

E. Weimann

Tagesklinik für pädiatrische Endokrinologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main

Medikamentöse Therapie des konstitutionellen Hochwuchses

Zusammenfassung

Hintergrund. Verbesserte sozioökonomische Einflussfaktoren haben dazu geführt, dass im letzten Jahrhundert die Körperlänge der Bevölkerung deutlich zugenommen hat. Sie kann bei psychischen Problemen durch eine frühzeitige und hochdosierte Gabe von Sexualhormonen reduziert werden. Die benötigte Dosis für eine effektive Wachstums-hemmung liegt 10fach über der endogenen Syntheserate. Mit dieser Therapie wird in den Wachstums- und Pubertätsverlauf von gesunden Jugendlichen eingegriffen. Daher ist eine strenge Indikationsstellung notwendig, und der Nutzen ist gegenüber den möglichen Nebenwirkungen abzuwägen.

Therapiegrundlage. Die Grundlage für eine Therapie bildet die Bestimmung des Knochenalters und die Prognose der Ziellänge, die je nach Methode spezifische Fehlerquellen aufweist. Zahlreiche Studien wurden bisher durchgeführt, um die Dosis und die Verträglichkeit der Therapie zu optimieren. Seltene, aber dennoch ernst zu nehmende Nebenwirkungen bestehen in der Interferenz der Sexualhormone mit dem Gerinnungssystem und der Hodenfunktion. Trotz der möglichen Nebenwirkungen wird die Therapie auch nach Jahren von den meisten Behandelten als positiv beurteilt.

Aktuelle Übersicht. Der Artikel gibt eine aktuelle Übersicht über die neuroendokrinen Grundlagen, die Methoden der Knochenalterbestimmung, die verschiedenen Therapie-möglichkeiten und die Nebenwirkungen einer medikamentösen Intervention bei konstitutionell Hochwüchsigen.

Schlüsselwörter

Hochwuchs · Sexualhormone · APC-Resistenz · Wachstumsprognose

Jugendliche aus den skandinavischen Ländern, Holland und Deutschland haben weltweit die höchste Körperlänge. Während des letzten Jahrhunderts hat in Deutschland das mittlere Menarchenalter um 3 Jahre abgenommen und liegt derzeit bei 12,8 Jahren. Bei Männern war in diesem Zeitraum eine Körperlängen-zunahme von >12 cm festzustellen. Es kann teilweise nur spekuliert werden, welche Ursachen diesem positiven säkularen Trend zugrunde liegen. Zwei Hauptfaktoren werden in

- der verbesserten medizinischen Versorgung und
- der Ernährungssituation

gesehen. Aber auch soziokulturelle Veränderungen tragen zu dieser Entwicklung bei, wie die Körperlängen-zunahme bei den ostdeutschen Jugendlichen nach der deutschen Wiedervereinigung zeigt.

Hochwüchsige Jugendliche konsultieren seltener als kleinwüchsige Kinder die endokrinologische Sprechstunde. Ein Grund liegt in der höheren gesellschaftlichen Akzeptanz hochwüchsiger Men-

schen. Rollenspezifische Normvorstellungen führen wiederum dazu, dass hochwüchsige Mädchen häufiger als Jungen vorgestellt und behandelt werden. Eine medikamentöse Wachstums-bremsung wird aufgrund einer psychosozialen Indikation durchgeführt: Hochwüchsige fallen durch ihre Körperlänge auf und werden zu Außenseitern, wobei zur Konfliktbearbeitung erschwerend die Pubertät hinzukommt.

Seit über 40 Jahren bestehen Erfahrungen mit einer medikamentösen Wachstumsbremsung. Neuere Forschungs- und Langzeitergebnisse haben zu einem verbesserten physiologischen Verständnis dieser Therapie geführt. Mit der hochdosierten Gabe von Sexualhormonen wird in den Wachstums- und Pubertätsverlauf von gesunden Jugendlichen eingegriffen. Daher ist eine strenge Indikationsstellung notwendig, und der Nutzen ist gegenüber den möglichen Nebenwirkungen abzuwägen.

Physiologie des Wachstums

Wachstum ist ein komplexer Vorgang und hängt vom Zusammenspiel multipler Faktoren ab. Dabei spielen das Wachstumshormon (WH), Wachstums-

Priv.-Doz. Dr. Edda Weimann

Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Tagesklinik für pädiatrische Endokrinologie, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, E-Mail: eweimann@zki.uni-frankfurt.de

E. Weimann

Medicamentous therapy for constitutional macrosomatia

Abstract

Introduction. Improved socio-economic conditions have led to an increase of adult height during the last century. If excessive height is regarded as a serious psychological handicap, final height can be reduced by early and high doses treatment with sexual steroids. This therapy influences pubertal development and growth of healthy adolescents. For that reason patients should be carefully selected, taking into account the benefits and possible side effects.

Optimisation of treatment. Up to now various studies have been performed to optimise treatment of tall stature. Doses required for an effective height reduction are 10 times higher than the endogen synthesis rate. Sexual steroids interfere with coagulation and testicular function causing rare but severe side effects. Treatment is based on the estimation of bone age and target height. Each method of height prediction is linked with potential errors. Even years after completion of therapy most of the patients are grateful for having been treated.

Update. This article gives an update of the neuro-endocrine background, the different methods of bone age estimation, the available therapeutic modalities and summarises the side effects of high doses treatment in tall stature.

Keywords

Tall stature · Sexual steroids · APC resistance · Height prediction

Tabelle 1
Differenzialdiagnose Hochwuchs

Syndrome	Differenzialdiagnose
Syndrome oder chromosomale Ursachen	Sotos Weaver Wiedemann-Beckwith Marshall-Smith Marfan/Marfanoid XXY/XY-Syndrom Klinefelter (46XXY) Fragiles X-Syndrom
Hormonelle oder metabolische Ursachen	Homocystinurie Hyperinsulinismus Östrogeninaktivität Östrogenresistenz Wachstumshormonexzess Multiple endokrine Neoplasie (MEN II B) Adrenogenitales Syndrom (AGS) Pubertas praecox Pseudopubertas praecox Adrenale/gonadale Tumoren Adiposogigantismus

faktoren wie der Insulin-like-growth-Faktor I (IGF-I), Schilddrüsenhormone, Vitamin D, Geschlechtshormone, die Ernährung, aber auch psychosoziale Umgebungsparameter eine wichtige Rolle.

Während des pubertären Wachstumsschubs kommt es zu einer erhöhten Ausschüttung von Wachstumshormon und seinem Mediator, dem IGF-I. Dabei stimuliert WH das Knochenwachstum direkt und über IGF-I. Die Sensitivität einer Zelle, auf WH oder IGF-I zu reagieren, hängt von deren Differenzierungszustand ab. IGF-I wirkt in einem späteren Entwicklungsstadium auf das Knochenwachstum (duale Effektortheorie), während WH in vitro über spezifische Rezeptoren Prächondrozyten stimuliert [9]. Weiterführende Untersuchungen konnten zeigen, dass die Wirkung von Wachstumshormon und IGF-I nicht auf ein spezielles Entwicklungsstadium beschränkt sein muss.

