

Pubertätsstörungen

Annette Richter-Unruh

Übersicht

| | |
|---|-----|
| Einleitung | 283 |
| Pubertätsstadien | 284 |
| Normvarianten der Pubertätsentwicklung ohne Krankheitswert | 286 |
| Frühnormale Pubertätsentwicklung und Pubertas praecox | 287 |
| Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und Pubertas tarda | 292 |



Audio-Podcast online!

Sie finden den Audio-Podcast unter www.thieme-connect.de/products bei Ihrer Pädiatrie up2date

Einleitung

In der Pubertät (lat. „Mannbarkeit“) kommt es mit der sexuellen Reifung zur Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Während die Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Pubertätszeichen recht konstant ist, sind der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns und der Pubertätsablauf sehr variabel.

Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung oder *Pubertas praecox* liegt vor, wenn erste Pubertätszeichen außerhalb der Streubreite der normalen Pubertätsentwicklung, definiert als –2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert, liegen. Dies entspricht einem chronologischen Alter von unter 8 Jahren bei Mädchen und 9 Jahren bei Jungen.

Analog spricht man von einer verspäteten Pubertätsentwicklung oder *Pubertas tarda*, wenn in einem Alter von 2,5 Standardabweichungen über dem durchschnittlichen Pubertätsbeginn keinerlei Pubertätszeichen aufgetreten sind. Eine weiterführende Diagnostik sollte also bei ausbleibender Reifeentwicklung in einem Alter von etwa 13,5 Jahren bei Mädchen und 14,5 Jahren bei Jungen in die Wege geleitet werden.

Hat die Pubertätsentwicklung einmal begonnen, schreitet sie kontinuierlich voran und ist im Mittel 3,5 Jahre nach Beginn abgeschlossen. Das frühzeitige Erkennen und die Behandlung von Störungen in der

Pubertätsentwicklung sind ein Anliegen in der Pädiatrischen Endokrinologie.

Der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns ist von genetischen Faktoren abhängig, wird aber auch von einer Reihe anderer Einflüsse modifiziert. So spielt insbesondere das Körpergewicht eine Rolle bei der biologischen Reifung.

Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-(HHG-)Achse ist bei Geburt voll funktionsfähig [1]. Tatsächlich findet sich postnatal, bei Jungen bis zum 6. Lebensmonat und bei Mädchen in manchen Fällen bis zum zweiten Lebensjahr, eine *physiologische GnRH-Ausschüttung* (Abb. 1) [2, 3]. Aus diesem Grund kann der LHRH-Test in dieser Zeit nicht für eine Diagnostik verwendet werden.

In der Kindheit wird der Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Pulsgenerator im Hypothalamus gehemmt. Nach Aufhebung hemmender zentraler Einflüsse zu Beginn der Pubertätsentwicklung kann GnRH, gleichbedeutend mit dem „Luteinising hormone releasing hormone“ (LHRH), an der Hypophyse wirken und die Freisetzung der Gonadotropine bewirken. Diese binden an den gonadalen LH- und FSH-Rezeptoren (LH: Luteinisierendes Hormon; FSH: Follikelstimulierendes Hormon) für die Biosynthese der Sexualsteroiden. Es besteht ein Feedback der Gonaden an Hypophyse und

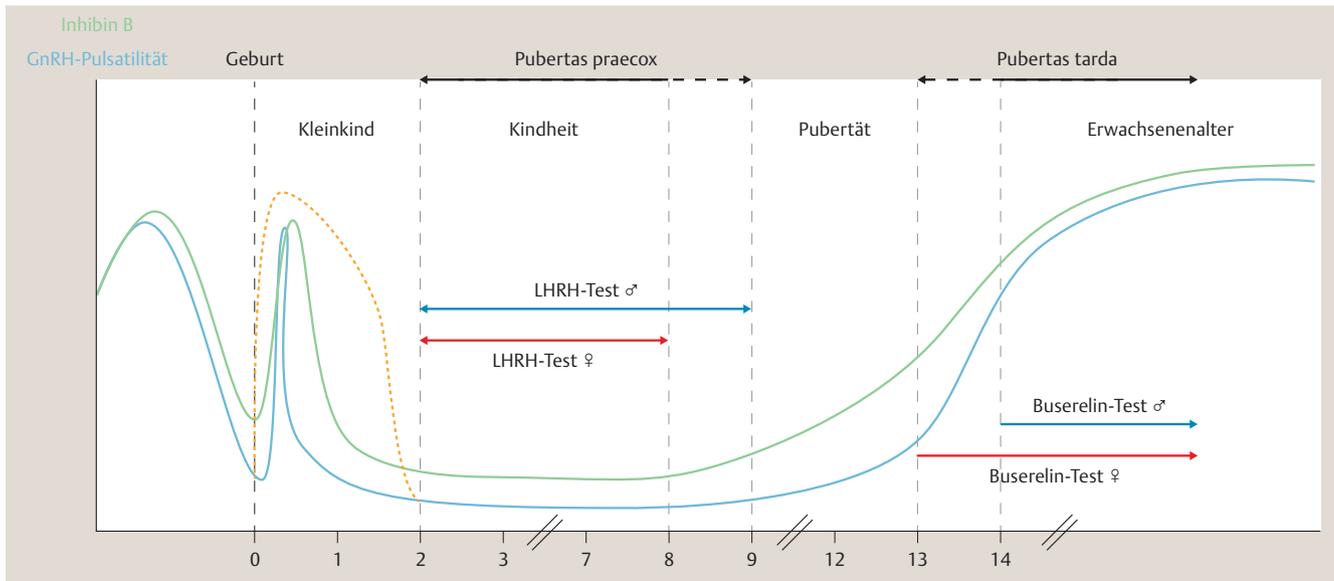


Abb. 1 GnRH-Pulsatilität und Pubertätsbeginn. Schematische Darstellung der GnRH-Pulsatilität (blaue Linie) während der verschiedenen Entwicklungsphasen. Im Kleinkindalter kann es beim Jungen (durchgezogene Linie) in den ersten 6 Lebensmonaten und beim Mädchen (gestrichelte Linie) in den ersten beiden Lebensjahren zur sog. Minipubertät kommen. In dieser Periode kann es im LHRH-Test zu einem Anstieg einer normalen Pubertät entsprechend kommen, ohne dass die endogene Pubertät gestartet ist. Deshalb ist während der ersten 2 Lebensjahre der LHRH-Test nicht aussagekräftig. Dieser kommt zur Diagnostik einer zentralen Pubertas praecox bei Mädchen im Zeitraum von 2–8 Jahren und bei Jungen von 2–9 Jahren zum Einsatz. Inhibin-B-Spiegel können in der Differenzialdiagnostik konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) versus hypogonadotroper Hypogonadismus (HH) richtungsweisend sein. Bei der KEV finden sich normale hohe Werte, beim HH werden diese niedrig gemessen.

Hypothalamus über Inhibin B und Testosteron bzw. Östrogene.

Unter den Einfluss der Sexualhormone bilden sich die *sekundären Geschlechtsmerkmale* aus. Dies ist nicht vom Lebensalter abhängig. Die Symptome einer isosexuellen Pubertas praecox stimmen mit den Symptomen einer zeitgerechten Pubertätsentwicklung überein. Dies muss jedoch nicht für die zeitliche Dynamik gelten. So kann eine vorzeitige Pubertätsentwicklung beschleunigt sein. Es kommt zu einem Wachstumsschub und einer beschleunigten Knochenreifung mit einer Skeletalter-Akzeleration. Die Talgproduktion der Haut, die Behaarung und die Schweißbildung ändern sich. Außerdem finden sich die psychischen Veränderungen der Pubertät wie Stimmungslabilität und vermehrte Aggressionen.

Pubertätsstadien

Zur Dokumentation werden in der Regel die *Pubertätsstadien nach Tanner* verwendet (Tab. 1, Abb. 2–4). Hier fließen die Parameter Entwicklung der weiblichen Brust und Pubesbehaarung mit ein.

Die *Penisentwicklung* kann nur grob den entsprechenden Tanner-Stadien zugeordnet werden und lässt sich objektiv nicht gut darstellen [8]. Die Penislänge sollte in nicht erigiertem und gestrecktem Zustand von der Penisschwanzwurzel bis zur Eichelspitze gemessen werden. Zur Messung können Finger, Spatel oder auch eine Lührspritze verwendet werden. Das Messinstrument wird entlang des Penis schmerzfrei bis auf die Symphyse gedrückt und an der Penisspitze mit z. B. einem Finger markiert. Die Länge wird mit einem Lineal gemessen. Perzentilenkurven für Penislängen sind verfügbar.

Die *Hodenvergrößerung* ist beim gesunden Jungen das erste Zeichen der Pubertätsentwicklung. Zur Bestimmung des Hodenvolumens kann die Sonografie oder ein Orchidometer verwendet werden.

