

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Ätiologie, Physiopathologie, Diagnostik und Therapie der Pubertas tarda bei der Frau

Mattle V, Dörr HG, Hadziomerovic D, Krieg J, Licht P

Moeller K-T, Wildt L

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (3), 163-172

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Ätiologie, Physiopathologie, Diagnostik und Therapie der Pubertas tarda bei der Frau

V. Mattle¹, D. Hadziomerovic¹, J. Krieg¹, P. Licht², K. Moeller¹, H. G. Dörr³, L. Wildt¹

Eine Pubertas tarda liegt bei der Frau dann vor, wenn mit dem 14. Geburtstag die Entwicklung der Brust und der Schambehaarung noch nicht begonnen hat oder bis zum 16. Geburtstag die Menarche noch nicht eingetreten ist. Die Ursachen der Pubertas tarda sind vielfältig. Klinisch von Bedeutung ist die Differenzierung zwischen der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der Pubertas tarda als Folge von genetischen Defekten, Tumoren im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse oder Störungen in den Gonaden selbst. Die Klärung der Ätiologie erfolgt durch die sorgfältig erhobene Anamnese, die klinische Untersuchung, den Einsatz bildgebender Verfahren sowie durch Hormonbestimmungen und Funktionstests. Die Therapie ist abhängig von der Ursache; bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung kann eine abwartende Beobachtung erfolgen. Bei permanenten Formen des Hypogonadismus wird zur Prophylaxe der Osteoporose, zur Induktion der Brustentwicklung und der Ausbildung eines weiblichen Habitus eine Substitutionstherapie mit Estrogenen und Gestagenen durchgeführt. Dabei ist die Wachstumsprognose besonders zu berücksichtigen. Eine Therapie mit Wachstumshormon ist nur bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel indiziert. Zur Differenzierung zwischen hypothalamischem und hypophysärem Defekt und zur Überprüfung der potentiellen Funktionsfähigkeit der Hypophyse wird die pulsatile GnRH-Behandlung eingesetzt.

Schlüsselwörter: Pubertas tarda, konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, hypothalamische Ovarialinsuffizienz, primäre Ovarialinsuffizienz, Kallmann-Syndrom

Delayed Puberty in Women: Etiology, Physiopathology, Diagnosis and Therapy. Delayed puberty (Pubertas tarda) in women may be defined as the absence of development of pubic hair and breasts at the 14th birthday or the absence of menarche at the 16th birthday, respectively. There is a variety of disorders that can result in delayed puberty. The differentiation between constitutional delay of sexual development and the delay of pubertal development caused by functional or organic disorders, is of clinical significance. In this context, tumors within the area of hypothalamus and pituitary have to be excluded as well as mutations and ovarian defects that result in failure of sexual maturation. Diagnosis is aided by medical history, laboratory examinations, ultrasonography and radiologic procedures. Therapy is dependent upon the etiology, but includes substitution therapy with estrogen and gestagens at the appropriate age to induce menstruation and breast development. Therapy with growth hormone is only indicated when growth hormone deficiency can be demonstrated by objective test procedures. Pulsatile GnRH administration may be used for differentiation between a hypothalamic or pituitary site of a lesion and for the demonstration of a potentially intact pituitary function. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2 (3): 163–72.**

Key words: delayed puberty, constitutional delay of sexual development, hypothalamic ovarian failure, primary ovarian failure, Kallmann syndrome

Mit Pubertas tarda wird das vollständige Ausbleiben oder das verzögerte Eintreten der sexuellen Reifung bezeichnet. Zeichen der sexuellen Reifung sind beim weiblichen Geschlecht das Wachstum der Schambehaarung, die Brustentwicklung und die Menarche. Eine verzögerte Pubertät kann durch eine insgesamt regelhafte, aber verlangsamt ablaufende Entwicklung oder durch eine organische oder funktionelle Störung bedingt sein. Die Erkennung der Ursache der Pubertas tarda ist sowohl für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen als auch für die Prognose von erheblicher Bedeutung. Die entscheidende Frage, die es zu beantworten gilt, lautet: Wird die Pubertät noch von selbst eintreten? Kann so lange abgewartet werden? Liegt eine behandlungsbedürftige Erkrankung vor?

Im Gegensatz zur Pubertas praecox, deren Diagnostik und Therapie überwiegend in der Hand des Pädiaters liegen, werden mit der Pubertas tarda auch häufig Frauenärzte konfrontiert [1]. Jeder Gynäkologe sollte daher über die wichtigsten Ursachen einer Pubertas tarda informiert sein und wissen, welche weiterführenden diagnostischen Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt einzusetzen sind, welche therapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung stehen und vor allem, ob später mit einer Beeinträchtigung der Fertilität zu rechnen ist. Im vorliegenden Beitrag soll dies in Form einer Übersicht zusammenfassend dargestellt werden.

Klinik und Epidemiologie

Das Alter, in dem die sexuelle Reifung einsetzt, wird von zahlreichen, bisher nur teilweise bekannten Faktoren beeinflusst. Die Definition des normalen Alters, mit dem bestimmte Entwicklungsvorgänge einsetzen, und damit auch die Definition der normalen und der gestörten Pubertät beruht daher auf statistischen Erhebungen innerhalb einer Population. In Mitteleuropa hat bei über 99 % der Mädchen im 13. Lebensjahr die Entwicklung der Schambehaarung und der Brüste begonnen, über 90 % der Mädchen menstruieren am Ende des 13. Lebensjahres. Das mittlere Alter bei der Menarche beträgt derzeit 12,5 Jahre [2, 3]. Eine abklärungsbedürftige Pubertas tarda liegt vor, wenn bis zum 14. Geburtstag die Entwicklung der Brust und der Schambehaarung noch nicht eingesetzt hat oder wenn bis zum 16. Geburtstag die Menarche noch nicht eingetreten ist. Ein plötzlicher Stillstand der bereits begonnenen sexuellen Reifung über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten stellt ebenfalls einen abklärungsbedürftigen Befund dar.

Die Vorstellung beim Frauenarzt erfolgt nicht selten auf Veranlassung der Mutter; als Grund der Vorstellung wird oft das Ausbleiben der Brustentwicklung und die mehr oder weniger große Diskrepanz zu den Altersgenossinnen angegeben, seltener das Ausbleiben der Regelblutung. Knaben suchen wegen einer Pubertas tarda 5–

Eingegangen: 05.04.2005; akzeptiert nach Revision: 03.08.2005

Aus der ¹Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, der ²Sektion Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitäts-Frauenklinik Tübingen und der ³Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen.

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Wildt, Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: ludwig.wildt@uibk.ac.at

10mal häufiger als Mädchen den Arzt auf. Ob dies tatsächlich eine unterschiedliche geschlechtsabhängige Verteilung der Häufigkeit oder lediglich den unterschiedlichen Leidensdruck widerspiegelt, ist nicht bekannt. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß Knaben und Mädchen mit ausbleibender oder verzögerter Pubertät einem erheblichen, geschlechtsspezifisch unterschiedlichen sozialen Druck ausgesetzt sind, der von ärztlicher Seite in die diagnostischen und therapeutischen Überlegungen einbezogen werden muß.

Ätiologie und Pathogenese

Die *Pubertas tarda* kann sich durch das völlige Ausbleiben der sexuellen Reifung, durch einen Stillstand der Entwicklung auf einer bestimmten Stufe der Pubertät oder durch den verzögerten und verlangsamten Ablauf der ansonsten normalen Pubertät manifestieren (Abb. 1). Sie kann durch organische oder funktionelle Läsionen im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse, durch Läsionen auf ovarieller Ebene oder durch eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bedingt sein. Die Abgrenzung organischer Ursachen der *Pubertas tarda* von der wesentlich häufigeren konstitutionellen Entwicklungsverzögerung ist für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen, aber auch für die Prognose von entscheidender Bedeutung.

Klassifizierung der Ursachen der *Pubertas tarda*

Die ätiologische Klassifizierung einer *Pubertas tarda* kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen. Nach dem Ausfall der Bestimmung von LH und FSH im Serum lassen sich hypogonadotrope von hypergonadotropen Formen der *Pubertas tarda* unterscheiden. Während der hypergonadotropen *Pubertas tarda* meist irreversible Defekte der Gonaden zugrunde liegen, wird die hypogonadotrope *Pubertas tarda* durch Störungen der Sekretion

von GnRH oder der Gonadotropine verursacht. Ein hypergonadotroper Hypogonadismus kann jedoch erst dann auftreten, wenn die hypothalamische GnRH-Sekretion im Zuge der Pubertätsentwicklung in Gang gekommen ist. Vor diesem Zeitpunkt sind die Gonadotropinkonzentrationen im Serum sogar bei agonadalen Kindern niedrig. In Tabelle 1 sind die häufigsten Ursachen einer *Pubertas tarda* zusammengefaßt.

