



Endokrinologie Pubertät

Elke Fröhlich-Reiterer

*Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie
Bereich Diabetes und Endokrinologie*

Themen

- **Physiologische Abläufe der Pubertätsentwicklung**
- Pubertas praecox
- Pubertas tarda

Normaler Pubertätsbeginn

- **Mädchen:**
 - Auftreten der Thelarche im Alter von **8-13 Jahren** (Mittel **10,5 Jahre**)
- **Buben:**
 - Hodenwachstum im Alter von **9-14 Jahren** (Mittel **11,5 Jahre**)
- Als **erstes Pubertätsmerkmal** kann auch die **Pubesbehaarung** auftreten, wobei diese unabhängig von der Gonadotropin-Gonadenachse durch **adrenale Androgene** gesteuert ist



Genetische Faktoren

KISS 1 Gen
Familiäre Einflüsse
Ethnische Einflüsse

Endogene Faktoren

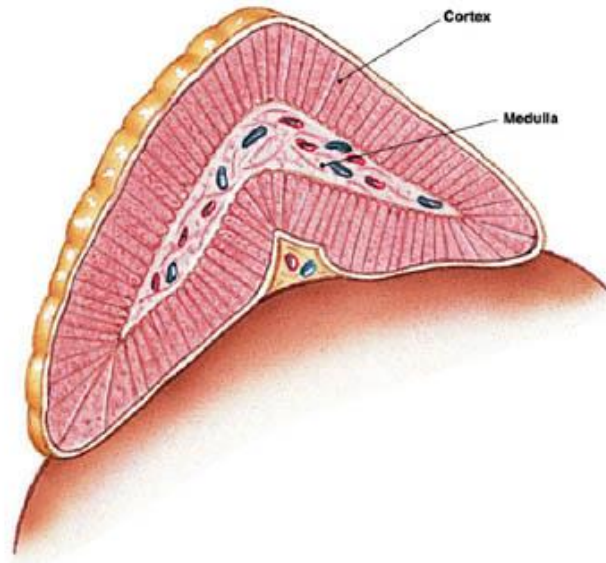
Anorexie, Bulimie
Adipositas
Chron. Erkrankungen
SGA

Exogene Faktoren

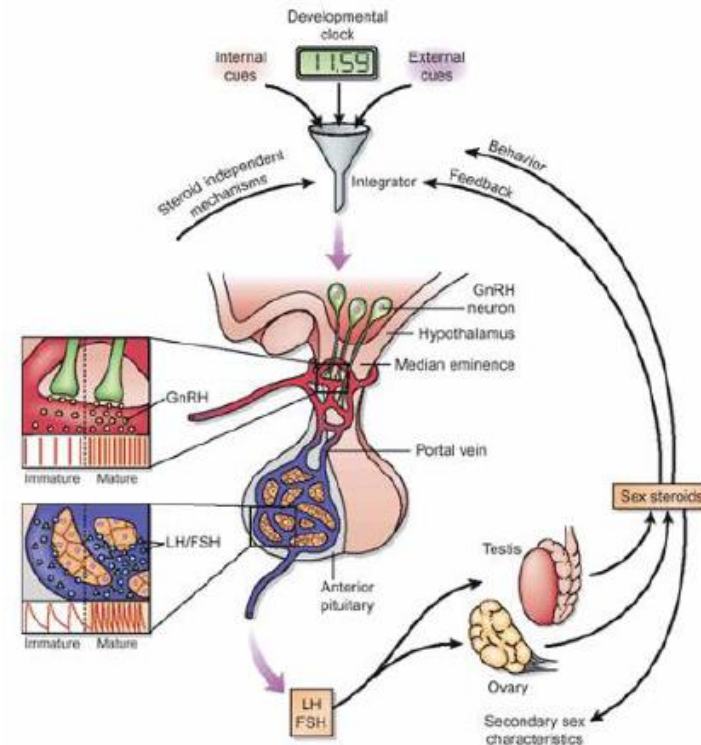
Leistungssport
Therapien
Toxische Substanzen
Drogen
Psycho-Sozial
Umwelt