Während der Pubertätsentwicklung kommt es zu einem Wachstumshormonanstieg, der über erhöhte IGF-I-Werte nachzuweisen ist. Bei Mädchen setzt der WH-Anstieg etwa 1 Jahr früher ein als bei Jungen, korreliert aber bei beiden Geschlechtern mit den Östrogenwerten. Obwohl in einigen Fällen über eine veränderte WH-Ausschüttung berichtet

wurde, weisen konstitutionell hochwüchsige Kinder grundsätzlich keine Pathologie der WH-Achse auf. Pathologische Ursachen für einen Hochwuchs wie Chromosomenanomalien, Syndrome oder anderweitige Gründe müssen initial ausgeschlossen werden. Eine Übersicht über die Differenzialdiagnose des Hochwuchses gibt Tabelle 1.

Noch in den 60er Jahren wurde davon ausgegangen, dass die Längenwirkung des Knochens hauptsächlich durch testikuläre Androgene bei Jungen und adrenale Androgene bei Mädchen verursacht wird [21]. Die Beschreibung von 2 neuen Krankheitsbildern im Jahr 1994 hat dazu geführt, dass die physiologische Rolle von Östrogenen beim Knochenmetabolismus während der Wachstumsphase neu definiert wurde [7]:

- Bei einer Frau konnte ein Aromatasedefekt und ein dadurch verursachter Östrogensynthesemangel [2] festgestellt werden;
- bei einem Mann trat eine Östrogenresistenz bedingt durch einen Östrogenrezeptorgendefekt auf [16].

In den beiden Fällen fehlte die Östrogenwirkung, was zu einer stark verzögerten Knochenreifeung führte. Damit wurde

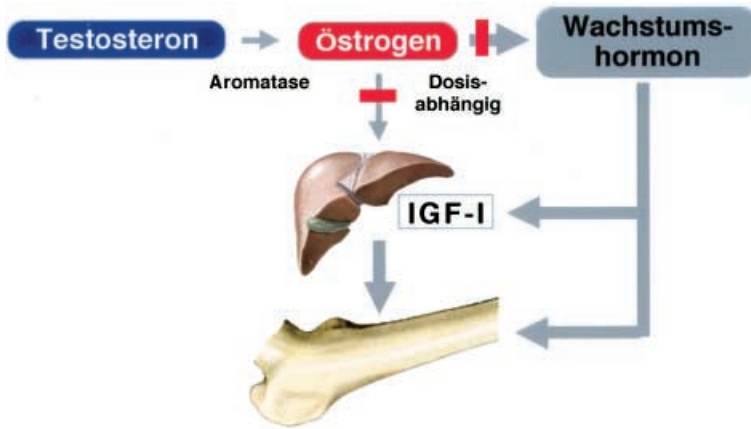


Abb. 1 ▲ Wirkung von gonadalen Steroiden auf das Knochenwachstum

dem Östrogen eine wesentliche Rolle bei der epiphysären Reifung und Skelettmineralisierung zuerkannt (Abb. 1).

Östrogene bestimmen die Endlänge, indem sie zum Epiphysenschluss führen. Der wachstumsfördernde Effekt von Androgenen erfolgt über die Aromatisierung zu Östrogenen [6]. Es kommt sekundär zu einer Stimulation der WH- und IGF-I-Ausschüttung.

Längenprognose bei Mädchen und Jungen

Hochwuchs wird als 2 Standardabweichungen vom Mittelwert der Population bezogen auf Geschlecht und Alter definiert. Eine vorläufige Schätzung der Endlänge bietet die Verdopplung der mit 1,4 Jahren bei Mädchen und mit 2,2 Jahren bei Jungen erreichten Körperlänge.

Grundsätzlich werden unterschieden:

- Knochenalter (KA)
Durch eine Röntgenaufnahme der linken Hand wird das Knochenalter bestimmt.
- Chronologisches Alter (CA):
aktuelles, biologisches Alter
- Aktuelle Körperlänge: mit einem Stadiometer gemessene Körperlänge
- Ziellängenprognose: Bestimmung der voraussichtlichen Ziellänge¹ nach Greulich u. Pyle [10] bzw. Bayley u. Pinneau [1] oder Tanner-Whitehouse-RUS II [17]

¹ Ziellänge: häufig auch als Endlänge bezeichnet

- Genetische Ziellänge: Berechnung der familiär vorgegebenen Ziellänge anhand der Körperlänge von Mutter und Vater

Genetische Ziellänge

Zur Berechnung der genetischen Ziellänge haben sich 2 Methoden etabliert:

1. Genetische Ziellänge nach Tanner [cm]
Mädchen = $0,5 \times (\text{Körperlänge Vater [cm]} + \text{Körperlänge Mutter [cm]}) - 6 \text{ cm}$
Jungen = $0,5 \times (\text{Körperlänge Vater [cm]} + \text{Körperlänge Mutter [cm]}) + 6 \text{ cm}$
2. Genetische Ziellänge nach Prader [cm]
Mädchen = $0,5 \times (\text{Körperlänge Vater [cm]} + \text{Körperlänge Mutter [cm]}) - 3 \text{ cm}$
Jungen = $0,5 \times (\text{Körperlänge Vater [cm]} + \text{Körperlänge Mutter [cm]}) + 9 \text{ cm}$

Knochenalterbestimmung

Zur Ermittlung der prognostizierten Ziellänge wird eine Knochenalterbestimmung nach Greulich u. Pyle [10] (GP) oder Tanner-Whitehouse Mark II (TW2) [17] durchgeführt.

Die Knochenalterbestimmung basiert auf einer Röntgenaufnahme der linken Hand unter Einschluss des distalen Unterarmdrittels. Die Skelettreifung wird bestimmt, indem man die Form und den Verknöcherungsgrad der Handwurzelknochen und des Gelenkspalts beurteilt, da mit zunehmendem chronologischem Alter eine

Verknöcherung der Epiphysenfugen einsetzt.

Ziellängenprognose nach Bayley u. Pinneau [1]

Der „Greulich-und-Pyle-Atlas“, der erstmals 1950 herausgegeben wurde, basiert auf einer Untersuchung an weißen Nordamerikanern nordeuropäischen Ursprungs [10]. Der Atlas besteht aus repräsentativen Vergleichsaufnahmen der linken Hand für das Skelettalter 0–18 Jahre, womit eine geschlechtsspezifische Bestimmung des Knochenalters in 6- bis 12-monatigen Abständen ermöglicht wird. Das angefertigte Röntgenbild wird mit den Aufnahmen aus dem Atlas verglichen und dem entsprechenden Skelettalter zugeordnet (Abb. 2).

