ^(39c)

Indiziert für die zentrale vorzeitige Pubertät bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren. Triptorelin unterdrückt die Gonadotropin-Sekretion durch die Desensibilisierung und Herunterregulation des GnRH-Rezeptors. Dies reduziert Gonadosteroide auf präpubertäre Ebenen.

<2 Jahre: Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen

≥2 Jahre: 22.5 mg i.m. alle 6 Monate

- Die LH-Spiegel muss beginnend 1-2 Monate nach Therapiebeginn, während der Therapie und bei jeder weiteren Dosis überwacht werden
- Messen Sie die Höhe alle 3-6 Monate; Überwachen Sie das Knochenalter regelmäßig
- Noncompliance or inadequate dosing may result in irregular gonadotropins and/or sex steroids levels affecting prepubertal process; inadequate dosing may require switching to GnRH agonist alternative 0

- Noncompliance oder unzureichende Dosierung kann zu unregelmäßigen Gonadotropinen und / oder Sexualsteroiden beeinflussen den Präputial-Prozess; Eine unzureichende Dosierung kann einen Wechsel zu GnRH-Agonist-Alternative erfordern

Nafarelin ⁽³⁹⁾ ^(39d)

Analogon von GnRH, das etwa 200 mal stärker als natürliches endogenes GnRH ist. Wird intranasal verabreicht, um eine Gonadotropin-Suppression zu induzieren. Wenn Leuprolid schwer zu verabreichen ist, sollte es als Zweitlinien-Wirkstoff in Betracht gezogen werden. Die Einhaltung eines intranasalen Medikamentenregimes kann schwierig erreichen zu sein.

<2 Jahre: Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen

≥2 Jahre: 2 Sprühstöße (200 mcg/ Sprühstoß) in jedes Nasenloch zweimal täglich (insgesamt 1600 mcg/Tag)

Kann auf 1800 mcg / Tag erhöht werden: 3 Sprühstöße (200 mcg / Sprühstoß) in abwechselnde Nasenlöcher 3 mal täglich (insgesamt 9 Sprühstöße / Tag)

Unterbrechen, wenn die Pubertät Einsetzen gewünscht ist,

Verzögerte Pubertät⁽⁴⁰⁾

Eine verzögerte Pubertät bei Mädchen sollte bewertet werden, wenn keine pubertären Anzeichen im Alter von 13 Jahren oder Menarche bis 16 Jahre vorliegen. Das Versäumnis, die Pubertätsentwicklung innerhalb von 4 Jahren nach Einsetzen in das Tanner-Stadium V abzuschließen, wird ebenfalls als Verzögerung angesehen. Primäre Amenorrhoe bezieht sich auf das Fehlen von Menarche, und sekundäre Amenorrhoe bezieht sich auf das Fehlen von Menstruationen für mindestens 6 Monate nach der regelmäßigen Menstruation festgestellt wurde. Die häufigste Ursache für eine verzögerte Pubertät ist die Verzögerung des konstitutionellen Wachstums (Tabelle 6.2). Dieses Wachstumsmuster, das durch Kleinwuchs, normale Wachstumsgeschwindigkeit und eine Verzögerung der Skelettreifung gekennzeichnet ist, wird im Detail in diesem Kapitel beschrieben. Der Zeitpunkt der Pubertät entspricht dem Knochenalter, nicht dem Alter. Mädchen können auch die Pubertät von jedem Zustand verzögert haben, der Wachstum und Skelettreifung wie Hypothyreose und GHD verzögert.

Primärer Hypogonadismus bei Mädchen bezieht sich auf eine primäre Abnormalität der Eierstöcke. Die häufigste Diagnose in dieser Kategorie ist das Turner-Syndrom, bei dem das Fehlen oder ein abnormales zweites X-Chromosom zu einem frühen Verlust von Oozyten und einer beschleunigten Stromafibrose führt. Andere Arten von primären Ovarialinsuffizienz sind weniger häufig, einschließlich 46, XY Gonadendysgenese, 46, XX Gonadendysgenese, Galaktosämie und Autoimmun-Ovarialinsuffizienz. Strahlung und Chemotherapie können auch primäre Ovarialinsuffizienz verursachen. Mädchen, die Träger der Prämutation für das fragile X-Syndrom sind, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für vorzeitigen Ovarialversagen. Zentral Hypogonadismus bezeichnet einen hypothalamischen oder hypophysären Mangel an GnRH bzw. FSH / LH. Zentraler Hypogonadismus kann funktionell (reversibel) sein, verursacht durch Stress, Unterernährung, Prolaktinämie, übermäßiges Training oder chronische Krankheit. Ein permanenter zentraler Hypogonadismus ist typischerweise mit Zuständen assoziiert, die mehrere Hypophysenhormonmangel verursachen, wie zum Beispiel kongenitaler Hypopituitarismus, ZNS-Tumoren oder kraniale Bestrahlung. Isolierter Gonadotropinmangel ist selten, kann aber beim Kallmann-Syndrom auftreten, das auch durch Hyposmie oder Anosmie charakterisiert ist. Es gibt viele Gene, die sowohl beim isolierten Gonadotropinmangel als auch beim Kallmann-Syndrom eine Rolle spielen. Im primären oder zentralen Hypogonadismus sind in der Regel Zeichen von Adrenarche vorhanden.

Eine verzögerte Menarche oder sekundäre Amenorrhoe kann aus einem primären Ovarialversagen oder einem zentralen Hypogonadismus resultieren oder kann die Folge von Hyperandrogenismus, einer anatomischen Obstruktion, die einen Menstruationsausfluss ausschließt, oder einer Müllerschen Agenesie sein. Diese letztere Störung wird als Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-Syndrom bezeichnet und ist durch eine fehlende Vagina und verschiedene Gebärmutteranomalien mit oder ohne Nieren- und Skelettanomalien gekennzeichnet.

Mädchen mit komplettem AIS (Androgenrezeptordefekt) sind typischerweise mit primärer Amenorrhoe, Brustentwicklung und fehlendem sexuellem Haar vorhanden. Das betroffene Individuum (46, XY) hat funktionierende Hoden, die während des fetalen Lebens ein antimüllerisches Hormon produzieren. Somit findet keine Entwicklung eines müllerischen Kanals (Eileiter oder Uterus) statt. Äußere Genitalien sind weiblich wegen des Mangels an Androgenwirkung. Wenn die Gonaden in der

Pubertät nicht entfernt worden sind, wird Testosteron, das in den Hoden produziert wird, zu Östrogen aromatisiert, was zu einer Brustentwicklung führt.

Tabelle 6.2. Ursache der verzögerten Pubertät oder Amenorrhoe	
A. Konstitutionelle Wachstumsverzögerung	
B. Hypogonadismus	
1. Primäre Ovarialinsuffizienz I. Gonadendysgenese (Turner-Syndrom, echte Gonadendysgenese) II. Vorzeitige Ovarialinsuffizienz (1) Autoimmunkrankheit (2) Chirurgie, Bestrahlung, Chemotherapie III. Galaktosämie 2. Zentraler Hypogonadismus a) Hypothalamus oder Hypophysentumor, Infektion, Bestrahlung b) Angeborener Hypopituitarismus c) Kallmann-Syndrom d) Funktionell (chronische Krankheit, Unterernährung, Bewegung, Hyperprolaktinämie)	
C. Anatomisch	
1. Müllersche Agenesie (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom) 2. Komplette Androgenresistenz	

Klinische Bewertung

Die Anamnese sollte feststellen, ob und wann die Pubertät begonnen hat, das Ausmaß der körperlichen Betätigung, die Nahrungsaufnahme, Stressfaktoren, den Geruchssinn, die Symptome einer chronischen Krankheit und die Familiengeschichte einer verzögerten Pubertät. Frühere Wachstumsaufzeichnungen sollten bewertet werden, um festzustellen, ob die Höhe und die Gewichtsgeschwindigkeit angemessen waren. Die körperliche Untersuchung umfasst Körperproportionen, Brust- und Genitalentwicklung sowie Stigmata des Turner-Syndroms. Insbesondere bei Mädchen mit primärer Amenorrhoe sollte eine Beckenuntersuchung oder Beckensonographie in Betracht gezogen werden.

Eine Röntgenaufnahme des Knochenalters sollte zuerst erhalten werden. Wenn das Knochenalter niedriger ist als das mit dem Beginn der Pubertät übereinstimmende Alter (12 Jahre bei Mädchen), sollten die Bewertungen darauf abzielen, die Ursache

der Knochenaltersverzögerung zu finden. Wenn Kleinwuchs und normale Wachstumsgeschwindigkeit vorhanden sind, ist eine Verzögerung des konstitutionellen Wachstums wahrscheinlich. Wenn die Wachstumsrate abnormal ist, können Laboruntersuchungen ein vollständiges Blutbild, eine Blutsenkungsgeschwindigkeit, ein Chemiepanel sowie Nieren- und Leberfunktionstests umfassen, um nach unerwarteten chronischen Erkrankungen zu suchen. Bewertung für Hypothyreose und GHD kann auch angezeigt sein. Die Messung von FSH und LH kann bei der Einstellung des verzögerten Knochenalters nicht hilfreich sein, da die präpubertären Spiegel normalerweise niedrig sind.

Die Bestimmung eines Karyotyps sollte in Betracht gezogen werden, wenn Kleinwuchs oder Stigmata des Turner-Syndroms vorliegen. Wenn der Patient ein Knochenalter von mehr als 12 Jahren erreicht hat und es bei der körperlichen Untersuchung keine oder nur minimale Pubertätszeichen gibt, unterscheiden FSH- und LH-Spiegel zwischen primärem Ovarialversagen und zentralem Hypogonadismus. Primäre Ovarialinsuffizienz wird auch als hypergonadotroper Hypogonadismus bezeichnet, da es einen Mangel an Östrogenrückkopplung zum Gehirn mit erhöhtem FSH und LH gibt. Wenn Gonadotropine erhöht sind, ist ein Karyotyp der nächste Schritt, da das Turner-Syndrom die häufigste Ursache für weiblichen hypergonadotropen Hypogonadismus ist. Der zentrale Hypogonadismus ist durch niedrige Gonadotropinspiegel gekennzeichnet, und die Bewertung ist darauf ausgerichtet, festzustellen, ob der Hypogonadismus funktionell oder dauerhaft ist.

Labortests sollten auf die Identifizierung chronischer Erkrankungen und Hyperprolaktinämie ausgerichtet sein. Eine kraniale MRT kann hilfreich sein. Bei Mädchen mit adäquater Brustentwicklung und Amenorrhoe kann eine Progesteron-Provokation hilfreich sein, um festzustellen, ob genügend Östrogen produziert wird. Mädchen, die Östrogen produzieren, haben eine Entzugsblutung nach 5-10 Tagen oralem Progesteron, während diejenigen, die Östrogen-Mangel haben, wenig oder keine Blutung haben. Eine Ausnahme bilden Mädchen mit fehlender Gebärmutter (Androgeninsensitivität oder Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-Syndrom). Sie haben genügend Östrogen, können aber keine Entzugsblutung haben. Die häufigste Ursache für Amenorrhoe bei Mädchen mit ausreichend Östrogen ist PCO-Syndrom (polyzystisches Ovarialsyndrom). Mädchen, die Östrogenmangel haben, sollten ähnlich wie diejenigen, die Pubertät verzögert haben, ausgewertet werden.

Behandlung

Die Substitutionstherapie bei hypogonadalen Mädchen beginnt mit Östrogen allein bei der niedrigsten verfügbaren Dosierung. Orale Präparate wie Estradiol oder topische Pflaster werden verwendet. Zyklische Östrogen-Progesterontherapie wird 12-18 Monate später begonnen, und schließlich kann die Patientin aus Bequemlichkeit auf eine Antibabypille umgestellt werden. Progesteron-Therapie ist erforderlich, um die Auswirkungen von Östrogen auf den Uterus entgegenzuwirken, da unangepasstes Östrogen Endometriumhyperplasie fördert. Östrogen ist auch notwendig, um Knochenmineralisierung zu fördern und Osteoporose zu verhindern.

Pharmakologische Therapie

Ethinylestradiol (Östrogen)⁽⁴¹⁾

Induktion der sexuellen Reifung bei Mädchen

Oral

Kind (weiblich): Anfangs 2 Mikrogramm täglich für 6 Monate, dann für 6 Monate auf 5 Mikrogramm täglich erhöht, dann für 6 Monate auf 10 Mikrogramm täglich erhöht, dann auf 20 Mikrogramm täglich erhöht. Nach 12-18 Monaten Behandlung wird Progestogen für 7 Tage jedes 28-Tage-Zyklus gegeben.

Aufrechterhaltung der sexuellen Reifung bei Mädchen

Oral

Kind (weiblich): 20 Mikrogramm täglich, mit zyklischem Progestogen für 7 Tage jedes 28-Tage-Zyklus.

Prävention von großer Statur bei Mädchen

Oral

Kind 2-11 Jahre (weiblich): 20-50 Mikrogramm täglich.