Physiologischer Ablauf der Pubertät

Adrenarche



Gonadarche



unabhängige und getrennte, parallel verlaufende Vorgänge

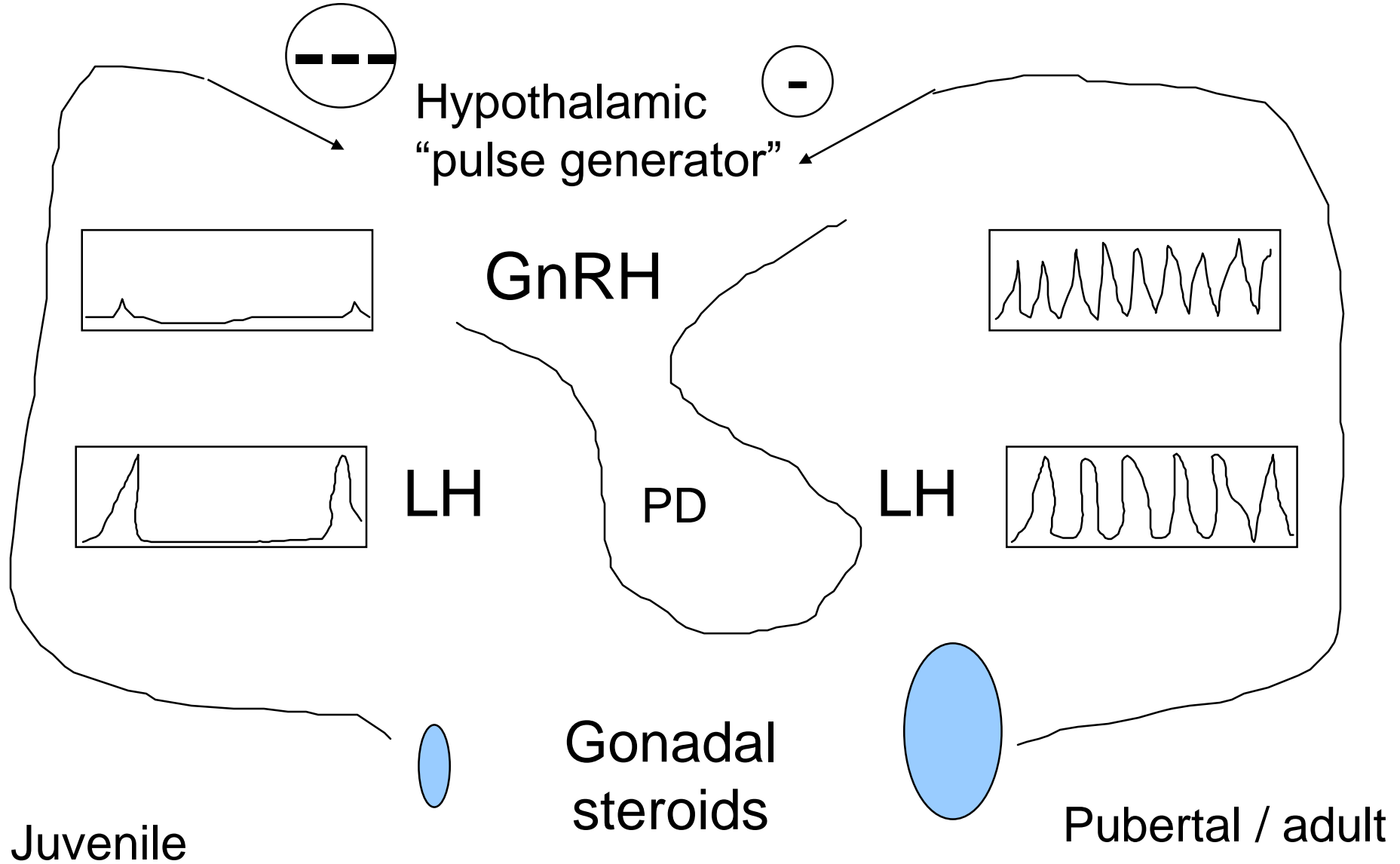
Physiologischer Ablauf der Pubertät

- **Adrenarche** und **Gonadarche** führen zu:
 - Sekundären Geschlechtsmerkmalen
 - Wachstumsschub
 - Epiphysenfugenschluß
 - Menarche, ovulatorischem Zyklus
 - Spermienproduktion

Adrenarche

- Anstieg der **adrenalen Androgene**
 - besonders DHEA und DHEAS
- **Beginn** ca. ab dem 6. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern
- Beginn unter Einfluß von?
- **VOR Anstieg** der **GnRH Sekretion!**
- Auftreten der **Pubarche**
(Pubes- und Axillarbehaarung)
- Bildung und Stimulation der **apokrinen Drüsen**

„Gonadostat Hypothesis“



Gonardache

- **Genetische Steuerung** (z.B. KISS 1 Gen)
- **Endogene** und **exogene** Faktoren
- Anstieg von **GnRH, Pulsatilität**
- Anstieg der **Gonadotropine (LH, FSH)**
- Änderung des **Quotienten LH/FSH** dadurch: →
- → **Stimulation** und **Vergrößerung** der **Gonaden**
- Erhöhung von Produktion und Sekretion der **gonadalen Hormone**
 - Anstieg von Östradiol und Testosteron

