

Die Epiphysenfugen

Herausgegeben von
W. Pförringer und B. Rosemeyer, München



perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH
D-8520 Erlangen

677410

Anschrift der Herausgeber:

Priv.-Doz. Dr. W. Pförringer
Facharzt für Orthopädie, Sportmedizin
Staatliche Orthopädische Klinik
Harlachinger Straße 51

Prof. Dr. B. Rosemeyer
Facharzt für Orthopädie, Sportmedizin
Staatliche Orthopädische Klinik
Harlachinger Straße 51
8000 München 90



G# 6 203

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

Die Epiphysenfugen

hrsg. von W. Pförringer u. B. Rosemeyer.
- Erlangen : perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, 1987.
ISBN 3-88429-242-0

NE: Pförringer, Wolfgang [Hrsg.]

ISBN: 3-88429-242-0

Copyright 1987 by perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, Vogelherd 35, D-8520 Erlangen
Printed in Germany

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf fotomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwendung, vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Satz und Druck: Appl, Wemding

Inhalt

Geleitwort	7	Multiple kartilaginäre Exostosen und Wachstum L. Löffler, B. Rosemeyer	171
Einleitung	8	Epiphysenverletzungen an der kindlichen Wirbelsäule K. Parsch	176
Morphologische Betrachtungen zum Wachstum der Knochen K. Draenert, Y. Draenert	9	Apophysäre Frakturen am Becken beim Jugendlichen K. Steinbrück, H. Krahl	182
Ultrastruktur und Biochemie der Epiphysenfuge G. Wasmer, W. Pförringer	25	Schädigungen der Y-Wachstumsfuge des Acetabulums H.-U. Stäubli	195
Epiphysenschäden bei endokrinen Erkrankungen R. R. Fink, P. C. Scriba	53	Traumatische Schäden der Femurkopfeiphyse W. Pförringer, B. Rosemeyer	206
Epiphysäre Dysplasien D. Kunze	75	Nichttraumatische Schäden der Femurkopfeiphyse B. Rosemeyer, W. Pförringer	219
Epiphysenfugenveränderungen bei spondyloepiphysären Skelettdysplasien – Licht- und elektronenmikroskopische Befunde H. Stöß	83	Epiphyseolysis capitis femoris adolescentium J. Gekeler	242
Klinik der posttraumatischen Wachstumsstörungen L. von Laer	110	Körperbau, Hormone und Reifung bei der Epiphyseolysis capitis femoris (ECF) – Untersuchungen zur Ätiologie W. Treibel, W. Pförringer, D. Kunze	256
Szintigraphische Untersuchungsmethoden bei Wachstumsfugenverletzungen W. Neugebauer, K. Küper	124	Wachstum und Pubertätsentwicklung bei „nichttraumatischer“ Epiphyseolysis capitis femoris G. U. Exner	276
Die Periostinterposition bei der Epiphysenlösung E. Beck	134	Die subkapitale Keilosteotomie des Femurhalses nach Epiphysenlösung A. H. Huggler	287
Störungen nach Frakturen der proximalen Humerusepiphysen R. P. Jakob	143	Epiphyseolysis und Sport B. Segesser, E. Morscher	296
Epiphysenschäden am distalen Humerus R. P. Jakob, W. Küsswetter	152		
Epiphysenschäden an Unterarm und Hand W. Küsswetter, J. Rütt	161		

Schäden der distalen Femurepiphysenfuge H. W. Springorum	302	Therapiemöglichkeiten bei partiellm Epiphysenplattenschluß W. Thomas	382
Schäden der Epiphysenfugen an der proximalen Tibia H.-U. Stäubli	313	Strahlenschäden an Epiphysenfugen F.-E. Stieve	391
Schädigungen des distalen Unterschenkelendes und des Fußes H.-U. Stäubli, R. Marti	343	Wachstumsstörungen durch Schädigung der Epiphysenfugen im Kindesalter infolge therapeutischer Radiatio T. Vogl	407
Der vordere Syndesmosenausriß aus der distalen Tibiaepiphyse bei Jugendlichen U. Banniza v. Bazan, H. W. Springorum	368	Autoren	413
Die Distractionsepiphyseolyse (Zusammenfassung einer tierexperimentellen Studie zum Problem der Beinverlängerung) L. Jani	372	Sachregister	415

Epiphysenschäden bei endokrinen Erkrankungen

R. R. Fink, P. C. Scriba

Störungen der Wachstumshormoninkretion

Gigantismus und Akromegalie

Ätiologie

Ursache des hypophysären Riesenwuchses (Gigantismus) (Abb. 1) und der Akromegalie ist meist ein wachstumshormonproduzierendes Hypophysenadenom, welches in etwa 90% der Fälle röntgenologisch mit einer seitlichen Schädelaufnahme zu erfassen ist. Selten sind eine disseminierte Hyperplasie der wachstumshormonproduzierenden Zellen, ein wachstumshormonsezernierendes Hypophysenkarzinom oder ein paraneoplastisch bedingter Wachstumshormonexzeß (31, 93, 145, 153).

Klinisches Bild

Die pathologische Wachstumsbeschleunigung bei hypophysärem Riesenwuchs tritt meist kurz vor der Pubertät ein, seltener bereits im Kindesalter (128). Die Knochenreifung ist dabei zunächst nicht beschleunigt, so daß das Wachstum nicht nur verstärkt ist, sondern auch abnorm lange andauert. Im weiteren Verlauf kann sich durch die Verdrängung der gonadotropinbildenden Zellen ein hypogonadotroper Hypogonadismus entwickeln und der postpuberale Epiphysenfugenschluß ausbleiben (8, 128). Fast immer entwickeln sich bei hypophysärem Riesenwuchs schließlich auch akromegale Züge.

Auswirkungen des Wachstumshormonexzesses auf das Skelett

Pathophysiologische Grundlagen

Das Wachstumshormon (HGH) fördert das enchondrale und periostale Knochenwachstum. Bei HGH-Mangel wird die Epiphysenfuge schmal, das Wachstum sistiert. Unter dem Einfluß von HGH verbreitert sich in der Epiphysenfuge die Säulenknorpelzone,

die Chondrozyten nehmen an Zahl und Größe zu. HGH wirkt auch in Abwesenheit von Schilddrüsenhormon wachstumsfördernd, doch fördert Schilddrüsenhormon seine Ausschüttung und verstärkt seine Wirkung (41, 169).

Während Wachstumshormon auf verschiedene Zellen (Leber, Muskel, Fettgewebe) direkt wirkt, wird sein Effekt auf den Knorpel durch die sog. insulinähnlichen Wachstumsstoffe oder Somatomedine vermittelt: In vitro bleibt die Zugabe von Wachstumshormon zu Knorpelgewebe in Abwesenheit von Somatomedinen ohne Effekt (103, 119).

Somatomedine sind eine Gruppe eng verwandter Proteine, die unter dem Einfluß von Wachstumshormon wahrscheinlich in der Leber, möglicherweise auch in der Niere gebildet werden. Von 2 Somatomedinen kennt man die Aminosäuresequenz bereits. Sie besitzen ein Molekulargewicht von 8000, sind ähnlich wie das Proinsulin aufgebaut und im Blut an ein Trägerprotein von 120000 Dalton gebunden (30, 174).

Klinische und röntgenologische Befunde

Ein Wachstumshormonexzeß stimuliert die epiphysäre Wachstumszone, es kommt zur Ausbildung einer breiten Zone säulenartig angeordneter hypertrophischer Chondrozyten. Diese Knorpelzone ist mechanisch am wenigsten belastbar und stellt damit die Prädilektionsstelle für eine Epiphysenlösung dar (22, 83, 114, 146). In der Tat scheinen Patienten mit Gigantismus eine gewisse Disposition für die Epiphysiolysis capitis femoris zu besitzen (70, 83, 109, 132, 140). Daneben wurde auch ein Fall von Humeruskopflösung beschrieben (140).

Unter dem Einfluß von Wachstumshormon werden auch ruhende enchondrale Wachstumsherde wieder aktiv: Die Größenzunahme der Rippenknorpel dehnt den Thorax in ventraler Richtung aus, hierbei entsteht u. U. an der Knochen-Knorpel-Grenze der sog. akromegale Rosenkranz. Die Bandscheiben können verkalken (93).

Die akromegale Arthropathie, deren Symptomatik von leichten Arthralgien bis hin zur schweren invalidisierenden Arthrosis deformans reicht, manifestiert



Abb. 1 Akromegalogigantismus: Riesenwuchs, daneben akromegale Züge, die nach dem Abschluß des Längenwachstums hinzutreten.



Abb. 2 Akromegale Arthropathie: multifaktoriell bedingte Arthrosis deformans, die sich meist an den Kniegelenken manifestiert.

sich am häufigsten und am ausgeprägtesten in den Kniegelenken (Abb. 2). Ihre Genese ist multifaktoriell. Initial findet eine Proliferation des Gelenkknorpels mit zum Teil röntgenologisch faßbarer Verbreiterung des Gelenkspaltes statt. Später kommt es zur Degeneration und zur Nekrose dieser minderwertigen Gelenkknorpel. Knöchernen Auswüchse führen zu einer Einschränkung der Gelenkmotilität und zu einer permanenten Schädigung der periartikulären Weichteile (Abb. 3 und 4) (39, 82, 93).

Durch appositionelles Knochenwachstum und Weichteilschwellung kann es zu Nervenkompressionssyndromen kommen, am häufigsten ist hierbei das Karpaltunnelsyndrom. Andere periphere Neuropathien wurden besonders beim unbehandelten Gigantismus beobachtet und tragen zur Entwicklung



Abb.3 Veränderungen des Handskeletts bei Akromegalie: Der gesteigerte Knochenumsatz führt zu vermehrtem appositionellem Knochenwachstum einerseits, andererseits zur erhöhten Knochenresorption mit Bildung von Usuren, gelegentlich Knochenzysten und Verdünnung der Kortikalis.



Abb.4 Akromegaler Fersensporn.

der akromegalen Arthropathie bei. Auch die Entstehung einer neurogenen Arthropathie (Charcot) bei Akromegalogigantismus wird diskutiert (39).

Das gesteigerte appositionelle Knochenwachstum führt zur Periostose und Vergrößerung der Muskel- und Sehnenansätze. Es ist außerdem für die Akromegalie verantwortlich, die den Patienten das typische Aussehen verleiht (Abb.5) (93).

Unter dem Einfluß des Wachstumshormons ist der Knochenumbau gesteigert. Obwohl insgesamt gesehen der Knochenanbau den -abbau übersteigt, kommt es zu einer Umverteilung der Knochenmasse und zu einer Osteoporose, die die Ursache der Rückenschmerzen und der Kyphosierung der Brustwir-

belsäule beim akromegalen Patienten ist (136). Die osteolytischen Prozesse können lokal so ausgeprägt sein, daß es zu Zystenbildungen, z. B. in den Epikondylen des Femurs, kommen kann (93).

Hypophysärer Minderwuchs – Hypopituitarismus

Zur Ätiologie

Der hypophysäre Minderwuchs resultiert aus einem bereits im Kindesalter bestehenden Mangel an somatotropem Hormon. Meist ist dieser Defekt mit anderen Ausfällen kombiniert. Der isolierte Wachstumshormonmangel ist idiopathisch oder hereditär bedingt, wobei häufig eine Beckenendlage oder eine erschwerte Entbindung zu beobachten ist. Kombinierte Ausfälle können ebenfalls idiopathischer oder hereditärer Natur sein, jedoch sind Entzündungen, Tumoren oder Mißbildungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse abzugrenzen (z. B. Kraniopharyngeom, Morbus Hand-Schüller-Christian, leukämische Infiltrate, septo-optische Dysplasie (Abb.6). Ein Hypopituitarismus kann auch als Folge eines Traumas oder einer Meningoenzephalitis bestehen (78, 127, 150).

Auswirkungen des Hypopituitarismus auf das Skelett

Beim kindlichen Hypopituitarismus verzögert sich die Knochenentwicklung. Das Wachstum ist meist in den ersten 2 Lebensjahren normal und wird dann zunehmend langsamer. Wenn gleichzeitig die Gonadotropine fehlen, bleibt der puberale Wachstumsschub aus, die Epiphysenfugen bleiben bis ins reife Erwachsenenalter offen (Abb.7). Diese Patienten können während ihres ganzen Lebens wachsen, nach dem 20. Lebensjahr jedoch nur noch um wenige Zentimeter (75, 125, 127). Unbehandelt erreichen sie Körperlängen zwischen 100 und 140 cm.

Selten und nur bei gleichzeitig bestehendem TSH-Mangel beobachtet man Oberschenkelkopfnekrosen, die an einen Morbus Perthes erinnern (127).

