

Die Pubertät und ihre Stolpersteine

Diagnostik von Pubertätsentwicklungsstörungen

I. Fellmann, Luzern, P. Tonella, Luzern, R. Draths, Sursee

Die Pubertät ist eine sensible Phase der körperlichen, psychischen, sozialen und kognitiven Entwicklung. Eine Reihe von Pathologien führt zu vorzeitiger, verspäteter, unterbrochener oder gar fehlender Reifung. Genaue Kenntnisse über den normalen Pubertätsverlauf sind erforderlich, um Abweichungen, Normvarianten oder Pathologien rechtzeitig zu erkennen und, falls erforderlich, eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Wir beschreiben im vorliegenden Artikel die wichtigsten Schritte der körperlichen Pubertätsentwicklung sowie mögliche Entwicklungsstörungen, die vom Pädiater erkannt werden sollten. In der Kinder- und Jugendgynäkologie arbeiten wir eng mit der Kinderendokrinologie zusammen, wie im vorliegenden Artikel dargelegt, denn die hormonelle Diagnostik sowie die Therapie vor der Adoleszenz gehört in die Hände der Kinderendokrinologie.

Die Pubertätsentwicklung

Die Pubertät beginnt mit der Aktivierung der hypothalamo-hypophysären Gonadenachse. Durch die pulsatile Ausschüttung von GnRH (gonadotropin releasing hormone) im Hypothalamus werden aus der Hypophyse die Gonadotropine, FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon) ausgeschüttet, stimulieren die Ovarien und führen zur langsam ansteigenden Östrogenproduktion (Gonadarche). Darunter verändern sich die äusseren und die inneren Geschlechtsorgane. Die Scham- und Achselbehaarung entsteht weitgehend unabhängig von diesem Regelkreis durch die Wirkung der Androgene der Nebenniere (Adrenarche).

Was den Startschuss zum Pubertätsbeginn gibt, ist letztendlich noch nicht ganz geklärt. Die hemmenden zentralnervösen Einflüsse auf den hypothalamischen GnRH-Pulsgenerator werden aufgehoben, so dass die GnRH-Sekretion zur zunehmend pulsatilen Sekretion von LH und FSH führt¹⁾. Der Zeitpunkt der Deblockade des Pulsgenerators wird von Vererbung, ethnischer Abstammung, Lebens-

stil und Ernährungssituation beeinflusst. Ein kritisches Mindestgewicht (> BMI 17.5), resp. Fettmasse scheint für den Beginn, aber auch die Aufrechterhaltung der Pubertätsentwicklung, erforderlich zu sein²⁾. Denn das in den Fettzellen gebildete Hormon Leptin wirkt positiv auf die Ausschüttung von GnRH³⁾.

Zeitlicher Ablauf der Pubertätsentwicklung

Körperlich beinhaltet sie eine typische Abfolge von Veränderungen mit Wachstum und Reifung der sekundären Geschlechtsorgane, Wachstumsspur, Knochenreifung und Erlangung der Fertilität, dessen klinische Erscheinung mit den Tanner-Stadien (Abb. 1) beschrieben und in Bezug zu den anderen Meilensteinen (Wachstumsspur, Menarche) gesetzt wird (Abb. 2).

Die weibliche Brust

Der Pubertätsbeginn beim Mädchen zeigt sich klinisch mit dem Wachstum der Brustdrüse (Thelarche), das durchschnittlich mit 11 Jahren beginnt (zwischen 8 und 13 Jahren). Das Wachstum und die Ausreifung der Brust verlaufen über 3 bis 6 Jahre, meist bis zur voll ausgereiften Brust (Tannerstadium B5), als Normvariante sowie beim PCO-S kann sie aber auch bei Tannerstadium B4 stehen bleiben.

Merke: Die Bestimmung der Thelarche setzt die Palpation der Brust voraus. Alleinige Inspektion, insbesondere bei übergewichtigen Mädchen, ist nicht ausreichend.

Pubarche

Die erste Schambehaarung tritt rund ein halbes Jahr vor bis ein halbes Jahr nach der Thelarche auf. Die Pubarche ist Zeichen der Produktion von Androgenen aus der Nebennierenrinde, also einer zweiten Achse. Wichtig ist die synchrone Entwicklung der Pubertätszeichen, welche anhand der Tannerstadien dokumentiert werden sollen.

Merke: Fehlende Pubes- und Axillarbehaarung bei sonst normaler Pubertätsentwicklung der

Brust bis Tanner B4 kann auf eine Pathologie (z. B. Androgeninsensitivitätssyndrom) hinweisen.

Fluor vaginalis, Weissfluss

Unter der Wirkung des Östrogens auf das Genitale kommt es meist bei Tannerstadium B3 zur Ausbildung eines weisslichen Fluors. Dieser ist physiologisch und Ausdruck einer gesunden Entwicklung. Fehlender Fluor kann auf eine Pathologie (Hymenalatresie, Hypogonadismus) hinweisen.

Menarche, das Zeichen der fortgeschrittenen Pubertätsentwicklung

Durchschnittlich 2,2 Jahre nach der Thelarche, meist bei Tannerstadium B4 tritt die erste Menstruationsblutung auf. Heute liegt das durchschnittliche Menarchenalter bei 12,5 Jahren, mit einer Varianz von 6 Jahren (9 bis 15 Jahre). Innerhalb der ersten 2 bis 3 Jahre nach Menarche ist der Menstruationszyklus aufgrund der Unreife der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar Achse oft noch unregelmässig und zu Beginn überwiegend anovulatorisch.