Orchidometer

Dieses wurde 1966 vom Endokrinologen Andrea Prader an der Universität Zürich eingeführt. Es besteht aus einer Kette mit 12 nummerierten Perlen aus Holz oder Kunststoff mit verschiedenen Volumina aufsteigend von 1–25 ml. Die Hodengröße wird palpiert und durch Vergleich mit dem Orchidometer in der anderen Hand das Volumen festgelegt. Volumina unter 1 ml können nicht exakt erfasst werden, Hodenvolumen ab 4 ml gel-

Tabelle 1

Pubertätsstadien nach Tanner: Entwicklung der weiblichen Brust und der Pubesbehaarung [7].

| Tanner-Stadium | Entwicklung der weiblichen Brust | Pubesbehaarung |
|----------------|---|--|
| I | B1 = vorpubertär. Kein palpabler Drüsenkörper. Der Warzenhof folgt den Hautkonturen der umgebenden Brust. | P1 = vorpubertär. Keine dunkle Behaarung im Schambereich, nur eine seidige Primärbehaarung/Flaumhaar. |
| II | B2: Die Brustknospe entwickelt sich, Brustdrüsengewebe beginnt tastbar zu werden, der Warzenhof ist leicht vergrößert. | P2: Wenige, längere Haare mit nur geringer Pigmentierung an der Basis des Penis und des Hodensacks (männlich) bzw. auf den äußeren Schamlippen (weiblich). Die Haare können glatt oder leicht gekräuselt sein. |
| III | B3: Die Brust beginnt sich zu wölben, das Drüsengewebe ist größer als die Grenzen des Warzenhofes. Dieser vergrößert sich weiter, bleibt aber in einer Ebene mit dem umgebenden Gewebe. | P3: Das Haar wird dicker, dunkler und gekräuselt; es breitet sich weiter auf dem Mons pubis aus. |
| IV | B4: Brustgröße und Erhebung nehmen zu, die Brustwarze und der Warzenhof heben sich von der Brustkontur ab. | P4: Dunkle Behaarung, Ausbreitung über den Mons pubis, aber noch nicht über die Oberschenkel. |
| V/VI | B5 = voll entwickelte Brust. Der Warzenhof bildet wieder eine Ebene mit der Brustkontur, aus der nur die Brustwarze hervorsticht. | P5 = erwachsen. Das Haar breitet sich über Schenkel und bis zur Linea alba weiter aus, zum Teil wird zwischen P 5 und P 6 unterschieden. |

ten als pubertär. Eine Hodenlänge im längsten Durchmesser ab 2,5 wird als pubertär bezeichnet. Ein steigendes Hodenvolumen dokumentiert eine Fortentwicklung der Pubertät. Ab einem Hodenvolumen von 12 ml wird von einem adulten Status gesprochen [4,5].

Merke: Die Eichel und nicht nur die Vorhaut sollte zwischen Daumen und Zeigefinger gefasst werden. Die Bestimmung der Hodengröße mit dem Orchidometer sollte palpatorisch und nicht optisch bestimmt werden.

Cave: Im präpubertären Alter sind die Orchidometer-Messungen ungenau, da der im Verhältnis zum Hoden größere Nebenhoden zu fälschlich großen Volumina führen kann.

Hodensonografie

Mit Einführung hochauflösender Ultraschallgeräte lassen sich die intraskrotalen Hodenstrukturen immer exakter darstellen. Dabei werden aktuell 8- bis 15-mHz-Linearschallköpfe verwendet. Auf eine gut temperierte Raumtemperatur (20–22 °C), Verwendung angewärmten Ultraschallgels und eine leichte Hochlagerung ist zu achten, da bei ausgeprägtem Kremasterreflex der Hoden in den Leistenkanal pendelt. Dies Phänomen ist vom Vorliegen eines Gleithodens zu unterscheiden.

Tanner-Stadium

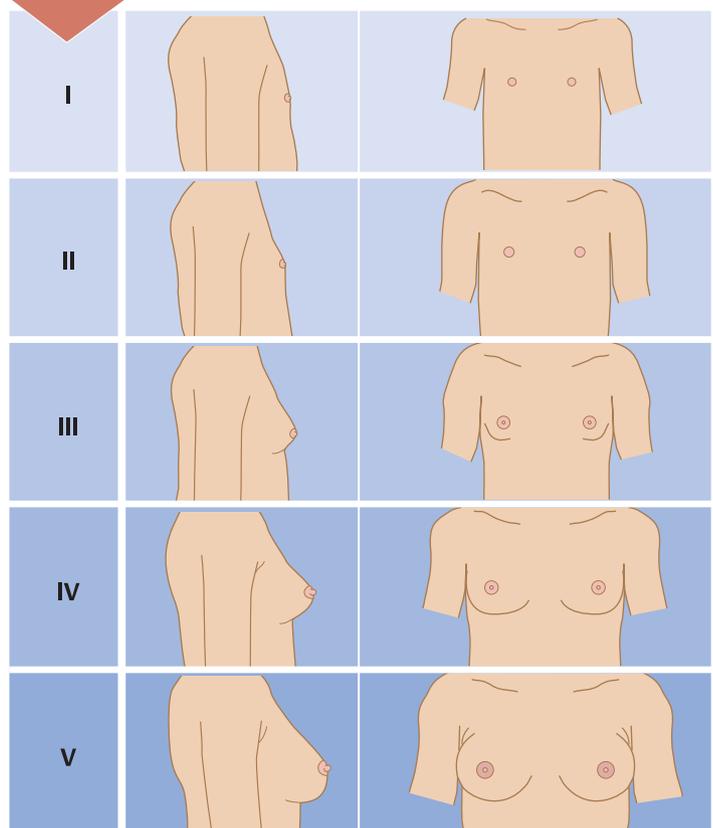


Abb. 2 Pubertätsstadien nach Tanner: Entwicklung der weiblichen Brust.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

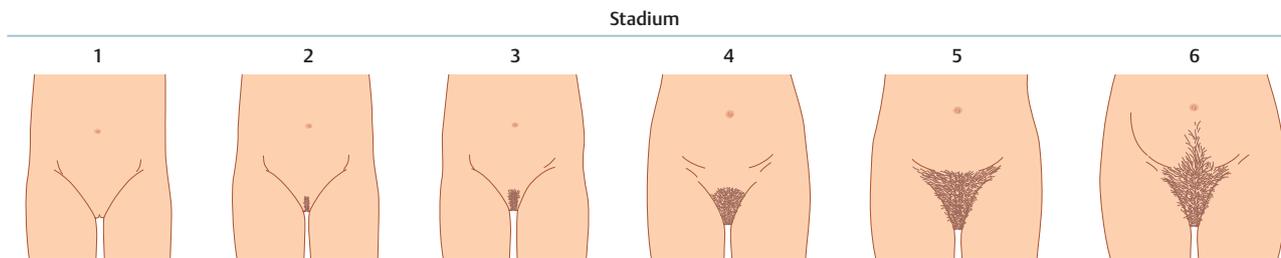


Abb. 3 Pubertätsstadien nach Tanner: Entwicklung der Pubesbehaarung.

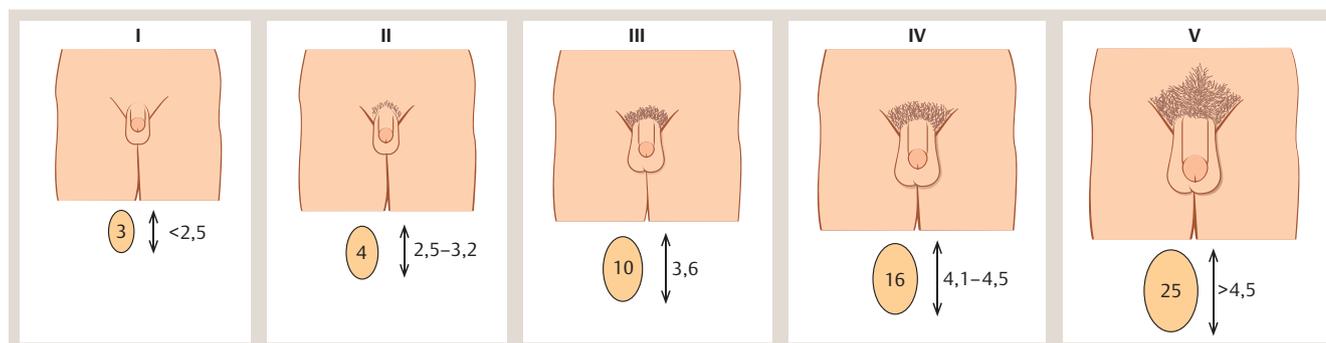


Abb. 4 Pubertätsstadien nach Tanner: Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane.

Die Hodenlänge lässt sich zuverlässig messen. Das Hodenvolumen wird nach der Ellipsoidformel (Länge \times Breite \times Höhe $\times 0,53$) errechnet. Ab einem Hodenvolumen von 4 ml korrelieren Orchidometer-Messungen gut mit der Ultraschalluntersuchung der Hoden. Ein Größenunterschied zwischen rechten und linken Hoden findet sich nicht [6].

Cave: Vor der Pubertät sind die sonografischen Höhen- und Breitenmessungen des Hodens ungenau, so dass die Berechnung erst ab einem pubertären Hodenvolumen angewendet werden sollte.

Normvarianten der Pubertätsentwicklung ohne Krankheitswert

Bei Kindern kann es zum isolierten Auftreten einzelner Pubertätsmerkmale kommen, die aber nur eine Variante der normalen Pubertätsentwicklung ohne jeden Krankheitswert darstellen.

Merke: Die Diagnose einer prämaturnen Teilentwicklung ist in jedem Fall eine Ausschlussdiagnose, die auch bei punktuell präpubertären Untersuchungsergebnissen endgültig erst aus dem Verlauf heraus bestätigt werden kann.

Prämaturre Thelarche

Das Auftreten einer Brustdrüsenanschwellung ohne andere Pubertätszeichen bei Mädchen, häufig in den ersten 2 Lebensjahren, ist in der Regel ein harmloser Befund, der sich meist nach wenigen Monaten wieder zurückbildet. Da eine zentrale Pubertas praecox in diesem Alter extrem selten vorkommt, kann der Verlauf zunächst beobachtet werden. Bei Fortschreiten oder Auftreten zusätzlicher Pubertätsanzeichen ist eine weitere Diagnostik notwendig.

Prämaturre Adrenarche

Das Auftreten von Pubesbehaarung vor dem 8. Geburtstag bei Mädchen und vor dem 9. Geburtstag bei Jungen ohne andere Pubertätszeichen wird als *prämaturre Pubarche* bezeichnet. Sie folgt der prämaturnen Adrenarche. In dieser Phase werden noch keine körperlichen Veränderungen wahrgenommen, laborchemisch kommt es zu einer vorzeitigen Sekretion der adrenalen Androgene und damit zu einer vermehrten Ausscheidung der 17-Ketosteroide im Urin. Im LHRH-Test findet sich kein pubertärer Anstieg von Gonadotropinen, im ACTH-Test zeigt sich nur ein geringer Anstieg der adrenalen Androgene und insbesondere des 17-Hydroxyprogesterons. Häufig lässt sich eine

deutliche Skeletalter-Akzeleration nachweisen, die sich im Verlauf konstant verhält.