Norethisteron (Progestogen)

Induktion und Aufrechterhaltung der sexuellen Reifung bei Mädchen (kombiniert mit einem Östrogen nach 12-18 Monaten Östrogentherapie)

Oral

Kind: 5 mg einmal täglich für die letzten 7 Tage des 28-Tage-Zyklus

KAPITEL VI: ABNORMALITÄTEN IN DER MÄNNLICHEN PUBERTALENTWICKLUNG & HODENFUNKTION ⁽⁴²⁾

1. Frühreife Pubertät bei Jungen

Pubertät gilt bei Jungen als frühreif, wenn sekundäre Geschlechtsmerkmale vor dem 9. Lebensjahr auftreten. Während die Häufigkeit der zentralen vorzeitigen Pubertät ist viel niedriger bei Jungen als Mädchen, Jungen sind eher eine zugehörige ZNS-Anomalie haben (Tabelle 6.1).

Bei Jungen treten verschiedene Formen der Gonadotropin-unabhängigen (peripheren) vorzeitigen Pubertät auf (Tabelle 6.1). Eine erhöhte adrenale Androgenproduktion aus einem Nebennierentumor oder aus einer virilisierenden Form von CAH wird pubertäre Veränderungen bei Jungen verursachen. Familiäre männlich-limitierte Gonadotropin-unabhängige Pubertät (familiäre Testotoxikose) ist ein Zustand, in dem ein mutierter LH-Rezeptor auf der Leydig-Zelle autonom aktiviert wird, was trotz präpubertärer LH-Spiegel zu testikulärer Produktion von Testosteron führt. McCune-Albright-Syndrom kann auch bei Jungen auftreten. Leydig-Zell-Tumoren des Hodens verursachen einen schnellen Beginn der einseitigen Hodenvergrößerung und körperliche Anzeichen von Testosteron-Überschuss. Menschliche Choriongonadotropin (HCG) -sekretierende Tumore wie Teratome, ZNS-Germinome und Hepatoblastome verursachen ebenfalls eine frühe Pubertät bei Jungen, da HCG die Testosteronproduktion von Leydig-Zellen stimuliert.

Klinischer Befund

A. Symptome und Zeichen

In der frühreifen Entwicklung sind eine erhöhte lineare Wachstumsrate und das Wachstum von Schamhaaren die am häufigsten vorkommenden Anzeichen. Die Hodengröße kann die zentrale Frühreife, in der sich die Hoden vergrößern, von Gonadotropin-unabhängigen Ursachen wie CAH unterscheiden, bei denen die Hoden meist klein bleiben (< 2 cm in der Längsachse). Bei familiärer Testotoxikose und HCG-vermittelt-vorzeitiger Pubertät gibt es jedoch eine gewisse Hodenvergrößerung, jedoch nicht in dem Ausmaß, wie es in der zentralen Frühreife gesehen wird. Tumoren des Hodens sind entweder mit asymmetrischen oder einseitigen Hodenvergrößerungen verbunden.

B. Laborbefunde

Erhöhte Testosteronwerte bestätigen den frühen Pubertätsstatus, unterscheiden jedoch nicht die Quelle. Wie bei Mädchen liegen die basalen Serum-LH- und FSH-Konzentrationen möglicherweise nicht im pubertären Bereich bei Jungen mit zentraler vorzeitiger Pubertät, aber die LH-Reaktion auf GnRH-Stimulationstests ist pubertär. Sexuelle Frühreife, verursacht durch CAH, ist gewöhnlich assoziiert mit abnormalem Plasma Dehydroepiandrosteron, Androstendion, 17-Hydroxyprogesteron (in CAH aufgrund eines 21-Hydroxylase-Mangels), 11-Desoxycortisol (in CAH aufgrund eines 11-Hydroxylase-Mangels) oder einer Kombination dieser Steroide. Serum- β -HCG-Konzentrationen können die Anwesenheit eines HCG-produzierenden Tumors (z. B. ZNS-Dysgerminom oder Hepatom) bei Jungen anzeigen, die eine vorzeitige Pubertät und Hodenvergrößerung aufweisen, aber nach GnRH-Tests die Gonadotropine unterdrücken.

C. Bildgebung

Bei allen Jungen mit zentraler vorzeitiger Pubertät sollte eine kraniale MRT zur Beurteilung einer ZNS-Anomalie durchgeführt werden. Wenn die Untersuchung auf eine periphere vorzeitige Pubertät hindeutet und Laborstudien nicht mit CAH übereinstimmen, kann die Sonographie bei der Erkennung von Leber-, Nebennieren- und Hodentumoren nützlich sein.

Behandlung

Die Behandlung der zentralen vorzeitigen Pubertät bei Jungen erfolgt mit GnRH-Analoga (beschrieben S. 79), ähnlich der Behandlung bei Mädchen. Jungen mit McCune-Albright-Syndrom oder familiärer Testotoxikose können mit Substanzen behandelt werden, die die Steroidsynthese blockieren (Ketoconazol) oder mit einer Kombination aus Antiandrogenen und Aromatasehemmern, die die Umwandlung von Testosteron in Östrogen blockieren.

Pharmakologische Therapie

Anti-Androgen⁽⁴³⁾

Cyproteronacetat

Gonadotropin-unabhängige vorzeitige Pubertät:

Kind: Anfangs 25 mg oral zweimal täglich, angepasst an die Reaktion.

AROMATASE-INHIBITOREN

Testolacton

Gonadotropin-unabhängige vorzeitige Pubertät:

Kind: 5 mg / kg oral 3-4 mal täglich; bei Bedarf bis zu 10 mg / kg 4 mal täglich erhöht

2. Verzögerte Pubertät⁽⁴⁴⁾

Jungen sollten hinsichtlich der verzögerten Pubertät beurteilt werden, wenn sie im Alter von 14 Jahren keine sekundären Geschlechtsmerkmale aufweisen oder wenn seit den ersten Anzeichen der Pubertät mehr als 5 Jahre vergangen sind, ohne dass das Genitalwachstum abgeschlossen ist.

Die häufigste Ursache für eine verspätete Pubertät bei Jungen wie bei Mädchen ist die Verzögerung des konstitutionellen Wachstums, eine normale Variante des Wachstums, die im Detail in diesem Kapitel beschrieben wird. Hypogonadismus bei Jungen kann primär sein aufgrund von Abwesenheit, Fehlfunktion oder Zerstörung des Hodengewebes oder zentral aufgrund einer hypophysären oder hypothalamischen Insuffizienz. Primäre Hodeninsuffizienz kann durch Anorchie, Klinefelter-Syndrom (47, XXY), oder andere Geschlechtschromosomenanomalien, enzymatische Defekte in der Testosteronsynthese oder Entzündung oder Zerstörung der Hoden nach Infektion (Mumps), Autoimmunerkrankungen, Strahlung, Trauma, oder Tumor.

Zentraler Hypogonadismus kann mit Panhypopituitarismus, Kallmann-Syndrom (GnRH-Mangel mit Anosmie) oder isoliertem LH- oder FSH-Mangel einhergehen. Destruktive Läsionen in oder in der Nähe des Hypophysenvorderlappens (insbesondere Kraniopharyngeom und Gliom) oder Infektion können ebenfalls zu einer Hypothalamus- oder Hypophysenfunktionsstörung führen. Das Prader-Willi-Syndrom und das Laurence-Moon-Syndrom (Bardet-Biedl-Syndrom) sind bei Jungen und Mädchen nach GnRH-Mangel häufig mit LH- und FSH-Mangel assoziiert. Mängel in Gonadotropinen können teilweise oder vollständig sein. Funktionelles oder reversibles Gonadotropin kann bei chronischer Krankheit, Mangelernährung, Hyperprolaktinämie, Hypothyreose oder exzessivem Training auftreten.

Klinische Bewertung

Die Geschichte sollte sich darauf konzentrieren, ob und wann die Pubertät begonnen hat, die Hodenabnahme, die Symptome der chronischen Krankheit, die

Nahrungsaufnahme, den Geruchssinn und die Familiengeschichte der verzögerten Pubertät. Die körperliche Untersuchung sollte Körperproportionen, Größe und Gewicht, Pubertät, Hodenlage, Größe und Konsistenz umfassen. Hoden von weniger als 2 cm Länge sind präpubertär; Hoden über 2,5 cm Länge deuten auf ein frühes pubertäres Wachstum hin.

Ein Röntgenbild der linken Hand und des Handgelenks zur Beurteilung des Knochenalters sollte der erste Schritt bei der Beurteilung eines Jungen mit verzögerter Pubertät sein. Wenn das Knochenalter verzögert ist (<12 Jahre) und die Wachstumsgeschwindigkeit normal ist, ist eine Verzögerung des konstitutionellen Wachstums die wahrscheinlichste Diagnose.

Die Laboruntersuchung umfasst LH- und FSH-Spiegel (insbesondere wenn das Knochenalter > 12 Jahre beträgt). Erhöhte Gonadotropinspiegel weisen auf primären Hypogonadismus oder Hodenversagen hin. Die häufigste Ursache für primären Hypogonadismus bei Jungen ist das Klinefelter-Syndrom; Das übliche Auftreten dieser Störung ist jedoch nicht die verzögerte Pubertät, sondern das Versagen, die Pubertät zu vollenden, wobei eine Diskrepanz zwischen der Hodengröße (klein) und dem Grad der Virilisierung festgestellt wurde. Wenn die Gonadotropinwerte niedrig sind, ist die Arbeitsdiagnose der zentrale Hypogonadismus und die weitere Untersuchung sollte sich auf die Suche nach Hypophysenhormonmangel, chronischer Erkrankung oder Unterernährung (oder beides), Hyperprolaktinämie und ZNS-Anomalien konzentrieren.

Behandlung

Jungen mit einer einfachen konstitutionellen Verzögerung kann ein kurzer (4-6 Monate) Kurs von Niedrigdosis-Depot-Testosteron (50-75 mg / Monat) angeboten werden, um ihre pubertäre Erscheinung zu stimulieren und ihre endogene Entwicklung "anzufangen". Bei Jugendlichen mit permanentem Hypogonadismus kann die Behandlung mit Depot-Testosteron, das intramuskulär jeden Monat mit 50-75 mg begonnen wird, bis zum Abschluss des Wachstums, angewendet werden. Danach kann eine Dosierung für Erwachsene (150-200 mg alle 2-3 Wochen) verwendet werden.

Eine Alternative zu intramuskulären Injektionen ist Testosterongel, entweder in Einzeldosispackungen oder in einem Pumpset zur Abgabe einer voreingestellten Dosis. Gel wird täglich nach dem Duschen aufgetragen. Eine spezifische Therapie des GnRH-Mangels mit pulsatilem subkutanem GnRH kann die Fertilität bei Patienten mit

Hypothalamus-Hypophysen-Insuffizienz fördern. Die Unannehmlichkeit der Behandlung und die Notwendigkeit wiederholter Dosen über lange Zeiträume haben jedoch ihre Anwendung in der Pädiatrie beschränkt.

Pharmakologische Therapie

Testosteronderivate ⁽⁴⁵⁾

Testosteronpropionat

Verzögerte Pubertät bei Jungen

Kind: 50mg i.m. einmal wöchentlich

Behandlung von Microphilus

Kind: 3 mal täglich an die Haut mit Creme für 3 Wochen anwenden

Testosteron Enantat

Induktion und Aufrechterhaltung der sexuellen Reifung bei Jungen

Durch tiefe intramuskuläre Einspritzung

Kind 12-17 Jahre: 25-50 mg / m² jeden Monat, Dosis entsprechend der Reaktion alle 6-12 Monate erhöhen.

Testosteronundecanoat

Induktion und Aufrechterhaltung der sexuellen Reifung bei Jungen

Kind 12-17 Jahre: 40 mg oral einmal täglich an wechselnden Tagen, angepasst an die Reaktion auf 120 mg täglich

Gonadotropine ⁽⁴⁶⁾

Choriongonadotropin

(Humanes Choriongonadotropin; HCG)

Verzögerte Pubertät bei Jungen zur Stimulierung der endogenen Testosteronproduktion

Durch intramuskuläre Injektion oder durch subkutane Injektion

Kind: (Konsultieren Sie die Produktliteratur)

Test der Hodenfunktion, kurzer Stimulationstest

Kind: 1500-2000 Einheiten i.m. einmal täglich für 3 Tage

Test der Hodenfunktion, verlängerter Stimulationstest

Kind: 1500-2000 Einheiten i.m. zweimal wöchentlich für 3 Wochen

Hypogonadotrophischer Hypogonadismus

Kind: 1000-2000 Einheiten i.m. zweimal pro Woche, angepasst an die Antwort

Unerreichte Hoden

Kind 7-16 Jahre: Anfangs 500 Einheiten i.m. 3 mal pro Woche, angepasst an die Reaktion auf bis zu 4000 Einheiten 3 Mal pro Woche, weiterhin für 1-2 Monate nach Hodenabstieg

Kind 17 Jahre: Anfangs 1000 Einheiten zweimal wöchentlich, angepasst an die Reaktion auf bis zu 4000 Einheiten 3 mal pro Woche, weiterhin für 1-2 Monate nach Hodenabstieg

3. Kryptorchismus⁽⁴⁷⁾

Kryptorchismus (Hodenhochstand) ist sehr häufig und betrifft 2% -4% der männlichen Vollzeit-Neugeborenen und bis zu 30% der Frühgeborenen. Kurzfristige postnatale endogene Testosteronsekretion verringert die Inzidenz von Kryptorchismus auf 1% im Alter von 3 Monaten. Im Alter von 6 Monaten kommt es nur sehr selten zu spontaner Abstammung. Folglich wird die Intervention typischerweise ab diesem Zeitpunkt berücksichtigt.