Merke: Kommt es drei Jahre nach Thelarche oder bis zum 16. Lebensjahr nicht zur Menarche, ist eine Kontrolle der Pubertätsentwicklung sowie der anatomischen Anlagen (Hymenalöffnung, Uterusanlage) indiziert.

Pubertärer Wachstumsschub (8 bis 15 Jahre)

Der Wachstumsschub erfolgt meistens circa ein Jahr vor Menarche. Die Sexualsteroiden, vor allem das Östrogen beim Mädchen sowie das Testosteron beim Jungen, beeinflussen das Längenwachstum durch eine dosisabhängige Modulation der GH-IGF-I Achse sowie direkte Effekte an der Wachstumsfuge. Somit wird zu Beginn der Pubertät das Wachstum beschleunigt, in der fortgeschrittenen Pubertät dann verlangsamt und kommt in der Regel 2 bis 3 Jahre nach der Menarche zum Stillstand.

Zu früh – Pubertas praecox

Eine vorzeitige Pubertät liegt vor, wenn vor dem 8. Lebensjahr eine Thelarche beobachtet wird. Auch das Auftreten der Menarchenblutung vor dem 9. Geburtstag definiert eine Pubertas praecox. Die Ursache kann sowohl auf zentraler Ebene (ZNS), auf der Ebene der Ovarien sowie bei einer extragonadalen Hormonbildung oder -zufuhr liegen. Die vorzeitige Pubertätsentwicklung wird in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Pathogenese grob in

3 Formen eingeteilt:

- Gonadotropinabhängige, zentrale (=echte) Pubertas praecox
- Gondotropinunabhängige, periphere (=Pseudo-) Pubertas praecox
- Prämatüre Teilentwicklung: isolierte prä-mature Thelarche

Diagnostisch wichtig ist die **Anamnese**, insbesondere die Familienanamnese, da auch die zu frühe Pubertätsentwicklung konstitutionell als Normvariante auftreten kann. Mit Hilfe der **klinischen Untersuchung** wird die seltenere Pubertas praecox mit Aktivierung beider Achsen von der häufigeren prämaturen Teilentwicklung unterschieden, deren vorzeitige Reifung nur eine Achse involviert. Die **trans-abdominale Sonographie** hilft anschliessend, die Reife des inneren Genitales zu bestimmen⁴⁾ und eine Ovarialzyste, die häufigste Ursache der Pseudopubertas praecox, zu erkennen. Die wichtigsten Schritte sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Laboruntersuchung: Eine weitere Abklärung mit Bestimmen der Sexualhormone, der basalen und GnRH-stimulierten Gonadotropin-Werte sowie Bestimmen des Knochenalters (Röntgen der linken Hand) erfolgt bei Verdacht auf eine echte zentrale Pubertas praecox durch die pädiatrische Endokrinologie. (Plasmakonzentrationen von Gonadotropinen und Sexualsteroiden unterliegen grossen Schwankungen, und sollten in einem für pädiatrische Endokrinologie spezialisierten Labor bestimmt und interpretiert werden).

Zentrale Pubertas praecox

Die Aktivierung des GnRH-Pulsgenerators setzt zu früh ein und führt zu Aktivierung der hypothalamo-hypophysären Achse mit Brustwachstum, im Verlauf Schambehaarung und bei Fortschreiten zur vollen Geschlechtsreife. Wegen der gleichzeitigen Akzeleration der Skelettentwicklung wird die Endgrösse bei betroffenen Mädchen vermindert sein, wenn die pubertäre Entwicklung nicht gestoppt wird, insbesondere bei Pubertätsbeginn vor dem 6. Lebensjahr⁵⁾. Die psychosozialen Probleme, die durch die frühe Ausprägung der Geschlechtsmerkmale und der Körpergrösse (im Kindesalter «zu gross», im Erwachsenenalter «zu klein») entstehen, können sehr belastend sein und machen eine Therapie erforderlich. Die Inzidenz der zentralen Pubertas praecox liegt bei 1:5000 und 1:10 000.

In den meisten Fällen bleibt bei Mädchen die Ursache auch nach sorgfältiger Abklärung

ungeklärt (Idiopathische Pubertas praecox). In den übrigen Fällen finden sich häufig hirnrorganische Ursachen, darunter vor allem ZNS-Tumore und Fehlbildungen (*Tab. 1*). Deshalb ist bei allen Patienten mit einer zentralen Pubertas praecox ein MRI des Schädels indiziert. Die Behandlung gehört in die Hände der pädiatrischen Endokrinologie. Die Therapie besteht nach der Behandlung einer eventuel-

len zentralen Pathologie aus der Gabe von GnRH Agonisten, die durch die kompetitive Blockade der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse die erhöhten Gonadotropine LH und FSH unterdrücken. Es kommt zu einer Verlangsamung oder Stillstand der Pubertätsentwicklung, teilweise bilden sich die Pubertätszeichen unter der Therapie zurück. Die Wachstumsgeschwindigkeit fällt auf präpu-