Bayley u. Pinneau (BP) erstellten Tabellen zur Voraussage der Ziellänge, die angeben, wie viel Prozent der zu erwartenden Körperlänge bei dem gegebenen Skelettalter erreicht sind [1]. Das Knochenalter wird anhand der Tabellen von Bayley u. Pinneau [1] bestimmt, indem die aktuelle Röntgenaufnahme mit diesen Standards verglichen wird. Die Ziellängenprognose wird nach der folgenden Formel berechnet: $(\text{aktuelle Körperlänge [cm]} \times 100) / \text{Prozent der errechneten Ziellänge}$

Ziellängenprognose nach Tanner-Whitehouse RUS II (TW2-Methode) [17]

Während die Methode nach Bayley u. Pinneau [1] auf den erwähnten Prozentzahlen beruht, verwendet die TW2-Methode Koeffizienten aus Regressionsgleichungen, die in den 50er Jahren bei gesunden, britischen Kindern ermittelt wurden [17]. Chronologisches Alter, aktuelle Länge und Knochenalter werden unter Einbeziehung der Tanner-Koeffiziententabelle (C_H , C_{CA} , C_{SA}) nach folgender Formel zur Ziellängenprognose herangezogen:

$$(\text{aktuelle Körperlänge} \times C_H) - (CA \times C_{CA}) - (KA \times C_{SA}) + C$$

mit C = Konstante.

Bei dieser Methode wird das Knochenalter bestimmt, indem der Reifungszustand jedes einzelnen Knochens nach RUS (radius-ulna-short-bones) beurteilt wird. Hierbei werden insgesamt 20 Knochen der Hand und des Handgelenks einzeln begutachtet, und jedem dieser



Abb. 2 ◀ Röntgenaufnahme der linken Hand eines 12-jährigen Mädchens

Knochen wird ein Reifestadium zugeordnet. Dazu werden Punkte vergeben und summiert, was wiederum in das korrespondierende Knochenalter umgewandelt werden kann. Das bestimmte Knochenalter fällt nach TW2 im Allgemeinen höher aus als mit der Methode nach Greulich u. Pyle.

Die Längenprognose stellt heute die Basis für die Indikation einer medikamentösen Wachstumsbremsung dar. Eine Knochenalterbestimmung sollte daher nur von einem mit der Methode eingehend vertrauten Pädiater oder Radiologen durchgeführt werden, um die Ungenauigkeit möglichst zu minimieren. Verschiedene Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu klären, welche der beiden Methoden die genauere Längenprognose ermöglicht. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass bei hochwüchsigen Jungen die Ziellänge nach Bayley u. Pinneau überprognostiziert wird, wohingegen die Ziellänge nach TW2 unter- bzw. bei höherem Knochen-

alter überbewertet wird. Dieser Fehler ist bei hochwüchsigen Mädchen weniger ausgeprägt. Somit ist bei Mädchen die Vorhersagegenauigkeit der prognostizierten Ziellänge höher als bei Jungen.

Wie dargestellt, wird versucht, sich einem idealen Längenprognosemodell zu nähern. Ein grundsätzliches Problem liegt in der Bestimmung des Knochenalters bei Hochwüchsigen, das auf einem Normalkollektiv basiert. Dem wurde durch die Tanner-Whitehouse-Mark-2-Methode Rechnung getragen. Im Gegensatz zur -Mark-I-Methode wurden dabei hoch- und kleinwüchsige Kinder eingeschlossen, allerdings keine hochwüchsigen Jungen. Vermutlich ist dies der Grund, wieso die Längenvorhersage bei hochwüchsigen Jungen keine Verbesserung gegenüber der -Mark-1-Methode zeigt.

Ziellängenprognose nach De Waal

De Waal et al. [4] haben aufgrund der bekannten Ungenauigkeiten eine neue

Berechnungsformel, den Index of potential height (IPH), erarbeitet. Grundlage waren Daten von hochwüchsigen Jugendlichen beiderlei Geschlechts. Diese Formel scheint eine höhere Vorhersagegenauigkeit besonders bei Jungen zu bieten. Der mittlere Vorhersagefehler nach TW liegt bei Jungen bei 4,1 cm und bei Mädchen bei 3,6 cm, wohingegen er nach der De-Waal-Berechnungsformel nur bei 2,5 cm liegen soll [3]:

1. IPH Jungen [cm]

$$213,66 + 0,62 \times \text{aktuelle Körperlänge} + 0,29 \times \text{genetische Ziellänge} - 10,49 \times \text{CA} - 12,98 \times \text{KA}_{\text{GP}} + 0,72 \times (\text{CA} \times \text{KA}_{\text{GP}})$$

2. IPH Mädchen [cm]

$$129,42 + 0,74 \times \text{aktuelle Körperlänge} + 0,17 \times \text{genetische Ziellänge} - 7,70 \times \text{CA} - 5,90 \times \text{KA}_{\text{GP}} + 0,41 \times (\text{CA} \times \text{KA}_{\text{GP}})$$

Wachstumsbremsung bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen und Jungen

Hochwüchsige Kinder fallen häufig schon bei der Geburt mit einer Länge von >55 cm auf. Spätestens ab dem 4. Lebensjahr wachsen sie im oberen Perzentilenbereich oder aus dem oberen Perzentilenkanal heraus (Abb. 3). Häufig stammen die Kinder aus hochwüchsigen Familien. Die Vorstellung aufgrund eines Hochwuchses erfolgt seltener als aufgrund eines Kleinwuchses. Wegen des bevorzugten sozialen Ansehens großer Männer werden Jungen seltener als Mädchen vorgestellt.

Hochwüchsige Mädchen treffen im Berufsleben oder bei der Partnerwahl häufiger auf Probleme als Jungen. Viele hochwüchsige Jugendliche leiden darunter, durch ihre Körperlänge „anders“ zu sein als ihre Altersgenossen. Sie haben vielfältige Probleme: Es treten Haltungsschäden auf, weil sie kleiner wirken wollen; aufgrund des Hochwuchses kommt es zu Wirbelsäulenveränderungen wie Skoliosen und Kyphosen. Sowohl von Depressionen als auch von Bekleidungsproblemen wird berichtet. Aufgrund ihrer Körperlänge kommt es zu einer psychischen Überforderung von Hochwüchsigen während ihrer pubertären Entwicklung: Es werden Anforderungen an sie gestellt, die nicht ihrem Alter entsprechen (Abb. 3). Zudem fallen sie durch ihre Körperlänge auf und werden zu Außenseitern. Oft sind



Abb. 3 ▲ Hochwüchsiges Mädchen im Vergleich zu einem altersentsprechendem normalwüchsigen Mädchen

es aber auch die hochwüchsigen Eltern, die ihre Kinder vorstellen und eine medikamentöse Wachstumsbremsung wünschen. Sie haben selbst negative Erfahrungen aufgrund ihrer Körperlänge gemacht und wollen ihre Kinder davor bewahren. Vor dem Hintergrund des säkularen Trends wird eine psychosoziale Indikation für eine Wachstumsbremsungstherapie bei einer Ziellängenprognose bei Mädchen >188 cm und bei Jungen >200 cm gestellt. Diese Werte sollen nur als Anhaltswerte dienen. Jeder Fall muss individuell bewertet werden.

Bei der Wachstumsbremsungstherapie wird die Dosisabhängigkeit von Geschlechtshormonen auf den Knochenmetabolismus genutzt (Abb. 1): In hoher Dosierung stimulieren Geschlechtshormone die Knochenreifung und hemmen die Zellteilung von Chondrozyten in der Proliferationszone. Östrogene hemmen zudem die biologische Wirkung von Hormonen, die über cAMP die IGF-I-Expression und -Aktivität am Knochen regulieren [14].