Prämatüre Menarche

Vaginale Blutungen im Kindesalter sind selten. Immer müssen lokale Ursachen wie Fremdkörper oder Tumore ausgeschlossen werden. Auf Verletzungen, die durch einen Missbrauch entstanden sein können, muss besonders geachtet werden. Eine häufige Ursache sind zugrunde gegangene Ovarialzysten. Laborchemisch lässt sich bei zeitnaher Bestimmung der endokrinologischen Basalwerte ein pubertärer Östradiolspiegel bei supprimierten/niedrigen Werten für LH und FSH nachweisen. Bei rezidivierenden Ovarialzysten sollte an das Vorliegen eines *McCune-Albright-Syndroms* gedacht werden. Nur in Ausnahmefällen kann bei einer zunehmenden Akzeleration des Skeletalters der Versuch einer medikamentösen Therapie mit einem Aromatasehemmer in Betracht gezogen werden.

Pubertätsgynäkomastie

Zwei Drittel aller männlichen Jugendlichen entwickeln im Verlauf der Pubertät eine mehr oder weniger ausgeprägte Entwicklung der Brustdrüsenkörper. Diese bildet sich meistens zum Ende der Pubertätsentwicklung zurück. Sie kann aber auch persistieren. Wenn der Brustdrüsenkörper sehr ausgeprägt ist und für den Jugendlichen eine psychische Belastung darstellt, besteht die Möglichkeit einer operativen Entfernung zum Ende der Pubertätsentwicklung. Ein ausgeprägtes Übergewicht kann jedoch eine Kontraindikation darstellen.

Jungen mit *Klinefelter-Syndrom* (47, XXY) entwickeln überproportional häufig Brustdrüsenanschwellungen. Hier ist aufgrund des zwanzigfach erhöhten Risikos für ein Mammakarzinom eine frühzeitige operative Entfernung des Drüsenkörpers anzustreben.

Bei einer isolierten Brustentwicklung bei Jungen ohne weitere Pubertätsanzeichen ist ein Östrogen-produzierender Tumor auszuschließen. Bei übergewichtigen Jungen kann das Vorliegen einer erhöhten Aromataseaktivität die Ursache darstellen.

Frühnormale Pubertätsentwicklung und Pubertas praecox

Definition

Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung oder *Pubertas praecox* liegt vor, wenn erste Pubertätszeichen außerhalb der Streubreite der normalen Pubertätsentwicklung, definiert als $-2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert, liegen. Dies entspricht einem chronologischen Alter von unter acht Jahren bei Mädchen und neun Jahren bei Jungen.

Der Übergang einer frühnormalen Pubertätsentwicklung zur zentralen Pubertas praecox sind fließend. Insbesondere in Familien mit frühem Menarchealter der Mutter besteht häufig kein Handlungsbedarf, wenn aufgrund der Beschleunigung des Wachstums von einer normalen Endlänge auszugehen ist und die Kinder psychosozial gut integriert sind.

Merke: Bei jedem Perzentilen-schneidenden Wachstum muss an eine Pubertas praecox gedacht werden.

Unter dem Einfluss von Sexualhormonen bilden sich die sekundären Geschlechtsmerkmale heraus, unabhängig von chronologischem Alter und der Herkunft der Östrogene/Androgene. Eine isosexuelle Pubertas praecox gleicht im Ablauf einer zeitgerechten Pubertätsentwicklung, allerdings mit anderer zeitlicher Dynamik. In der Regel verläuft eine vorzeitige Pubertätsentwicklung beschleunigt. Es kommt zu einem Wachstumsschub, einer beschleunigten Knochenreife mit einer Skeletalter-Akzeleration, Änderung der Talgproduktion der Haut, der Behaarung und der Schweißbildung, sowie des Verhaltens z. B. Stimmungs labilität oder vermehrten Aggressionen.

Man unterscheidet zwei Formen der Pubertas praecox:

- *zentrale (Gonadotropin-abhängige) Pubertas praecox:* vorzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse
- *periphere (Gonadotropin-unabhängige) Pubertas praecox oder auch Pseudopubertas praecox:* Sexualsteroidproduktion ohne zentrale Stimulation (niedrige oder supprimierte Gonadotropinspiegel)

Merke: Mädchen entwickeln 5- bis 20-mal häufiger eine zentrale Pubertas praecox als Jungen.

Epidemiologie

Die zentrale Pubertas praecox kommt bei Mädchen 5- bis 20-mal häufiger vor als bei Jungen. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1 : 5000 bis 1 : 10000. Es besteht eine Prädisposition für die Entwicklung einer zentralen Pubertas praecox bei Patienten mit Meningomyelozele, mit Hydrozephalus, mit Neurofibromatose Typ 1, mit neonataler Enzephalopathie und nach niedrigdosierter ZNS-Bestrahlung [10]. Kinder mit syndromalen Erkrankungen können ebenfalls überproportional häufig eine zentrale Pubertät entwickeln (z. B. Williams-Beuren-Syndrom). Ferner tritt eine zentrale Pubertät gehäuft bei adoptierten Mädchen aus Entwicklungsländern auf.

Diagnostik

Um die verschiedenen Ursachen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung eruieren zu können, ist in Abb. 5 ein geeignetes Vorgehen dargestellt [9].

Merke: Das Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale vor dem achten Geburtstag bei Mädchen und vor dem neunten Geburtstag bei Jungen bedarf immer einer diagnostischen Abklärung.

Anamnese und klinisches Bild

Wichtige Punkte bei der Erfassung der Anamnese:

- Alter bei Beginn der Pubertätsentwicklung
- Geschwindigkeit des Fortschritts der Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale
- zusätzliche Zeichen einer Pubertätsentwicklung (Pickel, fettige Haut und Haare, vaginaler Fluor, Menarche, Wesensveränderung)
- Wachstumskurve (Perzentilen-schneidendes Wachstum kommt durch eine pubertäre Wachstumsgeschwindigkeit im präpubertären Bereich der Perzentilenkurven zustande)
- Familienanamnese hinsichtlich früher Pubertät und auffällig kleiner Männer (z. B. unbehandeltes AGS oder Testotoxikose)
- Bedeutung kommt weiterhin dem Vorliegen früherer oder aktueller Erkrankungen zu, insbesondere Erkrankungen, die das zentrale Nervensystem betref-

Klassifikation und Ursachen der Pubertas praecox

Zentrale Pubertas praecox

Ohne ZNS-Abnormalitäten:

- genetische Ursachen (MKRN3-Gen)
- Grunderkrankung mit beschleunigter Knochenreife, z. B. adrenogenitales Syndrom, periphere Pubertas praecox
- im Rahmen von Syndromen, z. B. Williams-Beuren-Syndrom
- adoptierte Mädchen aus Entwicklungsländern
- Idiopathisch: sporadisch oder familiär
- transitorisch

Mit ZNS-Abnormalitäten verknüpft:

- kongenitale Malformationen, z. B. Arachnoidalzyste, supraselläre Zysten, Hydrozephalus mit/ohne Spina bifida, septooptische Dysplasie, Phakomatosen, Hirnfehlbildungen
- hypothalamisches Hamartom
- ZNS-Tumoren, z. B. Astrozytom, Gliom, Ependymom, Pinealistumor, Kranio-pharyngeom
- erworben, z. B. ZNS-Infektionen, ZNS-Abszess, Schädelbestrahlung, Chemotherapie, Schädel-Hirn-Trauma

Gonadotropin-unabhängige isosexuelle Pubertas praecox

Mädchen:

- Östrogen-produzierende Ovarial- oder Adrenaltumoren
- Ovarialzysten
- exogen zugeführte Östrogene

Jungen:

- Gonadotropin-produzierende Tumoren
- hCG-produzierender Tumor, bzw. paraneoplastische Hormonbildung
- gesteigerte Androgenproduktion aus Nebennieren oder Gonaden
- adrenogenitales Syndrom (21- oder 11-Hydroxylase-Mangel)
- Nebennierenadenom oder -karzinom
- aktivierende Mutation im LH-Rezeptor (FMPP, Testotoxikose)
- Leydig-Zell-Adenom
- Kortisolresistenz-Syndrom
- exogene Hormonexposition

Beide Geschlechter:

- McCune-Albright-Syndrom
- „Hormonal-Overlap-Syndrom“ bei primärer unbehandelter Hypothyreose

Kontrasexuelle Pubertas praecox

Feminisierung bei Jungen:

- Östrogen-produzierende Tumoren
- gesteigerte Konversion von adrenalen Androgenen zu Östrogenen (z. B. erhöhte Aromataseaktivität)
- exogene Östrogenzufuhr

Virilisierung bei Mädchen:

- adrenogenitales Syndrom (21- oder 11-Hydroxylase-Mangel)
- virilisierender adrenaler Tumor (Cushing-Syndrom)
- virilisierender Ovarialtumor (Arrhenoblastom)
- Kortisolresistenz-Syndrom
- exogene Androgenzufuhr

Cave: Bei einem Mädchen, das mit Beginn der Pubertät virilisiert, muss an eine Störung der Geschlechtsentwicklung gedacht werden.

Hinweis: Auf die Störungen der Geschlechtsentwicklung wird ausführlich im Beitrag von O. Hiort „Developmental Sexual Disorders (DSD)“ in Pädiatrie up2date 2016; 11(1), S. 35–49, eingegangen.