Gonardache

- **Mädchen:**

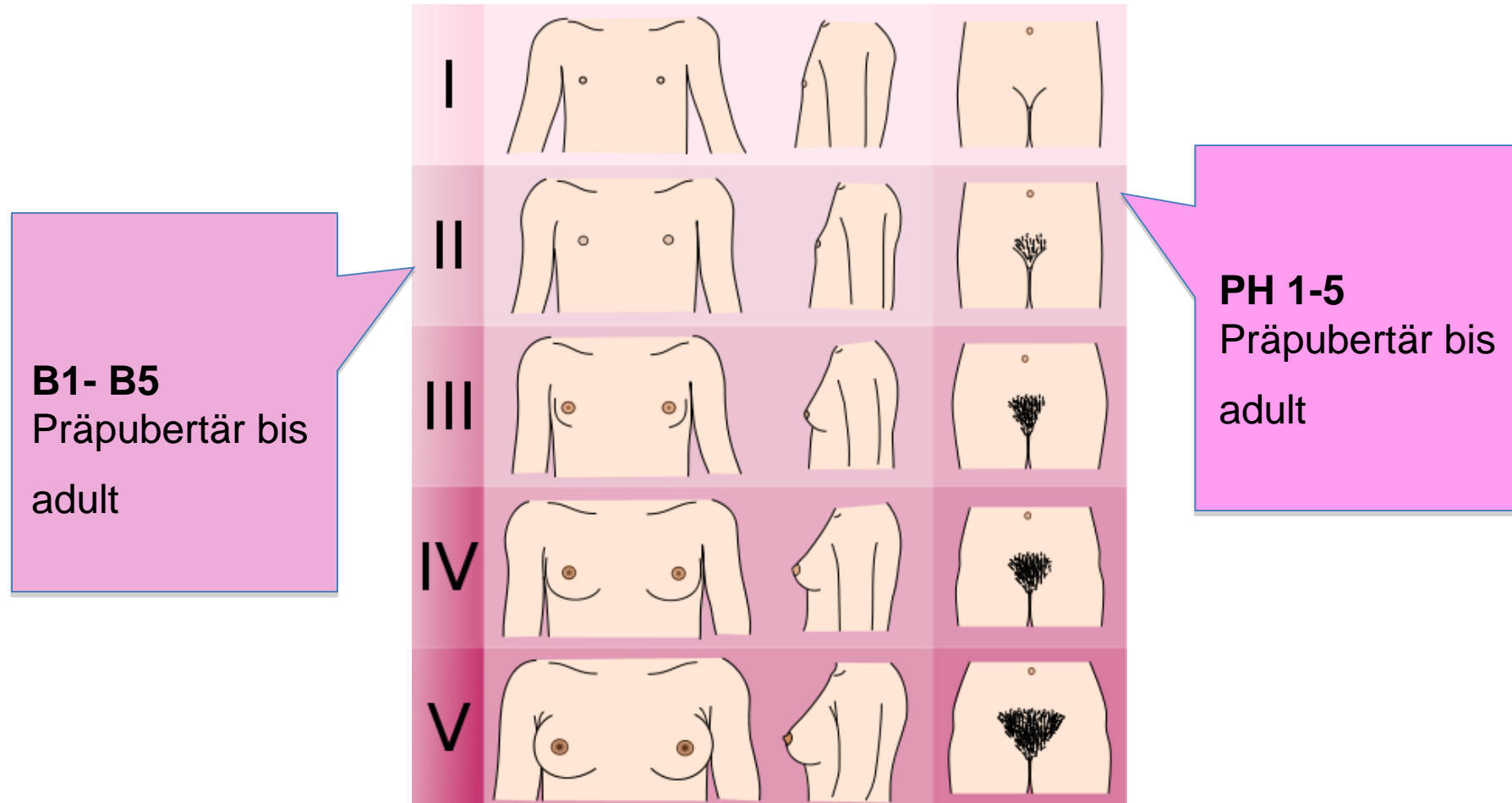
- Vergrößerung der Gonaden
- Thelarche
- Uterus-Reifung
- Änderung der Fettverteilung
- Wachstumsspurt
- Menarche, ovulatorische Zyklen

- **Knaben:**

- Vergrößerung der Gonaden
- Peniswachstum
- Gynäkomastie
- Stimmbruch
- Gesicht/Körper Behaarung
- Wachstumsspurt
- Spermienproduktion

Pubertätsstadien nach Tanner

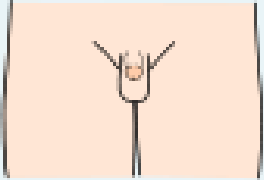
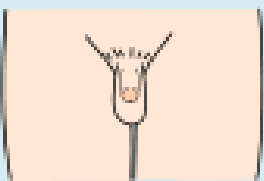
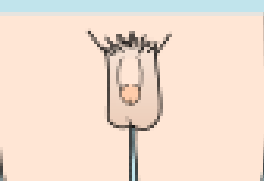

