

Medizinische Universität Innsbruck

# Pädiatrie

Modul 3.03

Verena Kaiser  
Wintersemester 2011/12

## Inhaltsverzeichnis:

<b>Einführung .....</b>	<b>1</b>
Pädiatrische Anamnese.....	1
Definitionen für bestimmte Altersgruppen III .....	1
Pädiatrische Untersuchung .....	1
<b>Wachstum und Meilensteine der kindlichen Entwicklung .....</b>	<b>11</b>
Definition Entwicklung .....	11
Körpergröße und Körpergewicht .....	11
Kopfumfang .....	12
Zahnentwicklung.....	12
Knochenentwicklung.....	12
Geschlechtsentwicklung.....	13
Sensomotorische Reifung .....	14
Lebensphasen und ihre Zeiträume:.....	14
Neugeborenenreflexe .....	14
Der Denver-Test.....	15
Die Meilensteine der Entwicklung.....	15
Saubereitengewöhnung:.....	18
Entwicklung in der Adoleszenz .....	18
<b>Geschlechtsdifferenzierung.....</b>	<b>19</b>
Sexualdifferenzierung .....	19
Entwicklung der Genitalorgane .....	19
Störungen der Sexualdifferenzierung - Disorders of Sex Development (DSD).....	20
Störungen der sexuellen Differenzierung - 46 XY - DSD .....	21
46, XX DSD.....	23
echter Hermaphroditismus .....	26
Differentialdiagnosen.....	26
Diagnostik .....	26
Therapie - Intersexualität.....	27
<b>Knochenstoffwechsel.....</b>	<b>28</b>
Physiologie .....	28
Kalziumstoffwechsel .....	28
Rachitis.....	29
<b>Asthma bronchiale beim Kind .....</b>	<b>34</b>
Definition .....	34
„Asthma“ ≠ Asthma.....	34
Ätiologie.....	35
Symptome.....	35
Asthma Pathophysiologie .....	35
Asthma - Diagnose .....	35
Asthmathherapie beim Kind .....	36
Therapie des akuten Asthmaanfalles .....	39
<b>Kindesmisshandlung .....</b>	<b>40</b>
Definition .....	40
Epidemiologie .....	40
Fallbeispiele #1-4 .....	40
Anamnese und körperliche Untersuchung.....	43
Zusammenfassung .....	43
<b>Klein- und Hochwuchs.....</b>	<b>44</b>
Auxologie .....	44
Knochenalter.....	44
Kleinwuchs .....	44
Kleinwuchsformen .....	45
(Ulrich)-Turner Syndrom .....	45
Hochwuchs.....	47
<b>EKG im Kindes- und Jugendalter.....</b>	<b>49</b>
Elektrokardiographische Ableitungen .....	49
Besonderheiten im Kindesalter .....	49
DRUCK- UND VOLUMENBELASTUNG DES HERZENS IM VORHOFBEREICH .....	52
SCHENKELBLOCK BILDER.....	52
HERZRYTHMUSSTÖRUNGEN – ARRHYTHMIEN .....	53
TACHYKARDE ARRHYTHMIEN .....	55
Zusammenfassung: .....	55
Spezielle EKG's .....	56
<b>Synkopen im Kindesalter .....</b>	<b>57</b>
Definition: .....	57
Vasovagale Synkope.....	57
Ursachen für Synkopen bzw. Synkopen-ähnliche Zustände (Erwachsene).....	58

## Geschlechtsdifferenzierung

### Inhalt

- Sexualdifferenzierung
  - genetisches Geschlecht
  - gonadales Geschlecht
  - somatisches Geschlecht
  - psychisches Geschlecht
- Entwicklung der Genitalorgane – Sexualdeterminierung und -differenzierung
- Störungen der Sexualdifferenzierung
  - Disorders of Sex Development - DSD
- Diagnostisches Vorgehen
- Therapie der DSD (Intersexualität)