Mehrere Fälle von Epiphysenlösung bei Hypopituitarismus wurden beschrieben (52, 83, 114, 154, 164). Interessanterweise kann die Epiphysenlösung auch noch im höheren Erwachsenenalter auftreten, sofern der Hypopituitarismus bereits im präpuberalen Alter bestand. Die verschiedenen Vorstellungen zur Pathogenese werden im Abschnitt „Hypogonadismus“ diskutiert. Im Zusammenhang mit der Wachstums-

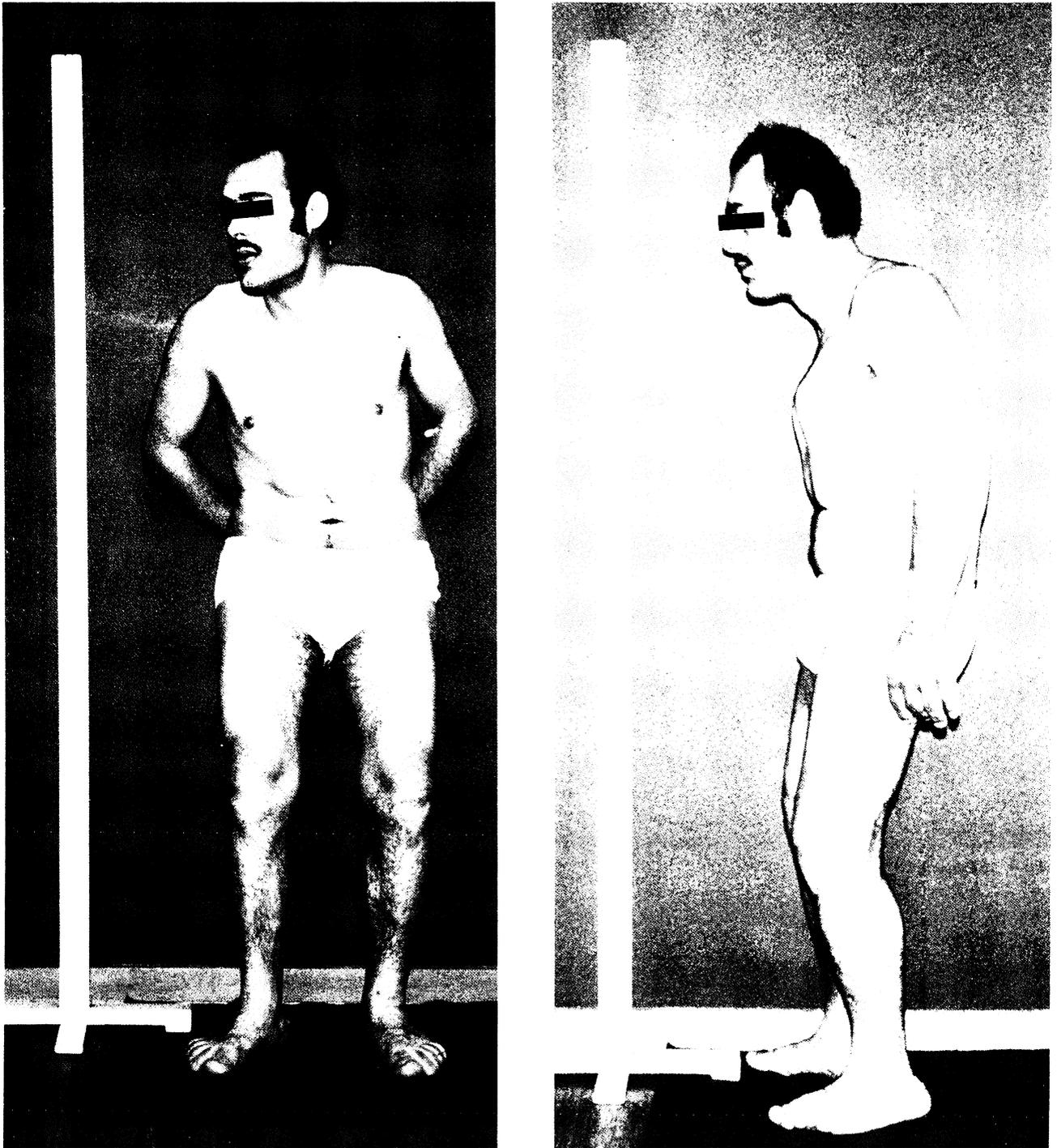


Abb.5 Klinischer Aspekt bei Akromegalie: große, plump wirkende Hände und Füße, kräftige Supraorbitalwülste, vorspringendes Kinn. Typische Kyphose der Brustwirbelsäule.

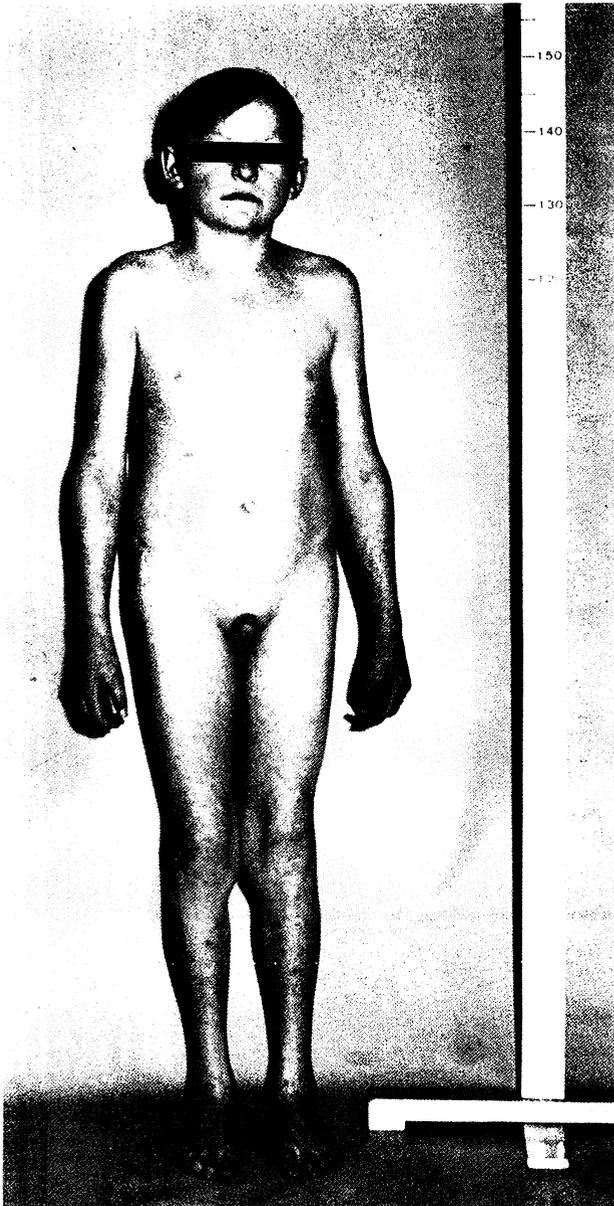


Abb. 6 22jähriger (!) Patient mit Panhypopituitarismus: Minderwuchs, kindliches Genitale und fehlende sekundäre Geschlechtsmerkmale.

hormontherapie des hypophysären Zwergwuchses beobachtete man ebenfalls Epiphysenlösungen (53, 135).

Hypothyreose

Ätiologie der kindlichen Hypothyreose

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ursachen der Hypothyreose beim Kind in Anlehnung an die Klassifikation der Deutschen Gesellschaft für Endo-

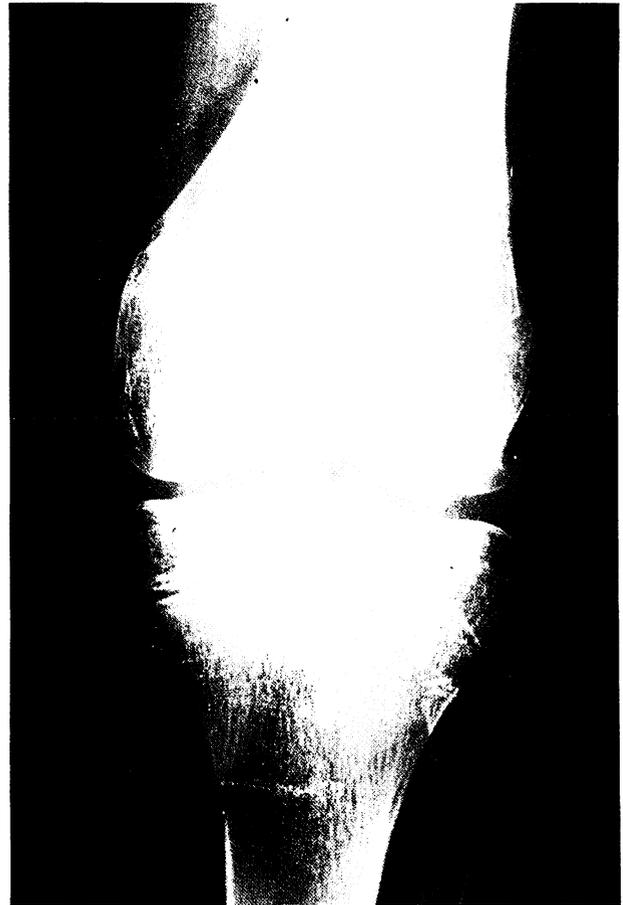


Abb. 7 Offene Epiphysenfuge beim gleichen Patienten (vgl. Abb. 6).

krinologie (126, 167). Die häufigste Ursache der kindlichen Hypothyreose ist die Schilddrüsenaplasie oder -dysplasie mit einer Prävalenz von etwa 1:7000 Neugeborenen (55). Die Anlagestörungen der Schilddrüse treten meist sporadisch auf, nur selten sind sie familiär bedingt.

Die erworbene juvenile Hypothyreose ist in den meisten Fällen die Folge des allmählichen Versagens einer ektopen Schilddrüse (Zungengrundschilddrüse) oder die einer lymphozytären Thyreoiditis.

Klinisches Bild

Die klinische Diagnose einer Hypothyreose ist zum Zeitpunkt der Geburt kaum möglich. Ein Rückstand in der Knochenentwicklung läßt sich jedoch bereits nachweisen, insbesondere können die distalen Femurkerne fehlen.

Der Erfolg einer Substitutionstherapie hängt von der Frühdiagnose ab. Diese kann nur auf hormonanalytischem Wege zuverlässig gestellt werden, wobei sich insbesondere die TSH-Bestimmung beim Neugeborenen bewährt hat (85, 86).

Angeborene Hypothyreose

- Schilddrüsenaplasie (Athyreose)
- Schilddrüsen dysplasie (ektopisch oder an normaler Stelle)
- Genetisch bedingte Jodfehlverwertung
- Fehlendes Ansprechen peripherer Gewebe auf Schilddrüsenhormon
- Endemischer Kretinismus
- Angeborener TSH-Mangel (meist zusammen mit Mangel an Wachstumshormon)

Erworbene Hypothyreose

- Primäre erworbene Hypothyreose
 - Idiopathische (vermutlich autoimmunologische) Hypothyreose
 - Entzündliche Hypothyreose
 - Nach Strumektomie
 - Nach Strahlenbehandlung
 - Medikamentöse (Jod in hohen Dosen, andere strumigene Medikamente) Hypothyreose
- Sekundäre erworbene Hypothyreose (TSH-Mangel) durch Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse, entzündlich oder posttraumatisch

Tab. 1 Ursachen der Hypothyreose beim Kind (126, 167).

Skelettveränderungen bei Hypothyreose**Wirkungen der Schilddrüsenhormone am Skelett**

Die molekularen Grundlagen der Schilddrüsenhormonwirkung auf die Proteinsynthese sind noch nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich werden die Schilddrüsenhormone an einen Zellkernrezeptor gebunden und führen durch eine Beeinflussung der DNS-Transkription zu einer gesteigerten m-RNS- und damit Proteinsyntheserate (11, 92, 116).

Schilddrüsenhormone haben sowohl eine direkte als auch eine indirekte Wirkung auf das Längenwachstum der Knochen und die Knochenreifung. Die indirekte Wirkung besteht darin, daß Schilddrüsenhormone die Sekretion und die Wirkung des Wachstumshormons verstärken. Bei einem Mangel ist die Proliferation und Maturation der Chondrozyten in der Wachstumsfuge gestört (45). Diese synergistische Wirkung von Schilddrüsen- und Wachstumshormon ist im Tierversuch gut dokumentiert: Behandelt man hypophysektomierte und thyreoidektomierte Tiere nur mit T₄, werden die Chondrogenese und die enchondrale Ossifikation nur in geringem Umfange gesteigert. Erhalten die Tiere jedoch zusätzlich Wachstumshormon, so beschleunigt sich dieser Prozeß deutlich (131, 170). Gibt man den Tieren nur Wachstumshormone, nehmen die Knochenkerne zwar gering an Größe zu, erreichen aber nie das Ausmaß wie bei den zusätzlich mit T₄ behandelten Tieren (170).

T₄ fördert also besonders die Knochenreifung, während das Wachstumshormon vor allen Dingen das Längenwachstum beeinflusst, so daß für eine normale Skelettentwicklung das geordnete Zusammenspiel beider Hormone unabdingbar ist.

Da bei Hypothyreose der Knochenmatrixaufbau verlangsamt und daher das Kalziumangebot relativ groß ist, kommt es zu einer intensiven Verkalkung des neugebildeten Osteoids. Dabei entstehen die sogenannten Wachstumslinien, die röntgenologisch noch lange nach Einsetzen einer Substitutionstherapie erkennbar sind (126).

Klinische und radiologische Befunde

Den Entwicklungsrückstand des Skeletts erkennt man am verspäteten Eintreten von Fontanellschluß, Pneumatisierung der Schädelknochen, Knochenkernbildung und am zu langen Offenbleiben der Epiphysenfugen (Abb. 8). Das Knochenalter liegt dabei weiter als das Längenalter hinter dem chronologischen Alter zurück (126, 167), oft beträgt es z. B. nur die Hälfte.

Ein typisches Skelettmerkmal der kindlichen Hypothyreose ist die Epiphysendysgenese (Osteochondropathia cretinoidea). Die unregelmäßig multizentrische Ossifikation der Knochenkerne findet man an allen Epiphysen, sie ist jedoch am Femurkopf besonders häufig und deutlich ausgeprägt (121, 133). Der letztere Befund gleicht dem bei der Pertheschen Erkrankung (Osteochondropathia deformans coxae juvenilis), ist aber im Gegensatz zu dieser stets beidseitig vorhanden.

Unter der Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie verkalken zwar die Femurköpfe allmählich, jedoch bleiben schwere Inkongruenzen und eine Coxa vara zurück, die letztlich zur Entwicklung der Kretinhüfte führen (19, 105).

Die Wachstumslinien zeigen sich röntgenologisch in Form unregelmäßiger, aber scharf begrenzter, quer verlaufender kalkdichter Streifen im Bereich der Diaphysenenden. Sie entsprechen der sehr intensiv kalzifizierten, da nur langsam wachsenden Verkalkungszone des Wachstumsknorpels. In den Knochenkernen stellen sich die Wachstumslinien kreisförmig dar (19).

Über das gemeinsame Vorkommen von Hypothyreose und Epiphysenlyse bei Kindern und Jugendlichen liegen zahlreiche Berichte vor (33, 48, 58, 74, 77, 108). Von einem 35jährigen Mann mit primärer erworbener Hypothyreose und Epiphysenlösung mit noch mehreren offenen Epiphysenfugen wurde ebenfalls berichtet (2).

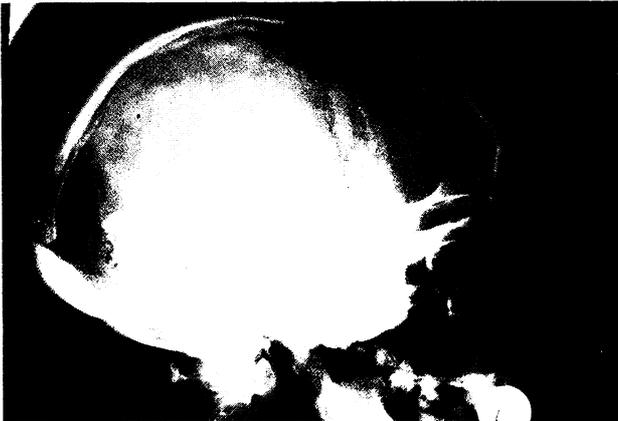


Abb. 8a Schädel eines (erwachsenen) Kretins: verminderte Pneumatisierung der Schädelknochen.