Hypothalamisch-hypophysäre Ursachen der *Pubertas tarda*

Die verminderte Sekretion von GnRH durch den Hypothalamus oder Störungen der Wirkung von GnRH an der Hypophyse stellen die klassischen Ursachen des hypogonadotropen Hypogonadismus dar [4]. Pathogenetisch bestehen in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen der primären hypothalamischen Amenorrhö und der *Pubertas tarda* [5–7]. Störungen der GnRH-Sekretion können genetisch oder traumatisch bedingt sein oder durch raumfordernde Prozesse im Bereich von Hypothalamus oder Hypophyse ausgelöst werden [8, 9]. Der Ausschluß einer Raumforderung im Bereich des zentralen Nervensystems steht zunächst im Mittelpunkt der diagnostischen Maßnahmen.

Das Kraniopharyngeom ist die häufigste tumoröse Ursache einer *Pubertas tarda*, seine Inzidenz beträgt 1,3/10⁶ Personenjahre. Kraniopharyngeome sind gutartige kongenitale Tumoren, die von Epithelresten der Rathke'schen Tasche ausgehen und verdrängend oder infiltrierend wachsen können. Durch das Tumorwachstum kommt es zur Schädigung oder Destruktion von hypothalamischem oder hypophysärem Gewebe oder zur Beeinträchtigung der hypophysären Blutversorgung über das Portalgefäßsystem durch Kompression oder Infiltration des Hypophysenstiels. In Abhängigkeit von der Lokalisation können diese Prozesse mit dem Ausfall einer oder mehrerer Partialfunktionen der Hypophyse einhergehen. Klinisch manifeste Ausfallserscheinungen treten meist vor dem

20. Lebensjahr auf, der Altersgipfel liegt zwischen dem 6. und 14. Lebensjahr. Die Frühsymptome des Kraniopharyngeoms sind meist unspezifisch; Kopfschmerzen und Visusstörungen werden häufig angegeben. Bei der radiologischen Untersuchung finden sich oft Verkalkungen im Bereich des basalen Hypothalamus, die zur Diagnose führen können. Bei jüngeren Mädchen zur Entdeckung des Tumors führen. Nicht selten werden Kraniopharyngeome erst im Rahmen der Abklärung einer primären Amenorrhö bei jungen Frauen diagnostiziert. Neben der gonadalen und somatotropen Achse kann auch die adrenokortikotrope Funktion beeinträchtigt sein, ein Diabetes insipidus wird bei der Erstdiagnose nur in seltenen Fällen diagnostiziert.

Nicht nur beim Kraniopharyngeom, sondern bei allen Tumoren, die den Hypophysenstiel komprimieren, tritt eine Begleithyperprolaktinämie auf,

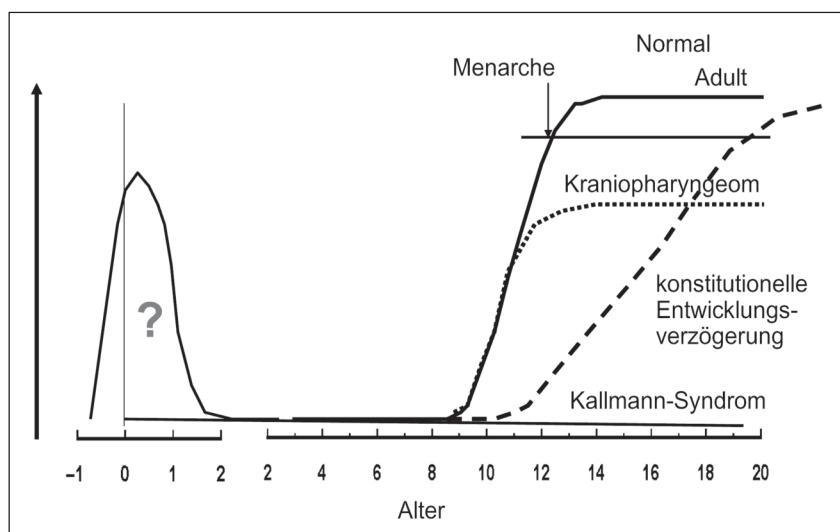


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Verlaufs bei *Pubertas tarda*. Dargestellt ist die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, bei der es verspätet zum Pubertätseintritt kommt, eine organisch bedingte *Pubertas tarda* (das Kraniopharyngeom), bei der ein Arrest der Entwicklung stattfindet und das Kallmann-Syndrom, bei dem es zu keiner Ausreifung der gonadotropen Partialfunktion kommt. Die durchgezogene Linie gibt den Verlauf der normalen Pubertät an. Das Fragezeichen bezieht sich auf die Neugeborenenphase beim Kallmann-Syndrom, für die keine Daten vorliegen.

Tabelle 1: Ursachen der *Pubertas tarda*

Hypogonadotrop	Hypergonadotrop
Tumor • Kraniopharyngeom • Germinom • Prolaktinom, HVL-Adenom Funktionell • Kallmann-Syndrom • De-Morsier-Syndrom (Septo-Optische Dysplasie) Trauma • Perinatale Asphyxie • Schädel-Hirn-Trauma Grunderkrankungen • Histiozytose • Speicherkrankheiten (Hämochromatose, M. Wilson) • Thalassämie • Postentzündlich Erworben • Radiatio • Leistungssport Genetische Störung • GnRH-Rezeptoren/ Gonadotropingen	Chromosomal • Ullrich-Turner-Syndrom und Varianten • XY-Gonadendysgenese Gonadendysgenese • XX-Gonadendysgenese Metabolische Störung • Galaktosämie Iatrogen • Radiatio, Chemotherapie Sonstige Ursachen • Testikuläre Feminisierung • Resistant Ovary Syndrome • Oophoritis • Autoimmunerkrankungen Genetische Störung • Gonadotropinrezeptoren

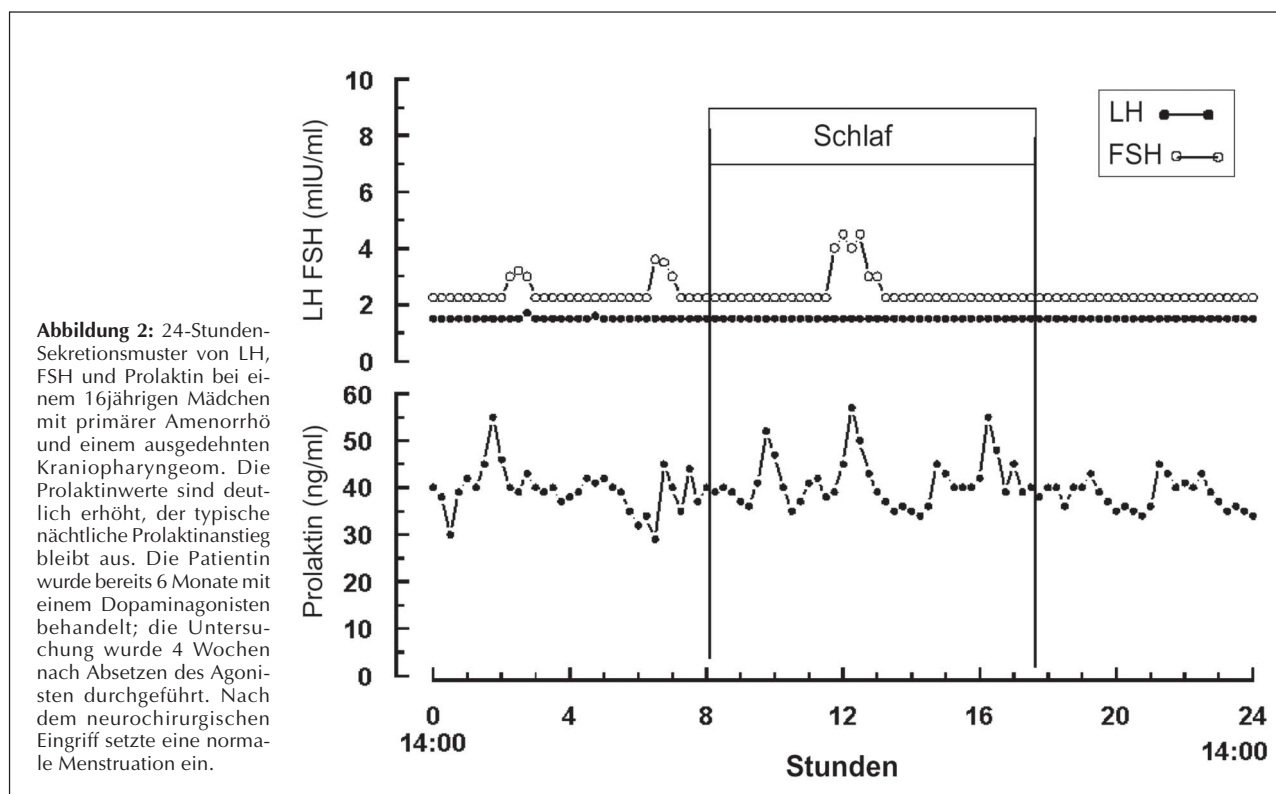
die durch Störungen des Blutflusses im Portalgefäßsystem zwischen Hypothalamus und Hypophyse verursacht wird. Damit wird die physiologische Hemmung der Prolaktinsekretion durch Dopamin ganz oder teilweise aufgehoben, woraus ein Anstieg von Prolaktin im Serum resultiert. Dies kann zur Fehldiagnose einer Hyperprolaktinämie führen, obwohl die Prolaktinspiegel wegen des Mangels an Estrogenen meist nur mäßig erhöht sind. Abbildung 2 zeigt das 24-Stunden-Muster der Sekretion von LH, FSH und Prolaktin bei einer Patientin mit einem Kraniopharyngeom und dadurch bedingter Begleithyper-