Infertilität und testikuläre Malignität sind Hauptrisiken von Kryptorchismus. Die Fruchtbarkeit ist nach unilateralem Kryptorchismus um etwa 33% und nach bilateraler Erkrankung um 66% vermindert. Das Krebsrisiko für Erwachsene nach Kryptorchismus in der Kindheit ist Berichten zufolge 5-10 mal größer als normal. Histologische Veränderungen treten jedoch bei Kindern mit Hodenhochstand bereits ab dem 6. Lebensmonat auf.

Die Ursache der meisten Fälle von Kryptorchismus ist nicht vollständig verstanden. Kryptorchismus kann isoliert oder in Verbindung mit anderen Befunden auftreten. Abnormalitäten in der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse prädisponieren zum Kryptorchismus. Androgen-Biosynthese oder Rezeptordefekte prädisponieren ebenfalls zu Kryptorchismus und Untervirilisation.

Die Diagnose eines bilateralen Kryptorchismus bei einem scheinbar normalen männlichen Neugeborenen sollte niemals gestellt werden, bis die Möglichkeit, dass

das Kind tatsächlich eine vollständig virilisierte Frau mit möglicherweise tödlichen Salz-Verlust CAH ist in Betracht gezogen wurde.

Klinischer Befund

Bei Kindern im Alter zwischen 2 und 6 Monaten helfen LH, FSH und Testosteronspiegel festzustellen, ob Hoden vorhanden sind. Nach dieser Zeit kann ein HCG-Stimulationstest durchgeführt werden, um das Vorhandensein oder Fehlen funktioneller Bauchhoden zu bestätigen. Sonographie, CT-Scan und MRT können Hoden in der Leistengegend erkennen, aber diese Studien sind nicht absolut zuverlässig bei der Suche nach Bauchhoden.

Differenzialdiagnose

Bei der Palpation des Hodens kann der Cremasterreflex ausgelöst werden, der den Hoden in den Leistenkanal oder Abdomen zurückzieht (Pseudokryptorchismus). Um eine Retraktion während der Untersuchung zu verhindern, sollten die Finger zuerst über den Abdominalring und den oberen Teil des Leistenkanals gelegt werden, um den Aufstieg der Hoden zu behindern. Eine Untersuchung während der Hocke oder in einem warmen Bad ist hilfreich. Eine Behandlung für retractile Hoden ist nicht notwendig, und die Prognose für Hodenabstieg und Funktion ist ausgezeichnet.

Behandlung

Die derzeitige Empfehlung zur Behandlung von Kryptorchismus ist, dass chirurgische Orchidopexie von einem erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden sollte, wenn der Abstieg nicht im Alter von 6-12 Monaten erfolgt ist. Der empfohlene Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs basiert auf der Annahme, dass ein früher chirurgischer Eingriff zur Verlagerung des Hodens in die Niedrigtemperaturumgebung des Hodensacks eine normale Keimzellentwicklung ermöglicht und das Risiko für zukünftige Unfruchtbarkeit und Krebs verringert. In einer bestimmten Anzahl von Fällen besteht jedoch eine primäre Anomalie des Hodens, von der angenommen wird, dass sie für die unerwünschten und zukünftigen Risiken verantwortlich ist. Eine Hormontherapie mit HCG zur Herbeiführung eines Hodenabstiegs hat nur eine Erfolgsrate von etwa 20% und noch weniger, wenn ein zurückziehender Hoden ausgeschlossen ist. HCG-Dosen reichen von 250 bis 1000 internationalen Einheiten und werden zweimal wöchentlich für 5 Wochen gegeben. In Zukunft könnte eine Therapie mit einem GnRH-Analogen

zusätzlich zur Operation eine Rolle spielen, da vorläufige Studien nahelegen, dass diese Behandlung die Keimzellenentwicklung stimuliert und somit die zukünftige Fruchtbarkeit verbessern kann.

4. Gynäkomastie

Gynäkomastie ist eine häufige, selbstlimitierende Erkrankung, die bei bis zu 75% der normalen pubertären Jungen auftreten kann. Die Gynäkomastie bei Jugendlichen löst sich normalerweise innerhalb von 2 Jahren auf, kann jedoch bei extremem Grad der Gynäkomastie nicht vollständig aufgelöst werden (> 2 cm Gewebe). Gynäkomastie kann manchmal als Teil des Klinefelter-Syndroms auftreten oder bei Jungen, die Medikamente wie Antidepressiva oder Marihuana einnehmen. Eine medizinische Therapie unter Verwendung von Antiöstrogenen und Aromatasehemmern wurde verwendet, aber im Allgemeinen werden die Ergebnisse nicht als zufriedenstellend angesehen. Ein chirurgischer Eingriff ist eine sinnvolle Option für längere und / oder schwere Fälle.

KAPITEL VII: NEBENNIERENRINDENSTÖRUNGEN ⁽⁴⁸⁾

1. Nebenniereninsuffizienz (Adrenal Krise, Addison-Krankheit)

Die Hauptursachen der Nebenniereninsuffizienz sind erbliche Enzymdefekte (kongenitale adrenale Hyperplasie), Autoimmunzerstörung der Drüsen (Addison-Krankheit), zentrale Nebenniereninsuffizienz durch intrakranielle Neoplasie oder deren Behandlung oder kongenitale Mittelliniendefekte in Verbindung mit Sehnervenhypoplasie (septo-opticus) Dysplasie). Seltene Formen der familiären Nebenniereninsuffizienz treten im Zusammenhang mit zerebraler Sklerose und spastischer Paraplegie (Adrenoleukodystrophie) oder in Verbindung mit Achalasie und Alakrimie beim Triple-A-Syndrom oder dem Allgrove-Syndrom auf. Die Addison-Krankheit kann familiär sein und wurde in Verbindung mit Hypoparathyreoidismus, mukokutaner Candidiasis, Hypothyreose, perniziöser Anämie, Hypogonadismus und Diabetes mellitus als eines der polyglandulären Autoimmunsyndrome beschrieben. Seltener wird die Drüse durch Tumor, Verkalkung oder Blutung zerstört (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom).

Bei Kindern ist eine zentrale Nebenniereninsuffizienz durch Hypophysenvorderlappentumor selten. Salzverlust-Störungen können von

homozygoten Mutationen, die das Aldosteron-Synthase-Enzym (CYP11B2) beeinflussen, oder von einer teilweisen oder vollständigen Nicht-Reaktion des Mineralocorticoid-Rezeptors auf Aldosteron-Wirkung (Pseudohypoaldosteronismus) auftreten. Eine vorübergehende autosomal dominante Form von Pseudohypoaldosteronismus wurde in der Kindheit berichtet. Es wird spekuliert, dass es sekundär zu einer Reifungsstörung der Funktion oder Anzahl von Aldosteronrezeptoren ist und sich normalerweise im ersten Lebensjahr löst.

Akute Erkrankung, Operation, Trauma oder Hyperthermie können bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eine Nebennierenkrise auslösen. Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz haben ein höheres Risiko für eine lebensbedrohliche Krise als Patienten mit einem zentralen ACTH-Mangel, da die Mineralokortikoidsekretion und die niedriggradige autonome Cortisolsekretion bei einem zentralen ACTH-Mangel intakt bleiben.

Klinischer Befund

A. Symptome und Zeichen

1. Akute Form (Nebennierenkrise)

Zu den Manifestationen gehören Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Dehydration, Fieber (manchmal gefolgt von Hypothermie), Schwäche, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Verwirrung und Koma. Eine erhöhte Pigmentierung kann mit einer primären Nebenniereninsuffizienz assoziiert sein, die durch Melanozyten-stimulierende Aktivität des hypersekretierten Stammoleküls von ACTH, Pro-Opiomelanocortin, verursacht wird.

2. Chronische Form

Zu den Manifestationen gehören Müdigkeit, Hypotonie, Schwäche, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust, Salzsucht (primäre Insuffizienz), Erbrechen und Dehydratation. Diffuse Bräunung mit erhöhter Pigmentierung über Druckstellen, Narben und Schleimhäuten kann bei primärer Nebenniereninsuffizienz vorliegen. Ein kleines Herz kann auf der Brust Röntgenaufnahme gesehen werden.

B. Laborbefunde

1. Andeutend Kortisolmangel

Bei primärer Nebenniereninsuffizienz sind die Natrium- und Bicarbonatspiegel im Serum, der arterielle Kohlendioxidpartialdruck, der Blut-pH-Wert und das Blutvolumen

verringert. Der Kalium- und Harnstoffstickstoffspiegel im Serum sind erhöht. Der Natriumspiegel im Urin und das Verhältnis von Natrium im Urin zu Kalium sind für den Grad der Hyponatriämie ungeeignet. Bei einer zentralen Nebenniereninsuffizienz kann der Serumnatriumspiegel infolge einer gestörten Wasserausscheidung leicht verringert sein. Eosinophilie und moderate Lymphopenie treten bei beiden Formen der Insuffizienz auf.

2. Bestätigungstests

a. ACTH (Cosyntropin) Stimulationstest

Bei einer primären Nebenniereninsuffizienz (die in der Drüse selbst entspringt) steigen die Plasma-Cortisol- und Aldosteron-Konzentrationen im Vergleich zur Grundlinie 60 Minuten nach einer intravenösen ACTH-Dosis (250 mcg) nicht signifikant an. Um eine zentrale Nebenniereninsuffizienz zu diagnostizieren, wird eine geringe ACTH-Dosis verabreicht (1 µg).

b. Baseline-Serum-ACTH-Konzentration

Die Werte sind erhöht bei primärem adrenalem Versagen und niedrig bei zentraler Nebenniereninsuffizienz.

c. Harnfrei Cortisol: Werte sind verringert.

d. CRH-Test

Dieser Test beurteilt die Ansprechbarkeit der gesamten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Nach Verabreichung von Schaf-CRH (ovine CRH) werden die Serumkonzentrationen von ACTH und Cortisol über 2 Stunden gemessen. Die Überprüfung einer intakten Achse oder Lokalisierung der Stelle der Beeinträchtigung ist bei sorgfältiger Interpretation der Ergebnisse möglich.

Differenzialdiagnose

Akute Nebenniereninsuffizienz muss von schweren akuten Infektionen, diabetischem Koma, verschiedenen Störungen des ZNS und akuten Vergiftungen unterschieden werden. In der neonatalen Periode kann die Nebenniereninsuffizienz klinisch nicht von Atemnot, intrakraniellen Blutungen oder Sepsis unterschieden werden. Chronische adrenokortikale Insuffizienz muss von Anorexia nervosa, bestimmten Muskelerkrankungen (Myasthenia gravis), saltlöser Nephritis und chronisch schwächenden Infektionen unterschieden werden und muss bei wiederkehrenden spontanen Hypoglykämien in Betracht gezogen werden.

Behandlung

A. Akute Insuffizienz (Nebennierenkrise)

1. Hydrocortison-Natriumsuccinat

Hydrocortisonnatriumsuccinat wird anfangs in einer Dosis von 50 mg / m² intravenös über 2 bis 5 Minuten oder intramuskulär verabreicht; danach wird es intravenös verabreicht, 12,5 mg / m², alle 4-6 Stunden, bis eine Stabilisierung erreicht ist und eine orale Therapie toleriert werden kann.

2. Flüssigkeiten und Elektrolyte

Bei primärer Nebenniereninsuffizienz werden 5% -10% Glucose in normaler Kochsalzlösung, 10-20 ml / kg intravenös, über die erste Stunde gegeben und, falls erforderlich, wiederholt, um das vaskuläre Volumen wiederherzustellen. Die physiologische Kochsalzlösung wird danach 1,5 bis 2 mal so lange wie die Anforderungen an die Wartungsflüssigkeit fortgeführt. Intravenöse Boli von Glukose (10% Glukose, 2 ml / kg) können alle 4-6 Stunden benötigt werden, um Hypoglykämie zu behandeln. Bei einer zentralen Nebenniereninsuffizienz ist das routinemäßige Flüssigkeitsmanagement in der Regel nach Wiederherstellung des Gefäßvolumens und Einführung eines Cortisolersatzes ausreichend.

3. Fludrocortison

Wenn die orale Einnahme toleriert wird, wird Fludrocortison, 0,05-0,15 mg täglich, begonnen und alle 12-24 Stunden bei primärer Nebenniereninsuffizienz fortgesetzt.

4. Inotrope Mittel

Selten werden inotrope Mittel wie Dopamin und Dobutamin benötigt. Ein adäquater Cortisol-Ersatz ist jedoch kritisch, da pressorische Mittel bei einer Nebenniereninsuffizienz unwirksam sein können.