Zentrale Pubertas praecox	Periphere Pubertas praecox
Idiopathisch > 70 %	Hormonbildende Ovarialzysten (häufig)
Hirnrorganisch:	Ovarialtumore
Tumore im Bereich des Hypothalamus (z. B. Hamartom)	Tumore der NNR
Postentzündlich (Enzephalitis)	Exogene Östrogenzufuhr
St. n. Schädelhirntrauma	McCune-Albright-Syndrom
St. n. Schädelbestrahlung	Schwere primäre Hypothyreose (Grumbach-Van-Wyk-Syndrom)
Angeborene Fehlbildungen (z.B. Hydrocephalus, MMC, Arachnoidalzyste)	
Späte Therapie eines virilisierenden adrenogenitalen Syndroms	

Tabelle 1: Differentialdiagnose Pubertas praecox

Basisdiagnostik bei Verdacht auf Pubertas praecox:
Familienanamnese: Ursprungsland der Familie, Adoption? Pubertätsentwicklung und Grösse der Eltern/Geschwister: wann Menarche, wann erste Rasur / Wachstumsspur Vater?
Eigenanamnese: neurologische Erkrankungen, Operationen, Bestrahlung, Medikamente, neurologische Symptome, bisheriger Wachstumsverlauf
Körperliche Untersuchung: Grösse/Gewicht, Pubertätsstadien (Tanner). Inspektion der Haut (Akne, Hirsutismus, Café-au-lait Flecken, Neurofibromatose etc.)
Genitaluntersuchung: Östrogenisierung des Hymens, Fluor vaginalis, Klitorishypertrophie?
Transabdominalsonographie des kleinen Beckens: Grösse und Reife von Uterus und Ovarien. Ovarialzyste? Reife Follikel? Ev. Nebennierentumor?
Radiologische Bestimmung des Knochenalters: akzeleriertes Knochenwachstum?
Labor: LH, FSH, Oestradiol, TSH, ft4, Testosteron, ev. Prolactin, GnRH-Test (Pädiatrische Endokrinologie)
Weitere Diagnostik je nach Verdachtsdiagnose:
GnRH-Stimulationstest (Differenzierung zentraler von peripherer Pubertas praecox)
17-OHP, DHEAS, Androstendion bei Hirsutismus, V.a. NNR-Erkrankung, Late-onset-AGS
MRI des Schädels bei zentraler Pubertas praecox

Tabelle 2: Diagnostik bei Verdacht auf Pubertas praecox

Hypogonadotrop	Hypergonadotrop
Erworben <ul style="list-style-type: none"> • Tumore (Kraniopharyngeom, Hypophysenadenom) • Schädelhirntrauma • Schädelbestrahlung • Perinatale Asphyxie 	Erworben <ul style="list-style-type: none"> • POF/POI • Autoimmunerkrankungen • Folge von Infekten, Trauma, Operation, Bestrahlung, Chemotherapie
Genetische Defekte <ul style="list-style-type: none"> • Kallmann-Syndrom • GnRH- oder Gonadotropinrezeptordefekt 	Kongenital <ul style="list-style-type: none"> • Ullrich-Tuner-Syndrom(45 X0) • XY Gonadendysgenese • Androgenresistenz etc. • POF bei genetischen Syndromen

Tabelle 3: Differentialdiagnosen der permanenten Pubertas tarda

bertäre Werte zurück. Die Mädchen sollten während der Therapie begleitet und der richtige Zeitpunkt zum Wiedereintritt der Pubertät gemeinsam mit den Eltern auch mit Blick auf das psychosoziale Umfeld überlegt werden.

Periphere- oder Pseudopubertas praecox

Die Pseudopubertas praecox wird nicht durch eine frühzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophyse-Ovar Achse, sondern durch eine zu hohe periphere Sexualsteroidhormonkonzentration auf Grund einer Ovarialzyste, eines Ovarialtumors oder durch exogene Zufuhr (Applikation von östrogenhaltiger Salbe oder Einnahme der Pille der Mutter) ausgelöst. Die häufigsten Ursachen zeigt *Tabelle 1*. Diagnostisch sind primär die sorgfältige Anamnese, die klinische Untersuchung sowie die transabdominale Sonographie mit Beurteilung der Ovarien wichtig. Entscheidend zur Abgrenzung zur Pubertas praecox centralis ist der GnRH-Test, da die Gonadotropine supprimiert und nicht durch GnRH stimulierbar sind. Zu den östrogenproduzierenden Tumoren gehören die Granulosazellumore, Thekazoellumore, Teratome mit Chorionkarzinom-Elementen, Luteome sowie typisch die autonomen isolierten Follikelzysten des Ovars. Ein Sonderfall ist das McCune-Albright Syndrom, das in ca. 5% der Pubertas praecox vorliegt und mit hormonaktiven Ovarialzysten, weiteren hormonellen Auffälligkeiten, einer polyostotischen fibrösen Dysplasie sowie Café-au-lait-Flecken der Haut einhergeht. Die Therapie richtet sich nach der zugrundeliegenden Erkrankung, die weitere Entwicklung soll kontrolliert und begleitet werden.

Normvarianten

Prämatüre Teilentwicklungen

Es handelt sich um eine isolierte Pubarche oder Thelarche vor dem 8. Geburtstag. Es bestehen keine weiteren Pubertätszeichen, das Längenwachstum ist nicht beeinträchtigt. Laborchemisch sind Östrogen und Gonadotropine normal, der GnRH-Test zeigt eine präpubertäre Lage. Prämatüre Teilentwicklungen sind eine Ausschlussdiagnose und können Zeichen einer beginnenden Pubertas praecox sein. Sie sind nicht behandlungsbedürftig, jedoch sind regelmässige Kontrollen nötig, um einen Übergang in eine Pubertas praecox nicht zu verpassen.