Abb. 8b Wachstumslinien: querverlaufende kalkdichte Streifen im Bereich der Diaphysenenden, Folge der Knochenwachstumsstörung bei Kretinismus.



Abb. 8c Kretinhüfte: schwere Arthrosis deformans als Folge der unregelmäßigen Ossifikation der Epiphyse.

Als Ursache für die Epiphysenlösung wird die verminderte Festigkeit der Epiphyse aufgrund der bei Schilddrüsenhormonmangel verminderten Proteinsynthese diskutiert. Möglicherweise ist auch die dauernde Einwirkung von Scherkräften auf die lange offen bleibenden Epiphysenfugen von Bedeutung. Ein Gonadotropinmangel, der eine sekundäre Hypothyreose begleitet, begünstigt eine Epiphysenlösung zusätzlich durch den Hypogonadismus.

Zubrow et al. berichten über die Lösung der proximalen Femurepiphyse während einer Behandlung einer Hypothyreose und diskutiert als Ursache den schilddrüsenhormoninduzierten Wachstumsschub (175).

Hypogonadismus

Da die Skelettmanifestationen eines Hypogonadismus bei beiden Geschlechtern im Prinzip gleich sind, soll hier die endokrine Unterfunktion der Keimdrüsen beim Mädchen und beim Jungen gemeinsam besprochen werden. Der Hypogonadismus kann nach dem Sitz der Störung in den primären Hypogonadismus (Ausfall der Keimdrüsen selbst, hypergonadotroper Hypogonadismus) und dem sekundären Hypogonadismus (Ausfall der hypothalamo-hypophysären Stimulation der Keimdrüse, hypogonadotroper Hypogonadismus) unterteilt werden.

Ursachen und Formen

Beim Kallmann-Syndrom ist der Ausfall der Gonadotropine mit Hyposmie oder Anosmie, gelegentlich auch mit weiteren Anomalien (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Taubheit, Anfallsleiden) kombiniert. Die Erkrankung ist wahrscheinlich genetisch bedingt (137).

Der idiopathische Gonadotropinmangel ohne Störung des Geruchssinnes kommt familiär gehäuft und bevorzugt bei Jungen vor. Beim sog. idiopathischen Hypopituitarismus mit mehreren Ausfällen ist der hypogonadotrope Hypogonadismus mit einem hypophysären Zwergwuchs kombiniert. Differentialdiagnostisch sind in diesen Fällen die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung sowie alle anderen Ursachen eines Hypopituitarismus abzugrenzen.

Der isolierte Mangel des luteinisierenden Hormons (LH) ist als Syndrom der „fertilen Eunuchen“ bekannt: Bedingt durch den Androgenmangel (fehlende Stimulation der Leydig-Zellen durch LH) bleibt die Pubertät bei diesen Knaben aus, die Hoden nehmen jedoch an Größe zu und enthalten Spermatozoen (50).

Tumoren im Bereich der Hypophyse oder des Hypothalamus sind relativ häufig die Ursache eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Das Kranio-pharyngeom ist oftmals leicht radiologisch zu diagnostizieren. Gliome und Astrozytome sind seltener. Das Prolaktinom ist seltener als im Erwachsenenalter, es kann jedoch sowohl bei Jungen als auch bei Mädchen Ursache einer verzögerten Pubertät sein. Eine Galaktorrhöe wird dabei fast immer vermißt.

Das Fröhlich-Syndrom (Dystrophia adiposogenitalis) ist Folge eines hypothalamischen Tumors. Bei der ursprünglichen Beschreibung handelt es sich um ein Kranio-pharyngeom.

Ein Gonadotropinmangel kommt auch im Rahmen verschiedener Mißbildungssyndrome vor (137), beispielsweise beim Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom (Oligophrenie, Retinitis pigmentosa, Polydaktylie, Adipositas), beim Prader-Labhart-Willy-Syndrom (Mikrozephalie, Mikrognathie, Fischmund, Adipositas), beim Biemond-Syndrom (zusätzlich zum letztgenannten Iriskolobom) oder beim Lynch-Syndrom (Ichthyosis und Hypogonadismus).

Bei der Anorexia nervosa besteht ein funktioneller hypogonadotroper Hypogonadismus. Die psychisch bedingte Erkrankung kann sich, je nach dem Zeitpunkt des Auftretens, als Pubertas tarda oder als sekundäre Amenorrhöe manifestieren. Bei der Anorexia mentalis kann der Entwicklungsrückstand auch nach Herstellung eines normalen Körpergewichtes noch lange andauern.

Die Gonadendysgenese beim Turner-Syndrom ist bei Mädchen bei weitem die häufigste Ursache eines hypergonadotropen Hypogonadismus. In etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle liegt dem Syndrom ein Fehlen des X-Chromosoms zugrunde (45 XO), bei den restlichen Patienten finden sich strukturelle Störungen des X-Chromosoms oder Mosaik.

Als reine Gonadendysgenese wird ein Syndrom bezeichnet, welches durch rudimentäre oder fehlende Gonaden bei einem phänotypisch normalen Mädchen von normaler oder etwas übernormaler Körpergröße charakterisiert ist (152). Die Hälfte der Mädchen besitzt einen normalen weiblichen Karyotyp (46 XX), die andere Hälfte einen männlichen Karyotyp (46 XY). Bei den XY-Fällen (die auch Sweyer-Syndrom genannt werden) müssen die rudimentären Gonaden (streaks) wegen des Risikos der malignen Entartung entfernt werden. Die Diagnose wird laparoskopisch gesichert.

Das Klinefelter-Syndrom wird bei einem männlichen Individuum durch überzählige X-Chromosomen verursacht. Seine Häufigkeit wird auf 1:400 bis 1:1000 geschätzt. Der einzige konstante klinische Befund im Erwachsenenalter ist die Hodenatrophie mit der biotisch nachweisbaren Tubulussklerose.

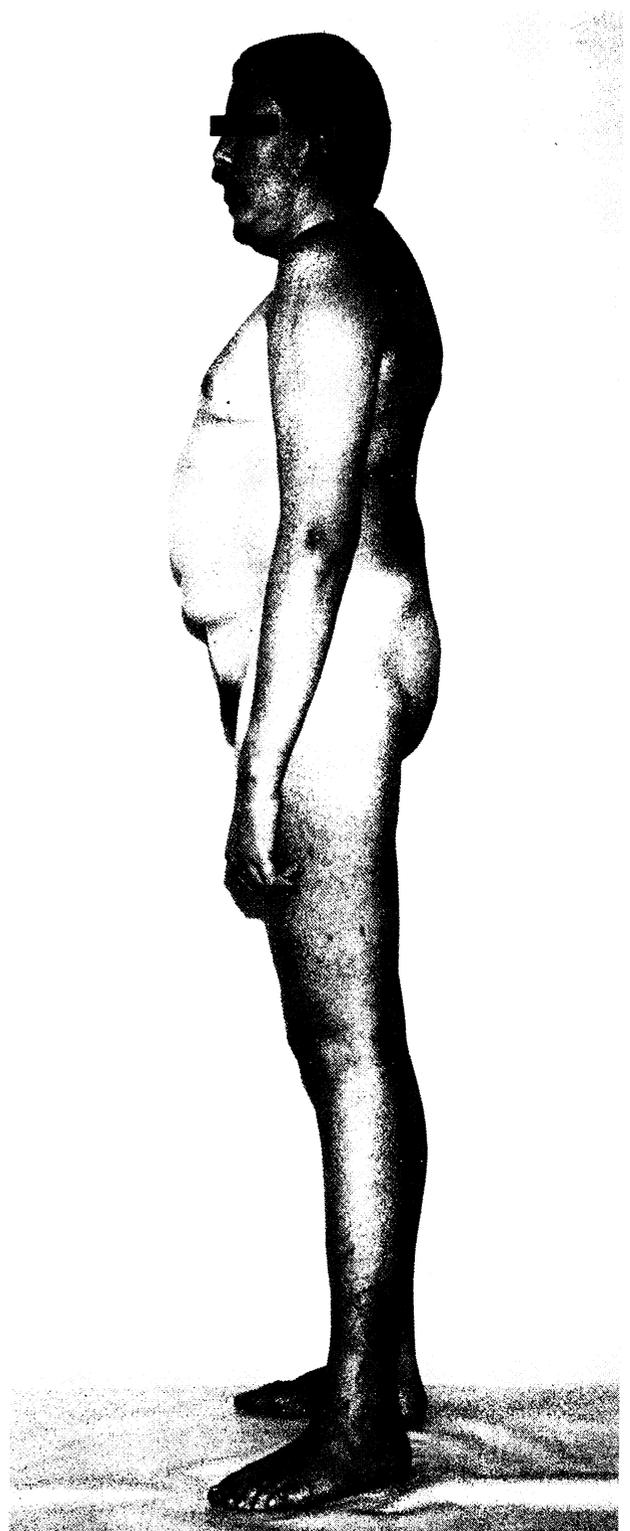


Abb. 9 Patient mit primärem Hypogonadismus bei Klinefelter-Syndrom: Großwuchs, gedunsen-wächserne Gesichtszüge, Unterlänge größer als Oberlänge, leichte Gynäkomastie.

Körperbau und sekundäre Geschlechtsmerkmale können einem ausgeprägten Eunuchen oder über alle Zwischenstufen einem normalen Mann entsprechen (Abb.9).

Die konnatale Anorchie ist bei leerem Skrotum und freiem Leistenkanal differentialdiagnostisch vom Kryptorchismus abdominalis abzugrenzen.

Anomalien der Gonaden mit konsekutivem hypergonadotropem Hypogonadismus kommen auch bei zahlreichen seltenen Mißbildungssyndromen [Dystrophia myotonica (Steiner), Leopardsyndrom, Loom-Syndrom, Alstrom-Syndrom (137)] vor.

Allgemeine Symptomatologie

Der Hypogonadismus wird meist beim Ausbleiben der Pubertät erkannt, wenn er nicht bereits vorher aufgrund verschiedener anderer Symptome (leeres Skrotum bei kongenitaler Anorchie, Dysmorphie-Merkmale bei Turner-Syndrom, intersexuelles Genitale) diagnostiziert wurde.

Definitionsgemäß spricht man von einer Pubertas tarda, wenn die ersten sekundären Geschlechtsmerkmale beim Mädchen erst nach dem 14. und beim Knaben erst nach dem 16. Lebensjahr auftreten. Eine Endokrinopathie ist andererseits nur relativ selten die Ursache einer verspäteten Pubertät, meist handelt es sich um eine konstitutionelle Verzögerung der Geschlechtsreife, die zwar zeitlich verschoben ist, ansonsten jedoch völlig normal verläuft (125).

Der Aspekt des hypogonaden, erwachsenen Mannes hängt davon ab, in welchem Alter die Störung der Testosteronproduktion einsetzte. Leitsymptome sind: eunuchoider Körperbau (Unterlänge und halbe Spannweite größer als Oberlänge), unterentwickelte, hypotone Muskulatur, ungebrochene Stimme, spärliche Bart- und Sexualbehaarung, kindliches Genitale.

Auswirkungen des Hypogonadismus auf das Skelett

Die mechanische Stabilisierung der Epiphysenfuge erfolgt im wesentlichen Umfang durch das Periost. Wird dieses entfernt, sind bereits geringe Scherkräfte ausreichend, um die Epiphyse abzulösen. Die Ablösung erfolgt dabei stets auf der diaphysären Seite der Wachstumsfuge im Bereich des hypertrophischen Knorpels, da hier die festigende Interzellulärsubstanz sehr spärlich ist.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß ein Mangel an Sexualhormon, insbesondere in Verbindung mit einem relativen Überschuß an Wachstumshor-

mon, zu einer Verbreiterung der Epiphysenfuge und zu einer Minderung der mechanischen Festigkeit führt (69, 109, 115). Diese Verbreiterung der Epiphysenfuge erfolgt durch eine ausgeprägte Proliferation und Akkumulation hypertrophischer Chondrozyten.

Die verschiedenen Sexualsteroiden haben offenbar unterschiedliche Wirkungen auf die Wachstumsfuge. Im Tierexperiment wurde gezeigt, daß ausschließlich Östrogene in physiologischen Dosen gegen die Epiphysenlösung schützen, Androgene dagegen nur in hohen Dosen und bei prolongierter Applikation protektiv wirken (69, 109). Andere Autoren (115) fanden bei Kastrationsexperimenten an Ratten, daß nur bei den Weibchen die Scherfestigkeit der Epiphysenfugen herabgesetzt war, sie bei den Männchen jedoch erhöht war.

Beim Hypogonadismus fehlt sowohl der puberale Wachstumsschub als auch der Epiphysenfugenschluß. Die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen können offen bleiben, das Wachstum beträgt allerdings nach dem 20. Lebensjahr nurmehr wenige Zentimeter. Die Epiphysenfugen des Os ileum können beim Hypogonaden lebenslang offen bleiben (44).

Aus dem veränderten Wachstumsverhalten insbesondere der langen Röhrenknochen resultiert der eunuchoider Hochwuchs mit auffallend langen Extremitäten: Unterlänge und halbe Spannweite sind größer als die Oberlänge. Der Hypogonade ist ein Stehriese und ein Sitzzwerg. Gleiches gilt für den weiblichen Hypogonadismus. Ausnahmen bilden natürlich jene Krankheitsbilder, bei denen der Hypogonadismus nur einen Teilfaktor darstellt (Kleinwuchs bei Turner-Syndrom oder bei kombiniertem Gonadotropin- und Wachstumsmangel).

Wenngleich exaktes Zahlenmaterial über die Häufigkeit der Epiphyseolysis capitis femoris bei den verschiedenen Formen des Hypogonadismus nicht vorliegt, lassen doch die klinische Erfahrung und die Ergebnisse von Tierexperimenten ein überzufällig häufiges Zusammentreffen sowie eine kausale Beziehung sehr wahrscheinlich erscheinen. Beim Hypogonaden sind Epiphysenlösungen nicht nur im Adoleszentenalter, sondern auch im reifen Erwachsenenalter bekannt (94, 96, 130, 161).