B. Erhaltungstherapie

Nach der anfänglichen Stabilisierung ist die wirksamste Substitutionstherapie Hydrocortison, kombiniert mit Fludrocortison bei primärer Nebenniereninsuffizienz. Überbehandlung sollte vermieden werden, da es Übergewicht, Wachstumsverzögerung und andere cushingoide Merkmale verursacht. Zusätzliches Hydrocortison, Fludrocortison oder Natriumchlorid, einzeln oder in Kombination, können bei akuten Erkrankungen, Operationen, Traumata oder anderen

Stressreaktionen erforderlich sein. Eine unterstützende adrenokortikale Therapie sollte immer dann erfolgen, wenn chirurgische Eingriffe bei Patienten durchgeführt werden, die längere Zeit mit Adrenocorticosteroiden behandelt wurden.

1. Glukokortikoide

Eine Erhaltungsdosis von 6-10 mg / m² / d Hydrocortison (oder Äquivalent) wird oral in zwei oder drei Teildosen verabreicht. Die Dosierung aller Glucocorticoide wird bei interkurrenten Erkrankungen oder anderen Stresszeiten auf 30-50 mg / m² / d erhöht.

2. Mineralocorticoide

Bei primärer Nebenniereninsuffizienz wird Fludrocortison 0,05-0,15 mg oral als Einzeldosis oder in zwei Teildosen gegeben. Periodische Überwachung des Blutdrucks wird empfohlen, um eine Überdosierung zu vermeiden.

3. Salz

Das Kind sollte einen leichten Zugang zu Kochsalz erhalten. Häufige Blutdruckbestimmungen in liegender Position sollten zur Überprüfung auf Bluthochdruck durchgeführt werden. Bei Säuglingen ist im Allgemeinen eine Supplementierung von 3-5 mÄq Na⁺ / kg / Tag durch Zugabe einer Lösung von 4 mg / ml zu Säuglingsnahrung oder Muttermilch erforderlich, bis die Tischnahrung eingeführt wird.

C. Corticosteroide bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz, die operiert werden

1. Vor der Operation: Hydrocortison Natriumsuccinat, 30-50 mg / m² i.m. oder intravenös 1 Stunde vor der Operation.
2. Während der Operation: Hydrocortison Natriumsuccinat, 25-100 mg intravenös mit 5% -10% Glucose in Kochsalzlösung als kontinuierliche Tropfen während der Operation.
3. Während der Erholung: Hydrocortison Natriumsuccinat, 12,5 mg / m² intravenös alle 4-6 Stunden, bis orale Dosen vertragen werden. Die orale Hydrocortisondosis von der drei- bis fünffachen Erhaltungsdosis wird fortgesetzt, bis die akute Belastung vorüber ist, und zu diesem Zeitpunkt kann der Patient wieder auf die Erhaltungsdosis gebracht werden.

Prognose

Der Verlauf der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz ist schnell, und der Tod kann, besonders bei Säuglingen, innerhalb weniger Stunden eintreten, wenn keine adäquate Behandlung erfolgt. Eine spontane Erholung ist unwahrscheinlich. Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Adrenocorticosteroiden erhalten haben, können bei einer Operation oder einem anderen akuten Stress einen Nebennierenkollaps aufweisen. Pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden während dieser Episoden können lebenslang erforderlich sein. Bei allen Formen der akuten Nebennierenrindeninsuffizienz sollte der Patient nach der Krise sorgfältig beobachtet und mit Labortests auf den Grad der permanenten Nebenniereninsuffizienz untersucht werden.

Patienten mit chronischer adrenokortikaler Insuffizienz, die eine adäquate Therapie erhalten, können ein normales Leben führen.

2. NNR-Überfunktion (Cushing-Syndrom) ⁽⁴⁹⁾

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Cushing-Syndrom.

Trunkale Adipositas, dünne Extremitäten, Mond Gesicht, Muskelschwund, Schwäche, Fülle, leichte Blutergüsse, violette Striae, verminderte Wachstumsrate und verzögerte Skelettreifung.

Bluthochdruck, Osteoporose und Glykosurie.

Erhöhte Serum-Corticosteroide, niedriges Serumkalium, Eosinopenie und Lymphopenie.

Allgemeine Überlegungen

Cushing-Syndrom kann durch übermäßige Sekretion von Nebennierensteroiden autonom (Adenom oder Karzinom), überschüssige Hypophysen-ACTH-Sekretion (Cushing-Krankheit), ektopische ACTH-Sekretion oder chronische Exposition gegenüber exogenen Glukokortikoiden. Bei Kindern unter 12 Jahren ist das Cushing-Syndrom in der Regel iatrogen (sekundär zu exogenem ACTH oder Glukokortikoiden). Es kann selten auf Nebennierentumor, Nebennierenhyperplasie, Hypophysenadenom oder extrapituitären ACTH-produzierenden Tumor zurückzuführen sein.

Klinischer Befund

A. Symptome und Zeichen

1. Überschüssiges Glukokortikoid

Manifestationen umfassen Adipositas, am deutlichsten im Gesicht, Hals und Rumpf (ein Fettpolster im interskapulären Bereich ist charakteristisch); ermüden; plethorische Fazies; violette Striae; leichte Blutergüsse; Osteoporose; Hypertonie; Glukose Intoleranz; Rückenschmerzen; Muskelschwund und Schwäche; und ausgeprägte Wachstumsverzögerung und Skelettreifung.

2. Überschüssiges Mineralocorticoid

Die Patienten leiden unter Hypokaliämie, leichter Hybernatriämie mit Wassereinlagerungen, erhöhtem Blutvolumen, Ödemen und Bluthochdruck.

3. Überschüssiges Androgen

Hirsutismus, Akne und verschiedene Virilisierungsgrade sind vorhanden. Menstruationsstörungen treten bei älteren Mädchen auf.

B. Laborbefunde

1. Blut

- a. Plasma Cortisol: Werte sind erhöht, mit einem Verlust der normalen Tagesschwankungen. Die Bestimmung des Cortisolspiegels zwischen Mitternacht und 2 Uhr morgens kann ein empfindlicher Indikator für den Verlust von Tagesschwankungen sein.
- b. Serumchlorid und Kalium: beide Werte sind normalerweise niedrig, aber Natrium- und Bicarbonatkonzentrationen im Serum können bei metabolischer Alkalose erhöht sein.
- c. Serum-ACTH: ACTH-Konzentration ist in Nebennierentumor verringert und erhöht mit ACTH-produzierenden Hypophyse oder extrapituitären Tumoren.
- d. CBC: Polymorphonuclear Leukozytose mit Lymphopenie und Eosinopenie sind häufig. Polyzythämie tritt auf.

2. Speichel Cortisol

Dies ist ein weniger invasives Mittel, um serielle Cortisolwerte zu messen, und die Tests können zu Hause durchgeführt werden. Speichelcortisol, das um Mitternacht erhalten wird, ist ein hochspezifischer und sensitiver Test für Hypercortisolismus.

3. 24-stündige freie Cortisolausscheidung im Urin

Dieser Wert ist erhöht. Es wird als der nützlichste Anfangstest angesehen, um Hypercortisolismus zu dokumentieren, obwohl Cortison von Mitternachtsspeicheldrüsen als eine vernünftige und praktikablere Alternative angesehen wird. Das freie Cortisol / Kreatinin-Verhältnis im Urin wird normalerweise gemessen, um unvollständige 24-Stunden-Sammlungen zu korrigieren.

4. Reaktion auf Dexamethason-Suppressionstests

Eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion durch eine geringe Dosis (0,5-1,0 mg) von Dexamethason wird bei adipösen Kindern beobachtet, die eine erhöhte freie Cortisolausscheidung im Urin aufweisen, jedoch nicht bei Kindern mit einem ACTH-sekretierenden Tumor oder einem adrenalen Tumor. Größere Dosen (4-16 mg / d in vier geteilten Dosen) von Dexamethason verursachen eine Suppression der adrenalen Aktivität, wenn die Erkrankung auf ACTH-Hypersekretion durch einen Hypophysentumor zurückzuführen ist, während Hypercortisolismus aufgrund von Nebenadenomen oder Nebennierenkarzinomen selten unterdrückt wird.

5. CRH-Test

Der CRH-Stimulationstest in Verbindung mit einer Petro- sinus-Probenahme ist wirksam bei der Unterscheidung zwischen hypophysären und ektopischen Quellen von ACTH-Überschuss und der Lateralisierung von Hypophysenquellen vor der Operation.

C. Bildgebung

Hypophysenbildgebung kann ein Hypophysenadenom zeigen. Die adrenale Bildgebung mittels CT-Scan kann Adenome oder bilaterale Hyperplasien zeigen. Radionuklidstudien der Nebennieren können in komplexen Fällen nützlich sein. Osteoporose, die zuerst in der Wirbelsäule und im Becken auftritt, mit Kompressionsfrakturen kann in fortgeschrittenen Fällen auftreten. Skelett-Reifung ist in der Regel verzögert.

Differenzialdiagnose

Kinder mit exogener Adipositas, begleitet von Striae und Hypertonie, stehen oft im Verdacht, Cushing-Syndrom zu haben. Die Größe, Wachstumsrate und Skelettreifung des Kindes sind hilfreich bei der Unterscheidung der beiden. Kinder mit Cushing-Syndrom haben eine geringe Wachstumsrate, eine relativ geringe Statur und eine

verzögerte Skelettreifung, während diejenigen mit exogener Adipositas gewöhnlich eine normale oder leicht erhöhte Wachstumsrate, normale bis große Statur und fortgeschrittene Skelettreifung aufweisen. Die Farbe der Striae (purpurrot beim Cushing-Syndrom, rosa bei Fettleibigkeit) und die Verteilung der Fettleibigkeit können bei der Differenzierung helfen. Die Cortisolausscheidung im Urin (in Milligramm pro Gramm Kreatinin) kann bei Adipositas leicht erhöht sein, aber Cortisol in der Mitternachtsspezies ist normal, und die Cortisolsekretion wird durch eine relativ geringe Dosis Dexamethason unterdrückt (siehe "Reaktion auf Dexamethason-Suppressionstests").

Behandlung

In allen Fällen einer primären adrenalen Überfunktion aufgrund eines Tumors ist eine chirurgische Entfernung angezeigt, wenn dies möglich ist. Glukokortikoide sollten während und nach der Operation in pharmakologischen Dosen parenteral verabreicht werden, bis der Patient stabil ist. Zusätzliche orale Glukokortikoide, Kalium-, Salz- und Mineralokortikoide können notwendig sein, bis sich die unterdrückte kontralaterale Nebenniere erholt, manchmal über einen Zeitraum von mehreren Monaten. Die Verwendung von Mitotan, einem DDT-Derivat, das für die Nebennierenrinde toxisch ist, und Aminogluthethimid, einem Inhibitor der Steroidsynthese, wurde vorgeschlagen, aber ihre Wirksamkeit bei Kindern mit Nebennierentumoren wurde nicht bestimmt. Hypophysen-Mikroadenome können auf eine Hypophysenoperation oder Bestrahlung ansprechen.

Prognose

Wenn der Tumor bösartig ist, ist die Prognose schlecht, wenn sie nicht vollständig entfernt werden kann. Wenn es gutartig ist, ist Heilung nach entsprechender Vorbereitung und Operation zu erwarten.

3. Adrenal Medulla Pheochromocytom⁽⁵⁰⁾

Das Phäochromozytom ist ein ungewöhnlicher Tumor, aber bis zu 10% der gemeldeten Fälle treten bei pädiatrischen Patienten auf. Der Tumor kann überall dort lokalisiert sein, wo chromaffines Gewebe (Nebennierenmark, sympathische Ganglien oder Glomus caroticum) vorhanden ist, möglicherweise durch verminderte Apoptose

von Neuralleistenzellen während der Entwicklung. Es kann mehrfach, wiederkehrend und manchmal bösartig sein.

Familiäre Formen umfassen Phäochromozytome, die mit den dominant vererbten Neurofibromatose Typ 1, MEN Typ 2 und von Hippel-Lindau Syndromen assoziiert sind, sowie Mutationen der Succinat Dehydrogenase Gene. Neuroblastome, Ganglioneurome und andere Neuralleisten-Tumore sowie karzinoide Tumore können pressorische Amine sezernieren und Phäochromozytome imitieren.

Die Symptome des Phäochromozytoms werden im Allgemeinen durch übermäßige Sekretion von Adrenalin oder Noradrenalin verursacht und umfassen am häufigsten Kopfschmerzen, Schwitzen, Tachykardie und Bluthochdruck. Andere Symptome sind Angstzustände, Schwindel, Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, erweiterte Pupillen, verschwommenes Sehen, abdominale und präkordiale Schmerzen und vasomotorische Instabilität (Flush und posturale Hypotonie).

Anhaltende Symptome können zu kardialen, renalen, optischen oder zerebralen Schäden führen.

Eine Labordiagnostik ist in mehr als 90% der Fälle möglich. Serum- und Urin-Katecholamine sind erhöht, aber Anomalien können auf Perioden von Symptomatologie oder Paroxysmus begrenzt sein. Plasma-freie Metanephrin-Ebene (Phenoxybenzamin, trizyklische Antidepressiva und β -Adrenorezeptor-Blocker können falsch-positive Ergebnisse erzeugen) ist der empfindlichste Test und der Goldstandard für die Diagnose.