Zusätzlich weist das Gewebe, u. a. auch das Knorpelgewebe, während des

Reifungsprozesses eine geschlechtsgebundene Empfindlichkeit auf: Gewebe weiblichen Ursprungs reagiert bevorzugt auf Östrogene, Gewebe männlichen Ursprungs hauptsächlich auf Testosteron. Besonders sensitiv sprechen Knorpelzellen während der frühen Pubertät auf gonadale Steroide an.

Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung führt zu einem frühen Schluss der Epiphysenfugen, was mit einer reduzierten Endlänge verbunden ist. Die Überlegung, Hochwüchsige mit gonadalen Steroiden zu behandeln, basiert auf dieser Kenntnis.

Wachstumsbremsungstherapie bei hochwüchsigen Mädchen

Seit über 40 Jahren bestehen Erfahrungen mit einer medikamentösen Wachstumsbremsung bei hochwüchsigen Mädchen. Die ersten Studien wurden schon in den 40er Jahren von Albright et al. am Massachusetts General Hospital in Boston durchgeführt. Die erste Veröffentlichung zu dieser Therapie erfolgte 1956 von Goldzieher in New York [8]. Seitdem wurde die hormonelle Wachstumsbremsungstherapie weiterentwickelt.

In der Pubertät bewirken Östrogene den Schluss der Epiphysenfugen und damit die Beendigung des Längenwachstums. Mit der Gabe von hochdosierten Östrogenen wird die Knochenreifung beschleunigt und der Epiphysenschluss zeitig vorverlegt. Damit wird die Wachstumsdauer verkürzt und die endgültige Erwachsenenlänge reduziert. Studien zufolge beschleunigen Östrogene die Verknöcherung um den Faktor $1,8 \pm 0,5$ innerhalb der ersten 12 Monate. Unter der Behandlung kommt es zu einer Verminderung der IGF-1-Produktion, wobei das Wachstumshormon zunächst erhöht ist. Es wird angenommen, dass die hochdosierte Östrogengabe zu einer Verminderung der IGF-1-Synthese führt, und es sekundär, evtl. über eine negative Rückkopplung, zu einer vermehrten, für das Längenwachstum jedoch ineffektiven Ausschüttung von Wachstumshormon kommt. Das Ende der Therapie wird durch den Epiphysenschluss (Knochenalter 15 Jahre) signalisiert. Die Behandlungsdauer liegt zwischen 1 und 2 Jahren.

Verschiedene Östrogene sind bisher zum Einsatz gekommen: Diethylstilböstrol, Mestranol, Östradiolvalerat, kon-

jugierte Östrogene und Ethinylöstradiol (EE). Aufgrund der kurzen Wirkdauer bei parenteraler Applikation und der geringen Wirksamkeit nach oraler Gabe wurden Östradiolderivate entwickelt, die eine bessere Bioverfügbarkeit bei oraler Gabe zeigen. Eine längere Wirkungsdauer besitzen Östradiol-ester, z. B. Östradiolvalerat. Wenn an C-17 eine Ethinylgruppe eingeführt wird, wird EE erhalten, das wie sein 3-Methylether Mestranol in der Leber nur langsam abgebaut wird. Die konjugierten Östrogene wie Östronsulfat, Equilinsulfat, Östradiolsulfat, die aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnen werden, sind ebenfalls oral gut wirksam. Das synthetische Östrogen Stilböstrol ist kontraindiziert: Es sind bei jungen Frauen Adenokarzinome der Vagina beobachtet worden, nachdem ihre Mütter das Östrogen in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten. Von den aufgeführten Östrogenen haben sich das EE und die konjugierten Östrogene durchgesetzt. Sowohl mit konjugierten Östrogenen als auch mit EE können vergleichbare Ergebnisse bei der Wachstumsbremsung erzielt werden. Bisher wurden in den USA bevorzugt konjugierte Östrogene und in Europa das EE eingesetzt. Nun werden vermehrt europäische Studien publiziert, die eine bessere Verträglichkeit der konjugierten Östrogene bezüglich ihrer Wirkung auf das Gerinnungssystem beschreiben.

Risikofaktoren und Kontraindikationen der hochdosierten Östrogentherapie sind in Tabelle 2 aufgeführt.

In den 80er Jahre erschienen mehrere Arbeiten, die versuchten, die Östrogendosis zu optimieren und zu reduzieren [11, 22]. Diese hatten die Intention, die Nebenwirkungen der Therapie zu minimieren. So kamen mehrere Autoren zu dem Schluss, dass mit einer täglichen Dosis von 0,1–0,3 mg/EE ein vergleichbarer therapeutischer Effekt erzielt werden kann wie mit der damals üblichen Dosis von 0,5 mg/Tag. Bei den konjugierten Östrogenen zeigte sich, dass mit einer Dosis von 7,5 mg/Tag gute Reduktionsergebnisse erreicht werden. Je nach Substanz liegt die Dosierung zwischen dem 8- und 10fachen der kontrazeptiven Dosis. Gestagene werden für die Dauer von 7–10 Tagen zur Induktion einer Abbruchblutung verabreicht, um eine Endometriumhyperplasie zu vermeiden (Tabelle 3).

Tabelle 2
Risikofaktoren/Kontraindikationen

- Nikotinabusus
- Adipositas
- Familiäre Thromboseneigung/Gerinnungsstörung
- APC-Resistenz
- Hyperlipidämie
- Hypertonie
- Varikosis
- Diabetes mellitus
- Leberfunktionsstörungen/Cholestase

Neuere Untersuchungsergebnisse weisen darauf hin, dass ein optimaler Therapiezeitpunkt für den Therapieerfolg verantwortlich ist: Ein früher Behandlungsbeginn bei niedrigem Knochenalter wirkt sich positiv auf die Längenreduktion aus [20]: Bei 50 hochwüchsigen Mädchen, die mit konjugierten Östrogenen behandelt wurden, konnte die größte Einsparung bei einem Knochenalter <13 Jahre und einem Wachstumspotenzial, das über 15 cm liegt, erzielt werden (Tabelle 4).

Die Therapiedauer lag zwischen 1,5 und 2 Jahren. Die Menarche hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Längenreduktion. Während der Therapie kam es zu einer Akzeleration des Knochenalters von 1,8 Jahren pro Behandlungsjahr. Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit betrug in den ersten 6 Monaten $2,4 \pm 1,6$ cm, in den folgenden 6 Monaten $1,6 \pm 0,9$ cm und $0,9 \pm 0,5$ cm im restlichen Behandlungszeitraum. Dabei verringerte sich die Wachstumsgeschwindigkeit der Mädchen während der Behandlung (Abb. 4). Während der Therapie ist eine Knochenalterbestimmung im Abstand von 6 Monaten indiziert, um die Knochenalterakzeleration beurteilen zu können.