### Sexualdifferenzierung

- genetisches Geschlecht:
  - Geschlechtschromosomen
  - Y-Chromosom für weitere Differenzierung notwendig
  - hochkonserviertes Gen: SRY → sex-determinierende Region des Y-Chromosoms
- Gonadales Geschlecht:
  - indifferente und bipotente Gonadenanlage
  - unter Einfluss von Testes determinierenden Faktoren (SRY gesteuert) Differenzierung der Gonadenanlage zu Testes
  - bei fehlendem Einfluss von TdF Entwicklung von Ovarien
- Psychisches Geschlecht:
  - Tierexperimente zeigen, dass das embryonale Gehirn je nach hormonellem Einfluss in männlich oder weiblich differenziert.
  - Einfluß ob Gonadotropinsekretion
    - zyklisch (weiblich)
    - tonisch (männlich)
- Somatisches Geschlecht:
  - bei beiden Geschlechtern entwickeln sich zwei paarig angelegte Geschlechtsgänge
  - daraus entwickeln sich das innere männliche und innere weibliche Genitale
  - Wolff-Gänge
  - Müller-Gänge

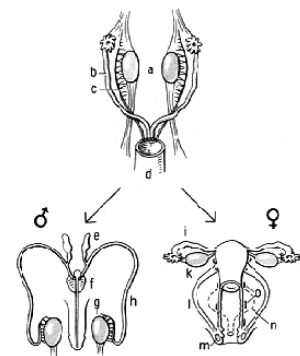
### Entwicklung der Genitalorgane

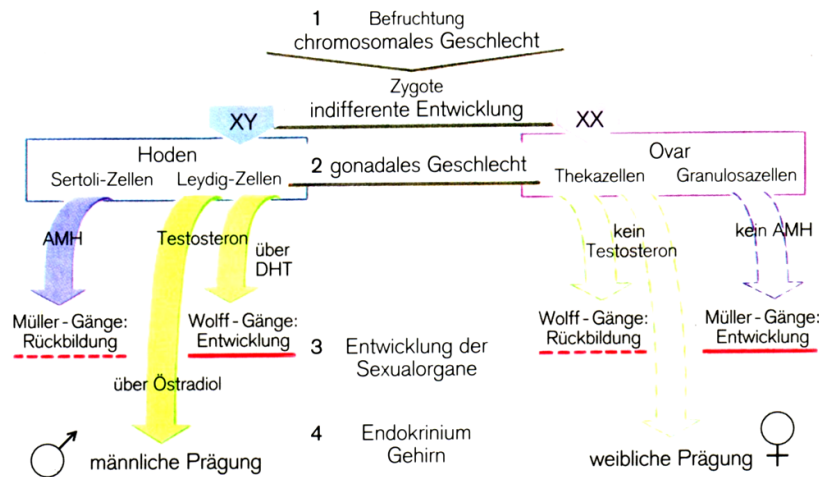
#### Wolff-Gang (c):

- männliches Geschlecht:
  - Nebenhodengang, Samenleiter und Bläschendrüse
  - Hoden produziert Testosteron und Anti-Müller-Hormon (AMH)
  - Regression des Müller-Gangs

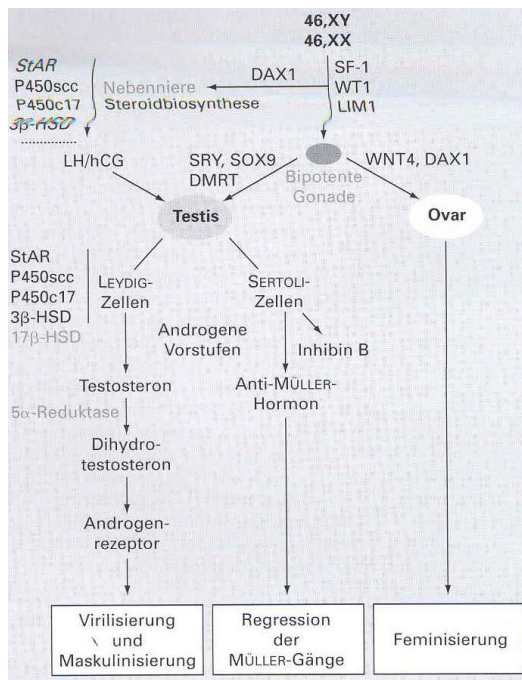
#### Müller-Gang (b):

- weibliches Geschlecht:
  - Tube, Uterus, oberer Teil der Vagina
  - durch Fehlen von Hoden Regression der Wolff-Gänge



Sexualdeterminierung und -differenzierung

Durch Vorhandensein der SRY Region kommt es zur Ausbildung der Hoden und damit der Leydig- und Sertoli-Zellen. Sertoli-Zellen produzieren Anti-Müller-Hormon, Leydig-Zellen Testosteron.