prolaktinämie und primärer Amenorrhö. Die Behandlung mit Dopaminagonisten führt zwar zur Senkung der Prolaktinspiegel, das weitere Wachstum des Tumors wird jedoch nicht beeinflusst. Die Behandlung mit Dopaminagonisten ohne vorhergehenden Tumorausschluß durch bildgebende Verfahren ist daher kontraindiziert.

Die Diagnose eines Kraniopharyngeoms wird durch bildgebende Verfahren gestellt. Der Nachweis der typischen Verkalkungen gelingt mit dem CT meist besser als durch die MRT. Die Therapie des Kraniopharyngeoms erfolgt neurochirurgisch, gegebenenfalls in Kombination mit einer Strahlenbehandlung. Durch die Kombination beider Verfahren können Schäden, die sekundär durch ein zu radikales chirurgisches Vorgehen entstehen, vermieden oder zumindest vermindert werden. Bereits präoperativ bestehende Ausfallserscheinungen bleiben meist auch nach der Tumorentfernung bestehen [10]. Insgesamt muß bei 50 % der Patientinnen postoperativ mit dem Ausfall mindestens einer hypophysären Partialfunktion gerechnet werden.

Germinome

Germinome und andere Keimzelltumoren sind seltene Neubildungen; sie stellen jedoch die häufigsten extrasellären Neubildungen dar, die eine *Pubertas tarda* zur Folge haben. Polydipsie und Polyurie sind neben Gesichtsfeldausfällen und Störungen des Wachstums und der Pubertät die häufigsten Symptome. Die Diagnose erfolgt durch bildgebende Verfahren; mit dem MRT sind Tumoren ab 0,5 cm Durchmesser sicher nachweisbar. Germinome gehen nicht selten von der Epiphyse aus, weshalb sie nach der älteren Nomenklatur auch als Pinealome bezeichnet wurden. Manchmal produzieren Germinome hCG, dessen Messung neben alpha-Fetoprotein zur Verlaufskontrolle herangezogen werden kann. Bei Knaben kann die Produktion von hCG zu einer *Pubertas praecox* führen,



bei Mädchen scheinen Germinome häufiger mit einer *Pubertas tarda* assoziiert zu sein. Germinome sind äußerst strahlensensibel. Die Behandlung erfolgt daher in erster Linie durch eine Radiatio.

Hypophysentumoren

Prolaktinome und andere Hypophysenadenome können die Ursache einer *Pubertas tarda* darstellen. Prolaktinome führen, wie beim Erwachsenen, zu einer Hemmung der pulsatilen GnRH-Freisetzung und damit zum Ausbleiben der Pubertät oder zum Arrest der weiteren Pubertätsentwicklung, während andere Hypophysentumoren eher über die Raumforderung eine Störung der gonadotropen Partialfunktion verursachen. Die Behandlung der Hypophysentumoren erfolgt nach den gleichen Prinzipien wie beim Erwachsenen, wobei bei Prolaktinomen zunächst eine medikamentöse Therapie durch Dopaminagonisten durchgeführt wird.

Systemerkrankungen als Ursache der *Pubertas tarda*

Histiozytose X

Die Histiozytose X, die auch als Hand-Schüller-Christian-Syndrom bezeichnet wird, ist durch die Infiltration von Haut, Eingeweiden und Knochen mit lipidhaltigen Histiozyten gekennzeichnet. Wenn diese Infiltrate im Bereich der *Sella turcica* auftreten, können sie den Hypothalamus, die Hypophyse und den Hypophysenstiel infiltrieren und destruieren. Die Ausfallserscheinungen sind abhängig von der Lokalisation der Läsionen; nahezu immer findet sich ein Diabetes insipidus [11].

Hämochromatose

Die Hämochromatose kann, wie der Morbus Wilson und andere Speicherkrankheiten, zu Läsionen im Bereich von Hypophyse und Hypothalamus führen und damit das Ausbleiben der Pubertät verursachen. Die hypothalamisch-hypophysäre Beteiligung bei Speicherkrankheiten manifestiert sich oft durch einen Diabetes insipidus. Fälle mit einer isolierten GnRH-Defizienz wurden jedoch ebenfalls beobachtet. Mit Ausnahme der Hämochromatose bei *Thalassaemia major* stellt diese Erkrankung eine sehr seltene Ursache der *Pubertas tarda* dar [12]. Bei der *Thalassaemia major* kommt es bei 75 % der betroffenen Mädchen zu einer Störung der Pubertät mit hypogonadotropem Hypogonadismus und Wachstumsverzögerung [13, 14]. Wenig bekannt ist, daß auch die Sichelzellanämie zu einer Verzögerung der Pubertät führen kann [15, 16].

Kallmann-Syndrom und molekulargenetische Defekte der Biosynthese von GnRH und des GnRH-Rezeptors

Zu dem 1944 von dem Psychiater und Genetiker Franz J. Kallmann beschriebenen Syndrom gehören die olfaktorische Dysplasie mit Anosmie, Atrophie der *Bulbi olfactorii* und Hypogonadismus, bei der Frau die primäre hypothalamische Amenorrhö [17].

Darüber hinaus wurden in unterschiedlicher Häufigkeit Mittelliniendefekte wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, unilaterale Nierenagenesie und Epilepsie im Zusammenhang mit dem Kallmann-Syndrom beschrieben. Molekulargenetisch lassen sich zwei Formen des Kallmann-Syndroms unterscheiden: das X-chromosomal vererbte KAL1-Syndrom und das autosomal dominant vererbte KAL2-Syndrom. Das X-chromosomal vererbte Kallmann-Syn-

drom beruht auf einer inaktivierenden Mutation des KAL1-Gens auf dem Chromosom X23.p. Dieses Gen kodiert für Anosmin, ein extrazelluläres Matrixprotein, das bei der Zelladhäsion eine Rolle spielt und für die Migration der GnRH- und Olfaktorineuronen von der olfaktorischen Plakode zum mediobasalen Hypothalamus erforderlich ist [18–22]. Unterbleibt die Migration der GnRH-Neuronen zum Hypothalamus, kommt es zum Ausfall der hypothalamischen GnRH-Sekretion [23]. Folge dieses Ausfalls ist der isolierte hypogonadotrope Hypogonadismus, die anderen hypophysären Partialfunktionen sind nicht beeinträchtigt.

Das autosomal-dominant vererbte Kallmann-Syndrom beruht auf einer inaktivierenden Mutation des KAL2-Gens auf dem Genlocus 8p11.2-p11.1, welcher für den Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 1 (FGFR1) kodiert [24–27].

Oliveira und Mitarbeiter [28] kommen nach der Analyse eines großen Kollektivs von Patienten mit Kallmann-Syndrom zu dem Schluß, daß KAL1- und KAL2-Mutationen nur bei einem geringen Teil der Patienten mit Kallmann-Syndrom vorliegen und daß die Mehrzahl der Fälle durch Mutationen in mindestens zwei Autosomen bedingt ist.

Das Längenwachstum ist bei Patientinnen mit Kallmann-Syndrom normal. Aufgrund des verspätet erfolgenden Verschlusses der Epiphysenfugen kommt es nicht selten zum eunuchoiden Hochwuchs.