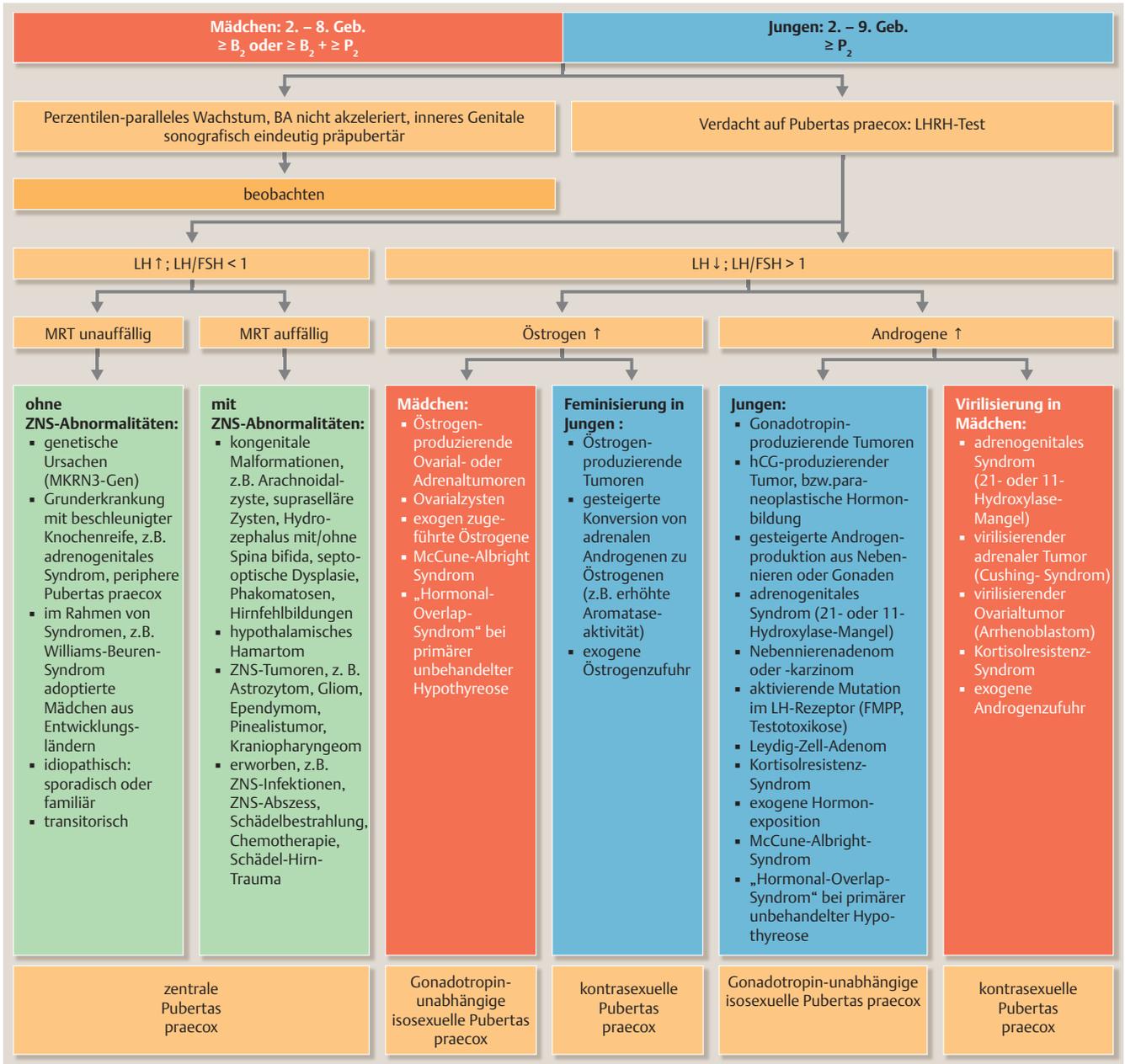


Abb. 5 Diagnostische Vorgehensweise zur Ursachenklärung einer Pubertas praecox.

fen (Tumoren, Hydrozephalus, Meningomyelozele, Enzephalitis, Meningitis).

Bei der körperlichen Untersuchung mit Bestimmung der Körperhöhe und des Körpergewichts ist auf die Pubertätsstadien nach Tanner zu achten. Präpubertäre Hoden bei ansonsten pubertärem Genitale sprechen für eine periphere Pubertas praecox, analog bei den Mädchen eine pubertäre körperliche Entwicklung bei sonografisch präpubertär darstellbarem Ovarien. Café-au-Lait-Flecke können einen Hinweis auf ein McCune-

Albright-Syndrom oder eine Neurofibromatose Recklinghausen geben.

■ Endokrine Diagnostik

Zunächst sollte eine Bestimmung der basalen Hormonwerte erfolgen: LH, FSH, Östradiol, Testosteron, DHEAS, 17OH-Progesteron. Bei der zentralen Pubertas praecox finden sich pubertäre Werte von LH, FSH sowie Testosteron bei den Jungen und Östradiol bei den Mädchen. Bei einer LH-unabhängigen Pubertas praecox misst man niedrige bis supprimierte Spiegel von LH und FSH bei pubertären Konzentrationen der Sexual-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

steroiden, nach der Ursache der Herkunft der Geschlechtshormone muss gesucht werden (Differenzialdiagnosen).

Die Sexualsteroiden unterliegen einem physiologischen zirkadianen Rhythmus. Deshalb sollten die Bestimmungen am frühen Vormittag erfolgen.

Merke: Auch bei punktuell präpubertären Werten kann eine Pubertas praecox vorliegen. Deshalb ist bei entsprechender Klinik immer eine weiterführende Diagnostik (LHRH-Stimulationstest) angezeigt.

Der *LHRH-Stimulationstest* lässt sich einfach und ambulant durchführen. Mit Nebenwirkungen ist nicht zu rechnen. Nach Legen eines intravenösen Zugangs erfolgen eine Blutentnahme zur Bestimmung der Basalwerte von LH und FSH (0-Wert), Injektion von (25–)60 µg/m² KO LHRH (z. B. LHRH Ferring®, 0,1 mg, Relefact LH-RH® 0,1 mg) und eine zweite Blutentnahme

nach 30 min zur Bestimmung der stimulierten Werte für LH und FSH [11]. Zur Interpretation müssen die altersspezifischen Normwerte berücksichtigt werden (Tab. 2).

Als weiteres Kriterium zur Beurteilung des Tests sollte der *Stimulierte LH/FSH-Quotient* (30-min-LH-Wert dividiert durch den 30-min-FSH-Wert) herangezogen werden. Bei einer Pubertas praecox liegt dieser > 1. Die LH-unabhängige Pubertas praecox zeichnet sich durch einen ausbleibenden bzw. einen nur sehr geringen LH-Anstieg aus [11].

■ Molekulargenetische Untersuchungen

Bei entsprechender Klinik können Genanalysen helfen, die Ursache der Pubertas praecox zu klären. Die Diagnose eines *McCune-Albright-Syndroms* ist in der Regel klinisch zu stellen (polyostotisch-fibröse Knochendysplasie, Café-au-Lait-Flecke, Pubertas praecox). Die molekulargenetische Untersuchung des G-Proteins G_{sα} aus betroffenen Geweben kann die Diagnose bestäti-

Tabelle 2

Basale und GnRH-stimulierte LH- und FSH-Spiegel bei Mädchen und bei Jungen in den verschiedenen Pubertätsstadien nach [11].

| Pubertätsstadium | LH (IU/l) | | FSH (IU/l) | |
|------------------|-----------|--------------|------------|--------------|
| | 0-Wert | 30-Min.-Wert | 0-Wert | 30-Min.-Wert |
| Mädchen | | | | |
| 1 (2–9 Jahre) | <0,3–2,5 | 1,3–3,8 | <0,5–2,2 | 2,6–6,3 |
| 1 (>9 Jahre) | <0,3–1,7 | 2,2–21,2 | <0,5–2,5 | 3,5–6,9 |
| 2 | <0,3–1,7 | 3,3–18,9 | <0,5–4,3 | 3,1–5,9 |
| 3 | 0,4–5,7 | 6,3–18,4 | 2,7–4,4 | 4,3–7,8 |
| 4 | 1,2–3,4 | 12,2–29,4 | 3,0–5,2 | 4,9–9,6 |
| 5 | 0,3–4,8 | 12,2–19,9 | 0,3–8,5 | 4,5–10,4 |
| Jungen | | | | |
| 1 (2–9 Jahre) | <0,3–0,5 | 1,6–5,3 | <0,5–3,2 | 6,8–16,2 |
| 1 (>9 Jahre) | <0,3–2,0 | 1,6–11,3 | <1,3–6,6 | 7,4–15,5 |
| 2 | <0,3–1,2 | 3,3–17,4 | <1,6–7,3 | 5,6–16,3 |
| 3 | 0,7–4,7 | 4,4–23,1 | 3,9–7,0 | 8,1–14,8 |
| 4 | 1,1–3,7 | 4,4–33,2 | 3,1–8,1 | 7,3–15,8 |
| 5 | 1,1–7,4 | 10,4–34,4 | 3,3–10,3 | 7,0–18,0 |

gen, ein fehlender Mutationsnachweis schließt die Diagnose nicht aus [12]. Bei jungen Kindern und beim Auftreten von rezidivierenden Ovarialzysten kann die Diagnostik im Einzelfall hilfreich sein.

Bei einer LH-unabhängigen Pubertätsentwicklung mit ansonsten unerklärten erhöhten Testosteronspiegeln beim Jungen ist eine molekulargenetische Analyse des Exon 11 des LH-Rezeptor-Gens angezeigt, insbesondere wenn weitere familiäre Fälle bekannt sind. Die *Testotoxikose* oder *Familial Male-limited Precocious Puberty (FMPP)* wird autosomal dominant vererbt.

Bei fehlendem Mutationsnachweis im Blut muss an das Vorhandensein kleiner *Leydig-Zell-Adenome* oder an eine *Leydig-Zell-Hyperplasie* gedacht werden [13]. Aus DNA, die aus Tumorgewebe oder Knötchen isoliert wird, lassen sich somatische, aktivierende Mutationen im LH-Rezeptor-Gen nachweisen.

Bei familiärem Auftreten einer zentralen Pubertas praecox sind Mutationen im MKRN3-Gen bekannt.

■ Bildgebende Verfahren

Zum Ausschluss einer vermehrten Östrogenproduktion ist die Sonografie des inneren Genitales (insbesondere Uterusgröße und -form, Endometriumband) besser geeignet als die Östadiolbestimmung im Plasma.

Die Bestimmung des Knochenalters erfolgt anhand einer Röntgenaufnahme der linken Hand inklusive des distalen Drittels des Unterarms, üblicherweise nach der Methode von Greulich und Pyle.

Bei jeder zentralen Pubertas praecox sollte eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns zum Ausschluss einer ZNS-Läsion oder eines Tumors durchgeführt werden. Hierfür ist auf hochauflösende Geräte und eine enge Schichtung der Hypothalamus-Hypophysen-Region zu achten. Die häufigste ZNS-Fehlbildung, die zu einer Pubertas praecox führt, ist das hypothalamische Hamartom. Allerdings gibt es Autoren, die ab dem sechsten Geburtstag die Durchführung eines MRTs des Schädels nicht für notwendig halten [14]. Denn Hamartome führen danach nicht mehr zu einer Pubertas praecox, und die Wahrscheinlichkeit einer monosymptomatischen vorzeitigen Pubertätsentwicklung als Ursache eines Tumors ist gering.