Durchschnittlich werden 5,2 cm (2,1–10 cm) Länge eingespart. Trotz geschlossener Epiphysenfugen ist ein zusätzliches Wachstum nach Beendigung der Therapie aufgrund des Wirbelsäulenwachstums zu erwarten.

Als Nebenwirkungen werden hauptsächlich Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Übelkeit und Striae angegeben (Tabelle 5). Im Allgemeinen tritt keine nachweisbare Beeinträchtigung des Leber-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels auf.

Lediglich die Triglyzeride steigen bei 1/3 der Patienten an. Nebenwirkungen einer Wachstumsbremsungstherapie sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Nach Beendigung der Therapie tritt 3–22 Wochen später eine normale Menstruationsblutung ein. Sowohl die Östradiolkonzentrationen als auch die Gonadotropine zeigten Hinweise für eine endogene Hormonsynthese. Somit scheint die Hypophyse eine hochdosierte hormonelle Suppression für eine Dauer von 18–24 Monaten zu tolerieren. Bei 5% der Mädchen besteht eine Amenorrhö über 6 Monate.

Bisher haben sich nur wenige Studien mit den psychischen Auswirkungen dieser Therapieform auseinandergesetzt. Die psychische Beanspruchung der Mädchen ist hoch: Falls die Therapie vor der Menarche begonnen wird – und dies ist bei den meisten Mädchen der Fall – tritt durch die Gestagengabe die 1. Periodenblutung innerhalb des 1. Behandlungszyklus auf. Zudem wird

die Pubertät unphysiologisch schnell durchlaufen. Nach den bisher vorliegenden Daten beurteilt die überwiegenden Anzahl der Mädchen diese medikamentöse Intervention jedoch als sinnvoll und bewertet die Therapie auch nach Jahren positiv [20].

Aus der kontrazeptiven Therapie ist bekannt, dass Östrogene unterschiedliche Interaktionen mit dem Gerinnsystem zeigen. Besonders bei der Anamnese von thromboembolischen Komplikationen in der Familie muss eine sorgfältige prätherapeutische Diagnostik durchgeführt werden. Unter kontrazeptiver Dosis sind ein Anstieg der Gerinnungsfaktoren 2, 7, 9, 10, 12, von Fibrinogen, Protein C und ein Abfall an Antithrombin (AT) III und Protein S zu beobachten. AT III, Protein S und C wirken als Antikoagulanzen, indem sie mit Thrombin interagieren. Bei den konjugierten Östrogenen findet sich eine erhöhte Plättchenaktivierung bei normalen Gerinnungswerten wie Thrombopla-

Tabelle 3
Therapieschema Wachstumsbremsung

Patienten	Therapie, Dosierung	Spätester Beginn
Mädchen	Konjugierte Östrogene (Presomen 1,25) 7,5 mg p. o./Tag Ethinylöstradiol (Progynon C) 0,2 mg p. o./Tag Zyklisch 7–10 Tage: Gestagen 5–10 mg (Orgametril)	KA <13,5 Jahre
Jungen	Testosteronester (Testoviron Depot) 250 mg i. m./Woche	KA <14 Jahre

Tabelle 4
Längenreduktion einer medikamentösen Wachstumsbremsung bei Mädchen in Abhängigkeit vom Knochenalter, Wachstumspotenzial und der Menarche [20]

KA [Jahre]	<12	12,0–13,0	>13,0
Anzahl der Mädchen	16	24	10
Längenreduktion [cm]	$7,6 \pm 3,4$	$5,0 \pm 2,2$	$1,4 \pm 1,3$
Wachstumspotenzial [cm]	<10,0	10,0–15,0	>15,0
Anzahl der Mädchen	12	24	14
Längenreduktion [cm]	$2,2 \pm 2,2$	$5,2 \pm 2,4$	$7,4 \pm 3,6$
Behandlungsbeginn	Vor der Menarche	Nach der Menarche	
Anzahl der Mädchen	38	12	
CA [Jahre]	$12,9 \pm 1,1$	$12,5 \pm 0,9$	
KA [Jahre]	$11,9 \pm 0,7$	$12,5 \pm 0,8$	
Längenreduktion [cm]	$5,2 \pm 3,3$	$4,8 \pm 3,2$	

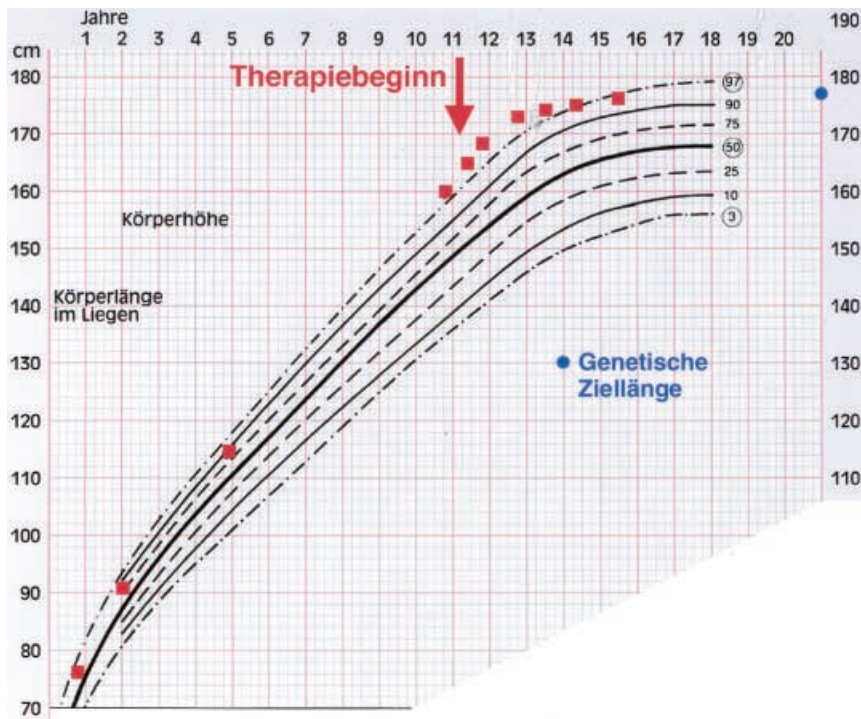


Abb. 4 ▲ Wachstumsdaten eines hochwüchsigen Mädchens (Wachstumsprognose 190,5 cm) unter Wachstumsbremsungstherapie

stinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen und AT III.

Unter einer Wachstumsbremsungstherapie mit EE tritt eine Verminderung der AT-III-Konzentration auf. Dies ist mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden. Es kommt zum Anstieg der

Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktor 2, 7, 9, 10), des Fibrinogens und der Plättchenaggregation. Bisher wurden 3 Thromboseereignisse unter EE bei hochwüchsigen Mädchen beschrieben [19]. Eine prophylaktische Antikoagulation ist während einer Immobilisierung zu empfehlen. Während der Therapie sollte alle 3 Monate eine Gerinnungsuntersuchung durchgeführt werden.