Die Anosmie ist häufig das Leitsymptom für die Diagnose des Kallmann-Syndroms, weshalb die Verdachtsdiagnose nicht selten zuerst von HNO-Ärzten geäußert wird. Ein Kallmann-Syndrom findet sich bei 5 % aller Patienten mit Anosmie. Die Hypotrophie des *Bulbus olfactorius* beim Kallmann-Syndrom wurde in der Kernspintomographie erstmals von Klingmüller et al. [8] nachgewiesen.

Die Angaben der Patientin ergeben häufig keinen Hinweis auf eine Anosmie, da die defekte Geruchsempfindung seit der Geburt vorhanden ist und deshalb nicht bemerkt wird. Der objektive Nachweis der Anosmie gelingt durch Riechtests mit definierten Chemikalien oder durch die Untersuchung von evozierten Potentialen.

Es ist anzunehmen, aber nicht nachgewiesen, daß beim Kallmann-Syndrom aufgrund der fehlenden GnRH-Sekretion auch der peripartale Anstieg der Gonadotropine ausbleibt. Es ist ebenfalls nicht bekannt, ob das Fehlen dieses frühen Anstiegs der Gonadotropinsekretion Auswirkungen auf die weitere Entwicklung hat.

Septooptische Dysplasie (De-Morsier-Syndrom)

Der Zusammenhang von *Septum-pellucidum*-Defekt, Mikropapille und Hypogonadismus wurde erstmals von De Morsier beschrieben [29]. Die Erkrankung gehört, wie das Kallmann-Syndrom, zu den Mittelliniendefekten. Sie kann durch eine Mutation des Homeobox-Gens HESX-1 verursacht werden. Endokrinologisch kann sie mit dem Ausfall mehrerer hypophysärer Partialfunktionen einhergehen, es wurden allerdings auch Fälle von *Pubertas praecox* bei dieser Fehlbildung beschrieben [30, 31].

Mutationen im Gen des GnRH-Rezeptors und im GnRH-Gen

Die modernen Verfahren der Molekularbiologie haben es ermöglicht, die molekulargenetischen Grundlagen von Erkrankungen des hypothalamo-hypophysären Systems aufzuklären, die mit einer reduzierten Wirkung von GnRH

einhergehen. Mutationen konnten sowohl im GnRH-kodierenden Gen als auch im GnRH-Rezeptor-Gen nachgewiesen werden. Vor allem Mutationen des GnRH-Rezeptors scheinen die molekulare Grundlage eines Spektrums von Funktionsstörungen zu bilden, welche sich von der völlig fehlenden bis zu einer nur leicht eingeschränkten Gonadotropinsekretion erstrecken. In bestimmten Fällen kann die gonadotrope Partialfunktion der Hypophyse offenbar durch die pulsatile GnRH-Therapie normalisiert werden [6, 18, 32–34].

Trauma und Läsionen von Hypophyse und Hypothalamus

Schädeltraumen und entzündliche Prozesse können zur Schädigung des Hypophysenvorderlappens, des Hypophysenstiels und des Hypothalamus mit nachfolgendem Ausfall von Partialfunktionen der Hypophyse führen. Auch die Schädigung von Hypothalamus und Hypophyse durch Strahlenbehandlung kann unter diesem Aspekt zu den traumatischen Ursachen der *Pubertas tarda* gezählt werden.

Für den Geburtshelfer und Pädiater gleichermaßen von Interesse ist die Beobachtung, daß Kinder mit Ausfällen von hypophysären Partialfunktionen gehäuft einen ungünstigen Geburtsverlauf mit perinataler Asphyxie in der Anamnese aufweisen. Dabei fanden sich bei Kindern, die aus Beckenendlage geboren wurden, häufiger hypothalamische Ausfälle, während Kinder, die aus Schädellage geboren wurden, häufiger hypophysäre Defekte aufwiesen [35–38]. Im Zusammenhang mit der Beckenendlage wird diskutiert, daß die Überstreckung des Kopfes bei der Entwicklung aus einer Beckenendlage zum Ein- oder Abreißen des Hypophysenstiels führen kann. Bei Mädchen mit primärer Amenorrhö und dem anamnestischen Verdacht auf eine perinatale Asphyxie konnten mit der Kernspintomographie Läsionen im Bereich des mediobasalen Hypothalamus nachgewiesen werden. Wir haben selbst 3 weibliche Zwillingspaare untersucht, bei denen der erste Zwilling eine völlig normale Pubertätsentwicklung durchlief, während jeweils der zweite Zwilling eine *Pubertas tarda* entwickelte. Anamnestisch ergaben sich Hinweise auf einen prolongierten Geburtsverlauf und eine Asphyxie des 2. Zwillinges, in einem Fall zeigten sich im CT Läsionen im Bereich des Hypothalamus. Allerdings scheint eine perinatale Asphyxie nur selten zu Läsionen im mediobasalen Hypothalamus zu führen. Eigene Untersuchungen an Mädchen mit niedrigen APGAR-Werten haben keinen Hinweis auf ein verspätetes oder ausbleibendes Einsetzen der Pubertät ergeben.

Sonstige Ursachen der *Pubertas tarda*

Grundsätzlich können alle Störungen, die eine Ovarialinsuffizienz verursachen, auch die Ursache einer *Pubertas tarda* darstellen, sofern sie vor oder während der Pubertät auftreten und in einer primären Amenorrhö resultieren. Als Ursache der primären hypothalamischen Amenorrhö gehören in diesem Zusammenhang die *Anorexia nervosa*, bestimmte Formen des Leistungssports oder konsumierende Grunderkrankungen mit erheblichem Gewichtsverlust. Leitsymptom ist in diesen Fällen meist die Amenorrhö, während die Brustentwicklung und das Wachstum der Schambehaarung normal oder verlangsamt ablaufen. Die durch Leistungssport bedingte *Pubertas tarda* tritt anscheinend nur bei bestimmten Sportarten auf. Dazu gehören als Leistungssport betriebene Gymnastik,

Ballett oder Langstreckenlauf, während im Zusammenhang mit dem als Leistungssport betriebenen Schwimmen nur selten Zyklusstörungen beobachtet werden. Interessanterweise tritt die Menarche bei Ballett-Tänzerinnen oft während verletzungsbedingter Trainingspausen ein, was auf die ursächliche Bedeutung der körperlichen Belastung in diesem Zusammenhang hinweist [39–44].

Die Hyperandrogenämie kann ebenfalls Ursache einer primären Amenorrhö darstellen. Bei hyperandrogenämischen Mädchen sind jedoch meist sowohl die Schambehaarung als auch die Brüste gut entwickelt, da durch die periphere Aromatisierung der Androgene und durch die ovarielle Estrogenproduktion die Plasmaspiegel der Estrogene meist innerhalb des Normbereichs der frühen Follikelphase liegen.

Gonadale Ursachen der *Pubertas tarda*

Gonadale Ursachen der *Pubertas tarda* führen zum hypergonadotropen Hypogonadismus mit erhöhten Konzentrationen von FSH und LH im Serum. Die häufigsten gonadalen Ursachen der *Pubertas tarda* sind das Ullrich-Turner-Syndrom mit seinen Varianten sowie verschiedene Formen der XX- und XY-Gonadendysgenesien. Bei Nachweis erhöhter FSH-Konzentrationen muß daher eine chromosomale Störung durch eine Karyotypisierung ausgeschlossen werden. Zum Ausschuß von Mosaiken ist die Analyse einer ausreichend großen Zahl von Mitosen erforderlich. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, daß beim X0-Karyotyp nicht immer eine Amenorrhö vorhanden sein muß. Es wird davon ausgegangen, daß mindestens 20 % aller Frauen mit X0-Karyotyp zumindest zeitweise regelmäßig ovulieren und menstruieren. Bei diesen Patientinnen wird meist aufgrund ihres Kleinwuchses oder anderer Stigmata eines Ullrich-Turner-Syndroms eine Chromosomenanalyse veranlaßt.

Patientinnen mit Monosomie X, auch jene mit einem Mosaik, weisen häufig Fehlbildungen des Urogenitalsystems oder des Herz-Kreislaufsystems auf, die durch entsprechende Untersuchungen ausgeschlossen werden müssen.

Bei der XY-Gonadendysgenese wurde eine Mutation auf dem Y-Chromosom in einem Kandidatengen für den testisdeterminierenden Faktor – dem SRY-Gen – nachgewiesen, welche offenbar für die XY-Gonadendysgenese verantwortlich ist. Der Nachweis eines Y-Chromosoms wie beim klassischen Swyer-Syndrom oder von Teilen des Y-Chromosoms, wie bei einigen Fällen des Ullrich-Turner-Syndroms, stellt wegen des gesteigerten Risikos der malignen Entartung (in etwa 30 %) eine Indikation für die Gonadektomie dar [45]. Die Entfernung der Gonaden kann im jungen Erwachsenenalter erfolgen, um eine evtl. bestehende Hormonproduktion durch die dysgenetischen Gonaden für die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale auszunützen [46, 47].