Merke: Jede zentral bedingte vorzeitige Pubertätsentwicklung bedarf einer bildgebenden Diagnostik des Gehirns mit besonderem Augenmerk auf die Hypothalamus-Hypophysen-Region.

Therapie

■ Zentrale Pubertas praecox

Das Ziel ist es, die vorzeitige Pubertätsentwicklung zu stoppen, eine weitere Akzeleration der Skelettalterung zu verhindern, die Wachstumsphase zu verlängern und damit eine Endlänge im Zielgrößenbereich zu erreichen.

Hierfür werden die LHRH-Rezeptoren durch lang wirksame LHRH-Agonisten blockiert. Die LHRH-Agonisten führen zu einer Down-Regulation hypophysärer LHRH-Rezeptoren und zu einer anhaltenden Desensibilisierung der gonadotropen Hypophysenzellen.

Merke: Bevor die blockierende Wirkung auf die LHRH-Rezeptoren einsetzt, kommt es durch die initiale Stimulation kurzzeitig zu einer Beschleunigung der Pubertätsentwicklung. Eine konsequente und kontinuierliche Gabe der LHRH-Agonisten ist wichtig, um erneute Schübe in der Pubertät zu verhindern.

Triptorelinacetat-Depot (Decapeptyl®) und Leuprorelinacetat-Depot (Enanthone® Depot) stehen in mikrokapselierter Form zur subkutanen Gabe zur Verfügung [15, 16]. Die Dosis beträgt 3,75 mg (1 Ampulle) alle vier Wochen s. c., wobei die ersten drei Gaben im Abstand von 14 Tagen gegeben werden sollten. Bei Kindern unter 20 kg ist die Ampulle zu halbieren.

Eine Behandlung mit Buserelin (Profact®) als Nasenspray ist aufgrund der regelmäßigen Gabe über den Tag verteilt sehr unpraktikabel.

Der kurzzeitige Anstieg und nachfolgende Abfall von LH und Östradiol kann eine transiente Abbruchblutung bei einigen Mädchen hervorrufen und zu einer kurzzeitigen Verstärkung der Pubertätssymptomatik führen. Es wird zudem berichtet, dass initial Ovarialzysten auftreten können, die in seltenen Fällen zu einer Ovar-torsion führen können.

Wenn vor Gabe des LHRH-Agonisten keine Suppression der gonadotropen Achse erreicht wird, sollte das Dosisintervall auf dreiwöchentliche Injektionen verkürzt werden. Kontrollen sollten alle drei bis sechs Monate erfolgen.

Merke: Bei einer sekundären Pubertas praecox muss die primäre Ursache mitbehandelt werden (z. B. adrenogenitales Syndrom mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden, primäre Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon).

Tabelle 3

Anwendung von Aromatasehemmern bei McCune-Albright-Syndrom.

| Medikament | Dosierung | Dosisintervall | Hemmung der Aromataseaktivität |
|---|-------------------|----------------|--------------------------------|
| Testolacton (1. Generation der Aromatasehemmer) | 20 – 40 mg/kg Tag | 6 Stunden | < 90 % |
| Anastrozol | 1 mg/Tag | 24 Stunden | 97,3 % |
| Letrozol | 2,5 mg/Tag | 24 Stunden | > 99 % |

Tabelle 4

Medikamentöse Therapie der Testotoxikose.

| Medikament | Dosierung | Dosisintervall | Wirkung |
|-------------|-------------------|----------------|--|
| Ketoconazol | 10 – 20 mg/kg/Tag | 8 Stunden | Inhibitor der Testosteronbiosynthese |
| Spironacton | 2 – 5,7 mg/kg | 12 Stunden | schwach wirksamer Androgenrezeptorblocker |
| Bicalutamid | 2 mg/Tag | 24 Stunden | stark wirksamer nichtsteroidaler Androgenrezeptorblocker |

Bei einem Knochenalter von etwa 12 – 13 Jahren sinkt häufig die Wachstumsgeschwindigkeit deutlich ab, weil dem Körper Sexualsteroiden zum weiteren Wachsen fehlen. Spätestens zu diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung beendet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass nach einem Absetzen der Therapie kein Einfluss auf die Geschwindigkeit der Pubertätsentwicklung besteht. Die Behandlung ist gut evaluiert und birgt keine Risiken. Allerdings kann es in seltenen Fällen zu einer Abszessbildung im Bereich der Injektionsstelle kommen.

■ LH-unabhängige Pubertas praecox

Bei der LH-unabhängigen Pubertas praecox muss, wenn möglich, die Ursache der Sexualhormonproduktion beseitigt werden (operative Entfernung hormonaktiver Tumoren, Behandlung der Grunderkrankung) oder, wenn dies nicht möglich ist, die Hormonproduktion oder Hormonwirkung unterbrochen werden.

■ McCune-Albright-Syndrom

Neben der klassischen Trias beim McCune-Albright-Syndrom (polyostotisch-fibröse Knochendysplasie, Café-au-Lait-Flecke, Pubertas praecox) können weitere Endokrinopathien vorliegen, die dann je nach Krankheitsbild separat behandelt werden müssen. Bei Mädchen ist eine Hemmung der Aromatase, die Testosteron und Androstendion zu Östrogenen aromatisiert, das Mittel der Wahl (Tab. 3). Die Jungen werden wie Patienten mit Testotoxikose (siehe unten) behandelt [17].

■ Familial Male-limited Precocious Puberty (FMPP), Testotoxikose

Es kommen zwei Therapieansätze in Frage: Eine Kombinationsbehandlung von Aromatasehemmer und kompetitivem Androgenrezeptorblocker, oder Ketoconazol als Inhibitor der Testosteronbiosynthese (Tab. 4).

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und Pubertas tarda

Definition

In der Pubertät kommt es mit der sexuellen Reifung zur Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Während die Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Pubertätszeichen recht konstant ist, sind der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns und der Pubertätsablauf sehr variabel. Eine verspätete Pubertätsentwicklung oder *Pubertas tarda* liegt vor, wenn erste Pubertätszeichen außerhalb der Streubreite der normalen Pubertätsentwicklung, definiert als 2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert, liegen.

Eine weiterführende Diagnostik sollte somit bei einer ausbleibenden Reifeentwicklung in einem Alter von etwa 13,5 Jahren bei Mädchen und 14,5 Jahren bei Jungen in die Wege geleitet werden. Hat die Pubertätsentwicklung einmal begonnen, schreitet sie kontinuierlich

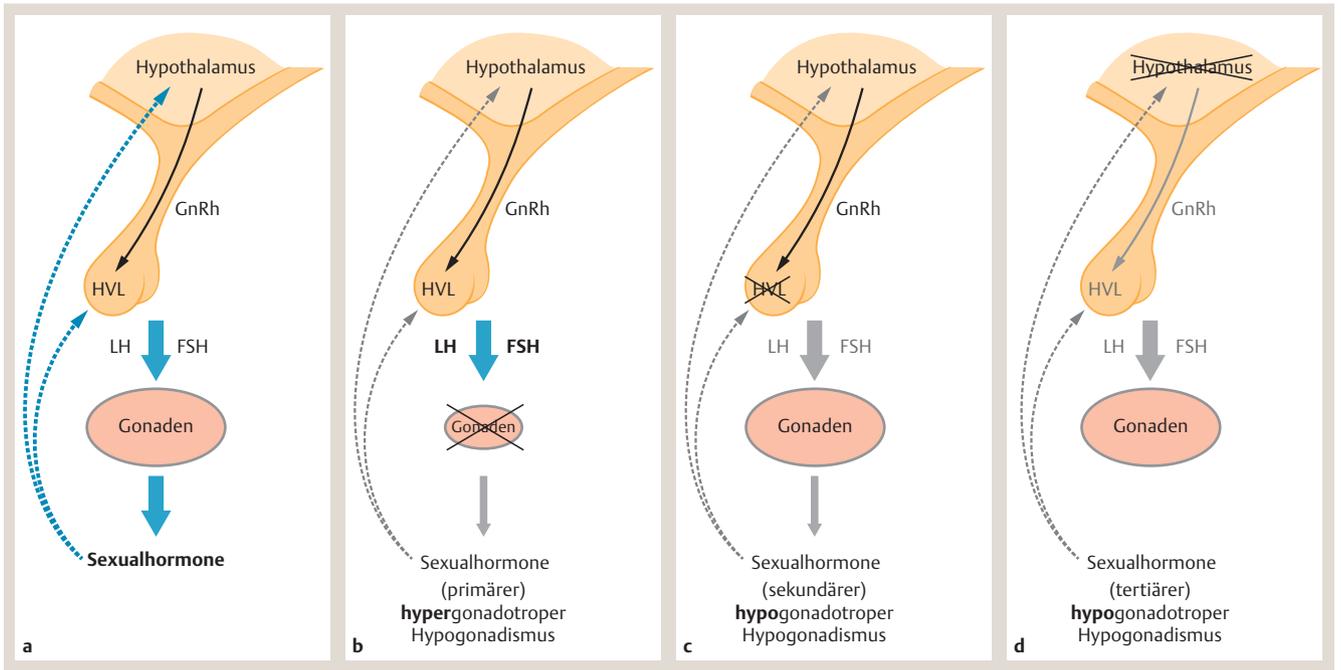


Abb. 6 Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. In der Abbildung ist in **a** die intakte Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse dargestellt. Bei einer primären Gonadenschädigung kommt es über den fehlenden Feedback-Mechanismus der Sexualhormone zur Entwicklung eines hypergonadotropen Hypogonadismus (**b**). **c** stellt einen hypophysären Ausfall als Ursache für einen hypogonadotropen Hypogonadismus dar. Es handelt sich in diesem Fall um einen sekundären Hypogonadismus. Durch die fehlende Stimulation der Gonaden mittels LH und FSH können keine Sexualhormone produziert werden. Bei einem tertiären Hypogonadismus liegt der Grund der fehlenden Gonadotropinsekretion in einer hypothalamischen Störungen (**d**). Laborchemisch lässt sich dieser mit der Bestimmung der Basalwerte nicht von **c** unterscheiden.

voran und ist im Mittel 3,5 Jahre nach Beginn abgeschlossen.