Seit 1994 ist mit der Entdeckung der Punktmutation im Gen des Gerinnungsfaktors V Leiden, die zu einem Austausch der Aminosäure Arginin 506 zu Glutamin (R506Q) führt, eine weitere Gerinnungsstörung bekannt. Dadurch wird die proteolytische Inaktivierungsstelle des aktivierten Faktors V verändert. Diese Gerinnungsstörung wird als APC-Resistenz (APC: aktiviertes Protein C) bezeichnet. Bei einer APC-Resistenz verläuft die Inaktivierung des Faktors V Leiden durch aktiviertes Protein C 10-mal langsamer als bei Gesunden ab. Eine ausreichend sensitive Screeninguntersuchung steht bisher nicht zur Verfügung. Unter oraler Kontrazeption steigt das Thromboserisiko bei Heterozygoten auf das 30fache, bei Homozygoten auf das 50- bis 100fache. Aufgrund der 10fach höheren Dosis einer Wachstumsbremsungstherapie im Vergleich zur kontrazeptiven Therapie

ist zu empfehlen, vor Beginn einer medikamentösen Intervention neben einer sorgfältigen Anamnese bei den zu behandelnden Mädchen eine molekulargenetische Analyse auf Faktor V Leiden durchzuführen.

Wachstumsbremsung bei konstitutionell hochwüchsigen Jungen

Eine Therapie wird mit lang wirkenden Testosteronestern wie Testosteronenantat, -propionat oder -decanat i. m. in einer Dosierung von 250 mg/Woche oder 500 mg alle 2 Wochen bzw. 500 mg/m² KOF/Monat durchgeführt. Das entspricht der 8- bis 10fachen Produktionsrate während der frühen Adoleszenz bzw. der 4fachen endogenen Produktionsrate eines erwachsenen Manns. 17-alkylierte Testosteronderivate haben negative Wirkungen auf den Lipidmetabolismus und können zu einer Cholestase oder Lebertumoren führen. Daher sollten bei der Wahl des Testosterons natürliche Testosteronpräparate den 17-alkylierten Testosteronderivaten vorgezogen werden.

Im Allgemeinen werden zwischen 4,7 und 7,5 cm eingespart. Wie bei Mädchen ist auch bei Jungen der optimale Therapiezeitpunkt zu wählen: Je früher eine Therapie begonnen wird, desto effektiver ist die Längenreduktion. Vergleichbar mit den Resultaten bei den Mädchen wird der beste Therapieerfolg erzielt, wenn bei einem niedrigen Knochenalter begonnen wird. Über einem Knochenalter von 14 Jahren ist keine Therapie mehr indiziert, da dadurch höhere Endlängen als ohne Therapie erreicht werden können [3]. Dies ist auf den stimulierenden Effekt von Androgenen auf Chondrozyten in einem späten pubertären Entwicklungsstadium zurückzuführen.

Wird eine optimale Längenreduktion erwünscht, ist statt mit einer 6-monatigen Therapie so lange zu behandeln, bis die Epiphysenfugen (Knochenalter 16 Jahre) geschlossen sind. Obwohl es durch eine kurz dauernde hochdosierte Testosteronbehandlung zu einer deutlichen Knochenalterbeschleunigung kommt, die auch nach Beendigung der Medikation fortbesteht, soll dadurch ein weiteres Wachstum nach Beendigung der Therapie bei noch nicht vollständig geschlossenen Epiphysenfugen vermieden werden.

Tabelle 5

Nebenwirkungen bei 50 hochwüchsigen Mädchen, die mit konjugierten Östrogenen behandelt wurden [20]

Nebenwirkungen	Beschwerden [%]
Gewichtszunahme > 10 kg	70
Kopfschmerzen	14
Schwindel	10
Striae	6
Wadenkrämpfe	6
Brustschmerzen	6
Bauchschmerzen	6
Dysurie ohne Infektion	6
Ödeme	6
Hyperthermie	6
Allergische Hautreaktion	6
Bluthochdruck	2
Gesteigerte Pigmentierung	2
Müdigkeit	2

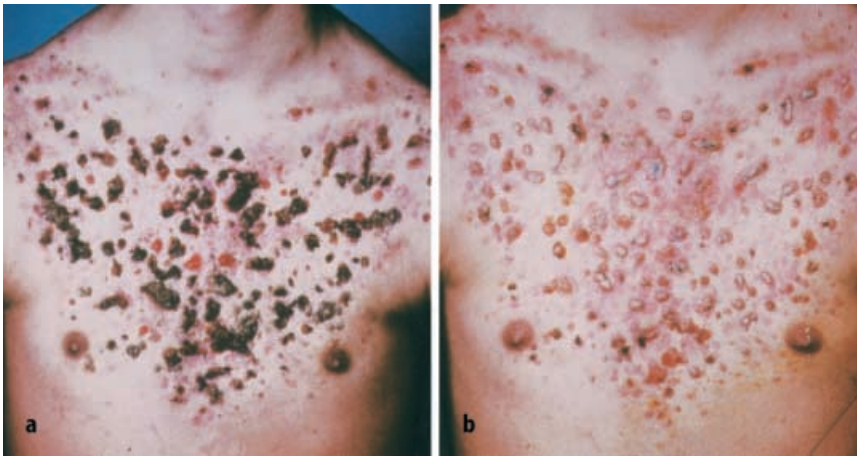


Abb. 5a,b ▲ Akne conglobata et fulminans nach Beendigung einer Wachstumsbremsungstherapie [vor (a) und nach (b) systemischer Behandlung] [18]

Die häufigsten pathophysiologischen Wechselwirkungen der hohen Testosterondosen sind bei der Hodenfunktion zu beobachten: Dabei stehen die Auswirkungen auf Gonadotropinspiegel, das Hodenvolumen und die Spermienqualität im Vordergrund. Durch die hochdosierte Testosteronbehandlung kommt es zu einer Suppression der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse. Damit ist eine reversible Hemmung der Gonadotropin- und Spermienproduktion verbunden [13]. Die Behandlung wird in der frühen Pubertät begonnen und fällt damit in eine sehr sensible Phase der Hodenreifung. Durch die hohen Testosterondosen werden zytologische und morphologische Änderungen der Testes hervorgerufen [12]. Es kommt zu einer transienten Erhöhung der LH- (luteinisierendes Hormon) und FSH-Werte (follikelstimulierendes Hormon) nach Beendigung der Therapie. Die hohen FSH-Werte sind vermutlich auf die intertestikulären Veränderungen der Androgenbehandlung zurückzuführen. Diese werden als Indiz dafür gewertet, dass die partiell gestörte germinale Funktion kompensiert wird, um eine normale Spermienqualität aufrechtzuerhalten.

Außerdem wird unter der Therapie eine Abnahme des Hodenvolumens beobachtet. Studien, welche die therapierten Jungen über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 8 Jahren nachuntersuchten, stellten in der Mehrzahl der Fälle eine Normalisierung des Hodenvolumens nach Abschluss der Therapie fest.