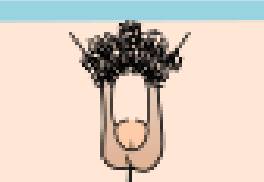
Mädchen



Pubertätsstadien nach Tanner

Knaben

G 1 - G5
 Präpubertär,
 Hodenvolumen < 3ml
 bis adult

I		3	<2,5
II		4	2,5-3,2
III		10	3,6
IV		16	4,1-4,5
V		25	>4,5

PH 1-5
 Präpubertär bis
 adult



Orchidometer

Diagnostik

Laboruntersuchungen

- **Basisuntersuchung:**
 - LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin
 - 17-OHP, DHEAS, Androstendion
 - TSH, freies T4, freies T3
- **Weiterführende Untersuchungen:**
 - GnRH- (LHRH-) Test
 - ACTH Test (Synacthentest)
 - β -HCG, α -Fetoprotein
 - Multisteroidanalyse
 - Gezielte molekulargenetische Diagnostik

Diagnostik

Radiologische Diagnostik

- **Basisuntersuchung:**
 - Knochenalter
 - Sonographie:
 - inneres Genitale (Mädchen)
 - Hoden (Buben)
 - Nebennierenregion, Abdomen
- **Weiterführende Untersuchung:**
 - MRT Sella/Hypohyse/Hypothalamus
 - MRT Abdomen

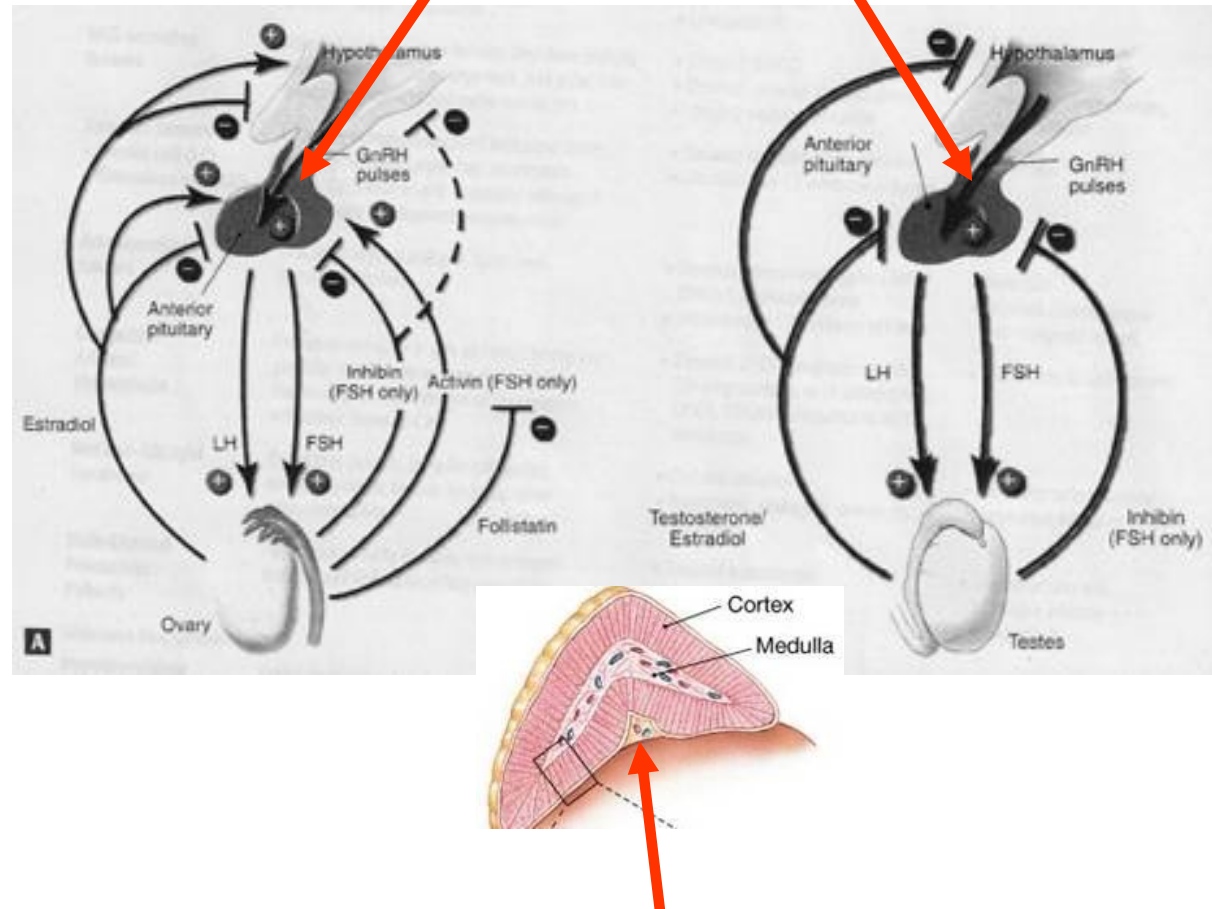
Themen

- Physiologische Abläufe der Pubertätsentwicklung
- Pubertas praecox
- Pubertas tarda