Die testikuläre Feminisierung kann aufgrund der primären Amenorrhö und wegen fehlender Schambehaarung als *Pubertas tarda* fehldiagnostiziert werden. Ursache der testikulären Feminisierung sind inaktivierende Mutationen des Androgenrezeptors. Die Gonadotropinsekretion ist durch hohe LH-Konzentrationen bei normalen bis leicht erhöhten FSH-Werten gekennzeichnet, Testosteron im Serum ist deutlich erhöht und liegt bei Werten erwachsener Männer. Die Gonadektomie ist hier ebenfalls

indiziert, sie sollte aber nicht vor dem Anstieg der Gonadotropine durchgeführt werden, da die Brustentwicklung durch die Aromatisierung der Androgene im Fettgewebe und in der Brust selbst gefördert wird [48, 49].

Inaktivierende Mutationen der Gene, die für LH- und FSH-Rezeptoren kodieren, sind ebenfalls als Ursache einer hypergonadotropen *Pubertas tarda* beschrieben worden [50–53]. Von besonderem Interesse ist hier die von Gromoll und Mitarbeitern beschriebene Mutation des LH-Rezeptors, welche die Wirkung von LH verhindert, nicht jedoch die Wirkung von hCG [54]. Mutationen des LH- und FSH-Moleküls selbst und inaktivierende Mutationen der beta-Untereinheiten von LH und FSH konnten ebenfalls bei einigen männlichen Patienten mit *Pubertas tarda* nachgewiesen werden [32, 34, 55–58]. Da die Ovarien dieser Patientinnen nicht auf die biologisch inaktiven Gonadotropine ansprechen, ist ein Anstieg von LH und FSH im Serum zu erwarten. Ein solcher Anstieg kann aber nur dann nachgewiesen werden, wenn die Immunreaktivität im verwendeten Assay durch die Mutation in der Primärstruktur des Proteins nicht beeinträchtigt wird.

Tabelle 2: Kennzeichen der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung

Für eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung sprechen:

Anamnese und Verlauf

- Späte Pubertät bei Eltern und Geschwistern
- Verlangsamtes, aber stetiges Wachstum
- Größe entspricht dem Knochenalter
- Chronologisches Alter höher als Knochenalter
- Normales Geruchsempfinden

Bildgebende Verfahren

- Keine Raumforderung im ZNS
- Ovarien mit Follikeln 0,5–1 cm

Labor

- Nicht hypergonadotrop
- Normaler Karyotyp
- Euthyreose
- 24-Stunden-Muster der Gonadotropinsekretion entspricht dem Knochenalter

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und *Pubertas tarda*

Von den oben diskutierten organischen oder funktionellen Ursachen einer *Pubertas tarda* ist die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung abzugrenzen, die durch einen normalen, aber verspätet einsetzenden und verzögert ablaufenden Prozeß der Pubertät gekennzeichnet ist. Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung ist die häufigste Ursache einer *Pubertas tarda*. Die Diagnose einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung ist jedoch eine Ausschußdiagnose, die nur durch den Verlauf – den späteren spontanen Eintritt der Pubertät – gesichert werden kann.

Klinische Beobachtungen und theoretische Überlegungen erlauben jedoch, eine Reihe von Kriterien zu definieren, die das Vorliegen einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung wahrscheinlich machen und damit eine abwartende Beobachtung rechtfertigen, sofern organische Ursachen, insbesondere Tumoren, als Ursache der *Pubertas tarda* nicht nachgewiesen werden können. Einige dieser Kriterien sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung geht oft mit Kleinwuchs einher, das Knochenalter ist retardiert und entspricht nicht dem chronologischen Alter. Größe und Wachstumsgeschwindigkeit stimmen jedoch mit dem Knochenalter überein. Die Gonadotropinsekretion entspricht dem Knochenalter, gelegentlich kann auch die Adrenarche verzögert eintreten. Häufig waren diese Mädchen schon immer kleiner als ihre Altersgenossinnen. Für eine genetische Komponente spricht die Beobachtung, daß häufig auch bei der Mutter, beim Vater oder bei Geschwistern die Pubertät verzögert eingetreten ist. Prognostisch ist von Bedeutung, daß bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung die Pubertät schließlich spontan eintritt. Dies geschieht meist bei einem Knochenalter von etwa 12 Jahren. Leider erreichen Mädchen meist nicht die errechnete Endgröße. Aus diesem Grund

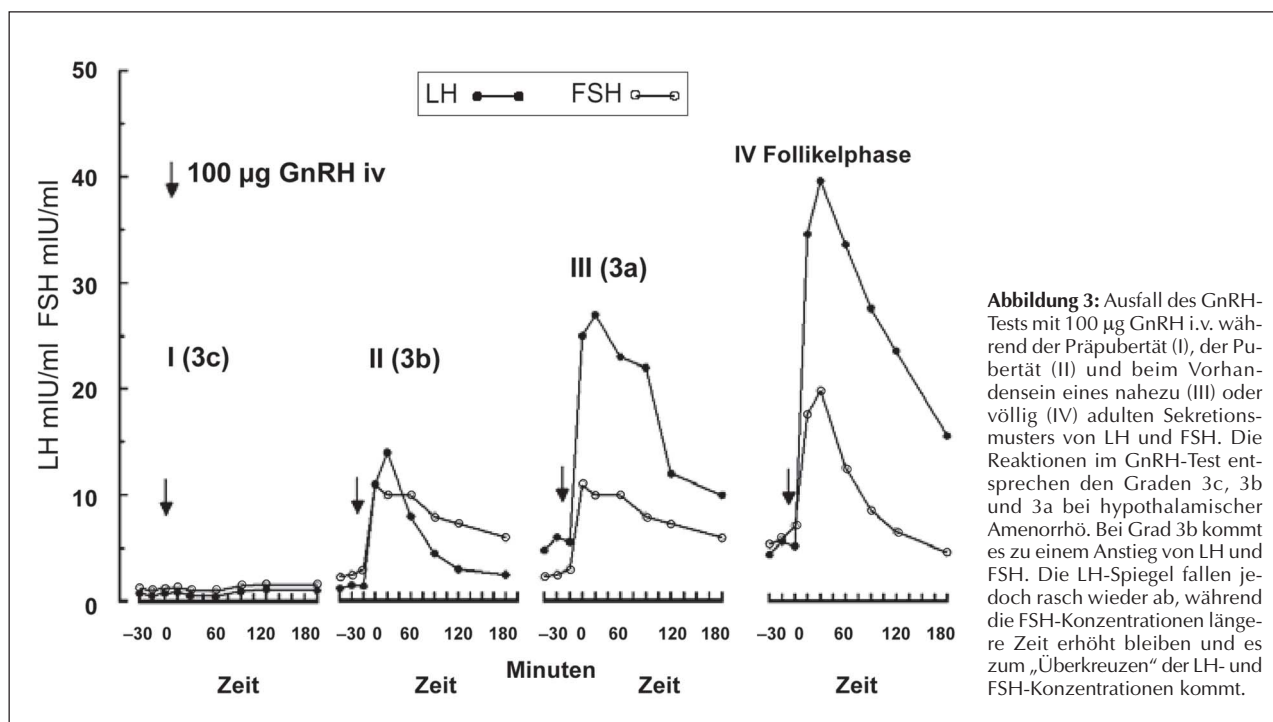


Abbildung 3: Ausfall des GnRH-Tests mit 100 µg GnRH i.v. während der Präpubertät (I), der Pubertät (II) und beim Vorhandensein eines nahezu (III) oder völlig (IV) adulten Sekretionsmusters von LH und FSH. Die Reaktionen im GnRH-Test entsprechen den Graden 3c, 3b und 3a bei hypothalamischer Amenorrhö. Bei Grad 3b kommt es zu einem Anstieg von LH und FSH. Die LH-Spiegel fallen jedoch rasch wieder ab, während die FSH-Konzentrationen länger erhöht bleiben und es zum „Überkreuzen“ der LH- und FSH-Konzentrationen kommt.

und da die Sekretion von Wachstumshormon für das Alter vermindert sein kann, wurde versucht, die Endgröße durch eine Behandlung mit Wachstumshormon zu steigern. Diese Versuche haben in den meisten Fällen nur eine unwesentliche Zunahme des Längenwachstums zur Folge gehabt, sodaß die Behandlung mit Wachstumshormon als nicht indiziert angesehen wird [59].