Zudem kommt es unter der Therapie zur Abnahme der Spermienzahl. Ob

dies ein reversibler Zustand ist, wird unterschiedlich bewertet. Auch treten vermehrt Varikozelen auf, wobei zu diskutieren ist, ob hochwüchsige Jungen gehäuft zu einer Varikozelenbildung tendieren. Morphologische Veränderungen der Spermatozyten und eine Reduktion der Spermienzahl werden beobachtet. Generelle Aussagen bezüglich der Reversibilität dieser Veränderungen sind schwer zu treffen. Nur wenige Langzeituntersuchungen mit einer kleiner Probandenzahl geben Auskunft über die Zeugungsfähigkeit ehemals behandelter hochwüchsiger Jungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Ödeme und Akne (Tabelle 6). Die Ödeme, die häufig initial beobachtet werden, sind auf den gesteigerten Proteinmetabolismus und auf Flüssigkeitseinlagerungen zurückzuführen. Es kann zu einer Erstmanifestation einer Akne, einer Verschlechterung einer bereits bestehenden Akne oder einer Erstmanifestation

nach Beendigung einer Therapie [18] kommen. Sie führt zu einer deutlichen psychischen Beeinträchtigung. Der ursächliche Mechanismus, der diesem Geschehen zugrunde liegt, ist nicht geklärt. Vermutlich fördert Testosteron eine länger andauernde Induktion von Androgenrezeptoren. Ein weiterer Mechanismus, der diskutiert wird, ist die Erhöhung der Populationsdichte des *Propionibacterium acnes*. Dies ist auf eine testosteroninduzierte erhöhte Talgabsonderung zurückzuführen. Patienten sollten vor einer Therapie mit hochdosiertem Testosteron unbedingt auf diese seltene, aber psychisch deutlich beeinträchtigende Nebenwirkung hingewiesen werden (Abb. 5).

Resümee

Eine medikamentöse Wachstumsbremsungstherapie wird bei Mädchen und Jungen aus psychosozialer Indikation durchgeführt. Aufgrund der heute gängigen Methoden ist die Ziellängenvorhersage bei Mädchen präziser als bei Jungen. Auch profitieren Mädchen bei der Längenreduktion mehr als Jungen. Im Allgemeinen wird die Therapie gut vertragen und scheint keinen Einfluss auf die Fertilität zu haben. Dennoch sind einige Fragen nach heutigem Kenntnisstand nicht abschließend zu beantworten.

Obwohl vielfache Dosisfindungsstudien durchgeführt wurden, die sich mit der optimalen Dosierung auseinandergesetzt haben, ist die minimale Dosis (größter Nutzen bei minimalen Nebenwirkungen) nicht bekannt. Ein früher Behandlungsbeginn hat einen wesentlichen Einfluss auf die Längenreduktion. Dieser darf bei den Mädchen und Jungen nicht zu früh gelegt werden,

Tabelle 6

Nebenwirkungen einer hochdosierten Testosterongabe bei hochwüchsigen Jungen

- Akne
- Ödeme
- Muskelschmerzen
- Gynäkomastie
- Gewichtszunahme
- Verhaltensänderungen
- Verminderte Leistungsfähigkeit nach Beendigung der Therapie
- Veränderte Spermienqualität und -morphologie
- Hypertrichose

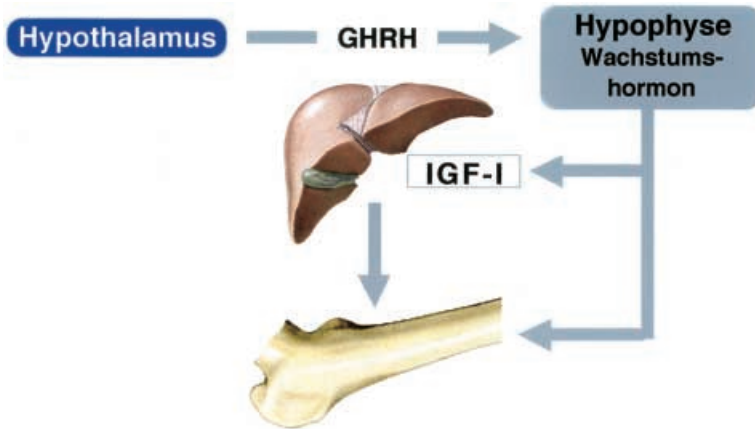


Abb. 6 ▲ Hypothalamus-Hypophysen-Achse

da durch die Gabe der gonadalen Steroide die Pubertät induziert wird. Gegebenenfalls könnte bei den Mädchen eine niedrig dosierte Östrogentherapie, die bei den ersten Pubertätszeichen begonnen wird, eine Alternative darstellen [15].

Es lässt sich nicht abschließend beurteilen, ob die hohen Testosterondosen bei Jungen für eine effektive Wachstumsbremsung nötig sind. Eine definitive Hodenschädigung konnte bisher in keiner Studie eindeutig nachgewiesen werden. Dennoch sind Fragen bezüglich der Beeinflussung der Spermatogenese durch die hohen Testosterongaben in weiteren Studien zu evaluieren.

Nachuntersuchungen der bisher behandelten Mädchen, die sich mit der kanzerogenen Wirkung dieser Therapieform beschäftigen, existieren nicht. Daten wären auch sicherlich schwierig zu beurteilen, da sich bei den Mädchen an die Wachstumsbremsung häufig eine hormonelle Kontrazeption anschließt.

Grundsätzlich sollte keine medikamentöse Therapie bei einem Knochenalter über 14 Jahren bei Jungen und 13,5–14 Jahren bei Mädchen durchgeführt werden. Eine Therapie ist bis zum Schluss der Epiphysenfugen durchzuführen.

Die Erstvorstellung Hochwüchsiger sollte frühzeitig, d. h. möglichst im Alter von 8–10 Jahren, erfolgen. Dadurch kann eine mehrmalige und damit präzise

Wachstumsprognose durchgeführt werden. Damit haben Eltern und Patienten die Möglichkeit, ohne zeitlichen Druck über die Notwendigkeit eines medikamentösen Eingriffs nachzudenken und befinden sich nicht im Entscheidungszwang bei fortgeschrittenem Knochenalter.

Alternativen

Das Längenwachstum wird multifaktoriell beeinflusst. So sind theoretisch unterschiedliche medikamentöse Interventionsmöglichkeiten denkbar. Zum einen wird eine niedrig dosierte Östrogentherapie diskutiert, die bereits in der Präpubertät begonnen wird. Dadurch soll ein reduzierter pubertärer Wachstumschub induziert werden.

Zum anderen sind Medikamente denkbar, die auf der Ebene der hypothalamisch-hypophysären Wachstumshormonachse eingreifen (Abb. 6).

Dazu gehören Antagonisten des Wachstumshormons, Wachstumshormon-releasing-Hormon(GHRH)-Antagonisten oder Somatostatinanaloga [5]. Auch die neue Substanzgruppe der Wachstumshormonsekretagoga bietet neue therapeutische Ansatzpunkte. Hier könnten sich durch den Einsatz eines spezifischen Antagonisten der Wachstumshormonsekretagoga, der zu einer Hemmung der hypothalamischen GHRH-Freisetzung führt, effektivere und nebenwirkungsärmere Therapiemöglichkeiten bieten.