Definition

- **Mädchen:**
 - Auftreten der Thelarche vor dem Alter von **8 Jahren**
- **Buben:**
 - Hodenwachstum vor dem Alter von **9 Jahren**
- Als **erstes Pubertätsmerkmal** kann auch die **Pubesbehaarung** auftreten, wobei diese durch adrenale Androgene gesteuert ist

Hypothalamische GnRH-Sekretion induzierte (zentrale) Pubertas praecox vera



Pseudopubertas praecox - GnRH unabhängig

Häufigkeit und Probleme

- Die Pubertas praecox betrifft **Mädchen** (besonders idiopathische PP) **häufiger** als Knaben.
- Die Pubertas praecox stellt für die betroffenen Kinder oft eine schwere **psychische Belastung** dar und kann zu **sozialen Problemen** führen.
- Die **Endgröße** ist aufgrund des vorzeitigen Epiphysenfugenschlusses mehr oder weniger stark reduziert, was zu **Kleinwuchs** im Erwachsenenalter führt.

1. GnRH-abhängige zentrale Pubertas praecox vera

- **1) Idiopathisch**
 - sporadisch oder familiär (Genetisch: DLK1, MKRN3)
 - bei Mädchen häufigste Ursache
- **2) Sekundär**
 - kongenitale Anomalien
 - ZNS Neoplasien (Hamartome, Nervus Opticus Gliome)
 - Z.n. ZNS-Erkrankungen (Trauma, Inflammation, Radiatio)
 - Neurofibromatose
- **3) Durch Sexualsteroiden (Pseudopubertas praecox) induziert**

2. GnRH-unabhängige (periphere) Pseudopubertas praecox

- **A) Temporäre Ursachen:**
 - Ovarialzysten
 - Primäre Hypothyreose
 - Exogener Einfluss von Sexualsteroiden, Gonadotropinen
- **B) Permanente Störungen:**
 - **1) Genetisch:**
 - Adrenogenitales Syndrom
 - McCune-Albright Syndrom
 - LH-Rezeptor aktivierende Mutationen, DAX1 Mutationen
 - **2) Tumore:**
 - Adrenale Steroidproduktion durch Nebennierenadenome, -karzinome
 - Gonadotropinproduktion durch Dysgerminome, Teratome, Chorion- und hepatozelluläre Tumore
 - Ovarialtumore
 - Testikulärer Leydigzell-Tumor

2. GnRH-unabhängige (periphere) Pseudopubertas praecox **Permanente - Tumore**

- **2) Tumore:**

- Adrenale Steroidproduktion durch Nebennierenadenome, -karzinome
- Gonadotropinproduktion durch Dysgerminome, Teratome, Chorion- und hepatozelluläre Tumore
- Ovarialtumore
- Testikulärer Leydigzell-Tumor

Therapie

Pubertas praecox vera

- GnRH-Agonisten:
 - als **Depotpräparat:**
 - Leuprolide (Enantone®) (1x/Monat i.m., s.c.)
 - Triptorelinacetat (Decapeptyl®) (1x/Monat i.m., s.c.)
 - alternativ **Nasenspray:**
 - Buserelinacetat (Suprecur®) (3x1Hub täglich)

Therapie

Pseudopubertas praecox

- Die Behandlung der jeweiligen **Grunderkrankung** steht im Vordergrund

Diagnostik

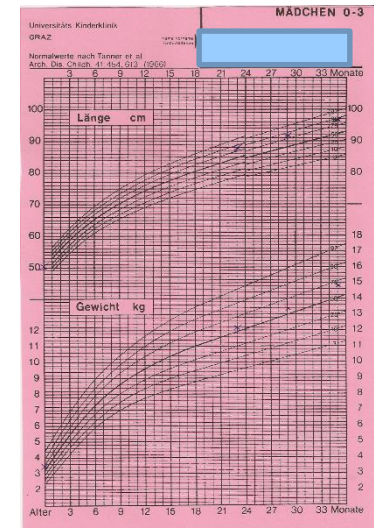
Ziel

- Frühzeitige diagnostische **Unterscheidung** zwischen **isolierter Teilentwicklung** und **fortschreitender Pubertät**
- Diagnose **ursächlicher** Erkrankungen
- Normale **Erwachsenengröße**, normale **Fertilität**
- Behebung **psychischer Symptome** der vorzeitigen Pubertätsentwicklung
- **Aufklärung und Beratung** von Patienten und ihren Eltern

Normvarianten

Isolierte praemature Thelarche

- Typischerweise in den **ersten beiden Lebensjahren**.
Tanner: B2-B3
Keine Wachstumsbeschleunigung u. Knochenalterakzeleration
Keine weiteren Pubertätszeichen. Meist spontane Rückbildung.
- **Ursache**
 - transiente partielle Aktivierung der HHG-Achse
 - Fluktuation der Östrogenspiegel durch aktive Ovarien
- **Klinische, auxologische** und ev. **sonographische Verlaufsbeobachtung** wegen der seltenen Progredienz in eine Pubertas praecox.