Für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen und für die Prognose ist es von Bedeutung, ob die Pubertät bereits eingesetzt hat oder ob noch ein präpuberaler Zustand besteht. Der Nachweis der pulsatischen LH-Sekretion während des Tages und der Nachweis schlafassoziiierter LH-Pulse weisen darauf hin, daß der Reifungsprozeß bereits eingesetzt hat. Der Ausfall des GnRH-Tests spiegelt das Pulsationsmuster der Gonadotropine und damit die GnRH-Sekretion wider. Im präpuberalen Zustand kommt es nach Gabe von GnRH zu keinem LH- und FSH-Anstieg, während bei Vorhandensein nächtlicher Pulsationen ein Anstieg von LH und FSH nach Gabe von GnRH zu beobachten ist. Der Anstieg der FSH-Konzentrationen im Serum bleibt dabei länger erhalten als der Anstieg von LH; im weiteren Verlauf der Pubertät nimmt die LH-Sekretion nach Stimulation mit exogenem GnRH stärker zu als die Sekretion von FSH. Abbildung 3 zeigt die typischen Muster der Freisetzung von LH und FSH nach Gabe von GnRH.

Diagnostik bei *Pubertas tarda*

Diagnostische Maßnahmen bei Verdacht auf *Pubertas tarda* sind erforderlich, wenn bis zum 14. Geburtstag die Entwicklung der Schambehaarung oder der Brust noch nicht begonnen hat oder wenn bis zum 16. Geburtstag die Menarche nicht eingetreten ist. Eine Abklärung muß ebenfalls erfolgen, wenn 5 Jahre nach Beginn der Pubertät noch keine spontane Blutung eingetreten ist oder wenn ein Arrest der Entwicklung über mehr als 6 Monate besteht. Zunächst ist zu klären, ob sich eine Ursache der *Pubertas tarda* nachweisen läßt oder ob eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung vorliegt. Die Diagnose einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung stellt eine Ausschlussdiagnose dar. Alle diagnostischen Maßnahmen zielen daher darauf ab, organische, genetische oder funktionelle Ursachen, die einer verspäteten Pubertät zugrunde liegen können, auszuschließen. Abbildung 4 zeigt vereinfacht den Ablauf der Diagnostik.

Eine ausführliche Erhebung der Anamnese steht am Beginn aller differentialdiagnostischen Maßnahmen. Insbesondere ist nach Besonderheiten des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs zu fragen. Dies sollte unter Hinzuziehung des Mutter-Kind-Passes und der Geburtsberichte erfolgen, um eine perinatale Asphyxie oder Traumen unter der Geburt oder während der Kindheit ausschließen zu können. Die bisherige Entwicklung (Größe, Gewicht, motorische und kognitive Entwicklung) ist mit Hilfe des Vorsorgeheftes der kinder-

ärztlichen Untersuchung zu erfragen und zu dokumentieren. Hier ist darauf zu achten, ob ein plötzlicher Entwicklungsstillstand erfolgt ist, oder ob die Entwicklung immer schon langsamer als bei den Geschwistern oder bei Spiel- und Klassenkameradinnen abgelaufen ist. Das Menarchealter der Mutter und der Schwestern sowie das Alter, in dem der Vater und Brüder in die Pubertät eingetreten sind, ist ebenfalls zu erfragen.

Die gynäkologische Untersuchung sollte das Pubertätsstadium nach den Tanner-Kriterien dokumentieren und Mißbildungen des Genitales sowie Zeichen der Androgenisierung ausschließen (z. B. Hymenalatresie, Uterusagenesie, Klitorishypertrophie, intersexuelles Genitale). Ebenso ist auf Stigmata des Ullrich-Turner-Syndroms (*Pterygium colli*, schielende Mamillen) zu achten. Ergänzt wird die gynäkologische Untersuchung durch die Sonographie des Beckens bei gefüllter Blase oder mittels Rektalsonde. Dabei werden die Uterusgröße und – sofern sichtbar – die Endometriumsdicke gemessen. Die Sonographie der Ovarien zeigt Follikel mit einem Durchmesser von 0,5–1 cm, aus deren Vorhandensein bzw. Fehlen sich Hinweise auf den spontanen Beginn der Pubertät ergeben können. Bei einer Follikelgröße von über 1 cm ist mit dem Eintreten der Menarche innerhalb von 6 Monaten zu rechnen.

Die Bestimmung des Knochenalters nach Greulich und Pyle zeigt eine Retardierung des Knochenalters, typisch für die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung. Schließlich wird durch ein MRT des Schädels ein raumfordernder Prozeß im Bereich der Hypophyse oder des ZNS ausgeschlossen. Die Bestimmung der Knochendichte kann bei älteren Mädchen bzw. jungen Frauen Hinweise auf eine eventuell behandlungsbedürftige Verminderung der Knochendichte ergeben.

Der Gestagentest (10 mg Medroxyprogesteronazetat/Tag für 10 Tage) kann wie bei der erwachsenen Frau mit hypothalamischer Amenorrhoe eingesetzt werden, um die endogene Estradiolproduktion und damit den Schweregrad der Störung zu erfassen.

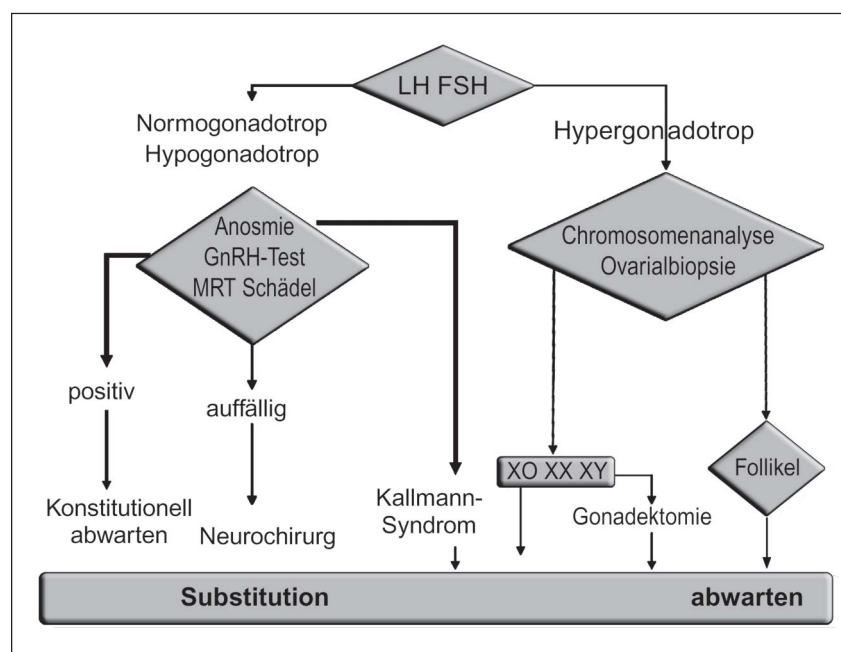


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Vorgehens bei der Abklärung der *Pubertas tarda*

Diese Untersuchungen werden durch die Bestimmung der endokrinen Parameter ergänzt. Bestimmt werden sollten LH, FSH und Prolaktin sowie Testosteron und DHEAS. Sind die Gonadotropine im Serum erhöht, ist eine Karyotypisierung zum Ausschluß einer Gonadendysgenese indiziert. Die Durchführung einer Laparoskopie mit Ovarialbiopsie zum Ausschluß eines Resistant-Ovary-Syndroms bzw. eines chromosomalen Mosaiks ist zu empfehlen. Dies gilt insbesondere zum Ausschluß eines XY-Mosaiks im Ovarialgewebe. Bei normalen oder erniedrigten Gonadotropinspiegeln wird ein GnRH-Test (100 µg LHRH i.v.) mit Bestimmung von LH und FSH durchgeführt. Der GnRH-Test korreliert gut mit dem 24-Stunden-Sekretionsmuster der Gonadotropine. Aus dem Verlauf von LH und FSH nach Gabe eines Bolus des Releasinghormons kann auf das Ausmaß der endogenen GnRH-Sekretion geschlossen werden und der Schweregrad der Funktionseinschränkung wie bei der hypothalamischen Amenorrhö ermittelt werden.

Therapie bei *Pubertas tarda*

Nach Abschluß der Diagnostik kann in den meisten Fällen zwischen konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und *Pubertas tarda* aufgrund sonstiger Ursachen unterschieden werden. Die verschiedenen Ursachen einer *Pubertas tarda* erfordern eine auf die jeweilige Erkrankung zugeschnittene Therapie, auf deren Details hier nicht eingegangen werden kann. Einige der therapeutischen Prinzipien sollen jedoch dargestellt werden.