Die dreifachen Werte des normalen Bereichs sind diagnostisch. Zwischenwerte können zusätzliche Tests erfordern, wobei Vanillinmandelsäure im Urin und Metanephrine im Urin die höchste Spezifität aufweisen. Provokative Tests unter Verwendung von Histamin, Tyramin oder Glucagon und die Phentolamin-Tests können abnormal, aber gefährlich und selten erforderlich sein. Nach der biochemischen Demonstration eines Tumors werden bildgebende Verfahren einschließlich CT oder MRI verwendet, um den Tumor zu lokalisieren. Wenn verfügbar, sind funktionelle Liganden in der weiteren diagnostischen Bewertung nützlich.

Laparoskopische Tumorentfernung ist die Behandlung der Wahl; Der Eingriff muss jedoch mit großer Vorsicht und mit einer angemessenen Stabilisierung des Patienten durchgeführt werden. Orales Phenoxybenzamin oder intravenöses Phentolamin wird präoperativ angewendet. Bei Entfernung des Tumors kann eine ausgeprägte Hypotonie auftreten, die jedoch möglicherweise durch eine Infusion von Noradrenalin kontrolliert wird, die möglicherweise 1-2 Tage lang fortgesetzt werden muss.

Sofern keine irreversiblen sekundären vaskulären Veränderungen aufgetreten sind, ist nach Besserung der Entfernung eines gutartigen Tumors eine vollständige Linderung der Symptome zu erwarten. Allerdings ist die Prognose bei Patienten mit Metastasen, die häufiger bei großen, extra-adrenalen Phäochromozytomen auftreten, schlecht.

KAPITEL VIII: DIABETES MELLITUS ⁽⁵¹⁾

Grundlagen der Diagnose und typische Merkmale:

Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust.

Hyperglykämie und Glukosurie oft mit Ketonämie / Ketonurie.

Allgemeine Überlegungen

Typ-1-Diabetes (T1D) ist die häufigste Form von Diabetes mellitus bei Menschen unter 20 Jahren, kann aber in jedem Alter auftreten und die meisten Fälle werden nach dem 20. Lebensjahr diagnostiziert. Die klassische Präsentation beinhaltet erhöhten Durst (Polydipsie), Urinieren (Polyurie) und Gewichtsverlust; Der Patient kann jedoch übergewichtig oder sogar fettleibig sein. T1D wird weiter unterteilt in T1a (Autoimmun) (~95% der Fälle) und T1b (idiopathischer) Diabetes. T1a-Diabetes ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen Inselzell-Autoantigene (Insulin, GAD65, IA-2 und ZnT8) und Hochrisiko-HLA (humanes Leukozyten-Antigen) - Haplotypen (DR4, DQ8 und DR3 / DQ2). Die Insulinproduktion, gemessen durch Fasten oder stimulierte C-Peptidspiegel, ist normalerweise niedrig. In den Vereinigten Staaten betrifft T1D schätzungsweise 1,5 Millionen Menschen, darunter 160.000 200.000 Patienten jünger als 20 Jahre (ca. 25.000 jährlich diagnostiziert).

Monogene Formen von Diabetes können in jedem Alter diagnostiziert werden. Sie machen weniger als 1% des Diabetes im Kindesalter aus, bilden aber die Mehrzahl der vor dem neunten Lebensmonat diagnostizierten Fälle. Neonataler Diabetes ist in etwa der Hälfte der Fälle vorübergehend; wenn es persistent ist, stellt es eine signifikante klinische Herausforderung dar. Einige Säuglinge reagieren besser auf Sulfonylharnstoffe als auf Insulin.

Der Maturitätsdiabetes der Jungen (MODY) zeigt sich als nichtketotischer und meist nicht insulinabhängiger Diabetes in Abwesenheit von Adipositas oder Inselautoantikörpern. Eine starke Familienanamnese von früh einsetzendem Diabetes

ist häufig. Die häufigsten Formen sind auf Mutationen in den Genen Glucokinase oder Leberkernfaktor 1 oder 2 zurückzuführen. Glucokinase-Mutationen erfordern selten eine Therapie; andere Formen sprechen auf orale hypoglykämische Mittel oder Insulin an. Kommerzielle und forschungsorientierte Genotypisierungsdienste stehen für eine korrekte Diagnose zur Verfügung.

Pathogenese

Typ-1-Diabetes resultiert aus einer autoimmunen Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen der Pankreasinseln. Diese Zerstörung tritt über Monate oder Jahre auf und Symptome treten erst auf, wenn die meisten Pankreasinseln zerstört sind.

Die Inzidenz ist bei Kindern europäischer Abstammung am höchsten, gefolgt von Afroamerikanern und Hispanics; die Quoten sind niedrig bei Asiaten und Native Americans.

Mehr als 90% der Kinder mit T1D tragen mindestens einen der zwei Hochrisiko-HLA-Haplotypen - DR4 / DQ8 oder DR3 / DQ2 - und 40% der US-Kinder, die vor dem Alter von 10 Jahren diagnostiziert wurden, haben beide (einen von jedem Elternteil), verglichen mit nur 2,5% der allgemeinen Bevölkerung. Über 30 nicht-HLA-genetische Varianten wurden ebenfalls in Verbindung gebracht. Seit den 1950er Jahren ist die Inzidenz von T1D weltweit dramatisch angestiegen, etwa alle 20 Jahre verdoppelt. Trotz vieler Untersuchungen von Infektionen und Ernährung in der frühen Kindheit sind die Umweltfaktoren, die für diese Epidemie verantwortlich sind, schlecht definiert. Es gibt keine wirksame Prävention ab 2013; Das Screening von Hochrisikogruppen für Inselautoantikörper und intensive Nachuntersuchungen reduziert jedoch die Schwere der Präsentation.

Prävention

Insel-Autoantikörper sind für Monate bis Jahre vor der Diagnose im Serum von Patienten vorhanden, die Typ1a-Diabetes entwickeln. Ein freies Antikörper-Screening ist jetzt für Familien mit einem Verwandten mit Typ-1-Diabetes (1-800-4258361) verfügbar. Diese Antikörper, die die β -Zell-Zerstörung nicht vermitteln, bieten ein nützliches Screening-Werkzeug. Die β -Zellschädigung wird durch T-Lymphozyten vermittelt. Immunsuppression an verschiedenen Kontrollpunkten des Autoimmunprozesses kann den Schaden verlangsamen, hat jedoch keine dauerhafte Wirkung, wenn er gestoppt wird. Die Immunmodulation einschließlich der Induktion der

Toleranz gegenüber Inselautoantigenen mit oder ohne Immunsuppression ist ein Gebiet intensiver Forschung.

Klinischer Befund

Eine Kombination aus Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust bei einem Kind ist einzigartig für Diabetes. Die anfängliche Diagnose kann leicht durch Blutzucker- und Ketone-Messungen unter Verwendung von weit verfügbaren und kostengünstigen Messgeräten bestätigt werden.

Das klinische Erscheinungsbild der DKA umfasst Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, die ein akutes Abdomen nachahmen können. Die Patienten sind leicht bis mäßig dehydriert (5% -10%), können eine Kussmaul-Atmung haben und werden zunehmend schläfrig und verdickt. Die Verteilung der Diagnose hat sich zu jüngerem Alter verschoben; Säuglinge, Kleinkinder und Kinder im Vorschulalter sind besonders gefährdet. Sie haben oft Symptome einer banalen Infektion oder einer gastrointestinalen Störung. Eine schwere Windel bei einem entwässerten Kind ohne Durchfall sollte immer einen Alarm auslösen. Blut- oder Urin-Glukosespiegel könnten lebensrettend sein. Eine Blutglukose von mehr als 200 mg / dL bei einem Kind ist immer abnormal und muss in Absprache mit einem pädiatrischen Endokrinologie-Service umgehend und genauestens befolgt werden. Wenn die Präsentation mild ist und ein ambulanter Diabetesausbildungsdienst verfügbar ist, ist ein Krankenhausaufenthalt in der Regel nicht notwendig.

Transient, "Stress-" oder Steroid-induzierte Hyperglykämie kann bei Krankheit auftreten. Bei einem gesunden Kind darf die Diagnose nicht auf einem einzigen Blutzuckertest oder einem grenzwertigen Ergebnis basieren, das mit einem Blutzuckermessgerät erhalten wurde. Unser Zentrum testet routinemäßig solche Kinder auf Inselautoantikörper, um eine fortlaufende Inselautoimmunität auszuschließen. Das Fehlen der drei am meisten verfügbaren Autoantikörper (gegenüber Insulin, GAD und IA-2) liefert 80% negativen prädiktiven Wert. Wenn HbA1c normal ist, empfehlen wir, den Blutzucker über mehrere Tage zu Hause zu überwachen. Bei Kindern, die zu Diabetes übergehen, ist die Hyperglykämie nach dem Essen normalerweise die anfängliche Anomalie, die durch Eigenblutglukoseüberwachung zu Hause nachweisbar ist.

Bei typischen Symptomen reicht ein zufälliger Blutzuckerspiegel über 200 mg / dl (11 mmol / l) (bestätigt auf einem CLIA-zertifizierten Instrument) für die Diagnose von Diabetes aus. Ein oraler Glukosetoleranztest ist bei Kindern selten erforderlich. In

grenzwertigen oder asymptomatischen Fällen liegt ein Nüchternplasmaglucoosespiegel über 126 mg / dl (7 mmol / l) oder ein Plasmaglucoosespiegel über 200 mg / dl (11,1 mmol / l) 2 Stunden nach oraler Glucoseladung (1,75 g Glucose / kg bis zu einem Maximum von 75 g) an 2 separaten Tagen bestätigt die Diagnose. Beeinträchtigte (noch nicht diabetische) Nüchternglukosewerte betragen 100-125 mg / dL (5,5-6,9 mmol / L) und beeinträchtigte 2-Stunden-Werte sind 140-200 mg / d (7,8-11,1 mmol / L). Kinder mit eingeschränkter Nüchternglukose oder eingeschränkter Glukosetoleranz haben ein hohes T2D-Risiko und müssen bei Fettleibigkeit sorgfältige Nachsorge und Lebensstilmodifikation mit Gewichtsreduktion durchführen.

Behandlung

Wichtige Variablen in T1D-Behandlung sind Insulin-Therapie, Ernährung, Bewegung und psychosoziale Unterstützung. Alle müssen angesprochen werden, um eine sichere und wirksame metabolische Kontrolle zu erreichen. Gegenwärtig besteht die sicherste Empfehlung zur glykämischen Kontrolle bei Kindern darin, einen HbA1c-Wert von 7,5% oder den niedrigsten Wert zu erreichen, der ohne schwere Hypoglykämie oder häufige moderate Hypoglykämie aufrechterhalten werden kann. Der HbA1c-Wert spiegelt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 3 Monate wider. Jedes Kind sollte individuell bestimmte Ziele haben.

Intensives Diabetes-Management umfasst:

1. drei oder mehr Insulininjektionen pro Tag oder eine Insulinpumpentherapie, die auf einer Kohlenhydratzählung basiert
2. mindestens vier Blutzuckerbestimmungen pro Tag
3. Ketonüberwachung während Hyperglykämie
4. häufiger Kontakt mit einem Diabetes-Gesundheitsdienstleister.

Die Diabetes Control and Complications-Studie (DCCT) zeigte, dass dieser Ansatz HbA1c auf etwa 7% verbesserte und das Risiko für retinale, renale, kardiovaskuläre und neurologische Komplikationen von Diabetes signifikant reduzierte.

A. Patienten- und Familienbildung

Aufklärung über Diabetes für alle Familienmitglieder ist essentiell für die häusliche Diabetesbehandlung. Die Verwendung eines Lehrbuchs kann für die Familie sehr hilfreich sein. Alle Pflegekräfte müssen etwas über Diabetes lernen, Insulininjektionen geben, Blutzuckermessungen zuhause durchführen und akute Komplikationen

behandeln. Obwohl Jugendlichen beigebracht werden kann, viele der Aufgaben des Diabetes-Managements zu erfüllen, tun sie es besser, wenn sie unterstützt und nicht aufdringlich sind, Eltern sind weiterhin an der Behandlung ihrer Krankheit beteiligt. Kinder, die jünger als 12 Jahre alt sind, können Insulin nicht ohne Aufsicht eines Erwachsenen zuverlässig verabreichen, da ihnen die Feinmotorik fehlt und / oder die Wichtigkeit einer genauen Dosierung nicht verstanden wird.

Tabelle 9.1. Idealer Glukosespiegel nach 2 oder mehr Stunden Fasten	
Alter (J)	Glukosespiegel
≤4	80–200 mg/dL (4.6–11 mmol/L)
5–11	70–180 mg/dL (3.9–10 mmol/L)
≥12	70–150 mg/dL (3.9–8.3 mmol/L)

B. Insulin

Insulin hat drei Schlüsselfunktionen:

- I. es erlaubt Glukose, in die Zelle für die oxidative Verwendung zu gelangen
- II. es verringert die physiologische Produktion von Glukose, insbesondere in der Leber
- III. es schaltet die Lipolyse und Ketonproduktion aus.