Normvarianten

Isolierte praemature Pubarche

- Auftreten typischerweise ab dem **6.Lebensjahr**.
Akne, Axillarbehaarung, Körpergeruch, Seborrhoe.
- **Geringe Wachstumsbeschleunigung** und **Knochenalterakzeleration** möglich.
Langsames Fortschreiten.
- Ausdruck einer praematuren Adrenarche mit **Erhöhung adrenaler Androgene** (DHEAS).
Ausschluss einer Pseudopubertas praecox.

Themen

- Physiologische Abläufe der Pubertätsentwicklung
- Pubertas praecox
- **Pubertas tarda**

Definition

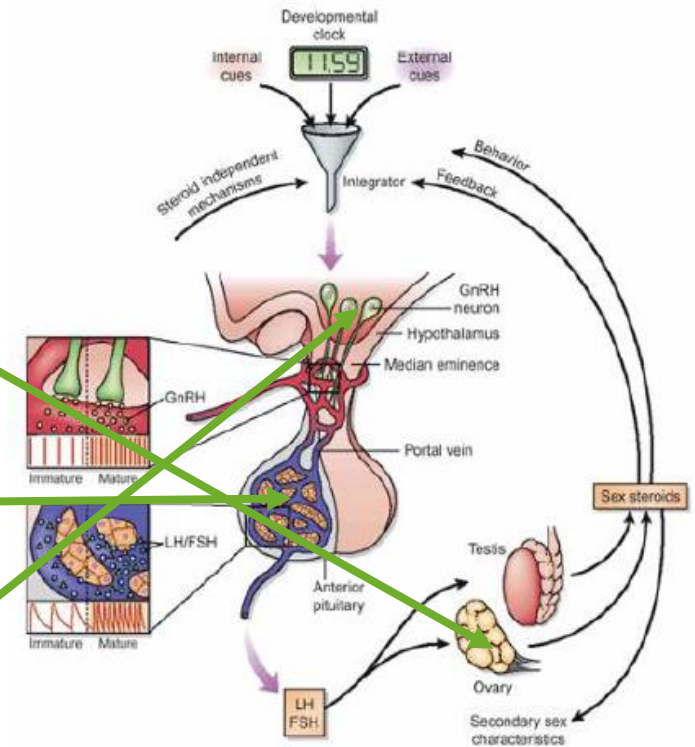
- **Mädchen:**
 - Fehlen jeglicher Brustentwicklung im Alter von **13 Jahren**
- **Buben:**
 - Ausbleiben des Hodenwachstum im Alter von **14 Jahren**

Begriffsdefinition

- **Primäre Amenorrhoe:**
 - Im Alter von 15 Jahren ist noch keine Menarche aufgetreten.
- **Sekundäre Amenorrhoe:**
 - Ausbleiben der Menstruation über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten nach vorherigem normalen Verlauf des Menstruationszyklus.
- **Pubertätsstillstand:**
 - Liegt vor, wenn keine Progression der schon begonnen Pubertätsentwicklung innerhalb von 2 Jahren stattfindet.

Ursachen - Lokalisation

- **primärer Hypogonadismus**
 - Störung in der Gonadenfunktion
- **sekundärer Hypogonadismus**
 - Störung im Bereich der Hypophyse
- **tertiärer Hypogonadismus**
 - Störung im Bereich des Hypothalamus