Sexualdeterminierung:

**genetische Prozesse**, die die Entwicklung von Nebennieren und Gonadenanlage steuern.

z.B. DAX 1 (Defekte führen zu Schwierigkeiten der Gonadenanlagendifferenzierung, aber auch begleitend zu Nebennierenstörungen)

Sexualdifferenzierung:

**hormonelle Prozesse**, die durch Steroidbiosynthese, enzymatische Schritte und durch Rezeptorbindung induziert werden.

z.B. Androgenrezeptor der aktiv eine Virilisierung bedingt.

Störungen der Sexualdifferenzierung - Disorders of Sex Development (DSD)Definition:

Störung der sexuellen Differenzierung, bei der sich die inneren und äußeren Geschlechtsorgane in unterschiedlich starker Ausprägung entgegen dem chromosomalen Geschlecht entwickeln.

Änderung der Nomenklatur

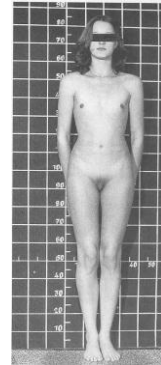
Bisher	Neu
Intersexualität	Störung der Geschlechtsentwicklung (DSD)
Männlicher Pseudohermaphroditismus, Untervirilisierung, Untermaskulinisierung bei 46,XY	46,XY-DSD
Weiblicher Pseudohermaphroditismus, Übervirilisierung, Maskulinisierung bei 46,XX	46,XX-DSD
Echter (wahrer) Hermaphroditismus	Ovotestikuläre DSD

## Störungen der sexuellen Differenzierung - 46 XY - DSD

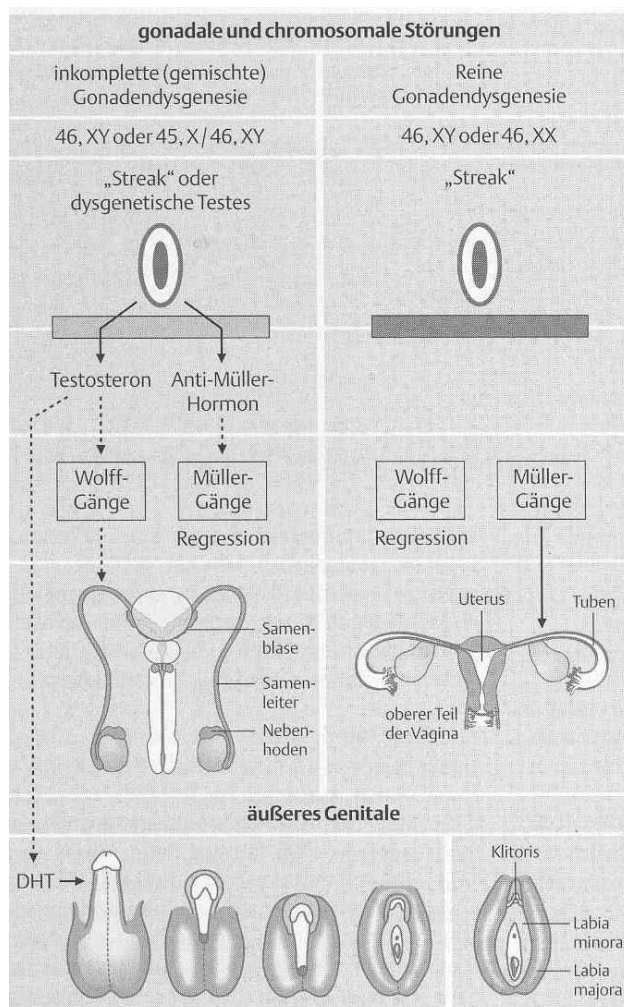
- **46 XY - DSD** (genetisch männliche Individuen mit Testes, deren inneres und/oder äußeres Genitale unzureichend maskulinisiert ist) - Pseudohermaphroditismus masculinus
  - gonadale und chromosomale Störungen
    - inkomplette oder komplette Gonadendysgenese
  - Testosteronbiosynthesedefekt
  - Leydig-Zell-Hypoplasie
  - Steroid-5-alpha-Reduktase-2-Defekt
  - Androgenresistenz – komplett oder partiell