Prämatüre Pubarche

Sie beruht auf einer vorzeitigen Bildung adrenaler Androgene (vorzeitige Adrenarche). Laborchemisch bestehen normale Gonadotropin- und Östrogenspiegel, Androgene können leicht erhöht sein. Das Knochenalter ist oft leicht akzeleriert. Eine Virilisierung muss ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch ist an ein nicht klassisches adrenogenitales Syndrom oder einen androgenproduzierenden Tumor zu denken. Eine Übersicht der Abklärungsschritte zeigt *Abbildung 3*. Mädchen mit prämatürer Pubarche neigen zur Entwicklung eines späteren PCO-Syndroms mit Gewichtszunahme, Zyklusstörungen sowie möglicherweise Stoffwechselproblemen, die Pubertätsentwicklung sollte kontrolliert bzw. begleitet werden⁶⁾.

Prämatüre Thelarche

Für die isolierte Entwicklung der Brustdrüse gibt es in der Kindheit zwei Altersgipfel: 1. und

2. Lebensjahr und zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr⁷⁾. Meistens bilden sich diese wieder ganz oder teilweise zurück. Eine Therapie ist nicht nötig. Sonographisch sollte ein ovarieller Tumor ausgeschlossen und ein Übergang in eine echte Pubertas praecox nicht verpasst werden (*Abb. 4*).

Prämatüre vaginale Blutung

Eine vaginale Blutung bei einem infantilen Mädchen muss abgeklärt werden und darf nicht als «isolierte Menarche» beurteilt werden. Die Differentialdiagnose der vaginalen Blutung ist breit, sie umfasst unter anderem vaginale Infektionen, Fremdkörper, Trauma, sexuellen Missbrauch und genitale Tumore⁸⁾.

Zu spät? Pubertas tarda

Eine Pubertas tarda liegt vor, wenn beim sonst gesunden Mädchen nach dem 13. Geburtstag noch keine Thelarche vorliegt, wenn der Zeitabstand zwischen Thelarche und Menarche mehr als 5 Jahre beträgt oder wenn eine bereits begonnene Pubertätsentwicklung länger als 18 Monate stagniert. Die primäre Amenorrhoe ist definiert als das Ausbleiben der Menarche unabhängig vom übrigen Entwicklungszustand ab einem Alter von 15 Jahren und ist das wichtigste Symptom der Pubertas tarda. In all diesen Fällen ist eine weiterführende Diagnostik wichtig. In ca. 60% liegt eine Normvariante ohne Krankheitswert vor (sogenannte «Spätzünder» oder konstitutionelle Entwicklungsverzögerung KEV), in über 40% liegt jedoch eine Pathologie vor, die abgeklärt und therapiert werden sollte. Die Differentialdiagnose ist breit und reicht von hypothalamisch-hypophysären Störungen über chromo-

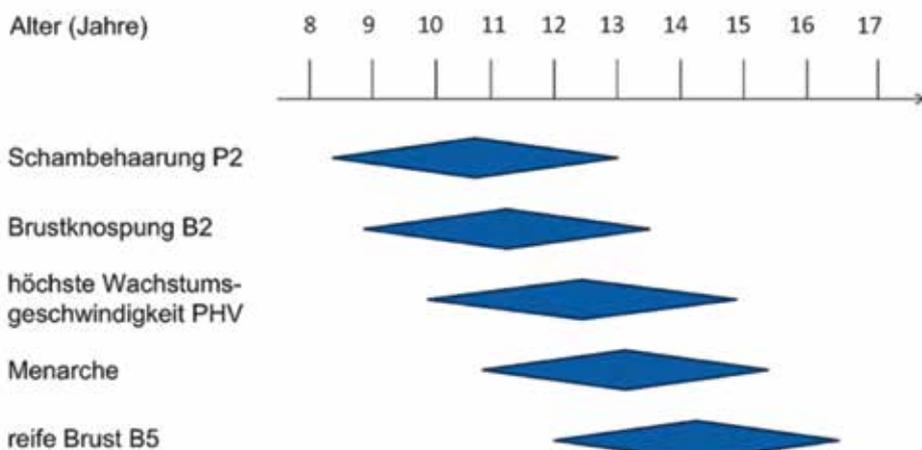


Abbildung 1: Meilensteine der Pubertät (aus⁴⁾)

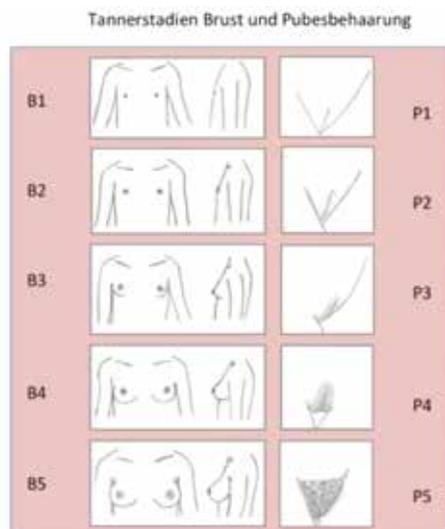


Abbildung 2: Tannerstadien (nach⁴⁾)

somale Störungen, genetischen Syndromen und der primären Ovarialinsuffizienz zu Pubertätsentwicklungsstörung bei verschiedenen chronischen Krankheiten und Pubertätsverzögerung bei Essstörungen. Der Familien-, sowie der Eigenanamnese kommt in der Abklärung der Pubertas tarda eine entscheidende Rolle zu.