Primärer Hypogonadismus

Hypergonadotroper Hypogonadismus

Die Keimdrüsen können die erforderliche Menge an Sexualhormonen nicht bilden

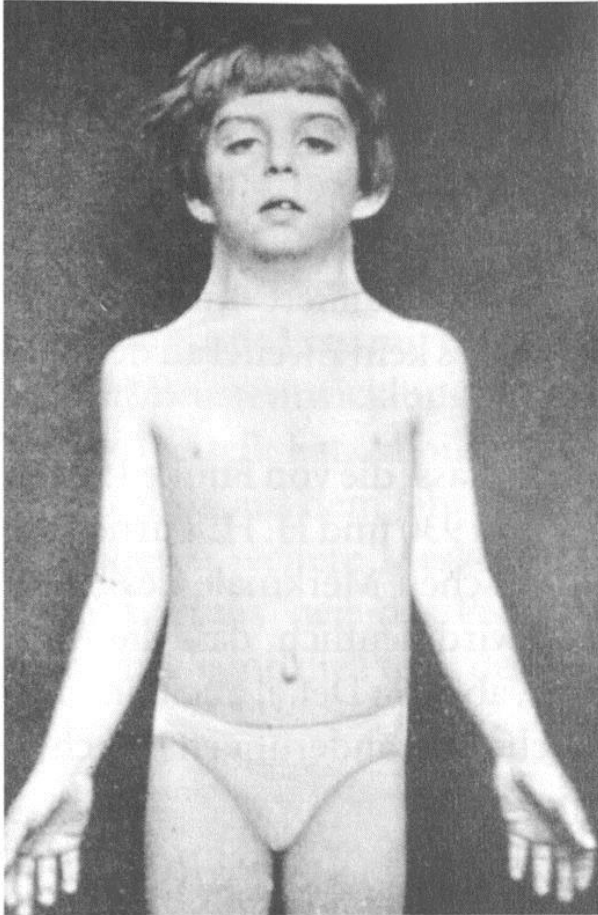
- **Konnatal:**

- Anomalien der Sex-Chromosomen
 - Jungen: Klinefelter-Syndrom
 - Mädchen: Ullrich-Turner-Syndrom und Mosaik
 - Gemischte Gonadendysgenese
- Störungen der Gonadenentwicklung (Ovarialhypoplasie)
- Autoimmune ovarian failure
- Anorchie, Leydigzellagenese oder- hypoplasie
- Inaktiverierende LH- oder FSH Rezeptormutationen
- Störungen der Hormonbiosynthese und Rezeptoren
 - Testosteronbiosynthesedefekt, 5-Alpha-Reduktasedefekt, part. Androgenresistenz

- **Erworben:**

- Chirurgische oder traumatische Kastrationen
- Beidseitige Orchitis
- Zytotoxische Chemotherapie oder Radiatio

Turner Syndrom



- Gonosomale numerische Chromosomenaberration
- 45 X0, auch Mosaik
- 1:2500 aller weiblichen Neugeborenen
- **Symptome:**
 - Kleinwuchs
 - Kurzer Hals mit Pterygium colli
 - Epikanthus, Hypertelorismus, tiefer Haaransatz, „gotischer“ Gaumen
 - Breiter Mamillenabstand
 - MC IV, V verkürzt
 - Primäre Amenorrhoe, hypoplastisches inneres Genitale
 - IQ normal

Klinefelter Syndrom

- Gonosomale numerische Chromosomenaberration
- 47 XXY, selten 48 XXXY, 49XXXXY
- 1:1000 aller männlichen Neugeborenen
- **Symptome:**
 - Eunuchoider Hochwuchs, lange Extremitäten
 - Gynäkomastie, Adipositas
 - Hodenatrophie
 - Fehlen der sekundären männlichen Behaarung
 - (Verbal-) IQ leichtgradig unterdurchschnittlich