1. Behandlung von neu auftretendem Diabetes

Kinder, die in DKA ($\text{pH} \approx 7,30$ oder Bicarbonat $\approx 15 \text{ mEq / L}$ bei Hyperglykämie und Ketose / Ketonämie) auftreten, benötigen neben dem Ersatz von Flüssigkeiten und Elektrolyten auch intravenöses Insulin. Normales Insulin wird als kontinuierlicher Tropfen mit einer Rate von $0,05\text{--}0,1 \text{ E / kg / h}$ gegeben, um einen Blutglucoseabfall von ungefähr 100 mg / dl pro Stunde zu erreichen. Die Verabreichung eines IV-Insulin-Bolus von Insulin vor dem Abschluss des anfänglichen Flüssigkeitsbolus wurde mit einem Gehirnödem in Verbindung gebracht. Schnell wirkende Insulinanaloga haben gegenüber intravenös verabreichtem Insulin keinen Vorteil.

Bei Kindern, die ohne DKA anwesend sind und eine ausreichende orale Aufnahme haben, kann die initiale Insulindosis subkutan als $0,2 \text{ U / kg}$ kurz wirksames Insulin (regulär) oder vorzugsweise als schnell wirkendes Analog verabreicht werden: Lispro (Humalog), Aspart (NovoLog) oder Glulisin (Apidra). Zur gleichen Zeit können $0,2$ bis $0,3 \text{ U / kg}$ lang wirkendes Insulin-Analog-Glargin (Lantus) oder Detemir (Levemir) subkutan verabreicht werden, um die Notwendigkeit mehrerer Insulininjektionen zu

begrenzen. Dies reicht normalerweise für die ersten 12-24 Stunden vor der systematischen Diabetesdiagnostik aus.

Die Dosis wird mit jeder Injektion während der ersten Woche angepasst. Als Faustregel gilt, Insulin am unteren Ende des geschätzten Tagesbedarfs zu starten und basierend auf einer häufigen Blutzuckermessung (q2-4h) zu titrieren. Die anfängliche tägliche Dosis von Insulin ist in Gegenwart von Ketose, Infektion, Fettleibigkeit oder Steroidbehandlung höher. Es variiert auch mit dem Alter und der Schwere des Beginns. Eine subkutane Gesamttagesdosis von 0,3-0,7 E / kg / Tag kann bei präpubertären Kindern ausreichen, während pubertäre oder übergewichtige Kinder und solche mit einem anfänglichen HbA1c > 12% üblicherweise 1,0-1,5 U / kg / Tag Insulin während der ersten Woche der Behandlung benötigen.

Die Insulindosis erreicht etwa 1 Woche nach der Diagnose ihren Höhepunkt und nimmt mit abnehmender Glucotoxizität und Appetitlosigkeit leicht ab. Etwa 3-6 Wochen nach der Diagnose erleben die meisten Schulkinder und Jugendlichen eine partielle Remission oder "Honeymoon-Periode". Eine vorübergehende Abnahme der Insulindosis während dieses Zeitraums ist notwendig, um schwere Hypoglykämie zu vermeiden. Die Remission neigt dazu, bei älteren Kindern länger zu dauern, ist aber selten vollständig und niemals dauerhaft. Andere Typen von Diabetes sollten bei Patienten mit ungewöhnlich niedrigem Insulinbedarf in Betracht gezogen werden.

2. Langzeit-Insulindosierung

Kinder erhalten normalerweise ein schnell wirkendes Insulin, um die Kohlenhydrate von der Nahrungsaufnahme zu decken oder den hohen Blutzuckerspiegel zu korrigieren und ein lang wirkendes Insulin zur Unterdrückung der endogenen Glucoseproduktion in der Leber. Dies wird erreicht, indem Insuline mit den gewünschten Eigenschaften kombiniert werden. Verständnis der Beginn, Höhepunkt und Dauer der Insulinaktivität ist unerlässlich (Tabelle 9.2).

Fast alle Kinder, bei denen in unserem Zentrum T1D diagnostiziert wurde, erhalten eine Basal-Bolus-Mehrfach-Injektion (MDI). Dies besteht in der Regel aus 3-4 Injektionen (Boli) von schnell wirkendem Analogon vor den Mahlzeiten und 1-2 Injektionen von langwirkendem Insulinanalog. Die Dosis des vormahligen schnell wirkenden Insulins wird auf der Grundlage des erwarteten Kohlenhydratgehalts der Mahlzeit und zusätzlichem Insulin berechnet, um bei Bedarf einen hohen Blutzuckerwert zu korrigieren. Gleitskalen zur Dosierung von schnell wirkendem Insulin sind zunächst hilfreich, während Familien Kohlenhydrate zählen lernen. Diese

Abkürzung setzt voraus, dass der Gehalt an Kohlenhydraten nicht variiert, zum Beispiel beim Abendessen, von Tag zu Tag, dies kann zu einer signifikanten Unter- oder Überdosierung führen.

Kinder unter 4 Jahren benötigen normalerweise 1 oder 2 Einheiten schnell wirkendes Insulin, um die Kohlenhydrataufnahme abzudecken. Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren können bis zu 4 Einheiten schnell wirkendes Insulin für das Frühstück und Abendessen benötigen, während bei älteren Kindern 4 bis 10 Einheiten schnell wirkendes Insulin verwendet werden. Diese Schätzungen enthalten keine Korrektur für hohen Blutzucker.

Familien lernen allmählich, kleine wöchentliche Anpassungen in der Insulindosierung basierend auf Blutzuckermessungen zu Hause vorzunehmen. Schnell wirkendes Insulinanalogon wird 10-20 Minuten vor dem Essen gegeben, um die Verzögerung der Insulinwirkung zu berücksichtigen. Wenn langsameres menschliches normales Insulin verwendet wird, sollten die Injektionen 30-60 Minuten vor den Mahlzeiten verabreicht werden - selten eine praktische Option. Bei kleinen Kindern, die unvorhersehbar essen, ist es oft notwendig, bis nach der Mahlzeit zu warten, um die geeignete Dosis von schnell wirkendem Insulin zu bestimmen, was ein Kompromiss zwischen der Vermeidung von Hypoglykämie und der Tolerierung von Hyperglykämie nach dem Essen ist.

Ein lang wirkendes Insulianalogon wie Glargin (Lantus) oder Detemir (Levemir) wird ein- oder zweimal am Tag verabreicht, um die basalen Insulinspiegel zwischen den Mahlzeiten aufrechtzuerhalten. Tägliche Anpassungen der lang wirkenden Insulindosis sind normalerweise nicht erforderlich. Bei starker Aktivität (z. B. Sport, Wanderungen oder Übernachtveranstaltungen) sollte jedoch eine Verringerung vorgenommen werden.

In der Vergangenheit erhielten die meisten Kinder 2 Injektionen eines schnell wirkenden Insulins pro Tag und eines intermediär wirkenden Insulins (NPH), das oft kurz vor der Injektion gemischt wurde. Ungefähr zwei Drittel der Gesamtdosis wurden vor dem Frühstück und der Rest vor dem Abendessen gegeben. Es wurde gezeigt, dass dieses Regiment im Vergleich zu dem oben beschriebenen Basalbolus-Regiment bei der Erreichung der empfohlenen HbA1c-Spiegel unterlegen ist und Hypoglykämie vermeidet. Analoges Insulin (Glargin, Detemir) arbeitet effizienter als NPH. Bei einem Wechsel von NPH-Insulin zu einem Analogon werden zunächst nur 50% der Tageseinheiten von lang wirkendem Insulin empfohlen.

Tabelle 9.2. Kinetik der Insulinwirkung			
Art des Insulins	Wirkungseintritt	Haupteffekt	Insgesamt
Schnell wirkendes			
Regular	30 min	95 min	6-9h
Humalog, NovoLog, Apidra	10-15 min	55 min	4h
Intermediat wirkend			
NPH (neutral protamine Hagedorn)	2-4h	6-8h	12-15h
Lang wirkend			
Lantus or Levemir	3-4h	6-18h	18-26h
Vorgemischt (in verschiedenen Kombinationen verfügbar)			
75/25 (75% NPH + 25% Humalog)	15 min	1-8h	12-15h
NPH/Regular	30 min	Variable	12-18h

3. Insulinpumpenbehandlung

Eine kontinuierliche subkutane Insulin (Insulinpumpe) Therapie ist der beste Weg, um das physiologische Insulinprofil des Körpers wiederherzustellen. Die Pumpe liefert eine variable programmierte Basalrate, die der täglichen Variation des Insulinbedarfs entspricht. Präpubertäre Kinder benötigen eine höhere Basalrate in der frühen Nacht, während postpubertäre Patienten, die das "Morgendämmerungsphänomen" erleben, höhere Raten am Morgen benötigen. Der Benutzer initiiert Bolus-Dosen vor den Mahlzeiten und Hyperglykämie zu korrigieren. Die meisten Pumpen können eine drahtlose Übertragung von Testergebnissen von Blutzuckermessgeräten empfangen, aber der Patient oder die Pflegeperson muss immer noch manuell die Menge des verbrauchten Kohlenhydrats eingeben. Die Pumpe berechnet die Menge an Insulin, die für eine Mahlzeit oder eine Korrektur benötigt wird, basierend auf zuvor eingegebenen Parametern wie: Insulin-zu-Kohlenhydrat-Verhältnissen, Insulinsensitivitätsfaktor, glykämisches Ziel und Dauer der Insulinwirkung (eingestellt

auf 3-4 Stunden zum Schutz vor zu viel Insulin ansammeln). Der Benutzer kann den Vorschlag überschreiben oder eine Taste drücken, um den Bolus zu initiieren.

Die meisten klinischen Studien haben eine bessere HbA1c und weniger schwere Hypoglykämie mit Pump-Therapie im Vergleich zu MDI gezeigt. Pump-Therapie kann die Lebensqualität von Kindern verbessern, die Probleme mit Injektionen haben oder Angst haben oder die eine größere Flexibilität in ihrem Lebensstil wünschen; zum Beispiel mit Schlafen, Sport oder unregelmäßigem Essen. Insulinpumpen können besonders bei kleinen Kindern oder Säuglingen hilfreich sein, die mehrere Mahlzeiten und Snacks zu sich nehmen und mehrere kleine Dosen von schnell wirkendem Insulin benötigen. Die neuere Generation von Insulinpumpen kann so wenig wie 0,025 U / h liefern, jedoch können höhere Raten unter Verwendung von verdünntem Insulin für einen ununterbrochenen Fluss erforderlich sein.

Compliance-Probleme umfassen seltene Blutzuckertests, nicht zu erhöhten Blutzucker reagieren, fehlerhafte Kohlenhydratzählung, oder fehlt den insgesamt Boli. Zu den Nebenwirkungen der Insulinpumpenbehandlung gehört das Versagen der Insulinabgabe aufgrund eines verdrängten oder verstopften Infusionssets. Die Insulinpumpenbehandlung ist deutlich teurer als die auf Injektionen basierenden Therapien. Für einige Patienten sind Pumpen möglicherweise zu schwierig zu bedienen oder sie können nicht mit den mehrfachen Tests und Kohlenhydratzählung Anforderungen erfüllen, oder die Pumpe ist wegen Körperbildproblemen oder extremer körperlicher Aktivität (Schwimmen, Kontaktsport) nicht akzeptabel. Einwegpumpen sind bereits verfügbar und viel kleinere "Patch" -Pumpen sind in Entwicklung.

4. "Closed-Loop"-Systeme

In naher Zukunft werden Insulinpumpen automatisch mit einem kontinuierlichen Glukosesensor mit minimalem menschlichen Input gesteuert. Es gibt bereits einfache Systeme, die zum Beispiel eine sensorgesteuerte automatische Unterbrechung der Insulinabgabe bei einem vorbestimmten niedrigen Glukosespiegel und eine automatische Wiederaufnahme der Abgabe auf ein sicheres Niveau ermöglichen. Andere, die die postprandiale Glykämie kontrollieren, befinden sich in klinischen Studien.

C. Diät

Eine gründliche Ernährungsgeschichte sollte erhalten werden, einschließlich der Ernährungsgewohnheiten und -traditionen der Familie, der typischen Mahlzeiten des

Kindes und der Muster der Nahrungsaufnahme. Ernährungsmanagement bei Kindern mit Diabetes erfordert keine restriktive Diät, nur eine gesunde Ernährung, von der die Kinder und ihre Familien profitieren können. Insulinpumpe und MDI-Therapie verwenden eine Kohlenhydratzählung, bei der die Gramm Kohlenhydrate, die gegessen werden sollen, gezählt werden und eine passende Insulindosis verabreicht wird. Dieser Plan ermöglicht die größtmögliche Freiheit und Flexibilität bei der Auswahl von Nahrungsmitteln, erfordert jedoch eine fachkundige Schulung und Engagement und ist möglicherweise nicht für viele Familien oder Situationen geeignet, beispielsweise für Schulmittagessen und Jugendliche. Alternativ zu einer präzisen Carb-Zählung werden "Austausche" gelehrt, um 10- oder 15-g-Portionen Kohlenhydrate abzuschätzen.