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

Diese Normvariante ist die häufigste Ursache einer verzögerten Pubertätsentwicklung, sie ist aber eine Ausschlussdiagnose. In der Regel besteht eine positive Familienanamnese betreffend spätem Pubertätsbeginn. Die Mädchen sind im Vergleich mit Gleichaltrigen eher klein und in der gesamten Entwicklung spät. Das Knochenalter ist retardiert. Erst ab einer Knochenreife von 12 Jahren ist mit einem Pubertätsbeginn und nachfolgend mit einem Wachstumsschub zu rechnen. Der Ablauf nach Pubertätsbeginn ist symmetrisch, die vollständige körperliche Reifung und die genetische Zielgröße werden erreicht. Da die Abgrenzung zu chronischen Erkrankungen, die ebenfalls mit einem Hypogonadismus gekennzeichnet sind, schwierig ist, müssen

regelmässige Verlaufskontrollen erfolgen und bei Abweichungen vom zu erwartenden Verlauf eine erneute Diagnostik eingeleitet werden. Eine Östrogensubstitution ist bei erheblichem Leidensdruck zu erwägen.

Verzögerte Pubertätsentwicklung bei chronischen Erkrankungen

Chronische Erkrankungen wie z. B. chronische Entzündungen, rheumatische Erkrankungen, Resorptionsstörungen, schwere Infektionen oder Tumorerkrankungen können zu einem verzögerten Pubertätseintritt oder einem Unterbruch der Entwicklung führen, meist zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung. Die Pubertas tarda ist Ausdruck der negativen Energiebilanz des Körpers, die zu einem funktionellen hypogonadotropen Hypogonadismus führt^{9),10)}. Im Folgenden werden einige Beispiele kurz dargestellt:

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Bei Adoleszenten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn oder Colitis ulcerosa) kann es zu einer Wachstumsverzögerung und zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung, bei späterer Krankheitsmanifes-

tation zum Entwicklungsunterbruch und zur primären Amenorrhoe kommen⁹⁾. Malresorption, Gewichtsverlust und Leptinmangel sowie entzündungsfördernde Zytokine hemmen die Ausschüttung von GnRH und führen so zu niedrigen Gonadotropin- und Östrogenspiegeln mit Stagnation bzw. Ausbleiben der Pubertätsentwicklung. Therapeutisch steht die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund; ist diese gut kontrolliert, wird der Körper die Pubertätsentwicklung wieder aufnehmen. Die regelrechte Pubertätsentwicklung sollte aber kontrolliert und gegebenenfalls auch hormonell unterstützt werden, entsprechend dem Leidensdruck¹¹⁾. Auch die Entwicklung der Knochendichte darf nicht vernachlässigt werden, insbesondere bei längerfristiger Cortisoneinnahme.

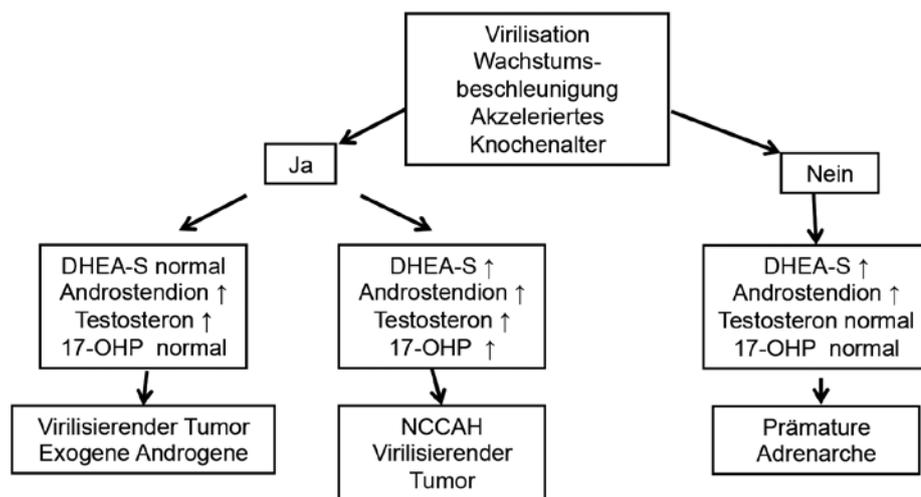
Cystische Fibrose, Mukoviszidose

Mit einer Inzidenz von 1:2500 ist die CF eine relativ häufig auftretende Erbkrankheit, die neben mehreren Organsystemen häufig auch die Pubertätsentwicklung beeinträchtigt. Im Durchschnitt ist das Menarchealter um zwei Jahre verzögert, wobei die CF auch zum Fehlen der Pubertätsentwicklung mit primärer Amenorrhoe führen kann. Grundsätzlich ist von einer Fertilität auszugehen, die aber meist eingeschränkt ist. Die frühzeitige Kontrolle, Begleitung und allenfalls hormonelle Entwicklungstherapie sind besonders wichtig, auch um die Knochengesundheit längerfristig zu verbessern. Eine rechtzeitige Besprechung der Kontrazeption sowie das Einleiten der genetischen Beratung gehören in die korrekte interdisziplinäre Betreuung⁴⁾.