Merke: Eine weiterführende Diagnostik ist bei ausbleibender Pubertätsentwicklung in einem Alter von etwa 13,5 Jahren bei Mädchen und 14,5 Jahren bei Jungen notwendig.

Ein normaler Pubertätsverlauf setzt die zeitgerechte Aktivierung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators voraus. Diese führt zur einer pulsatilen Ausschüttung von LH und FSH durch die Hypophyse. Treffen diese auf intakte Gonaden, wird über die Bindung an den Gonadotropinrezeptoren die Steroidbiosynthese in Gang gesetzt, und es kommt zur Produktion der Sexualsteroid Testosteron und Östradiol. Störungen dieses Systems können auf verschiedenen Ebenen liegen (Abb. 6):

- **Hypogonadotroper Hypogonadismus (HH):** zentral bedingte Pubertas tarda, bedingt durch Störungen auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene (fehlende Gonadotropinproduktion)
- **Hypergonadotroper Hypogonadismus:** primäre Pubertas tarda, verursacht durch nicht intakte Gonaden (fehlendes Feedback der Sexualsteroid auf das

Gehirn führt zu einer vermehrten Ausschüttung von LH und FSH)

Merke: Jedem Stehenbleiben der Pubertätsentwicklung von mehr als 1,5 Jahren muss nachgegangen werden.

Die *konstitutionelle Entwicklungsverzögerung* stellt eine Normvariante dar. Es finden sich folgende Merkmale: Perzentilen-paralleles Wachstum, allerdings häufig auf einer Perzentile unterhalb der errechneten Zielgröße, ein retardiertes Knochenalter und regelrechte endokrinologische Basalwerte. Lediglich der Pubertätsbeginn und die Meilensteine der Pubertätsentwicklung sind auf ein höheres chronologisches Alter verschoben. In der Regel liegt eine familiäre Neigung zu einem späten Pubertätsbeginn vor.

Merke: Die häufigste Ursache für eine verspätete Pubertätsentwicklung ist die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

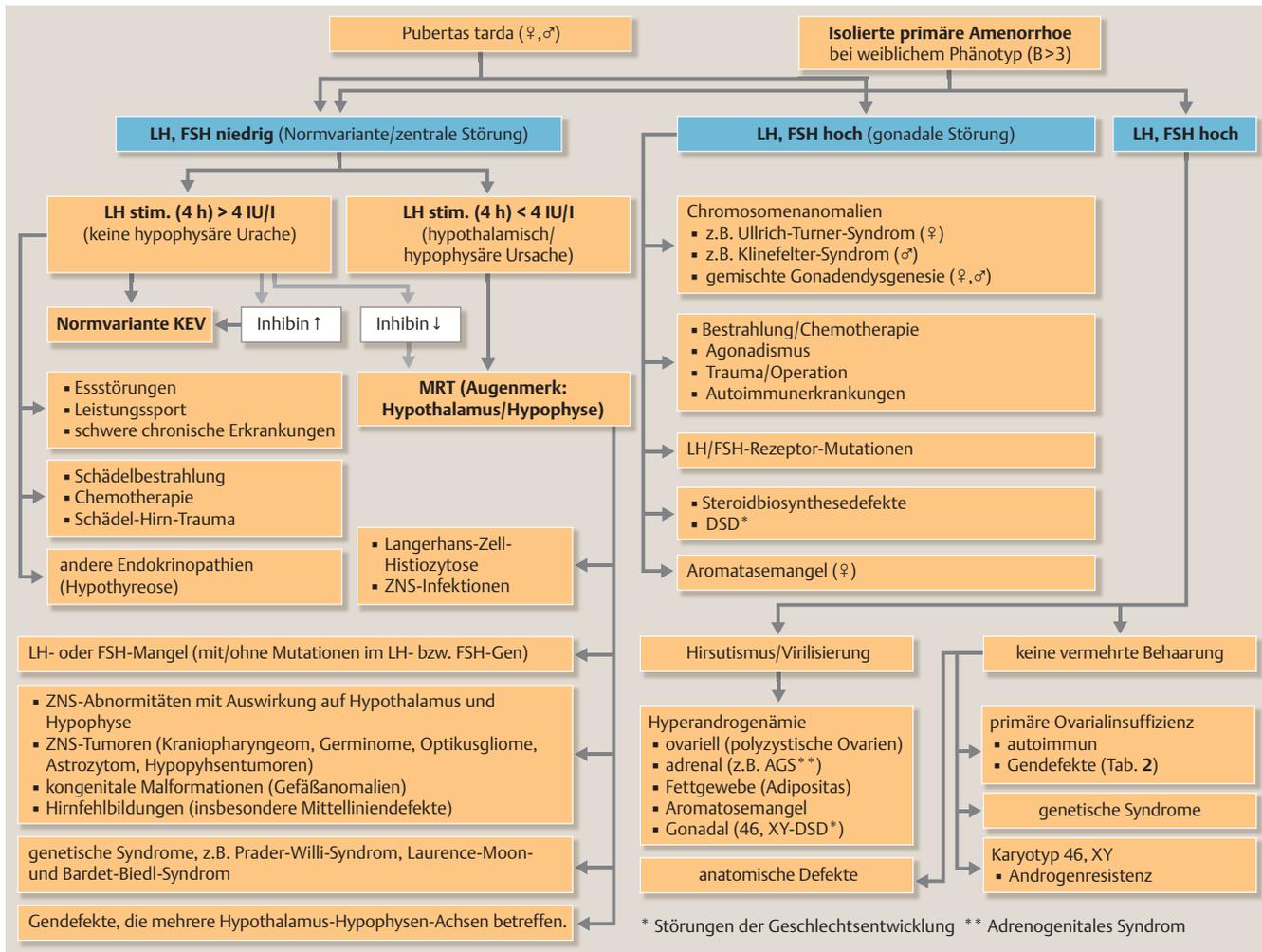


Abb. 7 Diagnostische Vorgehensweise bei Pubertas tarda.

Diagnostik

Die diagnostische Vorgehensweise bei Pubertas tarda wird in Abb. 7 dargestellt.

Anamnese und klinisches Bild

Anamnestische Angaben können auf eine Normvariante oder auf bestimmte Erkrankungen hinweisen: Bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung finden sich in der Regel Angehörige, die ebenfalls spät in die Pubertät gekommen sind (Menarchealter der Mutter, Wachstumsspurt des Vaters), eine Beckenendlage oder eine traumatische Geburt kann einen Hinweis auf eine hypothalamohypophysäre Schädigung geben, ein Hodenhochstand oder vorangegangene Therapien auf eine Gonadenschädigung. Ein vermindertes Riechvermögen lässt an ein Kallmann-Syndrom denken.

Merke: Eine verzögerte Pubertätsentwicklung geht häufig auch mit einer Wachstumsstörung einher.

Die Jungen weisen mit 14 Jahren noch ein präpubertäres Genitale mit Hodenvolumina unter 4 ml auf, bei den Mädchen liegt nach dem 13. Geburtstag noch ein Bruststadium 1 nach Tanner vor. Eine isoliert vorhandene beginnende Schambehaarung ist meist adrenalen Ursprungs und kann nicht als erstes Zeichen einer einsetzenden Pubertätsentwicklung gedeutet werden. Das Knochenalter ist verzögert, häufig weisen die Kinder einen Kleinwuchs auf, da die gleichaltrigen Jugendlichen bereits schon mitten in ihrem pubertären Wachstumsspurt sind. Grunderkrankungen aller Art müssen ausgeschlossen werden.

Praxistipp: Eine Hypo- oder sogar Anosmie wird häufig von den Betroffenen nicht angegeben. Bei Verdacht auf ein Kallmann-Syndrom sollte eine HNO-ärztliche Untersuchung erfolgen.

Klassifikation und Ursachen der Pubertas tarda

Normvariante

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Hypogonadotroper Hypogonadismus (HH)

ZNS-Abnormalitäten mit Auswirkung auf Hypothalamus und Hypophysenfunktion:

- ZNS-Tumoren: Kraniopharyngeom, Germinome, Optikusgliome, Astrozytom, Hypophysentumoren
- kongenitale Malformationen: Gefäßanomalien, Hirnfehlbildungen, insbesondere Mittelliniendefekte
- erworben: Langerhans-Zell-Histiozytose, ZNS-Infektionen, Schädelbestrahlung, Chemotherapie, Schädel-Hirn-Trauma

Isolierter Gonadotropinmangel ohne ZNS-Auffälligkeiten:

- Kallmann-Syndrom (mit Hyposmie/Anosmie)
- hypogonadotroper Hypogonadismus mit und ohne weiteren klinischen Auffälligkeiten
- hypogonadotroper Hypogonadismus mit angeborener Nebennierenhypoplasie mit/ohne Glycerolkinasemangel/

Duchenne-Muskeldystrophie (DAX1-Gen-Mutation)

- isolierter LH- oder FSH-Mangel (mit/ohne Mutationen im LH, bzw. FSH-Gen)
- Idiopathische und genetische Formen hypothalamohypophysärer Ausfälle mit Beteiligung mehrerer Hormonachsen (PROP1-, HESX1-, LHX3-Gendefekte)
- im Rahmen von Syndromen: Prader-Willi-, Laurence-Moon- und Bardet-Biedl-Syndrom
- funktioneller Gonadotropinmangel: schwere chronische Erkrankungen, andere Endokrinopathien (Hypothyreose), Leistungssport, Essstörungen

Hypergonadotroper Hypogonadismus

Mädchen:

- Chromosomenanomalien, z. B. Ullrich-Turner-Syndrom, gemischte und reine Gonadendysgenese
- Aromatasemangel
- Störung der Gonadenfunktion: Bestrahlung, Chemotherapie, Autoimmunerkrankungen
- LH-/FSH-Rezeptor-Mutationen

- primäre Ovarialinsuffizienz: *X-chromosomale Defekte* (fragiles X-Syndrom, DIAPH2-Disruption (Translokation), BMP15-Varianten, PGRMC1-Varianten etc.) und *autosomale Defekte* (Galaktosämie [GALT], BPES [FOXL2], APECED [AIRE], mitochondrial [POLG], Demirhan-Syndrom [BMPR1B], PHP1a [GNAS], ovarielle Leukodystrophie [EIF2B], Ataxia teleangiectasia [ATM])
- polyzystische Ovarien
- Trauma/Operation
- partielle Defekte der Östrogenbiosynthese
- Steroidbiosynthesedefekte (Störungen der Geschlechtsentwicklung)

Jungen:

- Chromosomenanomalien, z. B. Klinefelter-Syndrom, gemischte Gonadendysgenese
- Störung der Gonadenfunktion: Bestrahlung, Chemotherapie, Autoimmunerkrankungen
- LH-Rezeptor-Mutationen
- Hodenhochstand
- Trauma/Operation
- Steroidbiosynthesedefekte

■ **Laborchemische Diagnostik**

Zur Routineuntersuchung gehört der Ausschluss von chronischen Grunderkrankungen. Somit sollte die Diagnostik neben einem Blutbild, BSG, GOT, GPT, γ -GT, AP, Kreatinin, Gesamteiweiß, IgA, Zöliakie-Laborparameter etc. auch einen Urinstatus einschließen.