### Gonadendysgenese

- mehr als die Hälfte der Patienten sind phänotypisch weiblich
- Anstelle von Gonaden – bds. Bindegewebsstränge
- 10% der Fälle auf SRY-Genmutation zurückzuführen
- weiblicher Phänotyp mit normalem Wachstum
- Ausbleiben der Pubertätsentwicklung
- sonographisch keine Ovarien darstellbar, ansonsten innere und äußeres Genitale weiblich
- Therapie: Substitution von Östrogen und Gestagen ab Pubertätsalter  
Entfernung der Streak-Gonaden aufgrund malignem Entartungsrisiko



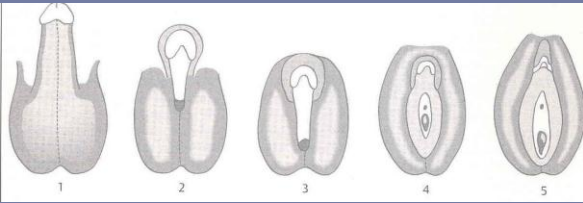
Patientin mit 46, XY  
Gonadendysgenese (Sinnecker und  
Mitarbeiter: Monatszeitschrift für  
Kinderheilkunde 130, 1982)

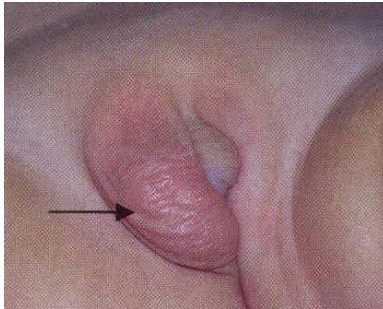


Fehlendes/unzureichendes AMH führt zur unvollständigen Regression der Müller-Gänge

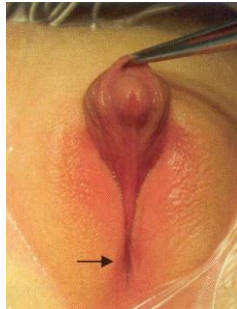


Phänotypen 1-5

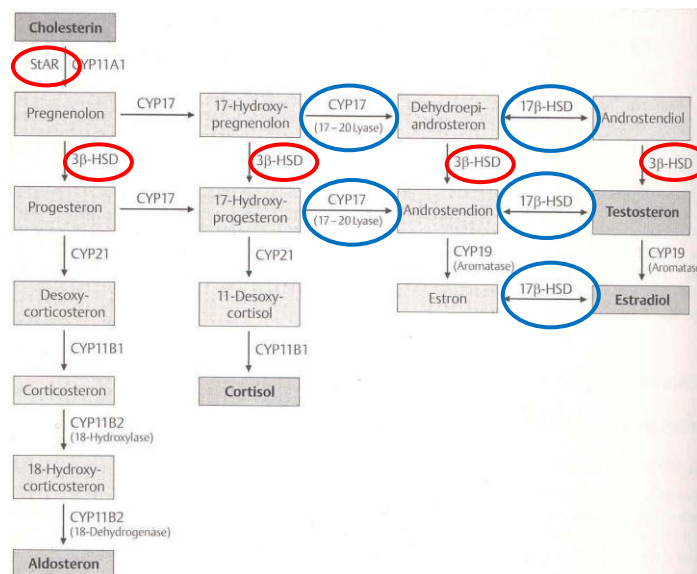
			
1	männlich	gestörte Spermatogenese/Virilisierung	
2	vorwiegend männlich	Hypospadie, Mikropenis,	
3	ambivalent	klitorisähnlicher Mikrophallus, labienähnliches Skrotum, blind endende Vagina	
4	vorwiegend weiblich	Klitorishypertrophie, labiale Fusion, kurze blind endende Vagina	
5	weiblich	keine Virilisierungszeichen präpuberal	