Beim Turner-Syndrom findet man neben der Disposition zur Epiphysenlösung verschiedene Skelettanomalien, insbesondere wurde auch ein Fall mit multiplen Epiphysendysplasien beschrieben (9, 38, 97).

Viel häufiger sind natürlich die Fälle von Epiphysenlösung, bei denen keine Endokrinopathie im eigentlichen Sinne nachweisbar ist. Disponiert sind Übergewichtige, große Knaben im Alter zwischen 12 und

15 Jahren sowie Mädchen im Alter zwischen 10 und 13 Jahren (83, 110). Dabei haben die übergewichtigen Knaben eine Tendenz zum verspäteten Pubertätseintritt, so daß ein Hypogonadismus abzugrenzen ist (125). Bei den übergewichtigen Mädchen tritt die Pubertät oftmals frühzeitig auf.

Störungen des Kalziumstoffwechsels

Rachitis und Osteomalazie

Definition

Die Rachitis bzw. Osteomalazie ist ein Symptom verschiedener Grunderkrankungen, die eine gestörte Mineralisation neu gebildeter Knochenmatrix (Osteoid) zur Folge haben. Im Kindes- und Jugendalter spricht man von Rachitis, im Erwachsenenalter von Osteomalazie. Bei der Rachitis betrifft die Mineralisationsstörung auch die Wachstumszone der Epiphyse, sie führt zu einer verzögerten Reifung der Chondrozyten und zu einer Disorganisation der Anordnung der Chondrozyten.

Ätiologie und Einteilung

Tabelle 2 zeigt die Einteilung der Osteomalazie nach ätiologischen Gesichtspunkten in Anlehnung an *Kruse* und *Kuhlencordt* (90). Die häufigsten Ursachen einer Osteomalazie sind Vitamin-D-Mangelzustände, insbesondere infolge von Malassimilation oder Vitamin-D-Synthesestörung (z. B. bei chronischer Niereninsuffizienz).

Seltener sind renal-tubuläre Funktionsstörungen, die sowohl hereditär als auch erworben sein können. Der Phosphatsemangel und die Fibrogenesis imperfecta ossium sind Raritäten.

Bezüglich einer weitergehenden Darstellung der eine Osteomalazie verursachenden Krankheitsbilder sei auf einschlägige Literatur verwiesen (61, 90).

Pathogenese der Skelettveränderungen

Verschiedene Voraussetzungen müssen erfüllt sein, damit die Mineralisation des Knochens, d.h. die hochorganisierte Einlagerung von Kalzium und Phosphat in die organische Matrix, regelrecht vonstatten gehen kann (63):

1. Die Matrix muß normal sein und von regelrecht funktionierenden Osteoblasten gebildet werden (Störung: z. B. Osteogenesis imperfecta).

Vitamin-D-Mangel

- Mangelhafte UV-Bestrahlung und/oder mangelhafte Vitamin-D-Zufuhr
- Malabsorption und Maldigestionen (Zustand nach Magenresektion, Leber- und Gallenwegserkrankungen, Dünndarmerkrankungen)

Störung des Vitamin-D-Stoffwechsels

- Gestörte Bildung von 25-Hydroxycholekalziferol (Lebererkrankungen, Antiepileptika)
- Gestörte Bildung von 1,25-Dihydroxycholekalziferol
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Hereditäre Pseudomangelrachitis

Renal-tubuläre Funktionsstörungen

- Phosphatdiabetes
- Phosphatdiabetes in Kombination mit anderen Erkrankungen (fibröse Knochendysplasie, Neurofibromatose, Uretersigmoidostomie)
- Phosphatdiabetes in Kombination mit weiteren Tubulusfunktionsstörungen (Aminoglukophosphatdiabetes, Schwermetallintoxikation, Zystinose, okulozerebrorenales Syndrom)
- Renal-tubuläre Azidose

Phosphatsemangel

Knochenmatrixstörung (Fibrogenesis imperfecta ossium)

Knochenumbau­störung (Fluoridtherapie nach Korrektur eines Hyperparathyreoidismus)

Tab.2 Einteilung der Osteomalazie.

2. Kalzium und Phosphat müssen ausreichend verfügbar sein (Störung: z. B. Vitamin-D-Mangel, Phosphatdiabetes).
3. Der pH-Wert am Ort der Mineralisation (ungefähr 7,6) muß stimmen (Störung: z. B. renal-tubuläre Azidose).
4. Inhibitoren der Kalzifizierung müssen ihrerseits gehemmt werden (Störung: wahrscheinlich bei Hypophosphatasie).

Die D-Metaboliten bewirken dabei die Mineralisation in erster Linie durch eine Anhebung des Kalzium-Phosphat-Produktes im Serum über einen Wert, bei dem die Ablagerung in das Osteoid spontan einsetzt. Daneben wird jedoch auch eine direkte Wirkung der D-Metaboliten auf die Mineralisation diskutiert (17).

Bei Osteomalazie (oder Rachitis) verkalkt das von den Osteoblasten gebildete Osteoid nicht, so daß die Knochen weich bleiben. Das gleiche Phänomen tritt auf, wenn der Knochenumbau so rasch vonstatten geht, daß die Mineralisation, trotz eines ausreichenden

den Kalzium-Phosphat-Angebotes, nicht Schritt halten kann (osteomalazische Komponente des Hyperparathyreoidismus).

Der weiche Knochen bricht zwar zunächst nicht, verbiegt sich jedoch unter der statischen Belastung. Dies führt zu den bekannten Deformitäten und, da Zugkräfte am sensibel innervierten Periost entstehen, zu Knochenschmerzen.

Die Dicke des Osteoidsaumes beträgt normalerweise bis zu 13 μm , dabei sind etwa 20% der Oberfläche der Knochenbälkchen von Osteoid umsäumt (17, 24). Die histologischen Kriterien einer Osteomalazie sind demnach eine vergrößerte Osteoidoberfläche und ein verdickter Osteoidsaum. Durch Gabe von Tetrazyklinen vor einer Knochenbiopsie kann die Kalzifizierungszone markiert werden. Normalerweise sieht man unter dem Fluoreszenzmikroskop scharfe, leuchtende Banden. Bei der Osteomalazie sind diese verwaschen oder fehlen ganz (156).

Durch die Weichheit der wachsenden Knochenenden kommt es zu den charakteristischen becherartigen Verformungen der Metaphysen. Die Pathogenese der Veränderungen an der rachitischen Epiphysenfuge wird recht gut verstanden (99): Die wesentlichen Veränderungen finden sich im Bereich der Maturationszone der Wachstumsfuge, während die Ruhezone und Proliferationszone relativ unauffällig sind. In der Maturationszone ist der Säulenknorpel höher als normal, die hypertrophischen Chondrozyten sind zahlenmäßig vermindert und irregulär angeordnet. Normalerweise bilden sich in der kalzifizierenden Zone Kanälchen für die Einsprossung der Kapillaren. Diese Kapillaren sind wahrscheinlich für die Zerstörung der metaphysär gelegenen hypertrophischen Chondrozyten verantwortlich und limitieren so die Dicke des Säulenknorpels. Bei der rachitischen Epiphysenfuge fehlt die kalzifizierende Zone, die Einsprossung der Kapillaren bleibt aus und so resultiert die weite, unregelmäßig begrenzte, gezähnelte wirkende Epiphysenfuge.

Da auch die Ossifikationszentren im Handskelett und in den Epiphysen der langen Röhrenknochen nicht verkalken können, ergibt sich radiologisch das (falsche) Bild eines retardierten Knochenalters.

Klinische und radiologische Befunde

Die klinischen Kardinalmanifestationen der Rachitis sind Knochenschmerzen und Knochendeformitäten, Frakturen bei inadäquaten Traumen, Epiphysenlösungen und Wachstumsstörungen des kindlichen Skeletts.

Bei extrem ausgeprägten Formen kann auch die Hypokalzämie klinisch manifest werden: Tetanische

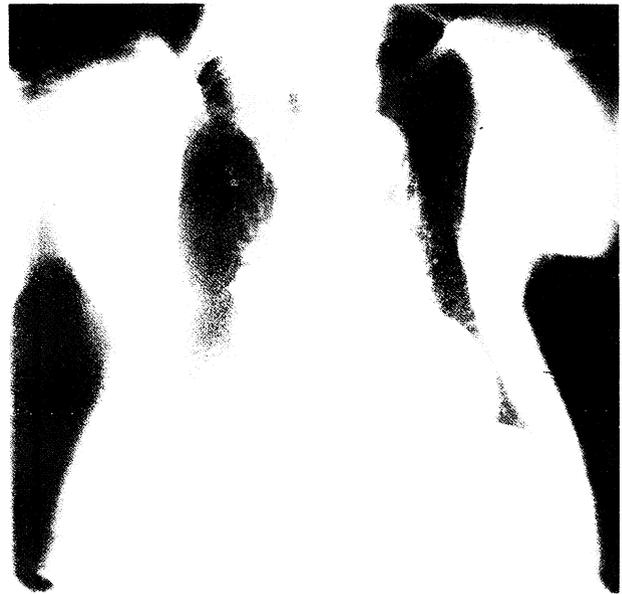


Abb. 10 Deformierung des Thorax bei Rachitis (Glockenthorax).

Krämpfe mit Laryngospasmus, unter Umständen Erstickungsgefahr sowie zerebrale Krampfanfälle können auftreten. Besonders bei der Vitamin-D-Mangelrachitis kann auch die muskuläre Hypotonie im Vordergrund stehen, wobei diese Kinder so schwach sein können, daß sie ohne Unterstützung nicht mehr zu laufen imstande sind.

Art und Ausmaß rachitischer Skelettveränderungen lassen sich am einfachsten verstehen, wenn man folgende Faktoren bedenkt (43): Die Mineralisation ist immer an den Stellen des raschesten Knochenwachstums am meisten gestört. In verschiedenen Entwicklungsstadien des Skeletts wachsen die verschiedenen Knochen unterschiedlich schnell. Daraus folgt, daß das klinische und radiologische Bild der Rachitis vom Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung geprägt wird. Unmittelbar postnatal wachsen vor allem die Schädelknochen, die Kraniotabes ist das Zeichen der kongenitalen Rachitis. Im 1. Lebensjahr wächst der Brustkorb rasch, so daß sich zu dieser Zeit der rachitische Rosenkranz und die Einziehungen der unteren Rippen an den Zwerchfellansätzen (Harrisons Furche) ausbilden (Abb. 10).

Bei der chronischen Rachitis sind die Deformitäten nicht nur Folge der Verbiegung der langen Röhrenknochen, sondern auch Folge des gestörten epiphysären Wachstums. Soweit sich diese Deformitäten vor dem 4. Lebensjahr ausgebildet haben, darf unter Therapie im allgemeinen mit einer guten Rückbildungsfähigkeit gerechnet werden. Dauert die Rachitis länger an, so resultieren Minderwuchs und irreversible Veränderungen des Skeletts, insbesondere

Verbiegungen der langen Extremitäten („knock-knee“, „bow-leg“).

Epiphysenlösungen nicht nur im Bereich des Femurkopfes, sondern auch im Bereich des Humeruskopfes, kommen bei allen Formen der Rachitis, besonders auch bei der renalen Osteopathie vor (102, 114, 147). Ursache ist die verminderte Festigkeit des breiten Epiphysenknorpels, dessen Maturationszone nicht verkalken kann. Im Vergleich zu den übrigen Skelettmanifestationen dürfte die Epiphyseolyse allerdings eher selten sein, Zahlenangaben hierzu liegen jedoch nicht vor.

Die Osteomalazie des Erwachsenen wird klinisch seltener diagnostiziert als die Rachitis, denn oft steht die Grunderkrankung, z. B. ein Malabsorptionssyndrom, ganz im Vordergrund, so daß die oft weniger augenfälligen Skelettveränderungen übersehen werden. Hauptsymptome sind diffuse oder oft auch im Bereich der Hüfte lokalisierte Knochenschmerzen. Die Muskelschwäche kann beim Erwachsenen ebenfalls sehr ausgeprägt sein und führt zum charakteristischen Watschelgang, der von der schmerzbedingten Bewegungshemmung abgegrenzt werden muß. Inadäquate Traumen führen zu Frakturen. Durch Wirbelkörperbrüche kann die Körpergröße abnehmen.

Die eindrucklichsten Röntgenveränderungen finden sich bei der Rachitis an der Epiphyse: Die Epiphysenfuge ist verdickt und unter der mechanischen Belastung becherartig deformiert. Besonders deutlich ist dies an der distalen Femurepiphyse. Die diaphysäre Begrenzung ist aufgrund des verminderten Kalkgehaltes der Kalzifizierungszone unscharf gezeichnet. Die Kortikalis der Diaphysen ist dünn, die trabekuläre Zeichnung der Metaphysen verwaschen. Die Schäfte der langen Röhrenknochen können verbogen sein (43, 99, 102).

Bei der Osteomalazie ist die röntgenologische Dichte des Knochens vermindert, die Trabekelzeichnung unscharf („Renoir-Effekt“), die Kortikalis dünn. Es kann unmöglich sein, diese Veränderungen von der Osteoporose abzugrenzen. Spezifisch für die Osteomalazie sind bandförmige, senkrecht zur Knochenoberfläche verlaufende Aufhellungszonen von einigen mm bis mehreren cm Länge [Loosersche Umbauzone (159)] (Abb. 11). Sie sind meist symmetrisch angeordnet und bevorzugt an der Innenseite der Femora in der Nähe des Schenkelhalses, im Becken und am Außenrand der Skapula zu finden. Bis zu 10 bis 15 dieser symmetrischen Pseudofrakturen können bei einem Patienten mit Osteomalazie gefunden werden und werden als Milkman-Syndrom bezeichnet.

Angiographische Untersuchungen haben gezeigt, daß Loosersche Umbauzonen meist an den Stellen



Abb. 11 Loosersche Umbauzonen bei Osteomalazie: querverlaufende bandförmige Aufhellungszonen typischerweise an den Innenseiten der proximalen Femora und Schambeinästen.

entstehen, an denen größere Arterien die Kortikalis des Knochens durchbrechen (159).

Die Aufweitung und Zeichnungsunschärfe des Sakroiliakgelenkes kann die Abgrenzung gegenüber der Spondylitis ankylopoetica (Morbus Bechterew) erfordern.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Ätiologie

Ursache des primären Hyperparathyreoidismus ist in etwa 80% ein Epithelkörperchenadenom (oder mehrere Adenome), in etwa 2% ein Epithelkörperchenkarzinom und in etwa 15-20% eine Hyperplasie aller Epithelkörperchen.