Primärer Hypogonadismus

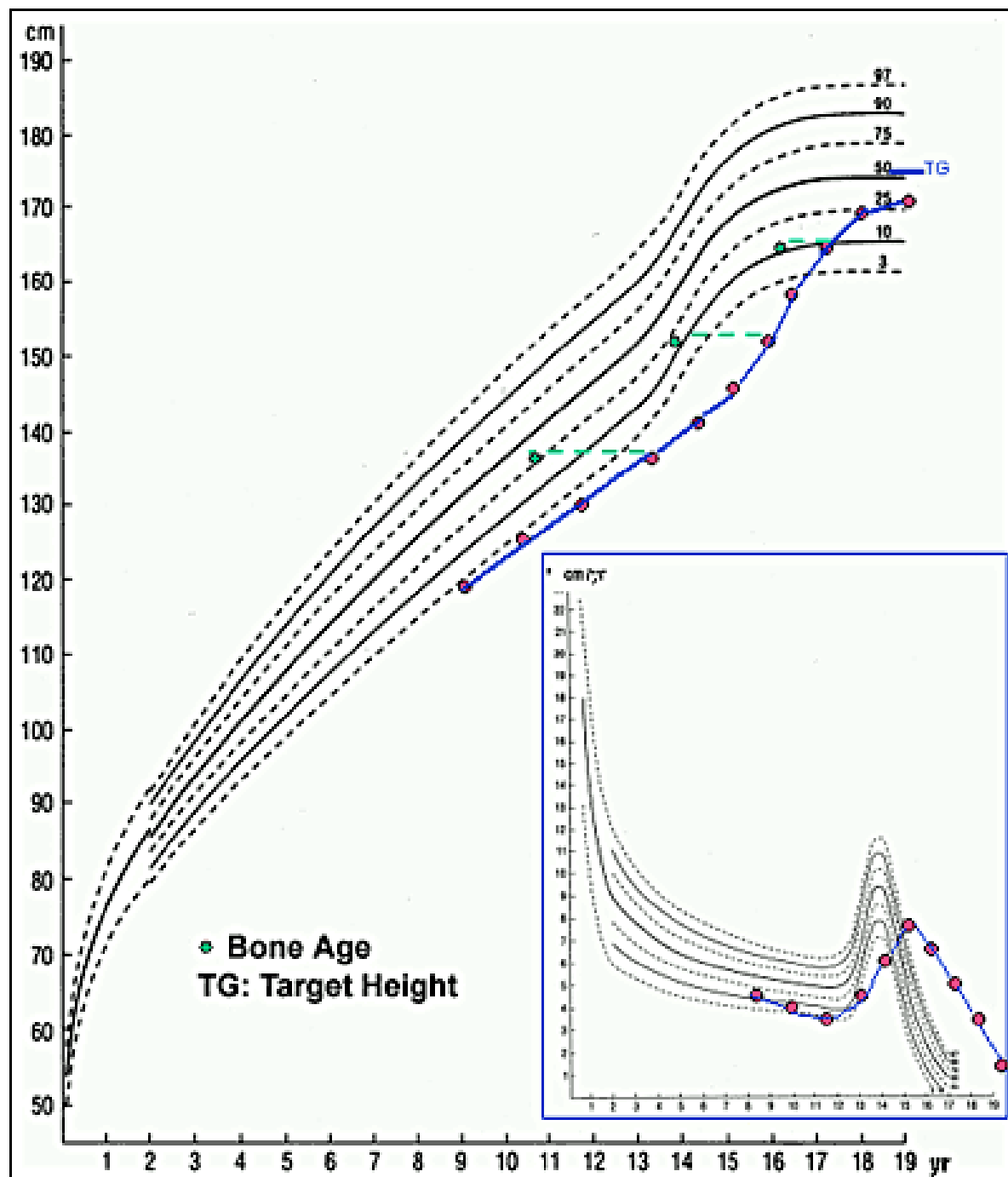
Hypogonadotroper Hypogonadismus

Die Hypophyse kann die entsprechende Menge an Gonadotropinen (LH und FSH) nicht bilden

- **Temporäre Ursachen:**
 - konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)
 - Chronische Erkrankungen (CED, Niereninsuffizienz, CF, DM)
 - Ernährungsstörungen (Fehlernährung, Malabsorption, Anorexie)
 - Hochleistungssportler
 - Endokrinologische Störungen (Hypothyreose, Glukokortikoidexzeß)

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

- Häufigste Form der verzögerten Pubertätsentwicklung
- Besonders Buben betroffen
- Verzögerte somatische Entwicklung und Ossifikation
- Kleinwuchs, Länge aber altersentsprechend bezogen auf das Knochenalter
- Oft familiär gehäuft
- **Diagnostik:**
 - Anamnese inkl. Familienanamnese
 - Körpergröße, Gewicht
 - Knochenalter
 - LH, FSH (niedrige Gonadotropin-Spiegel)



Sekundärer oder teritärer Hypogonadismus

Hypogonadotroper Hypogonadismus

Permanente Störungen:

- **Konnatal:**

- Isolierte Gonadotropindefizienz
- Syndrome
 - Kallmann-Syndrom, Prader-Willi, septooptische Dysplasie
- Panhypopituitarismus

- **Erworben:**

- Supraselläre Tumore (Kraniopharyngeome)
- Hypophysenerkrankungen (Adenome, Z.n. Trauma oder OP)
- Z.n. cranialer Radiatio
- Tumoröse und systemische ZNS-Erkrankungen und Fehlbildungen

Diagnostik

- **Anamnese**

- Wachstumsverlauf, Zeitpunkt Pubertätseintritt, Pubertätseintritt Eltern
- Vorerkrankungen: OP, Radiatio, Chemo
- Riechvermögen

- **Basisuntersuchungen:**

- LH, FSH, Östradiol, Testosteron, Prolaktin
- TSH, freies T4, freies T3
- Routinelabor mit Entzündungsparametern (CED), Zöliakiediagnostik
- Chromosomenuntersuchung
- Röntgen li Hand/Sono Genitale

- **Weiterführende Untersuchungen:**

- LHRH Test
- β -HCG Test
- Riechprüfung
- MR

Therapie

- **Therapieziele**

- Frühzeitige diagnostische Unterscheidung zwischen KEV und Pubertas tarda
- Normale Erwachsenengröße, normale Fertilität
- Behebung psychischer Symptome
- Aufklärung und Beratung von Patienten und Eltern

- **Therapie**

- Kausal (z.B. Grundkrankheit, Ernährung, etc.)
- Stimulation
- Substitution
- Psychologische Betreuung