Beispiele – Gonadendysgenese

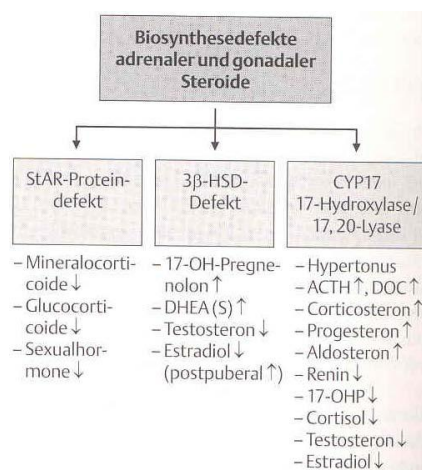
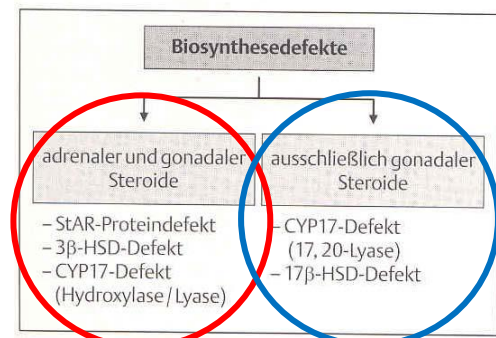
Pfeil: tastbare Gonade



Pfeil: Öffnung der Urethra

Testosteronbiosynthesedefekt

- unzureichende Virilisierung
- ungestörte Produktion von Anti-Müller-Hormon, daher vollständige Regression der Müller Gänge



Androgenresistenz

- trotz normaler oder erhöhter Androgenkonzentration unzureichende Androgenwirkung im Gewebe
- Störung im Androgenrezeptormechanismus
- Phänotyp:
  - komplette Resistenz: weiblicher Phänotyp
  - partielle Resistenz: ambivalentes äußeres Genitale

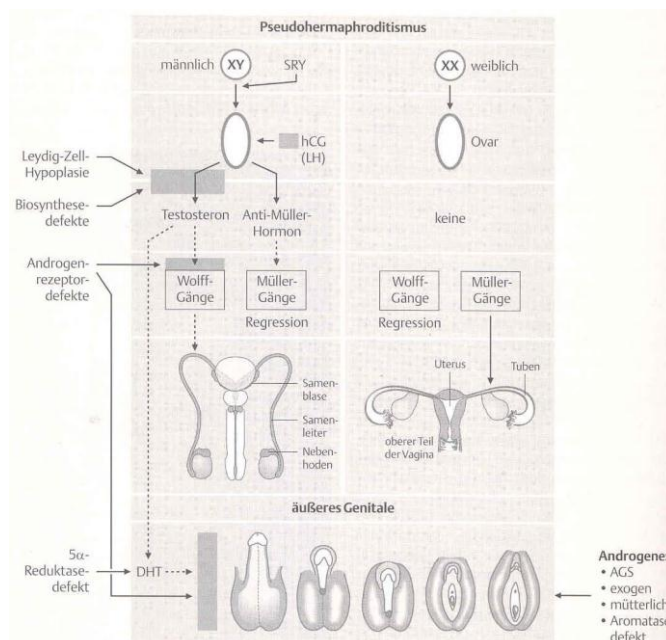
komplette Androgenresistenz

- Embryonalzeit:
  - keine Entwicklung der Wolff Gänge
  - keine Maskulinisierung des äußeren Genitale
  - durch Bildung von Anti-Müller-Hormon Regression der Müller Gänge
- Kindheit:
  - weiblicher Phänotyp
- Pubertät:
  - gute Entwicklung weiblicher sekundärer Geschlechtsmerkmale
  - LH Ausschüttung gesteigert
  - Testosteron und Estradiol gesteigert
  - Umwandlung von Testosteron in Estradiol
- Feminisierung
- primäre Amenorrhö
- blind endende Vagina
- erhöhte LH Spiegel
- stark erhöhte Testosteronwerte