Der primäre Hyperparathyreoidismus kann familiär, alleine oder als Teil einer endokrinen Polyadenomatose (Wermer-Syndrom) auftreten. Die Vererbung erfolgt mit hoher Penetranz autosomal-dominant (66, 141).

Unter Pseudohyperparathyreoidismus oder ektopischem Hyperparathyreoidismus versteht man ein Syndrom, bei dem Parathormon außerhalb der Epithelkörperchen gebildet wird. Meist liegt ein Bronchialkarzinom oder Nierenkarzinom zugrunde, biologisch aktives Parathormon (PTH) kann in diesen Tumoren nachgewiesen werden (14, 148).

Beim Kind ist der primäre Hyperparathyreoidismus überaus selten: Bisher sind nur etwa 40 Fälle in der Weltliteratur beschrieben (51, 112).



Abb. 12 Schwerste Demineralisierung und Kyphosierung der Wirbelsäule bei primärem Hyperparathyreoidismus.



Abb. 13 Handskelett bei primärem Hyperparathyreoidismus: subperiostale Knochenresorption mit Ausdünnung der Kortikalis, feinsträhnige Struktur der Spongiosa, Zystenbildung.

Skelettveränderungen

Pathophysiologie

Parathormon (PTH) erhöht physiologischerweise die Serumkalziumkonzentration durch 3 Mechanismen:

1. Parathormon steigert in der Niere die tubuläre Rückresorption von Kalzium, gleichzeitig fördert es die Phosphatexkretion.
2. Parathormon steigert die intestinale Kalziumaufnahme indirekt, indem es die Synthese von 1,25-Dihydroxycholekalziferol in der Niere stimuliert, welches wiederum in der Mukosazelle die Produktion von Kalzium-Carrierprotein anregt.
3. Parathormon mobilisiert Kalzium aus dem Knochen, wobei es im Falle einer pathologischen Parathormonhypersekretion letztlich zu einem Abbau aller Knochenbestandteile einschließlich der organischen Matrix kommt (118).

Die histologische Manifestation dieser letztgenannten Vorgänge besteht in einer Reduktion der Anzahl der Trabekeln, einer Zunahme multinukleärer Osteoklasten in den Howshipschen Lakunen und im Ersatz von Knochensubstanz durch fibröses Bindegewebe.

Radiologische Befunde

Eine heute sehr häufige Skelettmanifestation eines primären Hyperparathyreoidismus ist die diffuse Osteopenie, bevorzugt an der Wirbelsäule oft auch mit Wirbelkörperereinbrüchen (Abb. 12), die sich von einer Osteopenie anderer Genese klinisch und radiologisch nicht unterscheiden muß (40).

Die typischen Röntgenzeichen des primären Hyperparathyreoidismus sind Spongiosierung der Kortikalis, subperiostale Knochenresorption der Phalangen (Abb. 13), Akroosteolysen (Finger, Akromioklavikulargelenk), Knochenzysten sowie granuläre, mattglasartige Zeichnung des Schädelknochens (40). Eindrucksvolle Skelettveränderungen mit hochgradiger Knochenentkalkung und multiplen Frakturen sind beim seltenen primären Hyperparathyreoidismus des Kindes beschrieben (28, 29, 112, 173). Kli-

Vitamin-D-Mangel-Rachitis

- Alimentärer Vitamin-D-Mangel
- Malabsorption von Vitamin D und Kalzium (Dünndarmerkrankungen, Postgastrektomiesyndrom)
- Medikamenteninduzierte Osteomalazie (Antikonvulsiva, Cholestyramin)

Pseudomangelrachitis**Pseudohypoparathyreoidismus****Hypomagnesämie****Chronisches Nierenversagen**

- Frühphase mit Phosphatretention
- Spätphase mit verminderter renaler 1-Hydroxyaseaktivität und urämisch bedingter Malabsorption

Tab. 3 Erkrankungen, die mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus einhergehen.

nisch äußern sie sich in Knochenschmerzen, Frakturen bei inadäquaten Traumen, Gelenkdeformitäten und Verzögerungen des Längenwachstums. Röntgenologisch findet man beim Kind außer den oben beschriebenen Veränderungen eine Aufweitung und unregelmäßige Begrenzung der Epiphysenfugen, ähnlich wie bei der Rachitis (25, 173).

In einem Fall fand sich als Ursache einer beidseitigen Epiphysenlösung bei einem 11jährigen Jungen ein Epithelkörperadenom (29).

Sekundärer Hyperparathyreoidismus – renale Osteopathie

Pathogenese

Der sekundäre oder adaptive Hyperparathyreoidismus findet sich bei einer Reihe verschiedener Erkrankungen, die mit einer chronischen Neigung zur Hypokalzämie einhergehen und damit die Parathormoninkretion stimulieren [Tab. 3 (25)]. Eine manifeste Hypokalzämie muß dabei nicht unbedingt nachweisbar sein, da diese durch die kompensatorische PTH-Mehrsekretion zumindest partiell korrigiert sein kann.

Angesichts der Häufigkeit der chronischen Nierenerkrankung und der Tatsache, daß diese Patienten nun, im Gegensatz zu früher, weitaus länger leben, als es dem natürlichen Verlauf ihrer Grunderkrankung entspricht, kommt der renalen Osteopathie eine besondere Bedeutung zu. Die renale Osteopathie ist eine komplexe Osteopathie, die im wesent-

lichen durch das Zusammenwirken eines adaptiven Hyperparathyreoidismus und einer Mineralisationsstörung entsteht.

Der frühe renale Hyperparathyreoidismus entsteht nach den gegenwärtigen Vorstellungen als Folge der Phosphatretention (21, 134). Wenn durch die fortschreitende Nierenerkrankung immer mehr Nephronen zerstört werden, kommt es zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate. Die Serumphosphatkonzentration steigt solange an, bis im verminderten Primärharnvolumen die anfallende Phosphatmenge ausgeschieden wird. Dieser Phosphatanstieg ist von einem reziproken Abfall des Serumkalziums begleitet und stimuliert somit die PTH-Inkretion. Durch PTH wird nun die Phosphatexkretion gefördert und der Serumkalziumspiegel wieder angehoben, so daß die Kalzium-Phosphat-Homöostase wieder hergestellt ist, allerdings um den Preis der Knochendemineralisation.

Wenn das Nierenversagen fortschreitet, treten weitere Mechanismen hinzu: Die bei chronischer Niereninsuffizienz gestörte intestinale Kalziumaufnahme beruht zumindest teilweise auf der verminderten Synthese von 1,25-Dihydroxycholekalziferol in der destruierten Niere. Daneben scheint eine Vitamin-D-unabhängige Störung der Synthese von Kalzium-Carrierprotein in der Darmmukosa eine Rolle zu spielen (5).

Knochenhistologisch findet man pathologische Veränderungen bei praktisch allen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Meist findet man eine Fibroosteoklasie, d.h. das morphologische Korrelat des Hyperparathyreoidismus. In abnehmender Häufigkeit werden dann osteomalazische, osteosklerotische und osteopenische Veränderungen beschrieben. In der Regel liegen Mischbilder vor. *Delling* (42) unterteilt die histologischen Befunde in Typ I (sekundärer Hyperparathyreoidismus), Typ II (Mineralisationsstörung) und Typ III (Kombination von Mineralisationsstörung und von sekundärem Hyperparathyreoidismus) (42).

Histologische Untersuchungen der Epiphysenfuge bei niereninsuffizienten Kindern haben gezeigt, daß die Knorpelzone im Gegensatz zur Rachitis schmal und irregulär ist (89). Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Tierexperimenten, in denen eine gestörte Chondroitinsulfatsynthese bei nephrektomierten Ratten dokumentiert werden konnte. Die unterhalb dieser schmalen Knorpelzone gelegene Primärspungiosa besteht aus nicht mineralisiertem, geflechtartig aufgebautem (und nicht wie üblich longitudinal orientiertem) Knochengewebe (106, 139).



Abb. 14 Renale Osteopathie: Knochenzysten sowie extraossäre Kalkablagerungen (Verkalkung der Arterien).

Klinische und radiologische Befunde

Generalisierte oder von der Wirbelsäule über den Beckengürtel in die Knie ausstrahlende Knochenschmerzen, insbesondere beim Tragen oder beim Treppensteigen, werden von fast allen Nierenkranken nach 3- bis 5jähriger Dialysebehandlung angegeben (155). Frakturen bei Minimaltraumen sind bei fortgeschrittener Knochenerkrankung häufig. Die gelegentlich auftretenden periartikulären Verkalkungen führen zu einer Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenke (Abb. 14) (91).

Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz sind kleinwüchsig und haben oft multiple Deformitäten der Extremitäten, verursacht durch Verbiegung der langen Röhrenknochen. Ihre Skelettreifung und ihre sexuelle Entwicklung sind typischerweise verzögert (6, 155, 157).

Epiphysenlösungen sind bei niereninsuffizienten Adoleszenten offenbar häufig, wenngleich hierzu kein exaktes statistisches Material vorliegt (26, 47, 54, 59, 62, 106, 107, 111, 139, 163). Pathogenetisch wird neben den Mechanismen, die im Abschnitt Rachitis aufgeführt wurden, vor allem auch eine Synthesestörung der Knochenmatrix beim Urämiker diskutiert.

Über aseptische Knochennekrosen, insbesondere des Femurkopfes, aber auch des Humeruskopfes, bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen liegen mehrere Berichte vor (37, 49, 165). Angesichts der Vielzahl der pathogenetischen Faktoren, die bei einem transplantierten Patienten in Frage kommen (Abstoßungsreaktion mit zirkulierenden Antikörpern, Infektionen, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Immunsuppressiva, Glukokortikoide) kann über den Entstehungsmechanismus dieser aseptischen Knochennekrosen nur spekuliert werden (49). Der Verdacht, daß die Glukokortikoide zumindest einen gewichtigen Teilfaktor darstellen, liegt allerdings nahe.



Abb. 15 Renale Osteopathie: pathologische Humeruskopffraktur bei Knochenzysten.

Eine seltenere Skelettkomplikation bei nierentransplantierten Kindern ist die Osteochondrosis dissecans des Knies (49).

Die radiologischen Befunde bei der renalen Osteopathie sind überaus vielgestaltig. Maßgebende Faktoren sind die Dauer der Niereninsuffizienz, die medikamentöse Therapie, das Alter des Patienten sowie die Art der Therapie (Nierentransplantation oder Dialyse).

Geordnet nach Häufigkeit findet man, ähnlich wie bei primärem Hyperparathyreoidismus (138), subperiostale Knochenresorption an den Phalangen, erhöhte Strahlentransparenz des Skeletts, Akroosteolyse, partielle Auflösung der Lamina dura alveolaris. Seltener sind zystische Knochendestruktionen (Abb. 15).

Bei überwiegender Osteomalazie sind Loosersche Umbauzonen nachweisbar. Der Schädel kann an der

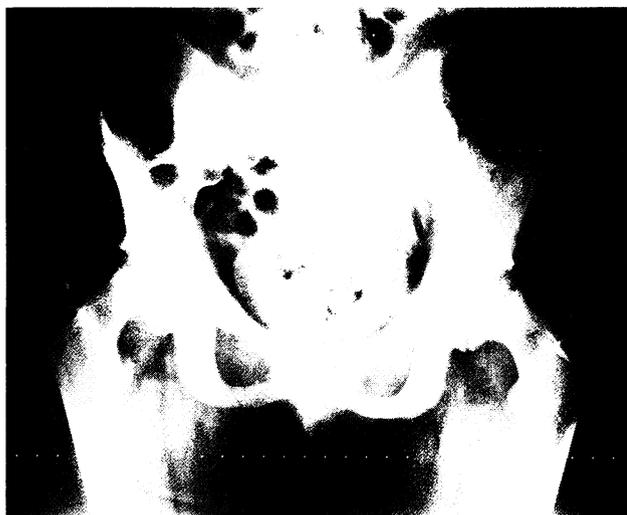


Abb. 16 „Pseudorachitische“ breite und irregulär begrenzte Epiphysenfugen bei renaler Osteopathie.

Tabula interna verdickt sein und damit dem Morbus Paget ähneln. Durch Atrophie der Spongiosa und Sklerosierung von Grund- und Deckplatte der Wirbelkörper kann es zum Bild des Sandwich-Wirbels kommen [Differentialdiagnose: Osteopetrosis und Morbus Paget (138)].

Am wachsenden Skelett stehen Wachstumsretardierung, Knochenverbiegung und Veränderungen an den offenen Epiphysenfugen im Vordergrund (6, 98). Die radiologisch breiten und unregelmäßig begrenzten Epiphysenfugen bei der renalen Osteopathie repräsentieren allerdings nicht wie bei der Rachitis eine breite Knorpelzone, sondern sie entsprechen einer unverkalkten und irregulär strukturierten Primärpongiosa. Diese Epiphysenveränderung sollte daher nicht als rachitisch angesprochen werden (Abb. 16) (106).

Pseudohypoparathyreoidismus

Pathophysiologie

Der Pseudohypoparathyreoidismus ist eine seltene, hereditäre Erkrankung, bei der die Symptome des Hypoparathyreoidismus mit Skelettanomalien und Entwicklungsstörungen kombiniert sind. Mit dem Begriff Pseudopseudohypoparathyreoidismus wird ein Syndrom bezeichnet, welches die gleichen Anomalien wie der Pseudohypoparathyreoidismus aufweist, bei dem jedoch keine Störungen des Kalziumstoffwechsels nachweisbar sind (7).

Ursache des Pseudohypoparathyreoidismus ist ein vermindertes Ansprechen der Zielorgane (Knochen

und Niere) auf Parathormon, welches von hyperplastischen Epithelkörperchen im Überschuß gebildet wird. Dem liegt auf molekularer Ebene eine gestörte Rezeptorfunktion und/oder eine gestörte intrazelluläre cAMP-Bildung zugrunde. Weiterhin wurde ein zwar radioimmunologisch nachweisbares, biologisch jedoch inaktives Parathormon beschrieben (20).

Bei einer relativ seltenen Variante des Pseudohypoparathyreoidismus ist nur die Reaktion der Niere auf Parathormon gestört, die des Knochens jedoch erhalten (10, 60, 68, 87). Dieses Krankheitsbild wird auch als Pseudohyperparathyreoidismus bezeichnet.