Ein konstanter Kohlenhydratmahlzeitplan wurde häufig in der Vergangenheit mit Insulinregimen basierend auf NPH und normalem Insulin verwendet, wobei die Kohlenhydrataufnahme und die Insulinmenge von Tag zu Tag relativ konstant gehalten wurden. Dies wird jetzt als zu restriktiv empfunden und als potentielle Konfliktquelle angesehen, die zu einer schlechten Kontrolle führen wird.

D. Körperliche Aktivität

Regelmäßiges aerobes Training ist wichtig für Kinder mit Diabetes. Körperliche Aktivität fördert das Wohlbefinden; hilft, die Insulinempfindlichkeit zu erhöhen (ein Abfall der Glykämie als Reaktion auf Insulin); und hilft, das richtige Gewicht, Blutdruck und HDL Cholesterinspiegel beizubehalten

Hypoglykämie während des Trainings oder in den 2-12 Stunden nach dem Training kann durch sorgfältige Überwachung des Blutzuckers vor, während und nach dem Training verhindert werden; Reduzieren der Dosierung des aktiven Insulins zum Zeitpunkt (oder nach) der Übung; und durch zusätzliche Snacks. Fünfzehn Gramm Glucose deckt normalerweise ungefähr 30 Minuten Übung ab. Die Verwendung von Getränken, die 5-10% Dextrose enthalten, ist während der Trainingsdauer oft vorteilhaft. Die Insulindosis für die Mahlzeiten sowie die Basalinsulinpumpenrate sollten vor, während und manchmal auch nach der Belastung reduziert werden. Je länger und kräftiger die Aktivität ist, desto größer ist die Verringerung der Insulindosis.

E. Psychologische Betreuung

Die Diagnose T1D verändert das Leben der betroffenen Familien und bringt unnachgiebige Herausforderungen mit sich. Es ist unmöglich, "Urlaub" von Diabetes

ohne einige unangenehme Folgen zu nehmen. Der Stress, der der Familie während der ersten Diagnose auferlegt wird, kann zu Gefühlen von Schock, Leugnung, Traurigkeit, Wut, Angst und Schuldgefühlen führen. Das Treffen mit einem Berater, um diese Gefühle zum Zeitpunkt der Diagnose auszudrücken, hilft bei der langfristigen Anpassung. Kinder mit T1D und ihre Eltern erfahren oft schwierige Anpassung. Anhaltende Anpassungsprobleme können auf eine zugrundeliegende Funktionsstörung der Familie oder Psychopathologie des Kindes oder der Bezugsperson hinweisen. Junge Menschen mit T1D werden häufiger wegen psychiatrischer Störungen, Essstörungen, neurokognitiver Störungen, Lernschwierigkeiten und schlechter Bewältigungsstrategien als in der Allgemeinbevölkerung diagnostiziert und behandelt.

Eine routinemäßige Beurteilung sollte vorgenommen werden, um das Diabetesmanagement zu verbessern und zu verstehen, einschließlich diabetesbezogener Kenntnisse, Insulinanpassungsfähigkeiten, Zielsetzung, Problemlösungsfähigkeiten, Therapietreue und Autonomie und Kompetenz der Selbstversorgung. Dies ist besonders während der späten Kindheit und vor der Adoleszenz wichtig. Allgemeine und diabetesbedingte Familienfunktionen wie Kommunikation, Einbeziehung und Unterstützung der Eltern sowie Rollen und Verantwortlichkeiten für das Selbsthilfegesicht müssen bewertet werden. Die Vermittlung von effektivem Verhalten in der Verhaltenssteuerung, insbesondere bei der Diagnose und vor der Pubertät, betont die Einbeziehung und Unterstützung, effektive Problemlösung, Selbstmanagementfähigkeiten und realistische Erwartungen. Jugendliche sollten ermutigt werden, eine größere Verantwortung für das Diabetes-Management zu übernehmen, jedoch mit fortgesetzter, einvernehmlicher Beteiligung und Unterstützung der Eltern. Der Übergang zur Erwachsenen-Diabetes-Versorgung sollte zwischen Jugendlichen, ihren Eltern und dem Diabetes-Team lange vor dem tatsächlichen Transfer ausgehandelt und geplant werden.

G. Prävention einiger chronischen Komplikationen

1. Aufrechterhaltung niedriger HbA1c-Level

Erhöhtes HbA1c prognostiziert langfristige mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. HbA1c-Werte von etwa 7% im Vergleich zu Werten von etwa 9% führen zu einer Verringerung der Augen-, Nieren-, kardiovaskulären und neurologischen Komplikationen von Diabetes um mehr als 50%. Normalwerte variieren zwischen den Laboratorien, liegen aber normalerweise unter 6,2%. Bei Diabetes sind die gewünschten Bereiche bei Kindern weniger als 7,5% und bei Erwachsenen

weniger als 7%. Bei jüngeren Kindern, bei denen das Risiko einer schweren Hypoglykämie besteht, können höhere Werte akzeptabel sein. Niedrige HbA1c-Werte sind in der Regel mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämie verbunden.

Der HbA1c-Wert spiegelt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 3 Monate wider und sollte alle 3 Monate gemessen werden. In der DCCT-Studie entsprach HbA1c 7% (53 mmol / mol) jedoch einer höheren durchschnittlichen Blutzuckerkonzentration (gemessen siebenmal am Tag) von 192 mg / dl bei den konventionell behandelten Patienten im Vergleich zu 163 mg / dl bei intensiv behandelten Patienten behandelte Patienten. HbA1c ist nur ein Maß für die optimale glykämische Kontrolle, zusammen mit der Verhinderung von Hypoglykämie und der Maximierung der Lebensqualität.

Die Langzeitprognose von Kindern, bei denen T1D diagnostiziert wurde, hat sich in den letzten 20 Jahren enorm verbessert, hauptsächlich aufgrund einer besseren Kontrolle von Blutzucker und Blutdruck. Während die Lebenserwartung bei diesen Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nur 3 Jahre kürzer ist, ist das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen noch immer vier- bis zehnmal höher, insbesondere bei Diabetikerinnen. Eine Checkliste der Routinetests ist in Tabelle 9.3 dargestellt.

Tabelle 9.3. Checkliste für gutes Diabetes Management bei Kindern und Jugendlichen		
Variable	Häufigkeit der Messung	Tests und Werte
Blutzucker	Mindestens 4 mal täglich	Siehe Tabelle 9.1
Hämoglobin A1c	Alle 3 Monate	< 7.5%
Blutdruck	Alle 3 Monate	< 95. Perzentil für das Alter
Blutlipid-Panel	Innerhalb von 1 Jahr nach der Diagnose (Alter ≥ 2 Jahre); wenn normal, wiederholt alle 5 Jahre	LDL < 100 mg/dL (2.6 mmol/L), HDL > 35 mg/dL (0.9 mmol/L), Triglyceride < 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Urin Mikroalbumin	Jährlich nach 3-5 Jahren Diabetes (Alter ≥10 Jahre)	AER < 20 mcg/min A/C ratio < 30 mg/g
Ophthalmologie Befassung	Jährlich nach 3-5 Jahren Diabetes (Alter ≥10 Jahre)	Netzhautfotografien

Anzeichen für andere Endokrinopathie	Bewertung der Schilddrüse mindestens 1 mal jährlich Autoantikörper Screening alle 1-2 Jahre • Zöliakie • Addison-Krankheit	TSH: 0.5–5.0 IU/mL T4: 4.5–10 mcg/dL TPO Ab Transglutaminase IgA Ab 21-hydroxylase Ab
--------------------------------------	--	---

2. Nephropathie

Mikroalbuminurie ist die erste klinische Manifestation einer diabetischen Nierenerkrankung und kann bei sorgfältiger glykämischer und Blutdruckkontrolle reversibel sein. Mikroalbuminurie ist definiert als: Albuminausscheidungsrate im Urin zwischen 20 und 200 ug / min oder Albumin / Kreatinin im Urin im Verhältnis 2,5-25 mg / mmol oder 30-300 mg / g (Spoturin) bei Männern und 3,5-25 mg / mmol bei Frauen . Screening auf Mikroalbuminurie mit einer zufälligen Spot-Urin-Probe sollte jährlich bei Kindern auftreten, wenn sie 10 Jahre alt sind und seit mehr als 3-5 Jahren Diabetes haben. Wenn Werte abnormal, grenzwertig oder ansteigend sind, sollten zwei zeitgesteuerte Über-Nacht-Sammlungen auftreten und abnormale Ergebnisse sollten wiederholt werden. Die Diagnose Mikroalbuminurie erfordert die Dokumentation von zwei von drei anormalen Proben über einen Zeitraum von 3-6 Monaten. Sobald eine persistierende Mikroalbuminurie bestätigt ist, sollten nichtdiabetische Ursachen einer Nierenerkrankung ausgeschlossen werden. Nach dieser Bewertung sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer begonnen werden, auch wenn der Blutdruck normal ist. Patienten sollten über die Bedeutung der glykämischen Kontrolle und gegebenenfalls der Raucherentwöhnung beraten werden. Bei Patienten mit T2D sollte die Mikroalbuminurie bald nach der Diagnose und dann jährlich beurteilt werden.

3. Retinopathie

Die erste erweiterte ophthalmologische Untersuchung sollte von einem Augenarzt oder Optometristen durchgeführt werden, der in der diabetesspezifischen Netzhautuntersuchung ausgebildet ist, sobald das Kind ≥ 10 Jahre alt ist und seit 3 bis 5 Jahren an Diabetes leidet. Die Häufigkeit der nachfolgenden Untersuchungen beträgt in der Regel alle 1-2 Jahre, abhängig vom Risikoprofil des Patienten und vom Rat des Augenarztes. Während bei Kindern selten, proliferative Retinopathie tritt bei

Jugendlichen mit langer Dauer und schlechter Kontrolle von Diabetes auf. Laserbehandlung zur Koagulation von proliferierenden Kapillaren verhindert Blutungen und das Austreten von Blut in die Glaskörperflüssigkeit oder hinter die Netzhaut. Diese Behandlung bewahrt nützliche Sicht.

4. Assoziierte Autoimmunkrankheiten

Schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) sollte bei allen Patienten jährlich gemessen werden. Schilddrüsen-Peroxidase-Autoantikörper (TPO) ist normalerweise der erste Test, der bei der autoimmunen Thyreoiditis, die bis zu 20% der Kinder mit T1D betrifft, abnormal wird. Wenn TPO positiv ist, empfehlen wir alle 6-12 Monate mit TSH und freiem T4 zu screenen.

Transglutaminase-Autoantikörper bieten einen sensitiven und spezifischen Screeningtest für Zöliakie bei bis zu 10% der Kinder mit T1D. Zöliakie-Risiko ist am stärksten mit dem HLA-DR3 / DQ2-Haplotyp assoziiert. Wir empfehlen ein routinemäßiges Screening bei der Diagnose von Diabetes und, falls negativ, alle 1-2 Jahre erneut zu testen. Ungefähr die Hälfte der Fälle von Zöliakie entwickelt sich mehrere Jahre nach der Diagnose von T1D. Die meisten der Biopsie-bestätigten Kinder sind "asymptomatisch", berichten jedoch bei Beginn der glutenfreien Diät über einen verbesserten Gesundheitszustand. Unbehandelte Zöliakie kann neben vielen anderen Langzeitkomplikationen zu schwerer Hypoglykämie, erhöhtem Knochenumsatz und verminderter Knochenmineralisierung führen.

Der 21-Hydroxylase-Autoantikörper, ein Marker für ein erhöhtes Risiko der Addison-Krankheit, ist bei etwa 1,3% der Patienten mit Typ-1-Diabetes vorhanden, obwohl sich die Addison-Krankheit bei nur etwa einem Drittel dieser Antikörper-positiven Individuen entwickelt (normalerweise langsam).

Akute Komplikationen

A. Hypoglykämie

Hypoglykämie (oder Insulinreaktion) ist definiert als ein Blutzuckerspiegel unter 60 mg / dl (3,3 mmol / l). Für Kinder im Vorschulalter sollten Werte unter 70 mg / dL (3,9 mmol / L) Anlass zur Sorge geben. Die häufigsten Symptome von Hypoglykämie sind Hunger, Schwäche, Zittern, Schwitzen, Schläfrigkeit (zu einer ungewöhnlichen Zeit), Kopfschmerzen und Verhaltensänderungen. In der DCCT-Studie hatten 10% der Patienten mit Standardmanagement und 25% der Patienten mit intensivem Insulinmanagement jedes Jahr eine oder mehrere schwere hypoglykämische

Reaktionen. Kinder lernen, Hypoglykämie in verschiedenen Altersstufen zu erkennen, können aber oft schon im Alter von 4-5 Jahren "sich lustig fühlen". Schulpersonal, Sporttrainer und Babysitter müssen geschult werden, Hypoglykämie zu erkennen und zu behandeln. Wenn niedriger Blutzucker nicht sofort mit einfachem Zucker behandelt wird, kann die Hypoglykämie zu Bewusstseinsverlust und Anfällen führen; Hirnschäden oder Tod können bei längerer Hypoglykämie auftreten.