Literatur

1. Bayley N, Pinneau S (1952) Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 40:423–441
2. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER (1994) A syndrome of female pseudohermaphroditismus, hypergonadotropie hypogonadismus, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450 arom). *J Clin Endocrinol Metab* 78:1287–1292
3. De Waal WJ, Gryn-Fokker MH, Stijnen T, Van Gurp EA, Toolens AM, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Aarsen RSR, Drop SLS (1996) Accuracy of final height prediction and effect of growth reductive therapy in 362 constitutionally tall children. *Clin Endocrinol Metab* 81:1206–1216
4. De Waal WJ, Stijnen T, Lucas IS, Van Gurp EAFJ, De Muinck Keizer Schrama SMPF, Drop SLS (1996) A new model to predict final height in constitutionally tall children. *Acta Paediatr* 85:889–893
5. Drop SLS, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF (1998) Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 19:540–558
6. Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, Keenan BS (1996) The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1217–1223
7. Frank GR (1995) The role of estrogen in pubertal skeletal physiology: epiphyseal maturation and mineralisation of the skeleton. *Acta Paediatr* 84:627–630
8. Goldzieher MA (1956) Treatment of excessive growth in the adolescent female. *J Clin Endocrinol* 16:249–252
9. Green H, Morikawa M, Nion T (1985) A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation* 29:195–198
10. Greulich WW, Pyle SI (1959) Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd edn. Stanford University Press, Stanford, CA
11. Grüters A, Heidemann P, Schlüter H, Stubbe P, Weber B, Helge H (1989) Effect of different oestrogen doses on final height reduction in girls with constitutional tall stature. *Eur J Pediatr* 149:11–13
12. Jezek D, Simunic-Banek L, Pezerovic Panijan R (1993) Effects of high dose of testosterone propionate and testosterone enanthate on rat seminiferous tubules – a stereological and cytological study. *Arch Toxicol* 67:131–140

13. Lemcke B, Zentgraf J, Behre HM, Kliesch S, Brämwig JH, Nieschlag E (1996) Long-term effects on testicular function of high dose testosterone treatment for excessively tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 81:296–301
14. McCarthy TL, Ji C, Shu H et al. (1997) 17 β -estradiol potently suppresses cAMP induced insulin-like growth factor gene activation in primary rat osteoblast cultures. *J Biol Chem* 272:18.132–18.139
15. Schambach H, Nitschke U (1985) Die Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen mit physiologischen Östrogendosen in der Präpubertät: Eine Alternative zur hochdosierten Östrogentherapie. *Monatsschr Kinderheilkd* 133:32–37
16. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS (1994) Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N Engl J Med* 331:1056–1061
17. Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall W, Healy MJR, Goldstein H (1975) Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method), 2nd edn. Academic Press, New York London
18. Weimann E, Böhles HJ (1999) Severe acne fulminans after cessation of high dose testosterone treatment for tall stature. *Klin Padiatr* 211:410–412
19. Weimann E, Brack C (1996) Severe thrombosis during treatment with EE for tall stature. *Horm Res* 45:2261–2263
20. Weimann E, Bergmann S, Böhles HJ (1998) Oestrogen treatment of constitutional tall stature: a risk-benefit ratio. *Arch Dis Child* 78:148–151
21. Wilkins L (1965) The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescents, 3rd edn. Thomas, Springfield, p 25
22. Willig RP, Christiansen D, Kuhn N, Schaefer E, Stahnke N (1980) Voraussetzungen und Ergebnisse der Östrogentherapie extrem großer Mädchen. *Monatsschr Kinderheilkd* 128:787–788

H. Dörfler, W. Eisenmenger, H.-D. Lippert (Hrsg.) **Das medizinische Gutachten**

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1999.
470 S., 11 Abb., (ISBN 3-540-64774-0), DM 148,-

Der Inanspruchnahme von Ärzten als Gutachter kommt eine nach wie vor wachsende Bedeutung zu. Denn zunehmend sind Verwaltungen und Gerichte auf den medizinischen Sachverstand angewiesen. Mit der auch insoweit wachsenden „Verrechtlichung der Medizin“ werden zugleich – dies mag man beklagen – auch die Anforderungen an die Erstellung von Gutachten wachsen. Der damit notwendige Informationsbedarf wird für den Arzt bislang nur partiell und – soweit zu ersehen – nicht fachgebietsübergreifend gedeckt.

Die von H. Dörfler, W. Eisenmenger und H.-D. Lippert herausgegebene und im Springer Verlag erschienene Loseblattausgabe über „Das medizinische Gutachten“ füllt eine bislang bestehende Lücke aus, die das Werk unentbehrlich macht! Hervorzuheben ist die durchgängig hervorzuhebende, im Vordergrund der Bearbeitung stehende Praxisausrichtung. Sie ermöglicht nicht nur das rasche Einarbeiten in die jeweilige Thematik, sondern bietet dem als Gutachter tätigen Arzt im Einzelfall konkrete Hilfen zur Gutachtenerstellung. Dem Nutzer kommt vor allem der Gesichtspunkt entgegen, dass das Werk den gesamten Menschen einbezieht und in seiner Struktur folgerichtig aufgebaut ist. Ihm eröffnen sich die für die Begutachtung allgemeinen Grundlagen, die neben den maßgeblichen rechtlichen Gesichtspunkten die einschlägigen Kausalitätstheorien, die Praxis der Gutachtenerstellung, Besonderheiten der Medizinschadensbegutachtung und abschließende Ausführungen über die Entschädigung des medizinischen Sachverständigen enthält. Die nachfolgenden Kapitel sind grundsätzlich streng organbezogen und insgesamt nach einheitlichen Kriterien strukturiert. Der Nutzer erhält ein insgesamt umfassendes, in Aufbau, Gliederung und Sprache bestechendes, vor allem aber für die konkrete Gutachterarbeit unverzichtbares Werk!

G. Schneider (Grünhainichen)

V. Knapp, M. Hansis **Die Wunde**

2., kompl. überarb. u. erw. Aufl.; Stuttgart, New York: Thieme, 1999. 229 S., 178 Abb., 11 Tab., (ISBN 3-13-603202-0/694), geb., DM 168,-

Die Vermittlung spezifischen Wissens um die biologischen Aspekte der normalen wie gestörten Wundheilung gelingt den Autoren der Neuauflage der „Wunde“ gekonnt in knapper und übersichtlicher Form, was insbesondere zutrifft für den Beitrag aus dem zellmolekularbiologischen Forschungsbereich.

Die Ausführungen zur allgemeinen wie speziellen Wundbehandlung im Akutstadium sind praxisorientiert und beinhalten neuerdings auch technische Details zur Versorgung von Gesichts- und Handverletzungen sowie den lappenplastischen Gewebstransfer.

Für das Management der chronischen Wunden werden herkömmliche Methoden skizziert sowie der Einsatz moderner interaktiver Verbände vorgestellt und bewertet.

Diejenigen, die sich in Klinik und Praxis mit der Wundbehandlung zu beschäftigen haben, sollten den Erwerb der Neuauflage dieses Buches über die Wunde als Muß verstehen, zumal Inhalt, Aufmachung und Preis übereinstimmen.

L. Kinzl (Ulm)