Merke: Das Vorliegen oligosymptomatischer chronischer Grunderkrankungen oder anderer Hormonstörungen, z. B. einer Hypothyreose, kann zu einer körperlichen Entwicklungsverzögerung führen.

Durch eine Bestimmung der basalen Hormonwerte (LH, FSH, Östradiol, Testosteron, TSH, freies T4, Prolaktin, Cortisol) kann zwischen Normvariante bzw. zentraler Störung (LH und FSH punktuell präpubertär) oder Gonadenschädigung (LH und FSH erhöht) unterschieden werden. Bei Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus sollten chromosomale Anomalien durch Bestimmung des Karyotyps ausgeschlossen werden.

Merke: Bei Vorliegen eines hypergonadotropen Hypogonadismus ist eine Chromosomenanalyse obligat.

Auf den klassischen LHRH-Test kann verzichtet werden, da der einmalige LHRH-Stimulus auf die unvorbereitete Hypophyse nicht unbedingt schon zu einer Ausschüttung der Gonadotropine führen muss. Stattdessen sollte ein *LHRH-Agonisten-Test* durchgeführt werden [18]. Ein LHRH-Agonist stimuliert die hypophysäre LH-Sekretion maximal und prolongiert. Nach einer Blutentnahme zur Bestimmung des 0-Wertes von LH, FSH und Testosteron/Östradiol wird ein kurz wirksamer LHRH-Agonist (Buserelin, Profact®) in einer Dosis von 10 μ g/kg KG, alternativ einer festen Dosis von 100 μ g, subkutan gespritzt. Bei Vorliegen einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung kommt es nach vier Stunden zu einem LH Anstieg von >4 U/l und in der Regel einem Anstieg der Sexualsteroiden in den pubertären Bereich nach 24 Stunden.

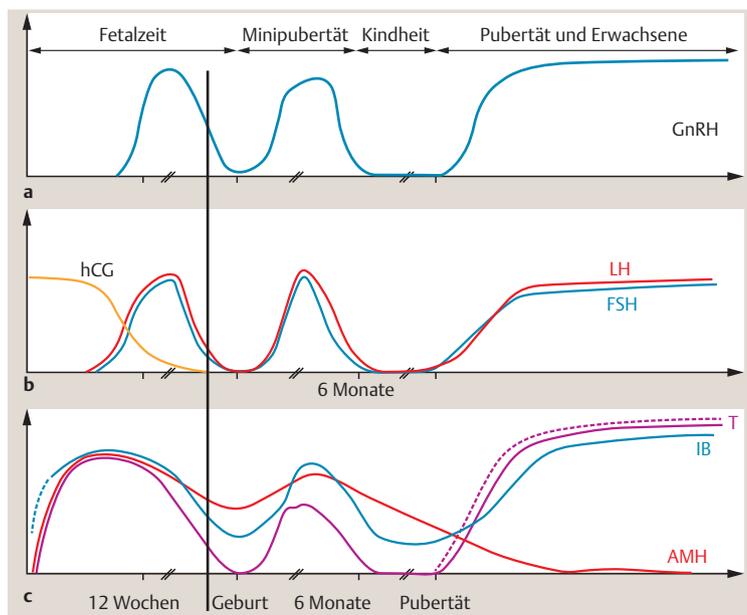


Abb. 8 Verlauf der hypothalamischen GnRH-Sekretion (a) sowie der Hormonspiegel von LH und FSH (b) sowie Inhibin B und Anti-Müller-Hormon (AMH) (c) während der Entwicklung vom Fetus bis zum Erwachsenen.

Cave: Bei einem adäquaten Anstieg der Gonadotropine nach Gabe von Buserelin kann eine hypophysäre Schädigung ausgeschlossen werden, allerdings nicht eine hypothalamische Störung.

Inhibin B wird durch die Sertoli-Zellen gebildet. Basale Inhibin-B-Spiegel korrelieren mit dem Grad der Sertoli-Zell-Proliferation und mit der Spermatogenese [18]. Inhibin B steigt kurz nach der Geburt, zeitgleich mit dem Anstieg der Gonadotropine während der Minipubertät, an. Der Gipfel der Minipubertät liegt zwischen dem zweiten und vierten Lebensmonat (Abb. 8). Nach einem Abfall während der Kleinkindzeit und Vorpubertät steigt der Inhibin-B-Spiegel im Serum während der Pubertät erneut an [19, 20]. Somit spricht ein normaler Inhibin-B-Spiegel in der Diagnostik der Pubertas tarda für eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und nicht für einen hypogonadotropen Hypogonadismus.

■ Molekulargenetische Untersuchungen

Bei Nachweis eines hypogonadotropen Hypogonadismus sind weitere molekulargenetische Untersuchungen zu erwägen [21]. Aktuell wird davon ausgegangen, dass es sich um eine oligogenetische Erkrankung handelt. Bei Untersuchung des FGF1-Gens (10%), CHD7-Gens (6%), GnRH-R-Gens (5%) und des TACR-Gens (6%) können etwa bei 25% der Patienten Auffälligkeiten gefunden werden. Richtungsgebende Hinweise können klinische Besonderheiten bei zusätzlich vorliegender

An- oder Hypoosmie geben: Synknesien (Kal1-Gen), Hörstörungen (CHD7-Gen), Knochenanomalien (FGF-, FGFR1-Gen), Zahnagenesien (FGF8-, FGFR1-, HD6ST1-Gen). Bei zusätzlichem massivem Übergewicht sind Leptin- und Leptinrezeptor-Gendefekte auszuschließen.

■ Bildgebende Verfahren

Die Bestimmung des Knochenalters erfolgt anhand einer Röntgenaufnahme der linken Hand inklusive des distalen Drittels des Unterarms, üblicherweise nach der Methode von Greulich und Pyle. Bei Nachweis eines hypogonadotropen Hypogonadismus sollte eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns mit besonderem Augenmerk auf die Hypothalamus-Hypophysen-Region zum Ausschluss einer ZNS-Läsion, -Fehlbildung oder eines Tumors veranlasst werden.

Therapie

■ Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

Die KEV stellt eine Normvariante der Pubertät dar und bedarf bei psychosozial gut integrierten Jugendlichen keiner Therapie. Im Falle eines großen Leidensdrucks der Jugendlichen kann eine Pubertätsinduktion in die Wege geleitet werden. Mit einer Reduktion der Endlänge ist nicht zu rechnen. Jungen erhalten mit 50 mg (bis 100 mg) Depot-Testosteron (z. B. Testoviron® Depot) intramuskulär einmal monatlich über drei bis sechs Monate. Bei Mädchen können täglich 0,2 mg Östradiolvalerat gegeben werden. In früheren Jahren wurden alternativ konjugierte Östrogene (Presomen®) verwendet [22].

Praxistipp

Weder Östadiolvalerat-Tropfen noch Testosteron-Ampullen in einer Dosierung von 50 oder 100 mg stehen zur Verfügung. Östadiolvalerat-Tropfen können über spezielle Versandapotheken hergestellt werden. Bei den Jungen muss leider der Rest der Ampulle verworfen werden.

■ Pubertas tarda

Neben der Behandlung möglicher chronischer Grunderkrankungen ist für eine ausreichende Versorgung mit Sexualsteroiden für die entsprechende körperliche Entwicklung, die Knochenmineralisation und das Entgegenwirken der Entwicklung einer Osteoporose zu sorgen. Die Sexualsteroiden sind stufenweise zu stei-

gern, um durch eine zu schnelle Dosissteigerung einen vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen und somit eine reduzierte Endlänge zu vermeiden und den optimalen Pubertätswachstumsschub zu erzielen.

Bei den Mädchen wird die physiologische Östrogen- und Gestagensekretion über den Pubertätsverlauf mittels Hormonersatztherapie nachgeahmt, um eine zeitgerechte Ausprägung der Pubertätsmerkmale zu erreichen und den Uterus auf eine spätere Fertilität vorzubereiten.

Jungen. Zur Behandlung steht Testosteronenantat (Testoviron® Depot) in 250-mg-Ampullen zur Verfügung. Beginn der Pubertätsinduktion während der ersten sechs Monate mit 50 mg (entsprechend 0,25 ml) Testoviron® Depot pro Monat intramuskulär. Erhöhung ab dem sechsten Monat auf 100 mg pro Monat, Beibehaltung mindestens über das erste Behandlungsjahr. Individuelle Wahl des Zeitpunkts der weiteren Steigerung auf die Erwachsenendosis 250 mg alle 3–4 Wochen. Nach Erreichen des männlichen Habitus individuelle dauerhafte Hormonersatztherapie: monatliche Testosteroninjektionen, Testosteronpflaster, tägliche Testosteronsalbenanwendung, Einsatz von Langzeitdepotpräparaten (Pellets).