Neben der Dissoziation der Endorganresistenz scheint es auch verschiedene Ausprägungsgrade dieser Resistenz zu geben: Bei einigen Patienten mit Pseudohypoparathyreoidismus wurde ein wenn auch verminderter Anstieg der cAMP-Exkretion auf PTH-Injektion beschrieben (27, 68), bei einem anderen Patienten kam es nach Exstirpation der hyperplastischen Epithelkörperchen zu einem dramatischen Abfall des Serumkalziums (100).

An der genetischen Grundlage des Pseudohypoparathyreoidismus besteht kein Zweifel (27, 95). Die Erkrankung findet sich in der Regel in Familien, in denen mehrere Mitglieder an Pseudohypoparathyreoidismus oder der metabolisch normalen Variante Pseudopseudohypoparathyreoidismus erkrankt sind. Das Geschlechtsverhältnis weiblich zu männlich beträgt 2:1, die Erkrankung wird vermutlich X-chromosomal-dominant vererbt.

Klinisches Bild

Symptome aufgrund der durch den extrazellulären Kalziummangel bedingten Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit treten meist um das 8. Lebensjahr herum auf (23). Es kommt zu tetanischen Äquivalenten, von der latenten Tetanie lediglich mit positivem Chvostekschen oder Trousseau'schen Zeichen bis zum schweren tetanischen Anfall mit Karpopedal- und Laryngospasmus, zu zerebralen Krampfanfällen oder auch zu psychischen Störungen der verschiedensten Art (88).

Weichteilverkalkung als Folge der Hyperphosphatämie ist häufig. Beim Pseudopseudohypoparathyreoidismus, nicht jedoch beim Pseudohypoparathyreoidismus kann es zur ektopischen Bildung von echtem Knochengewebe kommen. Basalganglienverkalkungen werden in 50% der Fälle beschrieben.

Intelligenzdefekte sind häufig und dürften eher genetisch als durch die Hypokalzämie bedingt sein.

Weiterhin finden sich diskrete Störungen des Geschmack- und Geruchsinnes.

Die Nägel sind brüchig, eine Candidose, wie sie typischerweise bei einem echten Hypoparathyreoidismus vorkommt, findet sich jedoch nicht.

Skelettmanifestationen

Die Skelettveränderungen und Entwicklungsanomalien des Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudopseudohypoparathyreoidismus bestehen in Minderwuchs, unersetzter Statur, Rundgesicht, kurzem Hals sowie multiplen Anomalien einzelner Knochen (7). Diese umfassen die Verkürzung der Metatarsalia und Metakarpalia, gelegentlich auch der Phalangen. Ursache ist wahrscheinlich ein verfrühter Epiphysenfugenschluß. Typischerweise sind die Metakarpalia oder Metatarsalia 4 oder 5 betroffen, gelegentlich unilateral. Häufig findet man Exostosen. Bei manchen Patienten besteht ein Radius curvus, z.T. mit extremer Verbiegung und Verlagerung der Epiphyse (7). Röntgenologisch ist die Knochendichte normal oder erhöht. Die Calvaria kann verdickt sein.

Die Skelettveränderungen sind für den Pseudohypoparathyreoidismus nicht pathognomonisch. Ähnliche Anomalien finden sich beim Turner-Syndrom, beim Gardner-Syndrom oder beim Basalzell-Nävus-Syndrom (4).

Glukokortikoidexzeß

Pathogenese steroidinduzierter aseptischer Knochennekrosen

Im Zusammenhang mit einer systemischen oder auch lokalen (intraartikulären) Glukokortikoidtherapie wurde oft über aseptische Knochennekrosen berichtet (1, 72, 73, 120, 151). Bereits 1957, nur wenige Jahre nach dem Bekanntwerden der durchschlagenden Therapieerfolge, die mit Glukokortikoiden bei Gelenkerkrankungen verschiedenster Art zu erreichen waren, beschrieb *Pietrobandi* die kortikoidinduzierte Degeneration eines Hüftgelenks (122).

Über die Häufigkeit und die Pathogenese kortikoidinduzierter aseptischer Knochennekrosen liegen zahlreiche kontroverse Untersuchungen vor. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die meisten Autoren lediglich die Häufigkeit aseptischer Knochennekrosen bei der Kortikoidbehandlung von Gelenkerkrankungen, nicht jedoch das reale Behandlungsrisiko im Vergleich zu einer unbehandelten Patientengruppe beschreiben. Treten Knochennekrosen unter der Kortikoidbehandlung einer Systemerkrankung (z. B.

Lupus erythematoses, progressive Sklerodermie) auf, bleibt stets die Frage offen, ob nicht die Grunderkrankung (Gefäßverschlüsse bei Vaskulitis) alleine oder zumindest teilweise verantwortlich ist (46, 65).

Die rasch progressive Zerstörung eines Hüftgelenks ist auch bei jenen Patienten mit Koxarthrose, primär chronischer Polyarthrit oder Lupus erythematoses bekannt, die niemals Glukokortikoide erhalten haben (149). Dennoch ist es höchst wahrscheinlich, daß Glukokortikoide alleine, in Abwesenheit einer Erkrankung, die die Gefäße oder das Knochengewebe mitbetrifft, aseptische Knochennekrosen auslösen können (71, 151).

Für die Pathogenese glukokortikoidinduzierter aseptischer Knochennekrosen wurden zahlreiche Mechanismen, die z.T. durch Tierexperimente untermauert sind, vorgeschlagen: *Jones* vermutete, daß Fettembolien im Gefolge einer unter hochdosierter Glukokortikoidtherapie auftretenden Hyperlipidämie eine Rolle spielen (80). In Tierversuchen konnten tatsächlich Fettemboli angiographisch und histologisch nachgewiesen werden (81). Neuere Arbeiten unterstützen diese Theorie. So konnten Knochennekrosen bei Tieren, die unter einer Kortikoidtherapie hyperlipämisch geworden waren, nachgewiesen werden (34, 35, 117). *Fischer* konnte bei Patienten mit glukokortikoidinduzierter aseptischer Knochennekrosen in fast allen Fällen Fettstoffwechselstörungen finden und darüber hinaus Fettemboli in den subchondralen Arteriolen des nekrotischen Femurkopfes bei 50% der Patienten histologisch dokumentieren (57).

Auch die Kombination von kortikoidinduzierter Osteoporose und daraus resultierenden Mikrofrakturen sowie verminderter Schmerzempfindung unter Kortikoidtherapie wird für die Entstehung der Steroidarthropathie verantwortlich gemacht (162).

Kortikoidinduzierte Gerinnungsstörungen, sowohl Thrombosierungen als auch Einblutungen, werden in der Pathogenese der als steroidinduzierten aseptischen Knochennekrosen ebenfalls diskutiert (15, 32).

Die Theorie, daß Glukokortikoide eine Vaskulitis induzieren können, die ihrerseits zur Ischämie der betreffenden Knochenabschnitte führt, darf als überholt gelten (56, 84, 144).

Klinische und radiologische Befunde

Kortikoidinduzierte aseptische Knochennekrosen betreffen meist den Femurkopf, was durch die überaus kritische Gefäßversorgung bedingt sein dürfte. Andere, wesentlich seltenere Prädispositionsstellen

sind der Humeruskopf und der Talus (36). Junge Menschen scheinen relativ häufig betroffen zu sein (1, 73).

Die Symptome (bewegungsabhängige Hüftschmerzen, Bewegungseinschränkung der Innenrotation, Abduktion und Flexion, unter Umständen Beinverkürzung) entwickeln sich in der Regel schleichend (16, 34).

Röntgenologisch werden die ersten Veränderungen nach Angaben von *Cruess* (34, 35) 4½ bis 15 Monate nach Beginn der Glukokortikoidtherapie sichtbar. Die ersten Veränderungen sind lokalisierte Osteolysebezirke von 1 oder 2 mm Durchmesser, die bevorzugt im unmittelbar subchondralen Knochen lokalisiert sind. Diese Läsionen nehmen dann an Größe zu und finden Anschluß aneinander. Schließlich kollabiert der umgebende Knochen, wobei der Gelenkknorpel zunächst intakt bleibt, von dem darunterliegenden gesunden Knochen jedoch getrennt ist. Zuletzt kommt es zur Zerstörung des Gelenkknorpels. Die Symptome treten erst zum Zeitpunkt des Knocheneinbruchs auf, so daß die röntgenologischen Zeichen der klinischen Manifestation um Monate voraus sein können.

Diabetes mellitus

Juveniler Diabetes mellitus und Epiphysendysplasie

Wolcott und *Rallison* beschrieben ein Syndrom mit frühkindlichem Diabetes mellitus, multiplen Epiphysendysplasien und ektodermalen Dysplasien (172). Es handelt sich um 3 Kinder stoffwechselgesunder Eltern, die selbst keine Skelettanomalien aufwiesen. Der Diabetes manifestierte sich bereits im Alter von 8 Wochen, was ausnehmend früh ist (76). Die Epiphysen waren schmal, unregelmäßig begrenzt und nur spärlich kalzifiziert, die Metaphysen der distalen Femora und der proximalen Radii becherartig deformiert. Eines der Kinder wies zusätzlich eine diffuse Osteoporose auf, deren Genese nicht geklärt werden konnte. Eine Beckenkamm-biopsie zeigte eine verminderte Höhe des Säulenknorpels, die Kalzifizierungszone war praktisch nicht ausgebildet. Die an die hypoplastische Epiphyse angrenzenden Knochenbälkchen waren irregulär strukturiert.

Ein ähnliches Syndrom wurde von *Goumy* (64) beschrieben, der das Zusammentreffen von juvenilem Diabetes mellitus und multiplen Epiphysendysplasien als eigenständiges klinisches Krankheitsbild betrachtete und einen autosomal-rezessiven Erbgang vermutete. *Norman* (113) beobachtete das gemeinsa-

me Vorkommen von Zwergwuchs, Diabetes mellitus, Aminoazidurie, multiplen Epiphysendysplasien und geistiger Retardierung.

Mauriac-Syndrom

Das gemeinsame Vorkommen von juvenilem Diabetes mellitus, Hepatomegalie und Minderwuchs wurde von *Mauriac* im Jahre 1930 beobachtet (103). Inzwischen sind weit mehr als 100 Fälle beschrieben (166, 171).

Folgende Hauptsymptome werden für das Mauriac-Syndrom als obligat angesehen (166):

1. Infantiler oder juveniler Diabetes mellitus, meist schlecht einstellbar, mit Neigung zur chronischen Azetonurie.
2. Erhebliche Hepatomegalie, die sich je nach Stoffwechsellage ändern kann („Ziehharmonikaleber“).
3. Beträchtlicher Minderwuchs, oft erst Jahre nach Krankheitsbeginn auffallend, deutliche Stammfettsucht mit Puppengesicht oder Vollmondgesicht.

Daneben bestehen eine Ossifikationsverzögerung, eine Osteoporose, ein Hypogenitalismus sowie fakultativ neurologische Ausfälle.

Die Pathogenese des Mauriac-Syndroms ist ungeklärt (166). Diskutiert werden eine pluriglanduläre Insuffizienz (171), Enzymdefekte im Sinne einer Glykogenspeicherkrankheit (168), eine Hypersensitivität der Adenylatzyklase gegenüber Insulin (171) sowie eine Störung der Glukagonproduktion (166). Einige der oft widersprüchlichen Befunde deuten auf eine polyätiologische Entstehung des Krankheitsbildes hin (166).

Literatur

1. *Abeles, M., J. D. Urman, N. F. Rothfield*: Aseptic necrosis of bone systemic lupus erythematosus: Relationship to corticosteroid therapy. *Archs intern. Med.* 138 (1978), 750
2. *Al-Aswad, B. I., J. M. Weinger, A. B. Schneider*: Slipped capital femoral epiphysis in a 35 year old man: A case report. *Clin. Orthop.* 134 (1978), 131
3. *Andersen, H. J.*: Non-goitrous hypothyroidism. In: *Endocrine and genetic diseases of childhood. Gardner, L. I. (ed.)*. Saunders, Philadelphia-London 1976
4. *Aurbach, G. G., R. Marcus, R. N. Winickoff*: Urinary excretion of 3'5' AMP in syndroms considered refractory to parathyroid hormone. *Metabolism* 19 (1970), 799
5. *Avioli, L. V.*: Intestinal absorption of calcium. *Archs intern. Med.* 129 (1972), 345
6. *Avioli, L. V.*: Childhood renal osteodystrophy. *Kidney int.* 14 (1978), 355