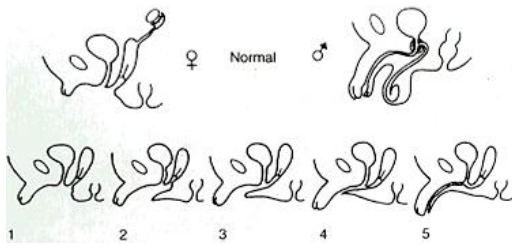


Patientin 46,XY  
komplette  
Androgenresistenz

- Therapie:
  - Gonaden bis zum Abschluss der Pubertät belassen
  - physiologisch ablaufende weibliche Pubertät
  - danach Entfernung der Gonaden aufgrund des Entartungsrisikos
  - Substitution mit Östrogenen und Gestagenen

**46, XX DSD**

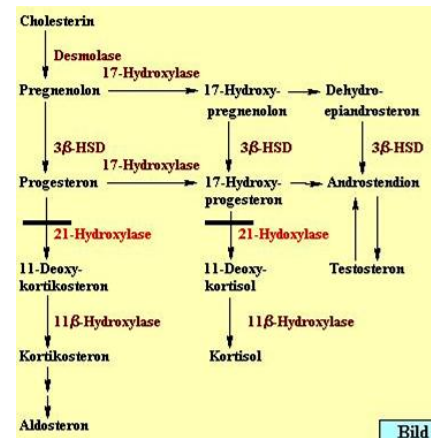
- **46, XX DSD** (genetisch weibliche Individuen mit Ovarien und weiblichem inneren Genitale, deren äußeres Genitale virilisiert ist) - Pseudohermaphroditismus femininus
  - Adrenogenitales Syndrom (häufig)
  - Plazentaaromatasedefekt (selten)
  - Transplazentare Virilisierung (selten)

Virilisierungsstadien nach Prader

Mädchen mit adrenogenitalem Syndrom

Adrenogenitales Syndrom (AGS)**Enzymdefekte (3 häufigste):**

1. **21-Hydroxylasemangel (> 90 %)**
  - 2 Formen:
    - Ohne Salzverlust: Störung der Kortisolbiosynthese (Aldosteron noch ausreichend produziert)
    - Mit Salzverlust: zusätzlich Störung der Aldosteronbiosynthese!
2. **11b-Hydroxylasemangel:**
  - wie oben plus Bluthochdruck
3. **17b-Hydroxysteroid-Dehydrogenasedefekt (selten)**
  - Mit und ohne Salzverlustzustände
  - Mädchen Klitorishypertrophie
  - Pseudohermaphroditismus maskulinus

Pathogenese - AGS

Verminderte Serumkortisol-Konzentration

→ negativer Feedback-Mechanismus

→ Steigerung der CRH- und ACTH-Synthese und -Sekretion!

→ NN-Hyperplasie

→ chronisch stimulierte NN bildet vermehrt Androgene

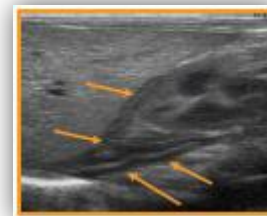
→ Virilisierung.

Je nach Ausprägung des Enzymdefektes → Störung der Aldosteronbiosynthese mit nachfolgendem Salzverlust!

AGS – klinische Zeichen

- Verminderte Glukokortikoidproduktion:
  - Müdigkeit
  - Apathie
  - Verminderte Stresstoleranz
  - Hypoglykämien
  - Erhöhte Infektneigung
  - Hyperplasie der Nebennierenrinde (s. Abb.)
- Verminderte Mineralkortikoidproduktion:
  - Salzverlustsyndrom (Hyponatriämie, Hyperkaliämie)
  - Hypotonie, hypovolämischer Schock
  - Metabolische Azidose
- Vermehrte Androgenproduktion:
  - Auffälliges äußeres Genitale
  - Virilisierung des weiblichen Genitales
  - Postnatal: Pseudopubertas praecox bei beiden Geschlechtern