Liegt eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung vor, ist, in Abhängigkeit vom Alter der Patientin, zunächst eine abwartende Beobachtung mit regelmäßigen Befundkontrollen gerechtfertigt. Der in z. B. 6monatigem Abstand durchgeführte Gestagentest kann verwendet werden, um ein Ansteigen der Estrogenproduktion zu dokumentieren. Bei der Behandlung dieser Patientinnen ist zu berücksichtigen, daß gerade für Mädchen die Vorstellung, unreifer als die Altersgenossinnen zu sein, einen erheblichen psychischen Streß darstellen kann. In diesem Zusammenhang spielt vor allem die Entwicklung der Brust eine erhebliche Rolle. Durch Behandlung mit Ethinylestradiol, 5–10 µg/Tag oder durch die Gabe von Estradiolvalerat bzw. mikronisiertem Estradiol in einer Dosierung von 1 mg/Tag für die Dauer von 3 Monaten kann versucht werden, die Brustentwicklung zu induzieren. Bei dieser Behandlungsdauer und unter dieser Dosierung ist nicht mit einer wesentlichen Verringerung der Endgröße zu rechnen. Ist die spontane Pubertät 3–6 Monate nach Beendigung der Behandlung nicht eingetreten, kann erneut eine Behandlung in der gleichen Dosierung vorgenommen werden.

Sowohl bei hypo- als auch bei hypergonadotropem Hypogonadismus ist eine dauernde Substitution mit Estrogenen in Kombination mit Gestagenen durchzuführen. Ziel dieser Behandlung ist neben der Induktion der sekundären Geschlechtsmerkmale das Erreichen einer normalen Knochendichte; sie sollte deshalb nicht wesentlich später als in dem Alter, in dem normalerweise die Pubertät eintritt, begonnen werden. Dazu kann ebenfalls Ethinylestradiol in einer Dosierung von 5–10 µg/Tag verwendet werden. Physiologischer ist die Substitution mit Estradiol in Tagesdosen von 0,5–1 mg. Die Estrogenbehandlung kann zunächst durchgehend für 6 Monate erfolgen, anschließend können durch intermittierendes Absetzen für 7 Tage

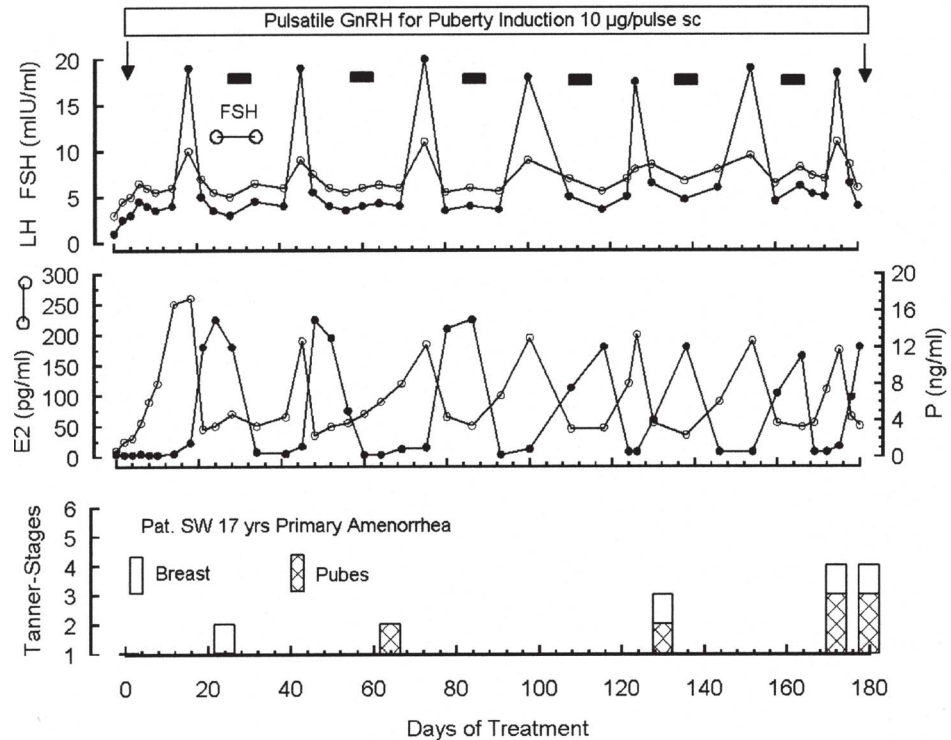
regelmäßige Blutungen ausgelöst werden. Nach 1–2 Jahren kann die Substitution auch mit einem oralen Kontrazeptivum fortgesetzt werden. Bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und bei hypothalamischer Ovarialinsuffizienz können sich unter der Behandlung unbemerkt die normale Pubertät und ovulatorische Zyklen einstellen, sodaß auch mit dem Eintreten unerwünschter Schwangerschaften gerechnet werden muß. Die Verordnung einer „Pille“ kann darüber hinaus positive Auswirkungen auf die seelische Befindlichkeit haben. In jedem Fall ist darauf hinzuweisen, daß die Substitutionstherapie mit Estradiol, auch in Kombination mit Gestagenen, keinen sicheren Konzeptionsschutz gewährleistet.

Zur Differenzierung zwischen hypophysären und hypothalamischen Läsionen als Ursache einer *Pubertas tarda* und zur Überprüfung der prinzipiellen Funktionsfähigkeit der gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens kann die pulsatile GnRH-Applikation eingesetzt werden. Die pulsatile GnRH-Behandlung erlaubt insbesondere die Überprüfung der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse nach neurochirurgischen Eingriffen, die eventuell zu Defekten im Bereich des Hypophysenstiels oder des Hypothalamus geführt haben [60]. Die zeitlich auf 1–2 Zyklen begrenzte pulsatile GnRH-Applikation und der Nachweis, daß die Funktionen von Hypophyse und Ovarien potentiell intakt sind, ist auch hinsichtlich der Fertilitätsprognose sinnvoll und führt nach unserer Erfahrung zu einer erheblichen psychischen Entlastung der Patientinnen. Außerdem lassen Einzelbeobachtungen an Patientinnen mit *Pubertas tarda* vermuten, daß durch eine pulsatile GnRH-Therapie über 6 Monate eine physiologischere Induktion der Pubertät, insbesondere auch der Brustentwicklung, induziert werden kann als durch die Gabe von Sexualsteroiden. Abbildung 5 zeigt den Verlauf der Hormonkonzentrationen bei einer von drei Patientinnen, bei denen durch eine pulsatile GnRH-Therapie über 4–6 Monate normale menstruelle Zyklen, Brustentwicklung und Schambehaarung induziert wurden.

Die Frage einer Behandlung mit Wachstumshormon stellt sich vor allem bei kleinwüchsigen Patientinnen. Die bisher durchgeführten Studien haben jedoch gezeigt, daß bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung durch die Behandlung mit Wachstumshormon nur eine unbedeutende Zunahme der Endgröße erzielt werden kann. Sie wird deshalb nicht als indiziert angesehen. Bei Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom läßt sich nur bei sehr frühem Beginn der Wachstumshormontherapie eine Zunahme der Endgröße erreichen [61]. Auch das Hinausschieben des Zeitpunktes, an dem eine Estrogensubstitution begonnen wird, verbessert die Wachstumsprognose nicht signifikant. Dies gilt nicht für Patientinnen, bei denen z. B. nach operativer Entfernung eines Kraniopharyngeoms ein Wachstumshormonmangel besteht und bei denen die Pubertät nicht spontan einsetzt. Hier ist die Behandlung mit Wachstumshormon zu diskutieren und der Beginn der Estrogensubstitution unter Berücksichtigung der erzielbaren Endgröße und des Alters unter Umständen etwas hinauszuschieben.

Besteht der Verdacht auf einen Defekt der gonadotropen Partialfunktion der Hypophyse, stellt die pulsatile GnRH-Applikation sowohl ein diagnostisches wie auch ein therapeutisches Verfahren dar, das der Patientin die Normalität der Ovarialfunktion demonstriert [6, 60].

Abbildung 5: Induktion der Pubertät bei einer 17jährigen Patientin mit primärer hypothalamischer Amenorrhö mit negativem Gestagen- und GnRH-Test (Grad 3c). Unter der Therapie traten normale ovulatorische Zyklen auf, die Entwicklung von Brust und Schambehaarung setzte ein und erreichte nach 6 Monaten die Tanner-Stadien 4 bzw. 5. Die schwarzen Vierecke im oberen Panel zeigen die Menstruation an.