7. *Bartter, F. C.*: Pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. In: The metabolic basis of inherited disease, p.1024. *Stanbury, J. B., F. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson* (eds.). McGraw Hill, New York 1966
8. *Baumann, G., J. P. Cain, J. F. Dingman*: Gigantism with hypopituitarism: A re-evaluation. *Am. J. Med.* 53 (1972), 805
9. *Beals, R. K.*: Orthopedic aspects of the XO (Turner's) syndrome. *Clin. Orthop.* 97 (1973), 19
10. *Bell, N. H., E. S. Gerard, F. C. Bartter*: Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrose cystica and impaired absorption of calcin. *J. clin. Endocr. Metab.* 23 (1963), 759
11. *Bernaie, J., S. Refetoff*: The action of thyroid hormone. *Clin. Endocrinol.* 6 (1977), 227
12. *Bierich, J. R., D. Schönberg*: Wachstumsstörungen. In: Klinische Osteologie, S.921. *Kuhlencordt, F., H. Bartelheimer* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980
13. *Binswanger, U., M. Wernly*: Der primäre Hyperparathyreoidismus. In: Klinik der inneren Sekretion, S.865. *Labhart, A.* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
14. *Blackman, M. R., et al.*: Ectopic hormones. *Adv. internal Med.* 23 (1978), 85
15. *Boeticher, W., M. Bonfiglio, H. Hamilton*: Non-traumatic necrosis of the femoral head. *J. Bone Jt. Surg.* 50A (1970), 312
16. *Bohsenbaum, M., G. Mendelson*: Aseptic necrosis of the femoral head associated with steroid therapy. *J. Am. med. Ass.* 184 (1963), 262
17. *Bordier, P., A. Ryckwaert, P. Marie, L. Miravet, A. Nerman, H. Rasmussen*: Vit. D metabolites and bone mineralization in man. In: Vitamin D, biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism, p.897. *Norman, A. W., K. Schäfer, J. W. Coburn, H. F. Deluca, D. Fraser, H. G. Grigoleit, D. von Herrath* (eds.). De Gruyter, Berlin 1977
18. *Bordier, P. J., S. Tun Chot*: Quantitative histology of metabolic bone disease. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1 (1972), 197
19. *Borg, S. A., P. M. Fitzer, L. W. Young*: Röntgenologic aspects of adult retinism: two case reports and review of the literature. *J. Röntgenol. Radium Ther. nucl. Med.* 123 (1975), 820
20. *Breslau, N. A., C. Y. Pak*: Hypoparathyroidism. *Metabolism* 28 (1979), 1261
21. *Bricher, N. S.*: On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the „trade-off“ hypothesis. *New Engl. J. Med.* 286 (1972), 1093
22. *Brighton, C.*: Clinical problems in epiphyseal growth and development: Instructional course lectures. AAOS, Vol.23, p.105. C. V. Mosby, St. Louis 1974
23. *Bronsky, D., D. D. Kushner, A. Dubin et al.*: Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: Case report and review of the literature. *Medicine, Baltimore* 37 (1958), 317
24. *Byers, P. D.*: The diagnostic value of bone biopsies. In: Metabolic bone disease. p.184. *Avioli, L. V., S. M. Krane* (eds.). Academic Press, London 1977
25. *Caffey, J.*: Pediatric X-ray diagnosis. Year Book Medical Publisher, Chicago 1967
26. *Cattell, H. S., S. Levin, S. Kopites, E. D. Lyne*: Reconstructive surgery in children with azotemic osteodystrophy. *J. Bone Jt Surg.* 53A (1971), 216
27. *Chase, L. R., G. L. Nelson, G. G. Aurbach*: Pseudohypoparathyroidism: Defective excretion of 3', 5' AMP in response to parathyroid hormone. *J. clin. Invest.* 48 (1969), 1832
28. *Chaves-Caraballo, E., A. B. Hayler*: Parathyroid adenoma in children: Report of three cases with unusual articular manifestations in one case. *Am. J. Dis. Child.* 112 (1966), 553
29. *Chiroff, R. T., K. A. Sears, W. H. Slaughter*: Slipped capital femoral epiphysis and parathyroid adenoma. *J. Bone Jt Surg.* 56A (1974), 1063
30. *Chochinov, R. H., W. H. Daughaday*: Current concepts of somatomedines and other biologically related growth factors. *Diabetes* 25 (1976), 994
31. *Christy, N. P., M. P. Warren*: Disease syndroms of the hypothalamus and anterior pituitary. In: *Endocrinology*, vol. 1, p.273. *DeGroot, L. J.* (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
32. *Cosgriff, S. W.*: Thromboembolic complications associated with ACTH and cortisone therapy. *J. Am. med. Ass.* 147 (1951), 924
33. *Crawford, A. H., G. G. MavEwen, D. Fonte*: Slipped capital femoral epiphysis co-existent with hypothyroidism. *Clin. Orthop.* 122 (1977), 135
34. *Cruess, R. L.*: Cortisone-induced avascular necrosis of the femoral head. *J. Bone Jt Surg.* 59B (1977), 309
35. *Cruess, R. L.*: Experience with steroid-induced avascular necrosis of the shoulder and etiologie considerations regarding osteonecrosis of the hip. *Clin. Orthop. relat. Res.* 130 (1978), 86
36. *Cruess, R. L.*: Steroid-induced osteonecrosis. *J. Roy. Coll. Surg. (Edinb.)* 26 (1981), 69
37. *Crutchlow, W. P., D. S. David, J. Whitsell*: Multiple skeletal complications in a case of chronic renal failure treated by kidney homotransplantation. *Am. J. Med.* 50 (1971), 390
38. *Dasc'Alu, R., L. Gozariu, N. Andronescu*: Modifications du squelette au cours des dysgenesies gonadales (skeletal changes in gonadal dysgenesis). *Revue roum. Méd. int.* 12 (1974), 355
39. *Daughaday, W. H.*: The adenohipophysis. In: Textbook of endocrinology. *Williams, W. H.* (ed.). Saunders, Philadelphia - London 1981
40. *Dauphine, R. T., B. C. Rigga, D. A. Scholz*: Back pain and vertebral crush fractures: An unemphasized mode of presentation for primary hyperparathyroidism. *Ann. intern. Med.* 59 (1975), 104
41. *Davidoff, L. M.*: Studies in acromegaly: The anamnesis and symptomatology in one hundred cases. *Endocrinology* 10 (1926), 461
42. *Delling, G.*: Bone cells as well as bone remodeling surfaces in renal bone disorders and the changes after therapie: A quantitative analysis. In: Vitamin D. Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism. *Norman, A. W.* (ed.). De Gruyter, Berlin-New York 1977
43. *Dent, C. E., T. C. B. Stamp*: Vitamin D, rickets and osteomalacia. In: Metabolic bone disease, p.237. *Avioli, L. V., S. M. Krane* (eds.). Academic Press, New York 1977
44. *Dietrich, D. E.*: The appearance of the iliac crest epiphysis: An indicator of gonadal dysfunction. *Minn. Med.* 52 (1969), 1859
45. *Dittrich, J. K.*: Die Bedeutung der Schilddrüsenfunktion für die Skelettreifung des Feten. *Radiologe* 11 (1971), 277
46. *Dubois, L. E., L. Cozen*: Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematoses. *J. Am. med. Ass.* 174 (1960), 966
47. *Eisenberg, K. S., D. E. Potter, E. G. Bovill jr.*: Osteo-onycho-dystrophy with nephropathy and renal osteodystrophy: A case report. *J. Bone Jt Surg.* 54A (1972), 1301
48. *Epps, G. H. jr., E. D. Martin*: Slipped capital femoral epiphysis in a sexually mature myxedematous female. *J. Am. med. Ass.* 138 (1963), 287
49. *Evarts, C. M., G. S. Phalen*: Osseous avascular necrosis associated with renal transplantation. *Clin. Orthop.* 78 (1971), 330
50. *Faiman, C., D. I. Hoffmann, R. Y. Ryan et al.*: The fertile eunuch syndrome. *Proc. May. Clin.* 43 (1968), 661
51. *Fanconi, A., D. Müth*: Primärer Hyperparathyreoidismus bei einem 12jährigen Knaben. *Helv. paediat. Acta.* 22 (1967), 160
52. *Farrow, R.*: Displacement of the upper femoral epiphysis in a man of twenty-six-years suffering from Simond's disease following a head injury. *J. Bone Jt Surg.* 35B (1953), 432

53. Fidler, M. W., C. G. Brook: Slipped upper femoral epiphysis following treatment with human growth hormone. *Br. J. Radiol.* 47 (1974), 1719
54. Fischbach, M., M. Clavert, P. Buck, J. Geisert: Epiphysiolyse chez un jeune enfant hémodialysé. *Nouv. Presse méd.* 10 (1981), 3319
55. Fisher, D. A., G. N. Burrow, J. H. Dussault, D. R. Hollingsworth, P. R. Larsen, E. B. Man, P. G. Walfish: Recommendations for screening programs for congenital hypothyroidism. *J. Pediat.* 89 (1976), 692
56. Fisher, D. E., W. H. Bichel: Corticosteroid-induced avascular necrosis - a clinical study of 77 patients. *J. Bone Jt Surg.* 53A (1971), 859
57. Fisher, D. E., W. H. Bichel, K. E. Holley: Histologic demonstration of fat embolie in aseptic necrosis associated with hypercortisonism. *Mayo Clin. Proc.* 44 (1969), 252
58. Fisher, M., M. Frogel, M. A. Raifman, M. Nussbaum: Hypothyroidism and slipped capital femoral epiphysis. *J. Pediat.* 96 (1980), 517
59. Flomann, Y., Z. Yosipovitch, A. Licht, R. J. Viskoper: Bilateral slipped upper femoral epiphysis: A rare manifestation of renal osteodystrophy. *J. med. Sci.* 11 (1975), 15
60. Frame, B., C. A. Hanson, H. M. Frost, M. Block, A. R. Arnstein: Renal resistance to parathyroid hormone with osteitis fibrosa: Pseudohypoparathyroidism. *Am. J. Med.* 52 (1972), 311
61. Fraser, D., C. R. Scriver: Disorders associated with hereditary or acquired abnormality in vitamin D function: Hereditary disorders associated with vitamin D resistance or defective phosphate metabolism. In: *Endocrinology*. DeGroot, L. F. (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
62. Goldman, A. B., J. M. Lane, E. Salvat: Slipped capital femoral epiphysis complicating renal osteodystrophy: A report of three cases. *Radiology* 126 (1978), 333
63. Goldring, S. R., S. M. Krane: Disorders of calcification: Osteomalacia and rickets. In: *Endocrinology*. DeGroot, L. J. (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
64. Goumy, P., P. Maroteaux, V. Stanesco, R. Stanesco, A. Labbe, G. Menut: A syndrome of congenital diabetes with disordered epiphyseal growth with autosomal recessive inheritance. *Archs fr. Pediat.* 37 (1980), 323
65. Gregg, P. J., M. K. Barsoum, D. Soppilt et al.: Avascular necrosis of bone in children receiving high-dose steroid treatment. *Br. med. J.* 281 (1980), 116
66. Habener, J. F., J. T. Roth jr.: Clinical features of primary hyperparathyroidism. In: *Endocrinology*, vol. 2. DeGroot, L. J. (ed.). Grune & Stratton, New York 1977
67. Haigler, E. D., J. M. Hershmann, C. K. Meador: Pituitary gigantism: A case report and review. *Archs intern. Med.* 132 (1973), 588
68. Hall, F. M., M. Segall-Blank, H. K. Genant, F. O. Kolb, L. E. Hawes: Pseudohypoparathyroidism presenting as renal osteodystrophy. *Skeletal Radiol.* 6 (1981), 43
69. Harris, W. R.: The endocrine basis for slipping of the upper femoral epiphysis: An experimental study. *J. Bone Jt Surg.* 32B (1950), 5
70. Harris, W. R.: The endocrine basis for slipping of the upper femoral epiphysis. *J. Bone Jt Surg.* 39B (1950), 5
71. Heimann, W. G., R. H. Freiburger: Avascular necrosis of the femoral head after high dosage corticosteroid treatment. *New Engl. J. Med.* 263 (1960), 672
72. Herdorn, J. H., O. E. Aufranc: Avascular necrosis of the femoral head in the adult: A review of its incidence in a variety of conditions. *Clin. Orthop.* 86 (1972), 43
73. Hervé, J., F. de Gonyon, M. Bonnet-Gajdos, G. Lasfargues: Osteonecrose ischémique des têtes fémorales et des têtes humérales par corticothérapie chez l'enfant. *Archs fr. Pediat.* 35 (1978), 420
74. Hirano, T., S. Stamelos, V. Harris, N. Dumbovic: Association of primary hypothyroidism and slipped capital femoral epiphysis. *J. Pediat.* 93 (1978), 262
75. Hussels, I. E.: Panhypopituitarism. *Birth Defects* 7 (1971), 256
76. Imerlund, O.: The prognosis in diabetics with onset before age two. *Acta Paediat.* 49 (1960), 243
77. Jayakumar, S.: Slipped capital femoral epiphysis with hypothyroidism treated by nonoperative method. *Clin. Orthop.* 151 (1980), 179
78. Job, J. C.: The pituitary. In: *Pediatric endocrinology*. Job, J. C., M. Pierson (eds.). Wiley & Sons, New York 1981
79. Job, J. C., P. Canlorbe: The sex glands. In: *Pediatric endocrinology*. Job, J. C., M. Pierson (eds.). Wiley & Sons, New York 1981
80. Jones, J. P. jr., E. P. Engelmann, H. S. Steinbach, W. R. Murray, O. N. Rambo: Fat embolization as a possible mechanism producing avascular necrosis. *Arth. and Rheum.* 8 (1968), 449
81. Jones, J. P. jr., G. Sakovik: Fat embolism of bone - a roentgenographic and histological investigation with use of intra-articular lipiodol in rabbits. *J. Bone Jt Surg.* 48 A (1966), 149
82. Kellgren, J. H., J. Ball, G. K. Tutton: The articular and other limb changes in acromegaly. *Q. J. Med.* 21 (1952), 405
83. Kelsey, J. L.: Epidemiology of slipped capital femoral epiphysis: A review of the literature. *Pediatrics* 51 (1973), 1041
84. Kemper, J. W., A. H. Gaginostoss, C. H. Slocumb: The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. *Ann. intern. Med.* 46 (1957), 831
85. Klein, A. H., A. V. Augustin, T. P. Foley jr.: Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. *Lancet* 2 (1974), 72
86. Klett, M., D. Schönberg: Hypothyreosescreening bei Neu- und Frühgeborenen. *Therapiewoche* 29 (1979), 8613
87. Kolb, F. O., H. L. Steinbach: Pseudohypoparathyroidism with secondary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa. *J. clin. Endocr. Metab.* 22 (1962), 59
88. Kooh, S. V., D. Fraser, H. F. DeLuca, et al.: Treatment of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism with metabolites of vitamin D to 1 α ,25 dihydroxyvitamin D. *New Engl. J. Med.* 293 (1975), 840
89. Krempien, B., O. Mehls, E. Ritz, H. Schüler, K. Schärer: Osteopathy in children with chronic renal insufficiency. *Ann. Meet. Europ. Soc. Pediat. Res.*, Heidelberg 1972
90. Kruse, H. P., F. Kuhlencordt: Osteomalazie. In: *Klinische Osteologie B. Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 6, 5. Aufl. Kuhlencordt, F., H. Bartelheimer (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980
91. Kuhlencordt, F., H. J. Augustin, H. P. Kruse: Extraossäre Verkalkungen und ihre therapeutische Rückbildung bei einem chronischen Hämodialysefall. *Dt. med. Wschr.* 92 (1970), 2122
92. Kurtz, D. T., A. E. Sippel, P. Feigelson: Effect of thyroid hormones on the level of the hepatic mRNA for α_2 globulin. *Biochemistry* 15 (1967), 1031
93. Labhart, A.: Die Adenohypophyse. In: *Klinik der inneren Sekretion*, S. 107. Labhart, A. (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
94. Lambert, P., P. Heissler, D. Boutelier, J. Marteau, Y. Le Goc, H. Barroin: Epiphysiolyse of the femur head in adults. Apropos of a case in a 24 year old adult with Kallmann-de Morsier's olfacto-genital syndrome. *Revue Rhum. Mal. ostéo-artic.* 48 (1981), 451
95. Lee, J. B., A. H. Tashjian, J. M. Streeto et al.: Familial pseudohypoparathyroidism. *New Engl. J. Med.* 279 (1968), 1179