Mädchen. Pubertätsinduktion bei gesichertem Hypogonadismus mit 0,2 mg Östradiolvalerat täglich über sechs Monate. Im sechsten bis zwölften Monat Steigerung der Dosis auf 0,5 mg Östradiolvalerat täglich. Im zweiten Jahr Erhöhung der Östradiolvalerat-Dosis auf 1,0–1,5 mg pro Tag, zusätzlich Erweiterung der Therapie um ein Gestagen, z. B. Retroprogesteron (Duphas-ton®), 10 mg von Tag 14 bis Tag 25 jeden Monat. Ab dem dritten Jahr Möglichkeit des Übergangs auf die Erwachsenendosierung von 2,0 mg Östradiolvalerat täglich und zusätzlich Retroprogesteron 10 mg von Tag 14 bis Tag 25. Alternativ für das Retroprogesteron sind Chlormadinonacetat (Tagesdosis 2,0 mg) oder Medroxyprogesteronacetat (Tagesdosis 2,5–5 mg) einsetzbar. Beibehaltung der Medikation als dauerhafte Hormonersatztherapie, alternativ Umstellung auf ein geeignetes orales Kontrazeptivum.

■ **Alternative Behandlung**

Die Behandlung eines hypogonadotropen Hypogonadismus kann bei hypothalamisch bedingter Ursache durch pulsatile LHRH-Gabe mittels Pumpe erfolgen. Seit 2012 steht LutroPulse® 3,2 mg zur Verfügung. Eine Induktion der Pubertät und Fortführung bis zum Erreichen adulter Spermio-genese und Kryokonservierung ist möglich. Danach wäre auf eine Hormonersatzthera-

Fazit

Das Auftreten sekundärer Geschlechtsmerkmale vor dem 8. Geburtstag bei Mädchen und vor dem 9. Geburtstag bei Jungen bedarf immer einer diagnostischen Abklärung. Eine weiterführende Diagnostik bei ausbleibender Pubertätsentwicklung ist ab einem Alter von etwa 13,5 Jahren bei Mädchen und 14,5 Jahren bei Jungen notwendig. Jedem Stehenblei-

ben der Pubertätsentwicklung von mehr als 1,5 Jahren muss nachgegangen werden. Eine verzögerte Pubertätsentwicklung geht häufig auch mit einer Wachstumsstörung einher. Die häufigste Ursache für eine verspätete Pubertätsentwicklung ist die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung. Perzentilen-abweichendes Wachstum bedarf einer Abklärung.

pie mit Testosteron überzugehen. Alternativ kann dies auch durch eine kombinierte hCG- und rhFSH-Injektionstherapie erreicht werden. Diese Therapien sind aufwendig, deshalb werden sie zur Pubertätsprotektion oder vorübergehend im Falle eines aktuellen Kinderwunsches eingesetzt.

Bei Mädchen stellt eine alternative Behandlungsoption bei intaktem Ovar ebenfalls eine Kombinationstherapie aus hCG und rhFSH dar, sodass die Ovarien nicht nur zur Produktion von Östradiol, sondern auch zur Bildung von Follikeln angeregt werden. Bisher gibt es mit dieser Art der Entwicklungstherapie bei Mädchen allerdings wenig Erfahrung.

Über die Autorin

Annette Richter-Unruh



Prof. Dr. med.; Studium der Humanmedizin in Gießen. Seit 1999 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, 2005 Anerkennung zur Diabetologin DDG, 2006 Kinderendokrinologin und -Diabetologin. 2003–2005 Lise-Meitner-Stipendium vom Land Nordrhein-Westfalen für die Durchführung von Projekten am LH-Rezeptor, 2006

Habilitation, 2006–2012 Ärztliche Leiterin des Medizinischen Versorgungszentrums Endokrinologikum Ruhr, 2012–2013 Ärztliche Leiterin des Hormonenzentrums für Kinder und Jugendliche Dortmund in ÜBAG MVZ Eberhard und Partner. Seit Oktober 2013 Leitung für Kinderendokrinologie und Diabetologie an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Münster im Rahmen einer Frederik-Paulsen-Stiftungsprofessur.

Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD) sowie Geschlechtsdysphorie, Störungen der Pubertätsentwicklung, Kinder- und Jugendgynäkologie. Verheiratet, zwei Kinder.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Annette Richter-Unruh
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie
Leitung Kinderendokrinologie und -Diabetologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster
E-Mail: annette.richter-unruh@ukmuenster.de

Interessenkonflikt: Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Delemarre-van de Waal HA. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism – diagnostic and therapeutic aspects. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 89–94
- Tsutsumi R, Webster NJG. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J* 2009; 56: 729–737
- Waldhauser F, Weissenbacher G, Frisch H et al. Pulsatile secretion of gonadotropins in early infancy. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 71–74
- Goede J, Hack WW, Sijstermans K et al. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 56–64
- Kuijper EA, van Kooten J, Verbeke JI et al. Ultrasonographically measured testicular volumes in 0- to 6-year-old boys. *Hum Reprod* 2008; 23: 792–796
- Lin CC, Huang WJ, Chen KK. Measurement of testicular volume in smaller testes: how accurate is the conventional orchidometer? *J Androl* 2009; 30: 685–689
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291–303
- Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45: 13–23
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty, ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2002
- Kaplan SL, Grumbach MM. Pathogenesis of sexual precocity. In: Grumbach MM, ed. *Control of Onset of Puberty*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1990
- Partsch CJ, Hummelink R, Sippell WG. Reference ranges of lutropin and follitropin in the luteal test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 49–52
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C. European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome – a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2107–2113
- Richter-Unruh A, Jorch N, Wessels HAT et al. Venous sampling can be crucial in identifying the testicular origin of idiopathic male luteinising hormone-independent sexual precocity. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 668–671
- Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A et al. Pathological and incidental findings on brain MRI in a single-center study of 229 consecutive girls with early or precocious puberty. *PLoS One* 2012; 7: e29829
- Heger S, Müller M, Ranke M et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254–255: 217–220
- Pasquino AM, Pucarelli I, Accardo F et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 190–195
- Leschek EW, Curtler GB. Familial male precocious puberty. In: Bardin CW. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 1997
- Ghai K, Cara JF, Rosenfield RL. Gonadotropin releasing hormone agonist (nafarelin) test to differentiate gonadotropin deficiency from constitutionally delayed puberty in teen-age boys – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2980–2986
- Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4059–4063
- Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 675–681
- Hero M, Tommiska J, Vaaralahti K et al. Circulating antimüllerian hormone levels in boys decline during early puberty and correlate with inhibin B. *Fertil Steril* 2012; 97: 1242–1247
- Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E943–953
- Stoelcke H. Sexualsteroid bei Ullrich-Turner-Syndrom und Panhypopituitarismus. Workshop, 14th International Symposium on Growth and Growth Disorders Budapest: October 1992

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Wann sollte auf jeden Fall eine weiterführende Diagnostik bezüglich einer eventuell vorliegenden Pubertas praecox erfolgen?

- A bei Jungen jünger als 10 Jahre
- B bei Jungen jünger als 9 Jahre
- C bei Mädchen jünger als 9 Jahre
- D bei Mädchen jünger als 10 Jahre
- E bei Jungen und Mädchen jünger als 10 Jahre

2

Ein vierjähriges Mädchen wird Ihnen mit einer Brustentwicklung vorgestellt. Welche Untersuchungen führen sie als erste Schritte durch?

- A Bestimmung LH und FSH
- B Röntgenbild der linken Hand
- C MRT des Schädels
- D Sonografie kleines Becken
- E Perzentilenkurve anlegen

3

Ein vierjähriges Mädchen wird Ihnen mit einer Brustentwicklung vorgestellt. Im Blut messen sie niedrige Spiegel für LH und FSH, der Östradiolspiegel liegt im pubertären Bereich. Welche Ursache kommt in Frage?

- A Kallmann-Syndrom
- B adrenogenitales Syndrom
- C Ovarialzyste
- D zentrale Pubertas praecox
- E Nebennierenadenom

4

Welche Aussage ist richtig? Eine idiopathische zentrale Pubertas praecox

- A tritt häufiger bei Jungen auf.
- B tritt häufiger bei Mädchen auf.
- C tritt bei Mädchen und Jungen etwa gleich häufig auf.
- D tritt nicht bei syndromalen Erkrankungen auf.
- E tritt nicht gehäuft bei adoptierten Mädchen auf.

5

Was kann einen Auslöser für eine zentrale Pubertas praecox darstellen?

- A genetische Ursachen (MKRN3-Gen)
- B Grunderkrankung, die zu einer Beschleunigung des Skeletalters führt
- C hypothalamisches Hamartom
- D Schädel-Hirn-Trauma
- E Östrogen-produzierender Tumor

6

Welchen Stimulationstest führen Sie bei Verdacht auf eine Pubertas praecox durch?

- A Buserelin-Test
- B LHRH-Test
- C ACTH-Test
- D LHRH-Test und Buserelin-Test
- E Keinen, eine Bestimmung der basalen Werte ist ausreichend.

CME-Fragen

Pubertätsstörungen

7

Welchen Stimulationstest führen Sie zur Unterscheidung einer extrem späten Pubertät gegenüber einem hypogonadotropen Hypogonadismus durch?

- A GnRH-Agonisten-Test (z. B. Buserelin)
- B Arginin-Test
- C ACTH-Test
- D GHRH-Test
- E Bestimmung der basalen Werte ist ausreichend.

8

Welche klinischen Zeichen können bei einem männlichen Neugeborenen auf einen hypogonadotropen Hypogonadismus hinweisen? Welche Aussage ist *falsch*?

- A Ikterus prolongatus
- B Hodenhochstand
- C Mikropenis
- D Hodenhochstand und Hypospadie
- E Es gibt keine klinischen Hinweise.

9

Welche Ursachen können nicht zu einem hypergonadotropen Hypogonadismus führen?

- A Klinefelter-Syndrom
- B Kallmann-Syndrom
- C Ullrich-Turner-Syndrom
- D Autoimmunerkrankungen
- E Hodenhochstand

10

Was verwendet man für die Pubertätsinduktion *nicht*?

- A Testosterondepot i. m.
- B Testosteron oral
- C Enantone Depot
- D Östradiolvalerat
- E Östrogengel