Anorexie

Krankhafte Essstörungen sind häufig, die Dunkelziffer ist gross. Geschätzt wird, dass circa 1 % der Adoleszenten davon betroffen sind, klassischerweise im Alter von 13 bis 15 Jahren¹²⁾. Es ist eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung, die viele Organsysteme betreffen kann mit der Folge von Wachstumsstillstand, Ausbleiben oder Stagnation der Pubertätsentwicklung, sekundäre oder primäre Amenorrhoe, Elektrolytverschiebung, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Hypotonie, Anämie, Obstipation, Störung der Thermoregulation und Depression etc. Bei einem BMI unter der 3. Altersperzentile ist davon auszugehen, dass die Pubertät nicht einsetzen kann, stagniert oder eine sekundäre Amenorrhoe eintritt. Auch nach Wiedererreichen des Normalgewichts kann es 6 bis 12 Monate bis zum Wiedereinsetzen der Menstruation dau-

Prämatüre Adrenarchie



Normwerte: Testosteron < 0.96mmol/l (0.5-9j)
 Androstendion tief (0.5-6j), 2.61nmol/l (6-9j)
 DHEA-S <40ug/dl (0.5-6j), dann ansteigend
 17-OHP < 4nmol/l (0.5-9j)

Abbildung 3: Abklärungsschritte bei prämatürer Adrenarchie (nach Tonella P: Präsentation 06/2017; nach Hochberg¹⁶⁾)

ern. Der Östrogenmangel, die Mangelernährung und der häufig anzutreffende Hypercortisolismus haben Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und können zu einer Osteoporose führen¹³. Der Therapieansatz ist multimodal und es braucht eine gute Zusammenarbeit verschiedener Fachdisziplinen (Kinderarzt/Hausarzt, Psychologin, Jugendgynäkologin, Ernährungsberatung).

Ausbleiben der Pubertät, permanente Pubertas tarda.

Einen Überblick über die Ursachen einer permanenten Pubertas tarda bietet *Tabelle 3*. Hilfreich ist dabei die Unterscheidung in eine hypogonadotrope Störung (FSH und LH sind erniedrigt) aufgrund einer zentralen Erkrankung im Bereich des Hypothalamus und/oder Hypophyse und in eine hypergonadotrope Störung (FSH und LH sind erhöht) aufgrund einer ovariellen Störung. Die Ursachen dafür können erworben oder angeboren sein.

Kallmann Syndrom

Das klassische Beispiel eines seltenen angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus ist das Kallmann Syndrom. Durch einen Gendefekt kommt es zu Störungen der GnRH Sekretion im Hypothalamus und bei einem Teil der Patienten zu einer Anosmie.

Ullrich Turner Syndrom

Die chromosomale Störung mit Fehlen des X-Chromosoms ist die häufigste Ursache der fehlenden Pubertätsentwicklung beim Mädchen. Die Inzidenz liegt bei 1:2500. Beim Turnersyndrom kommt es schon sehr früh, oft vor der Pubertät, zur Degeneration der Oozyten und Atrophie der Ovarien. Bei über 90 % der Mädchen tritt die Pubertät nicht spontan auf. Mosaik mit unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen sind häufig, zum Teil mit normaler Pubertätsentwicklung, aber primärer oder sekundärer Amenorrhoe. Es ist wichtig, die Diagnose möglichst früh zu stellen und die interdisziplinäre Betreuung mit der Gabe von Wachstumshormon, Einleiten der Pubertät und Abklärung weiterer Organsysteme (Herz, Niere, Schilddrüse, Gehör etc.) einzuleiten. Die Wahrscheinlichkeit für eine spontan eintretende Schwangerschaft ist bei Turner XO sehr gering, bei Turner-Mosaik hingegen häufiger¹⁴. Eine sorgfältige Einschätzung von Fertilität, Kontrazeptionsnotwendigkeit und Hormonsubstitution ist über die Zeit der Pubertät hinaus von Bedeutung.

Idiopathische primäre Ovarialinsuffizienz, Primäres oder Prämaures Ovarialversagen

Unter dem Begriff POF oder POI wird das vorzeitige Erlöschen der Ovarialfunktion ohne bekannte Ursache zusammengefasst. Dies kann vor dem 40. Lebensjahr (1:100), vor dem 30. Lebensjahr (1:1000) oder gar noch früher, bereits in der Jugendzeit, eintreten. Falls die Ovarfunktion bereits vor der Pubertät erlischt, kommt es gar nicht zur pubertären Entwicklung oder sie bleibt in einem bestimmten Stadium stehen. Zur Definition gehören die starke Erhöhung der Gonadotropine in einen menopausalen Bereich (hypergonadotrop), ein tiefes Oestradiol und ein normaler Chromosomensatz (46XX) sowie eine unauffällige medizinische Anamnese (Ausschluss von iatrogenen Ursachen oder chronischen Erkrankungen). Differentialdiagnostisch werden verschiedene genetische Syndrome ausgeschlossen. Eine langjährige Behandlung und Begleitung ist wichtig, die hormonelle Substitution zur Pubertätsinduktion bzw. Fortsetzung, zur Osteoporose-Prävention sowie die psychologische Betreuung auch in Bezug auf die Infertilität¹⁵.