Konsistenz in der täglichen Routine, korrekte Insulindosierung, regelmäßige Blutzuckerüberwachung, kontrollierte Snacks, Compliance von Patienten und Eltern und eine gute Schulung sind alle wichtig, um schwere Hypoglykämie zu verhindern. Die Verwendung von Insulinanaloga hat dazu beigetragen, das Auftreten von Hypoglykämie zu verringern.

Die Behandlung von milder Hypoglykämie beinhaltet, 4 Unzen (120ml) Saft, ein zuckerhaltiges Soda-Getränk oder Milch zu geben und 10 Minuten zu warten. Liegt der Blutzuckerspiegel noch unter 60 mg / dL (3,3 mmol / L), werden die Flüssigkeiten wiederholt. Wenn der Glukosespiegel über 60 mg / dL liegt, werden feste Nahrungsmittel gegeben. Mäßige Hypoglykämie, bei der die Person bei Bewusstsein ist, aber inkohärent ist, kann behandelt werden, indem man ein halbes Röhrchen konzentrierter Glucose (z. B. Insta-Glucose oder Kuchenglasur) zwischen dem Zahnfleisch und den Lippen drückt und den Hals streichelt, um das Schlucken zu fördern.

Familien wird empfohlen, Glucagon im Haus und in der Reisepackung zur Behandlung von schwerer Hypoglykämie zu verabreichen, indem subkutane oder intramuskuläre Injektionen von 0,3 ml (30 Einheiten in eine Insulinspritze) für Kinder unter 5 Jahren verabreicht werden; 0,5 ml (50 Einheiten) für Personen älter als 5 Jahre; und 1 ml (100 Einheiten) zu denen schwerer als 100 lb (45.5 Kg) . Kleinere Dosen von Glucagon (2 Einheiten + Anzahl der Einheiten entspricht dem Alter des Kindes, zB 2 + 10 = 12 Einheiten in einem 10-jährigen) bis zu 15 Einheiten können verwendet werden, um schwere Hypoglykämie während nichtdiabetischer Erkrankungen (Gastroenteritis, Infektionen der Atemwege) zu verhindern.

Einige Patienten, normalerweise diejenigen, die seit mehr als 10 Jahren Diabetes haben oder die routinemäßig Blutglucose von 50-80 mg / dl tolerieren, erkennen die Symptome von niedrigem Blutzucker (hypoglykämische Ahnungslosigkeit) nicht. Bei diesen Personen muss die Glukosekontrolle liberalisiert werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden, und CGM sollte in Betracht gezogen werden.

B. Kranker Tag und diabetische Ketoazidose

Familien müssen geschult werden, um die Blut- oder Urin-Ketonwerte während einer Krankheit (einschließlich Erbrechen sogar einmal) oder zu jeder Zeit zu überprüfen, wenn ein Nüchternblutzuckerspiegel über 240 mg / dL (13,3 mmol / L) liegt oder ein zufällig gemessener Glukosespiegel über 300 liegt mg / dl (16,6 mmol / l). Wenn eine mittelschwere oder signifikante Ketonurie festgestellt wird oder das Blutketon (β -Hydroxybutyrat - mit dem Precision Xtra-Messgerät) über 1,0 mmol / L liegt, sollte der Arzt gerufen werden. In der Regel werden 10% bis 20% der gesamten täglichen Insulindosis alle 3-4 Stunden subkutan als schnell wirkende analoge oder reguläre Insulin verabreicht, bis sich die Blutzuckerkonzentration normalisiert. Dies verhindert, dass Ketonurie und Ketonämie zur Ketoazidose fortschreiten, und ermöglicht den meisten Patienten eine Behandlung zu Hause per Telefonmanagement. Wasser ist die Mundflüssigkeit der Wahl, wenn der Blutzucker mehr als 250 mg / dL beträgt; Bei niedrigeren Glykämiewerten sollte man zu glukosehaltigen Getränken wechseln.

Mild Ketonurie / ketonemia sekundär zu Fasten oder akute gastrointestinale Störungen und im Zusammenhang mit normalen oder niedrigen Blutzucker erfordert keine zusätzliche Insulinbehandlung. Bemerkenswert ist, dass das Gehirn β -Hydroxybutyrat als alternativer Treibstoff für Glukose im Rahmen der Hypoglykämie verwendet. Eine Überbehandlung mit Insulin während eines Krankheitstages, die mit Hyperglykämie und Ketose beginnt, kann zu Bewusstseinsverlust und / oder Krampfanfällen aufgrund schwerer Hypoglykämie führen.

Azidose (venöses Blut pH <7.30 oder Bicarbonat <15 mEq / L) ist leider immer noch eine häufige akute Komplikation bei Patienten mit festgestellter T1D. Azidose kann bei Patienten auftreten, die Insulininjektionen verpassen, die Blut- oder Urin-Ketonwerte nicht überprüfen oder bei erhöhten Ketonen keine Hilfe suchen. Wiederholte Ketoazidose-Episoden bedeuten, dass eine Beratung angezeigt sein kann und dass ein verantwortungsbewusster Erwachsener das Diabetes-Management übernehmen muss. Wenn dies aus irgendeinem Grund nicht möglich ist, kann eine Änderung der Lebenssituation des Kindes erforderlich sein

Die Behandlung der DKA basiert auf vier physiologischen Prinzipien: (1) Wiederherstellung des Flüssigkeitsvolumens; (2) intravenöses Insulin zur Hemmung der Lipolyse und Rückkehr zur Glucoseverwertung; (3) Ersatz von Elektrolyten; und (4) Korrektur der Azidose. Mild DKA ist definiert als venöser Blut-pH-Wert von 7,2-7,3; moderate DKA, ein pH von 7,10-7,19; und schwerer DKA, ein pH unter 7,10. Patienten mit schwerer DKA sollten, sofern verfügbar, in eine pädiatrische Intensivstation

eingewiesen werden. Labortests zu Beginn der Behandlung sollten venösen Blut pH-Wert, Glukose und ein Elektrolyt-Panel enthalten. Schwerere Fälle können von der Bestimmung der Blutosmolalitäts-, Kalzium-, Phosphor- und Harnstoffstickstoffniveaus profitieren. Schwere und mittlere Episoden von DKA erfordern im Allgemeinen stündliche Bestimmungen von Serumglucose, Elektrolyten und venösen pH-Werten, während diese Parameter alle 2 Stunden gemessen werden können, wenn der pH-Wert 7,20-7,30 beträgt.

Tabellen und Abbildungen

Abbildung 1.1 Die Routen, über die chemische Signale an Zellen geliefert werden ⁽²⁾

Abbildung 1.2 Die Lage der wichtigsten endokrinen Organe und der von ihnen abgesonderten Hormone ⁽²⁾

Abbildung 1.3 Die Organisation des endokrinen Systems (TRH, Thyrotrophin-Releasing-Hormon; TSH, Schilddrüsen-stimulierendes Hormon) ⁽⁴⁾

Abbildung 1.4 Feedback Regulierung der endokrinen Achsen. ZNS, zentrales Nervensystem ⁽⁵⁾

Abbildung 1.5 Aussehen einer Polypeptid-sekretierenden Zelle und einer Steroid-sekretierenden Zelle ⁽⁷⁾

Abbildung 1.6 Grundstruktur eines Steroidhormons ⁽⁷⁾

Abbildung 1.7 Grundstruktur eines Steroidhormons ⁽⁸⁾

Tabelle 1.8 Vergleich verschiedener Hormontypen ⁽⁸⁾

Abbildung 1.9 Wirkungsmechanismus eines G-Protein-Rezeptors ⁽¹⁰⁾

Tabelle 2.1 Normale Wachstumsraten bei Kindern ^(18a)

Abbildung 2.2 Das GHRH / GH / IGF-1-System ⁽²⁰⁾

Tabelle 2.3 Ursachen für Hochwuchs ⁽²³⁾

Abbildung 4.1 Allgemeines Schema des Hypothalamus-Hypophysen-Achse der endokrinen Drüse ⁽¹⁸⁾

Abbildung 4.2 Ein Kind mit unbehandelter kongenitaler Hypothyreose ^(33a)

Abbildung 4.3 Kropf ^(33b)

Abbildung 5.1 A.Kalziumhomöostase. B.Phosphor-Homöostase ^(37a)

Abbildung 5.2 Hypokalzämie. Erste Annäherung an das Kind mit Hypokalzämie ^(37b)

Tabelle 5.3 Hypokalzämie im Zusammenhang mit Rachitis und anderen Erkrankungen ^(37c)

Tabelle 5.4 Hypokalzämie im Zusammenhang mit Störungen der Parathormon Sekretion oder Aktion ^(37d)

Tabelle 5.5 Hyperkalzämische Zustände ⁽³⁷⁾

Abbildung 5.6 Hyperkalzämie. Erste Annäherung an das Kind mit Hyperkalzämie^(37a)

Tabelle 6.1 Ursachen der vorzeitigen Pubertätsentwicklung ⁽³⁸⁾

Tabelle 6.2 Ursache der verzögerten Pubertät oder Amenorrhoe ⁽⁴⁰⁾

Tabelle 9.1 Idealer Glukosespiegel nach 2 oder mehr Stunden Fasten ⁽⁵¹⁾

Tabelle 9.2 Kinetik der Insulinwirkung ⁽⁵¹⁾

Tabelle 9.3 Checkliste für gutes Diabetes Management bei Kindern und Jugendlichen ⁽⁵¹⁾

Literaturverzeichnis

- (1) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 1
- (2) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 2
- (3) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 1-4
- (4) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 3
- (5) Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo; Harrison's Endocrinology (4th Edition); 15
- (6) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 4-6
- (7) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 5
- (8) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 6
- (9) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 6-8
- (10) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 7
- (11) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 8

(12) Ronan O'Neill, Richard Murphy, Dan Horton-Szar, Crash Course Endocrinology (4th Edition); 8-9

(13) Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo; Harrison's Endocrinology (4th Edition); 14-15

(14) Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo; Harrison's Endocrinology (4th Edition); 3-4

(15) Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo; Harrison's Endocrinology (4th Edition); 3

(16) Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo; Harrison's Endocrinology (4th Edition); 4-5

(17) Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo; Harrison's Endocrinology (4th Edition); 5-7

(18) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Edition); 1056

(18a) Basil J. Zitelli, MD, Sara C. McIntire, MD, Andrew J. Nowalk, MD, PhD, Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, (7th Edition); 342

(18b) Christof Schaefer, Paul Peters, and Richard K. Miller; Drugs During Pregnancy and Lactation (Treatment Options and Risk Assessment), (3rd Edition), 558

(19) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1056-1063

(20) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1060

(21) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 454

(22) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 456

(23) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1063

(24) <https://emedicine.medscape.com/article/925446-treatment#d9>

(25) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/373/smpc>

(26) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8257/smpc>

(27) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7830/smpc>

(28) <https://reference.medscape.com/drug/cycloset-parlodel-bromocriptine-343124#0>

(29) <https://www.medicines.org.uk/emc/product/64/smpc>

(30) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1063-1065

(30a) Christof Schaefer, Paul Peters, and Richard K. Miller; Drugs During Pregnancy and Lactation (Treatment Options and Risk Assessment), (Third Edition), 323

(31) <https://reference.medscape.com/drug/ddavp-stimate-noctiva-desmopressin-342819#0>

(32) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 108

(33) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1065-1067

(33a) Basil J. Zitelli, MD, Sara C. McIntire, MD, Andrew J. Nowalk, MD, PhD, Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, (7th Edition); 354

(33b) Basil J. Zitelli, MD, Sara C. McIntire, MD, Andrew J. Nowalk, MD, PhD, Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, (7th Edition); 353

(34) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 464-465

(35) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1067-1068

(36) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1068-1070

(37) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1071-1077

(37a) Basil J. Zitelli, MD, Sara C. McIntire, MD, Andrew J. Nowalk, MD, PhD, Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, (7th Edition); 356

(37b) Basil J. Zitelli, MD, Sara C. McIntire, MD, Andrew J. Nowalk, MD, PhD, Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, (7th Edition); 357

(37c) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1072

(37d) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1073

(38) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1081-1082

(39) <https://emedicine.medscape.com/article/924002-medication>

(39a) <https://reference.medscape.com/drug/lupron-leuprolide-342221#1>

(39cb) <https://reference.medscape.com/drug/supprelin-la-vantas-histrelin-342758#1>

(39c) <https://reference.medscape.com/drug/trelstar-triptodur-depot-triptorelin-342230#1>

(39d) <https://reference.medscape.com/drug/synarel-nafarelin-342759#1>

(40) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1083-1084

(41) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 457-458

(42) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1084-1085

(43) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 461-462

(44) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1085-1086

(45) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 461

(46) BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd 2017. BNF for Children 2017-2018; 454

(47) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.);1086

(48) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1087-1089

(49) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1091-1093

(50) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1095-1096

(51) William W. Hay, Jr., Myron J. Levin, Robin R. Deterding, Mark J. Abzug; Current Diagnosis & Treatment Pediatrics (22nd Ed.); 1097-1104