sugar



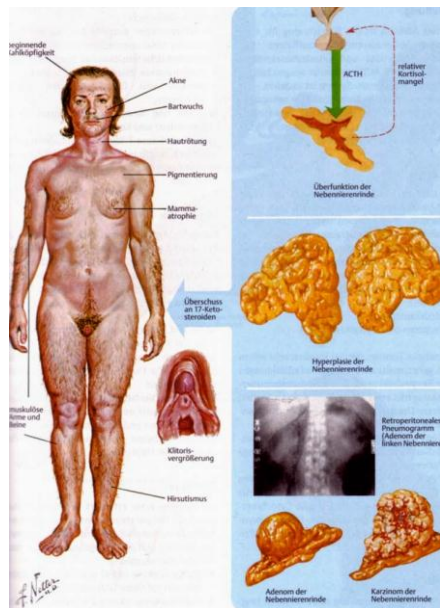
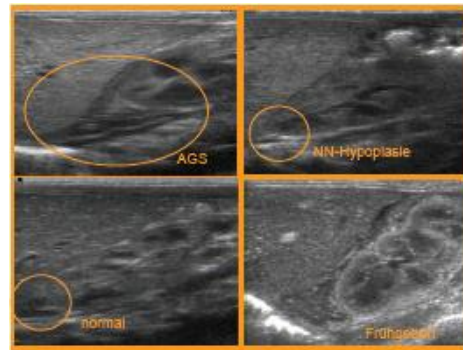
salt

sex

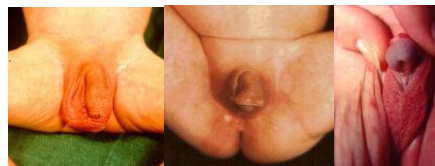
AGS - Lebensbedrohliche Salzverlustkrise

- Tritt typischerweise zwischen der 2.-3. Lebenswoche ein
- Typische Symptome:
  - Trinkschwäche
  - Erbrechen
  - Exsikkose
  - Zunehmende Apathie
- Screening aller Neugeborenen empfohlen

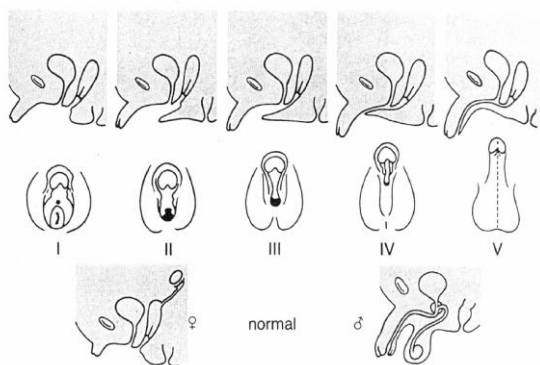


NebennierenhyperplasieSonographie:Anamnese:

- Genitaliauffälligkeiten (evtl. Hyperpigmentation)
- mehrfache unklare Exsikkosen

Weibliche Neugeborene:

- Intersexuelles äußeres Genitale (in utero stattgefundene Virilisierung) = Pseudohermaphroditismus femininus
- einfache Klotishypertrophie (Prader 1) bis hin zu kompletter Fusion der Labio-Skrotalfalten mit phallusartig vergrößerter Klitoris und Extension der Urethra auf die Glans (Prader 5)
- Inneres Genital immer weiblich!

Virilisierungsstadien nach PraderKlotishypertrophie

Nicht pathologisch  
→ Normvarianten

Falldarstellung:

- Neugeborenes Mädchen mit Klitorishypertrophie Grad 4 nach Prader
- Salzverlustsyndrom in NG-Periode
- operative Korrektur im Alter von 2 Jahren:
  - Klitorisreduktionsplastik
  - Vaginalplastik
  - Labialplastik

Transplazentare Virilisierung

Steroidtherapie vor 12 SSW  
Labioskrotale Fusion  
Nach 12 SSW Hypertrophie der Klitoris

Genetisch weiblicher Patient mit Pseudohermaphroditismus femininus aufgrund transplazentarer Virilisierung

Ursachen:

- exogene mütterliche Androgene - Behandlung von Schwangeren mit Testosteronderivaten
- endogene mütterliche Androgene - z.B. virilisierende Tumore der Nebenniere oder Ovarien