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Pubertas tarda

Neben einer gründlichen Eigen- und Familienanamnese kommt der sorgfältigen klinischen Untersuchung (Pubertätsentwicklungsstadien, Inspektion Genitale, Hinweise für Hyperandrogenämie) sowie der transabdominalen Sonographie entscheidende Bedeutung zu. Hiermit kann häufig schon eine Verdachtsdiagnose gestellt und die weitere Diagnostik entsprechend eingeleitet werden. Bei Vorliegen einer Hypergonadotropinämie muss nach entsprechender genetischer Beratung eine Chromosomenanalyse erfolgen. Ein möglicher diagnostischer Algorithmus ist aus den AWMF Leitlinien (pädiatrische Endokrinologie) zu entnehmen (*Abb. 5*).

Merke: Bei Pubertätsentwicklungsstörungen immer Wachstumskurve anlegen, ein einzelner Messwert hat wenig Aussagekraft. Eine zu tiefe Wachstumsgeschwindigkeit (kleiner P3 - P10) sollte immer abgeklärt werden. Vor Beginn einer hormonellen Therapie muss die Diagnose geklärt sein. Hormonelle Substitution bei Pubertätsstörung gehört in geübte Hände. Hypergonadotropen Hypogonadismus immer auch chromosomal abklären.

Primäre Amenorrhoe

Die primäre Amenorrhoe ist ein häufiges Symptom einer Pubertas tarda, sie kann aber auch mit anderen Ursachen zusammenhängen. Zu erwähnen sind hier **Fehlbildungen** des Genitaltrakts wie Hymenalatresie, Vaginalsepten und das Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser-Syndrom (Vaginalaplasie, Uterusaplasie). Bei den betroffenen Mädchen kommt es zu einer normalen Pubertätsentwicklung aufgrund einer normalen Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialfunktion, die Menarche bleibt aufgrund des anatomischen Defektes aus. Die Inzidenz liegt bei 1:5000.

PCO-Syndrom

Der Beginn der ovariellen Dysfunktion, die dem PCO-S zugrunde liegt, kann bereits in der Kindheit einsetzen, die konsekutive primäre Amenorrhoe wird oft erst spät erkannt und die Diagnose meist verzögert gestellt. Daher sollte auch der Pädiater die Symptomatik des PCO-S kennen. Ein Zusammenhang besteht mit IUGR, prämaturer Pubarche und prämaturer Pubertätsentwicklung (*Abb. 6*), im späteren Leben geht das PCOS gehäuft mit einer Insulinresistenz und Adipositas sowie kardiovaskulären Erkrankungen und eingeschränkter Fertilität einher. Daher ist eine frühe Diagnostik und Prävention der Folgeerkrankungen indiziert.

Merke: Primäre Amenorrhoe kann auch bei unauffälliger Hormonlage auftreten, anatomische Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Bei PCO-Syndrom liegt auch bei primärer Amenorrhoe kein Östrogenmangel vor, das Endometrium ist meist hoch aufgebaut. Es bedarf einer regelmässigen Abbruchblutung.

Referenzen

- 1) Herbison A: Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:452-66.
- 2) Frisch RE, Revelle R: Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weight and adolescent events, *Science* 1970;169:397-399.
- 3) Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al.: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
- 4) Draths R: Vergessene Pubertät. Sexualität und Verhütung bei chronisch kranken und behinderten Jugendlichen. Hans Huber Verlag 2012
- 5) Carel JC et al.: Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123(4):e752-62.
- 6) Çelik N et al: The Association between Premature Adrenarche and Cardiovascular Risk May Be Greater than Expected. *Horm Res Paediatr.* 2017;87:7-14.

- 7) Sømod M E: Number of girls with precocious puberty (PP) and premature thelarche (PT) in the age groups $?$-7 years. Int J Pediatr Endocrinol. 2016;2016:41.
- 8) Oppelt P, Dörr H G: Kinder-Jugendgynäkologie, Thieme Verlag 2015.
- 9) Jericho et al: Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65:75-79.
- 10) Al Marri et al: Juvenile idiopathic arthritis in multiplex families: longitudinal follow-up. Int J Rheum Dis. 2017; 16 [Epub ahead of print]
- 11) Ranke MB, Dörr HG: Ersatztherapie mit Sexualsteroiden in der Adoleszenz mit Hypogonadismus, Konsensus eines Expertenworkshops. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157: 260-266.
- 12) Campbell K, Peebles R.: Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. Pediatrics. 2014;134: 582-92.
- 13) Misra et al.: Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. J Bone Miner Res. 2011;26: 2430-8.
- 14) Bryman I, Sylven L, Berntorp K et al.; Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. Fertil Steril 2011; 95: 2507-10.
- 15) Pederson et al: Primary ovarian insufficiency in adolescents: a case series. Int J Pediatr Endocrinol. 2015; (1): 13.
- 16) Hochberg Z: Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology. 3rd revised Edition 2017