96. *Legal, H., R. Luther*: Beitrag zur Epiphysiolysis capitis femoris im Erwachsenenalter. *Z. Orthop.* 112 (1974), 1309
97. *Lowry, R. B., B. J. Wood*: Multiple epiphyseal dysplasia and Turner syndrome variant (45,X0/46,X Ring) associated with advanced maternal age. *Birth defects* 13 (1977), 211
98. *Luciani, J.-C., J. L. Ferran, M.-L. Dumas, P. Meunier, R. Dumas*: Osteodystrophie chez l'enfant hémodialysé. *Nouv. Presse méd.* 6 (1977), 3615
99. *Mankin, H. J.*: Rickets, osteomalacia and renal osteodystrophy. *J. Bone Jt Surg.* 56A, 101 (1974), 352
100. *Mann, J. B., S. Alterman, A. G. Hills*: Albright's hereditary osteodystrophy comprising pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: With a report of two cases representing the complete syndrome occurring in successive generations. *Ann. intern. Med.* 56 (1962), 315
101. *Marschner, J., F. Spelsberg, W. G. Wood, P. C. Scriba*: Diagnostik und Therapie des Hyperparathyreoidismus (Teil 1). *Der Arzt im Krankenhaus* 10 (1981), 619
102. *Martin, W.*: Epiphysiolysis in rickets. *Va. Med.* 107 (1980), 566
103. *Mason, A. S.*: Human growth hormone. Heinemann, London 1972
104. *Mauriac, P.*: Gros rentie, hepatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz. Sci. med. Bordeaux* 51 (1930), 402
105. *Megerand, A., H. Mathieu, P. Royer*: Anomalies squelettiques et troubles du métabolisme du calcium dans l'insuffisances thyroïdiennes de l'enfant. In: 18^e Congrès de l' Association des Pédiatres de Langue Française, p. 205. Bâle 1961
106. *Mehls, O., E. Ritz, B. Krempien, G. Gilli, K. Link, E. Willich, K. Schärer*: Slipped epiphysis in renal osteodystrophy. *Archs Dis. Childh.* 50 (1975), 545
107. *Mehls, O., E. Ritz, W. Kreusser, B. Krempien*: Renal osteodystrophie in uraemic children. *Clin. Endocrinol. Metab.* 9 (1980), 151
108. *Moorefield, W. G., J. R. Urbaniak, W. S. Ogden, J. L. Frank*: Acquired hypothyroidism and slipped capital femoral epiphysis: Report of three cases. *J. Bone Jt Surg.* 58A (1976), 705
109. *Morscher, E.*: Strength and morphology of growth cartilage under hormonal influence of puberty. *Reconstr. Surg. Traumat.* 10 (1968), 3
110. *Mynott, M. J.*: Some problems of the adolescent body. *Practitioner* 225 (1981), 356
111. *Nixon, J. R., J. F. Dozglas*: Bilateral slipping of the upper femoral epiphysis in end-stage renal failure: A report of two cases. *J. Bone Jt Surg.* 62B (1980), 18
112. *Nolan, R. B., A. B. Hayles, L. B. Woolner*: Adenoma of the parathyroid gland in children: Report of a case and brief review of the literature. *Am. J. Dis. Child.* 99 (1960), 622
113. *Norman, A. P.*: Chondrodysplasia epiphysealis multiplex with diabetes mellitus and mental retardation. *Proc. Roy. Soc. Med.* 54 (1961), 333
114. *Ogden, J. A., W. O. Southwick*: Endocrine dysfunction and slipped capital femoral epiphysis. *Yale J. Biol. Med.* 50 (1977), 1
115. *Oka, M., T. Yamamuro, H. Hama, T. Takeda*: Die mechanische Festigkeit des Wachstumsknorpels unter dem Einfluß von Geschlechtshormonen. *Z. Orthop.* 116 (1978), 578
116. *Oppenheimer, J. H.*: Initiation of thyroid hormone action. *New Engl. J. Med.* 292 (1975), 1063
117. *Paolaggi, J. B., J. M. Le Parc, M. Durigon et al.*: Osteonecroses cortisoniques: Aquisition tirées de l' observation chez l'homme et confrontation avec les résultats de l' experimentation animale. *Revue Rhum. Mal. ostéo-artic.* 47 (1980), 719
118. *Parsons, J. A.*: Physiology of parathyroid hormone. In: *Endocrinology. DeGroot, L. J.* (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
119. *Pecile, A., E. E. Müller*: Growth hormone and related peptides. *Excerpta Medica*, Amsterdam 1976
120. *Peneva, L., I. Zoneff*: Veränderungen mit Epiphysenknorpel nach langdauernder Behandlung mit Glukocorticoiden. *Paediatr.* 13 (1974), 41
121. *Pierson, M.*: The thyroid. In: *Pediatric endocrinology. Job, P. C., M. Pierson* (eds.). Wiley & Sons, New York 1981
122. *Pietrogandi, V., P. Mastromarino*: Osteopatia da prolungato trattamento cortisonico. *R. Orthop. Traum. Appar. Mob.* 25 (1957), 791
123. *Potasnick, A.*: Gonadal dysgenesis: A report of a middle aged patient with un-united epiphysis. *S. Afr. med. J.* 45 (1971), 1364
124. *Potts, J. T. jr.*: Pseudohypoparathyroidism. In: *Endocrinology. DeGroot, L. J.* (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
125. *Prader, A.*: Wachstum und Entwicklung. In: *Klinik der inneren Sekretion*, S. 1002. *Labhart, A.* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
126. *Prader, A., H. Bürgi, A. Labhart*: Hypothyreose im Kindesalter. In: *Klinik der inneren Sekretion*, S. 167. *Labhart, A.* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
127. *Prader, A., M. Zachmann*: Hypophysärer Minderwuchs. In: *Klinik der inneren Sekretion. Labhart, A.* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
128. *Prader, A., M. Zachmann*: Hypophysärer Riesenwuchs. In: *Klinik der inneren Sekretion. S. 106. Labhart, A.* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1978
129. *Prien, E. L., E. B. Pyle, S. M. Krane*: Secondary hyperparathyroidism. In: *Handbook of physiology*, p. 383. *Greep, R. O., F. B. Astwood* (eds.). American Physiological Society, Washington D. C. 1967
130. *Primiano, G. A., J. C. Hughston*: Slipped capital femoral epiphysis in a true hypogonadal male (Klinefelter's Mosaic XY-XXY): A case report. *J. Bone Jt Surg.* 53A (1971), 597
131. *Ray, R. D.*: Growth and differentiation of the skeleton in thyroidectomized and hypophysectomized rat treated with tyroxine, growth hormone and the combination. *J. Bone Jt Surg.* 36A (1954), 94
132. *Reeves, G. D., M. Gibbs, B. Z. Paulshock, H. Rosenblum*: Gigantism with slipped capital femoral epiphysis. *Child* 132 (1978), 529
133. *Reilly, W. A., E. S. Smyth*: Cretinoid epiphyseal dysgenesis. *J. Pediat.* 11 (1937), 786
134. *Reiss, E., E. Slatopolsky*: Secondary (adaptive) hyperparathyroidism. In: *Endocrinology*, vol. 2. *DeGroot, L. J.* (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
135. *Rennie, W., N. Mitchell*: Slipped femoral capital epiphysis occurring during growth hormone therapy: Report of a case. *J. Bone Jt Surg.* 56B (1974), 703
136. *Riggs, B. L., H. W. Randle, J. Wahner, P. J. Jowsey, J. Kelley, M. Singh*: The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *J. clin. Endocr. Metab.* 34 (1972), 911
137. *Rimoin, D. L., R. N. Schimke*: Genetic disorders of the endocrine glands. *Mosby*, St. Louis 1971
138. *Ringe, J. D., F. Kuhlencordt*: Ostitis fibrosa generalisata. In: *Klinische Osteologie*, S. 858. *Kuhlencordt, F., H. Bartelheimer* (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1980
139. *Ritz, E., O. Mehls, H. Mallushe, Z. Strobel, H. Zimmermann*: Skeletal complications of renal insufficiency and maintenance haemodialysis. *Nephron* 10 (1973), 195
140. *Robin, K., S. Kedar*: Separation of the upper humeral epiphysis in pituitary gigantism. *J. Bone Jt Surg.* 44A (1962), 189
141. *Roth, S. I.*: Recent advances in parathyroid gland pathology. *Am. J. Med.* 50 (1971), 612
142. *Sauten, R. J., C. A. Paulsen*: Hypogonadotropic eunuchoidism. Clinical study of the mode of inheritance. *J. clin. Endocr. Metabol.* 36 (1973), 47

143. *Scheinmann, P., M. C. Ducottet, B. Meyer et al.*: Acromegalogigantisme. *Ann. Pediatr. Paris* 24 (1977), 287
144. *Schmid, F. R., N. S. Cooper, M. Ziff, C. MacEwen*: Arteritis in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 30 (1961), 56
145. *Scriba, P. C., K. von Werder*: Hypothalamus und Hypophyse. In: *Klinische Pathophysiologie. Siegenthaler, W.* (Hrsg.). Thieme, Stuttgart 1979
146. *Seinsheimer, F., C. Sledge*: In vitro assessment of growth plate metabolism: The relationship between in vitro growth rate and in vitro response to somatomedine. Presented at the Orthopedic Research Society (March 1975)
147. *Shea, D., H. Mankin*: Slipped capital femoral epiphysis in renal rickets: Report of three cases. *J. Bone Jt Surg.* 48A (1966), 349
148. *Sherwood, L.*: Production of parathyroid hormone by non parathyroid tumours. *J. clin. Endocrin. Metabol.* 27 (1967), 140
149. *Siemsen, J. K., J. Brook, L. Meister*: Lupus erythematosus and avascular bone necrosis: A clinical study of three cases and review of the literature. *Arth. and Rheum.* 5 (1962), 492
150. *Smith, D. W.*: Compendium on shortness of stature. *J. Pediat.* 70 (1967), 463
151. *Smyth, C. J., J. D. Leidholt*: Steroid arthropathy of the hip. *Clin. Orthop.* 90 (1973), 50
152. *Sohval, A. R.*: The syndrome of pure gonadal dysgenesis. *Am. J. Med.* 38 (1965), 615
153. *Sönsken, P. H., A. B. Ayres, M. Brainbridge, B. Carrin, D. R. Davies, G. M. Jeremiah, S. W. Oaten, C. Cowry, T. E. T. West*: Acromegaly caused by pulmonary carcinoid tumours. *Clin. Endocrinol.* 5 (1976), 503
154. *Sørensen, K.*: Slipped upper femoral epiphysis: Clinical study on aetiology. *Acta orthop. scand.* 39 (1968), 499
155. *Stanbury, S. W.*: Bone disease in chronic renal failure. In: *Renal diseases*, p. 665. *Davis, F. A.* (ed.). Saunders, Philadelphia 1967
156. *Stanbury, S. W.*: Osteomalacia. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1 (1972), 239
157. *Stanbury, S. W., G. A. Lumb, W. F. Nicholson*: Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1 (1960), 793
158. *Steinbach, H. L., G. S. Gordon, E. Eisenberg et al.*: Primary hypoparathyroidism: A correlation of roentgen, clinical and pathological features. *Am. J. Roentg. Rad. Ther. nucl. Med.* 6 (1961), 329
159. *Steinbach, H. L., F. O. Kolb, R. Gilfillan*: A mechanism of the production of pseudofractures in osteomalacia (Milkman's syndrome). *Radiology* 62 (1954), 388
160. *Steinbach, H. L., M. Noetzi*: Roentgen appearance of the skeleton in osteomalacia and rickets. *Am. J. Roentg. Rad. Ther. nucl. Med.* 91 (1964), 955
161. *Strunz, P.*: Epiphysiolysis capitis femoris im Alter von 51 Jahren bei Panhypopituitarismus. *Beitr. Orthop. Traumatol.* 19 (1973), 231
162. *Sweetman, R.*: Corticoid arthropathy and tendon rupture. *J. Bone Jt Surg.* 51B (1969), 397
163. *Switzer, P., H. M. Bell*: Slipping of the capital femoral epiphysis with renal rickets: A case report. *Can. J. Surg.* 16 (1973), 330
164. *Tissink, J.*: In: Proceedings of the Netherlands Orthopaedic Society. *J. Bone Jt Surg.* 46B (1964), 573
165. *Troch, R., J. J. Rombouts, Van Ypersele de Strihou, A. Vincent, G. P. Alexandre*: Epiphyseal osteonecrosis in transplanted patients: Effect of surgical treatment. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 9 (1972), 376
166. *Tülzer, W., R. Ploier*: Untersuchungen zur Pathogenese des Mauriac-Syndroms. *Pädiat. Pädiol* 11 (1976), 356
167. *Uiger, R. D.*: Hypothyroidism. In: *Endocrinology*, vol. 1, p. 471. *DeGroot, L. J.* (ed.). Grune & Stratton, New York 1979
168. *Wagner, R.*: Mauriac-Syndrom und Glykogenspeicherkrankheit. *Medsche Welt* 20 (1965), 1088
169. *von Werder, K.*: Wachstumshormon und Prolaktinsekretion des Menschen: Physiologie und Pathophysiologie. Urban & Schwarzenberg, München 1975
170. *Wilkins, L. W.*: Hormonal influences on skeletal growth. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 60 (1955), 763
171. *Winderfer, A.*: Das Syndrom Mauriac. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F.* IV (1953), 392
172. *Wolcott, C. D., M. L. Rallison*: Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia. *J. Pediat.* 80 (1972), 292
173. *Wood, B. S. G., W. H. George, A. W. Robinson*: Parathyroid adenoma in a child presenting as rickets. *Archs Dis. Childh.* 33 (1958), 46
174. *Van Wyk, J. J., L. E. Unterwood*: The somatomedines and their actions. *Biochem. Actions Horm.* 5 (1978), 101
175. *Zubrow, A. B., J. M. Lane, J. S. Parks*: Slipped capital femoral epiphysis occurring during treatment for hypothyroidism. *J. Bone Jt Surg.* 60A (1978), 256