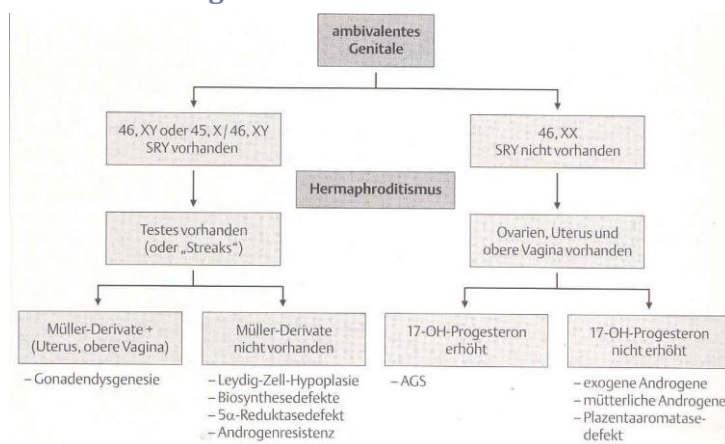
Steroidtherapie nach der 12. SSW: keine labioskrotale Fusion mehr, aber Klitorishypertrophie

echter Hermaphroditismus

- definiert durch das gleichzeitige Vorhandensein ovariellen und testikulären Gewebes
- meist beide Gewebsarten einseitig in einer Gonade (Ovotestis)
- Ursachen sind meist Geschlechtschromosomenmosaik und Translokationen des Y-Chromosoms bzw. Y-spezifischen Materials

Differenzierungsstörungen

	Gonaden	Karyotyp	Phänotyp	Genitale
<b>Echter Hermaphroditismus</b>	Ovotestes, Testes und/oder Ovar	46 XX, 46 XY	weiblich oder männlich	Intersex
<b>Pseudohermaphroditismus masculinus</b>	Testes	46 XY	vorwiegend weiblich, wenig virilisiert	Intersex, weiblich
<b>Pseudohermaphroditismus femininus</b>	Ovarien	46 XX	vorwiegend männlich, stark virilisiert	Intersex, männlich

Differentialdiagnosen

Zuerst chromosomales Geschlecht bestimmen

AGS: 17-OH-Progesteron erhöht

Diagnostik

- **Familienanamnese:**
  - Indexfälle
  - Medikamente
  - Virilisierung der Mutter in der SS
- **Körperliche Untersuchung:**
  - Gonaden tastbar
  - Virilisierungsgrad
  - assoziierte Symptome

- **Untersuchung inneres Genitale:**
  - Uterus, Tuben, Vagina
  - Sonographie
  - Vaginoscopie/Genitographie

### Basisdiagnostik

- **Laboruntersuchungen:**
  - Chromosomenanalyse
  - 17-alpha-OH-Progesteron
  - Cortisol, Elektrolyte
  - Testosteron, Estradiol
  - Gonadotropine

### spezielle Diagnostik

- **Stimulationstests:**
  - hCG (Human Chorion Gonadotropin) Test zur Prüfung der Testosteronsynthese → fehlender Testosteronanstieg bei Anarchie, dysgenetischem Hodengewebe oder Testosteronsynthesedefekt
  - Androgenresistenztest
  - ACTH Test
- **Genetische Analysen**
  - Molekulargenetische Untersuchungen (Androgenrezeptordefekte, DAX 1 Mutationen)

### **Therapie - Intersexualität**

Geschlechtszuordnung abhängig von:

- Zugrundeliegender Diagnose
- konkreten anatomische Verhältnissen des Genitalbefundes
- von operativen Korrekturmöglichkeiten
- von kulturellen und sozialen Gegebenheiten der betroffenen Familie

Schwierig! - keine rasche Zuordnung treffen!

### Therapie

1. Chirurgisch:
  - Möglichst frühzeitige Korrektur des äußeren Genitales (z. B. Vulvaplastik)
  - Das innere Genitale sollte erst viel später korrigiert werden (Pubertät).
  - Vorgehen sehr individuell!
  - Bei Kindern, die als Mädchen aufwachsen, frühzeitige Entfernung testikulären Gewebes.
  - Bei Knaben Entfernung des ovariellen Gewebes.
2. Hormontherapie ab Pubertät. Sehr individuell.
3. Psychologische Betreuung und Führung.