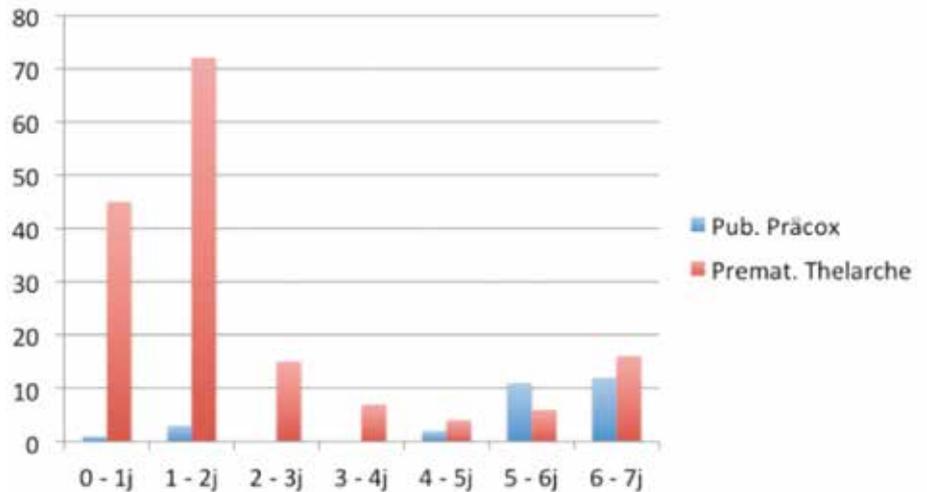


Abbildung 4: Vergleich Pubertät präcox und prämat. Thelarche bei Mädchen zwischen 6 Monaten und 7 Jahren (Abb. Draths R., nach⁷⁾)

Anschrift Autoren

Dr. med. Irma Fellmann-Fischer
 Fachärztin Gynäkologie und Geburtshilfe
 Oberärztin Frauenklinik Luzern

Dr. med. Paolo Tonella
 Facharzt Pädiatrie,
 Pädiatrische Endokrinologie
 Leitender Arzt pädiatrische Endokrinologie
 Kinderspital Luzern

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ruth Draths
 Fachärztin Gynäkologie und Geburtshilfe,
 Spezialgebiet Kinder-Jugendgynäkologie
 Frauenpraxis Buchenhof, Sursee
ruth.draths@frauenpraxis-buchenhof.ch

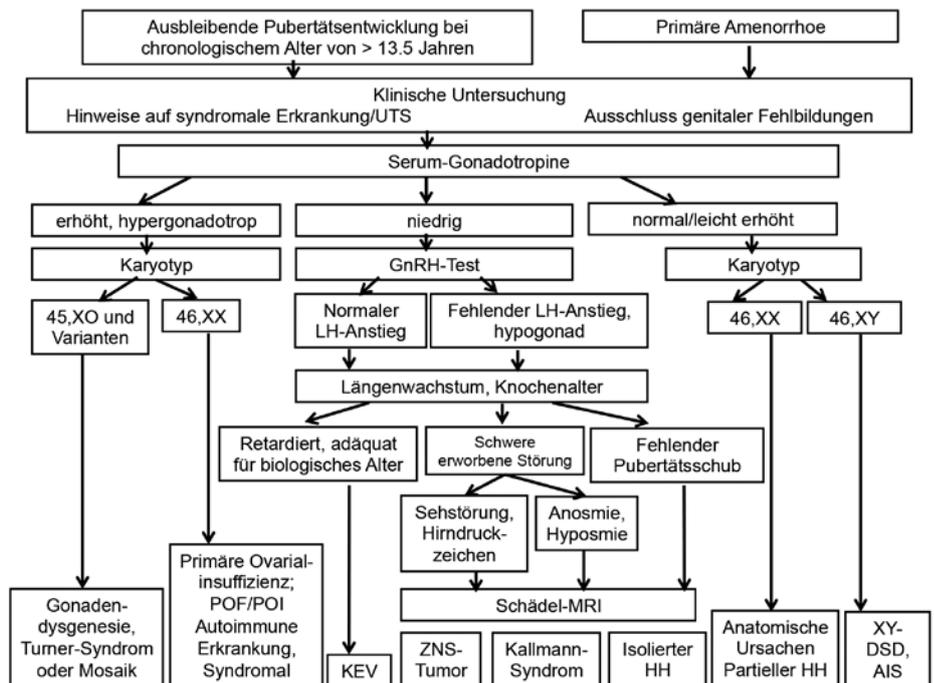


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus Pubertät tarda nach AWMF Leitlinien 2011, (modifiziert Draths R.)

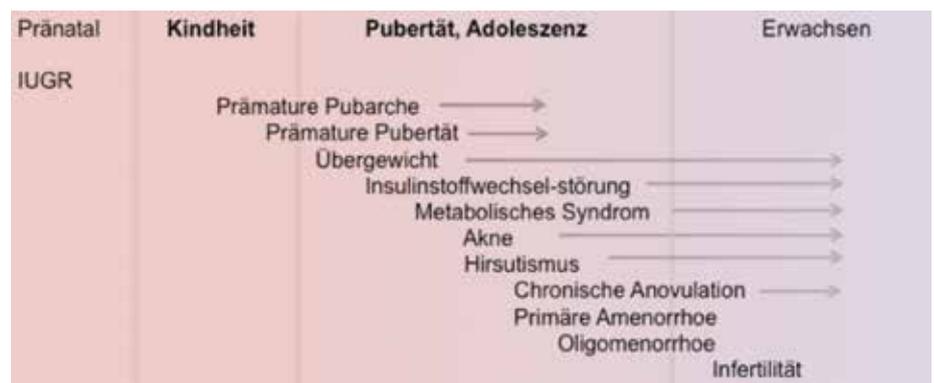


Abbildung 6: Frühe klinische Manifestation des PCOS (nach: Tonella P. Präsentation 06/2017, modifiziert Draths R.)