Die häufig schwierige Situation der Patientinnen im sozialen Umfeld, die durch die Diskrepanz in der Entwicklung im Vergleich zu den Altersgenossinnen hervorgerufen werden kann, ist zu berücksichtigen. Daher sollten Äußerungen zur Prognose nur mit äußerster Zurückhaltung abgegeben werden. Daten, die eine einigermaßen sichere Prognose des weiteren Verlaufs der *Pubertas tarda* ermöglichen würden, liegen leider noch nicht vor. Es sollte die Aufgabe der Frauenärzte sein, gemeinsam mit den pädiatrischen Kollegen diese Daten zu erheben.

Literatur:

- Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4583–90.
- Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun Shumei S. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003; 111: 110–3.
- Largo RH, Prader A. Somatic puberty development in girls. *Monatsschr Kinderheilk* 1987; 135: 479–84.
- Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129: 229–40.
- Leyendecker G, Waibeltreber S, Wildt L. The central control of follicular maturation and ovulation in the human. *Oxf Rev Reprod Biol* 1990; 12: 93–146.
- Leyendecker G, Wildt L. From physiology to clinics – 20 years of experience with pulsatile GnRH. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65 (Suppl 1): S3–S12.
- Leyendecker G, Wildt L, Plotz EJ. Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologe* 1981; 14: 84–103.
- Klingmüller D, Dewes W, Krahe T, Brecht G, Schweikert HU. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallmann's syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 5: 581–4.
- Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): Pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 1998; 19: 521–39.
- Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 1999; 90: 251–7.
- Ober KP, Alexander E Jr, Challa VR, Ferree C, Elster A. Histiocytosis X of the hypothalamus. *Neurosurgery* 1989; 24: 93–5.
- Duranteau L, Chanson P, Blumberg-Tick J, Thomas G, Brailly S, Lubetzki J, Schaison G, Bouchard P. Non-responsiveness of serum gonadotropins and testosterone to pulsatile GnRH in hemochromatosis suggesting a pituitary defect. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 351–4.
- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Hoffbrand VA, Di Palma A, Bagni B. Endocrine complications in thalassaemia major. *Prog Clin Biol Res* 1989; 309: 77–83.
- De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Tanas R, Bagni B. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. *J Clin Pathol* 1988; 41: 133–7.
- Oyedemi GA. Delayed sexual maturation in sickle cell anaemia patients—observations in one practice. *Ann Trop Paediatr* 1995; 15: 197–201.
- Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study. *Arch Dis Child* 2001; 85:375–8.
- Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944; 48: 203–36.
- Achermann J, Achermann C, Jameson JL. Advances in the molecular genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 3–15.
- Larsen T, Gravholt CH, Tillebeck A, Larsen H, Jensen MB, Nielsen J, Friedrich U. Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for „hidden“ Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. *Clin Genet* 1995; 48: 6–11.
- Layman LC. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet* 1999; 89: 240–8.
- Quinton R, Duke VM, De Zoysa PA, Bouloux PMG. The neurobiology of Kallmann's syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11 (Suppl): 121–7.
- Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 560–5.
- Ballabio A, Camerino G. The gene for X-linked Kallmann syndrome: a human neuronal migration defect. *Curr Opin Genet Dev* 1992; 2: 417–21.
- Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Baverel F,

- Pechoux C, Le Tessier D, Cruaud C, Delpech M, Speleman F, Vermeulen S, Amalfitano A, Bachelot Y, Bouchard P, Cabrol S, Carel JC, Deleamarre-Van De Waal H, Goulet-Salmon B, Kottler ML, Richard O, Sanchez-Franco F, Saura R, Young J, Petit C, Hardelin JP. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 463–65.
25. Hardelin JP, Petit C. A molecular approach to the pathophysiology of the X chromosome-linked Kallmann's syndrome. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 489–507.
 26. Hardelin JP, Soussi-Yanicostas N, Ardouin O, Leveilliers J, Petit C. Kallmann syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 56: 268–74.
 27. Rugarli EI. Kallmann syndrome and the link between olfactory and reproductive development. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 943–8.
 28. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, Costa EM, Latronico AC, Crowley WF Jr, Vallejo M. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1532–8.
 29. De Morsier G. Median cranioccephalic dysraphias and olfactogenital dysplasias. *World Neurol* 1962; 3: 485–506.
 30. Legouis R, Cohen-Salmon M, Del Castillo I, Petit C. Isolation and characterization of the gene responsible for the X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Biomed Pharmacother* 1994; 48: 241–6.
 31. Willnow S, Kiess W, Butenandt O, Dörr HG, Enders A, Strasser-Vogel B, Egger J, Schwarz HP. Endocrine disorders in septo-optic dysplasia (De Morsier syndrome) – Evaluation and follow up of 18 patients. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 179–84.
 32. De Roux N, Milgrom E. Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 83–7.
 33. De Roux N, Young J, Misrahi M, Schaison G, Milgrom E. Loss of function mutations of the GnRH receptor: a new cause of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12 (Suppl 1): 267–75.
 34. Simoni M, Gromoll J, Nieschlag E. Molecular pathophysiology and clinical manifestations of gonadotropin receptor defects. *Steroids* 1998; 63: 288–93.
 35. Gacs G. Perinatal factors in the aetiology of hypopituitarism. *Helv Paediatr Acta* 1987; 42: 137–44.
 36. Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, Sampaolo P, Scotti G, Severi F. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? *Horm Res* 1991; 35: 104–8.
 37. Van den Broeck J, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Malvaux P, Craen M, Van Vliet G, Dooms L, Eggermont E. Growth hormone deficiency: a hidden obstetrical trauma? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 329–34.
 38. Yoo HW. Growth hormone deficiency associated with pituitary stalk interruption syndrome. *Horm Res* 1998; 49 (Suppl 1): 56.
 39. Constantini NW, Warren MP. Menstrual dysfunction in swimmers: a distinct entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2740–4.
 40. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 419–39.
 41. Harber VJ. Menstrual dysfunction in athletes: an energetic challenge. *Exerc Sport Sci Rev* 2000; 28: 19–23.
 42. Loucks AB, Vaitukaitis J, Cameron JL, Rogol AD, Skrinar G, Warren MP, Kendrick J, Limacher MC. The reproductive system and exercise in women. *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24: S288–S293.
 43. Stager JM, Wigglesworth JK, Hatler LK. Interpreting the relationship between age of menarche and prepubertal training. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 54–8.
 44. Warren MP, Stiehl AL. Exercise and female adolescents: effects on the reproductive and skeletal systems. *J Am Med Womens Assoc* 1999; 54: 115–20; 138.
 45. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 25: 191–218.
 46. Canto P, De La Chesnaye E, Lopez M, Cervantes A, Chavez B, Vilchis F, Reyes E, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Mendez JP. A mutation in the 5' non-high mobility group box region of the SRY gene in patients with Turner Syndrome and Y mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1908–11.
 47. Medlej R, Lobaccaro JM, Berta P, Belon C, Leheup B, Toubianc JE, Weill J, Chevalier C, Dumas R, Sultan C. Screening for Y-derived sex determining gene SRY in 40 patients with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1289–92.
 48. Schweikert HU. Clinical aspects of the disordered androgen effect (the androgen resistance syndrome). *Klin Padiatr* 1987; 199: 245–52.
 49. Wilson JD. Syndromes of androgen resistance. *Biol Reprod* 1992; 46: 168–73.
 50. Aittomaki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, De la Chapelle A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3722–6.
 51. Albanese C, Colin IM, Crowley WF, Ito M, Pestell RG, Weiss J, Jameson JL. The gonadotropin genes: evolution of distinct mechanisms for hormonal control. *Rec Prog Horm Res* 1996; 51: 23–61.
 52. Huhtaniemi IT. LH and FSH receptor mutations and their effects on puberty. *Horm Res* 2002; 57: 35–8.
 53. Tapanainen JS, Vaskivuo T, Aittomaeki K, Huhtaniemi IT. Inactivating FSH receptor mutations and gonadal dysfunction. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 129–35.
 54. Muller T, Gromoll J, Simoni M. Absence of exon 10 of the human luteinizing hormone (LH) receptor impairs LH, but not human chorionic gonadotropin action. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2242–9.
 55. Arnholtz IJ, Latronico AC, Batista MC, Carvalho FM, Chrousos GP, Mendonca BB. Ovarian resistance to luteinizing hormone: a novel cause of amenorrhea and infertility. *Fertil Steril* 1997; 67: 394–7.
 56. Jameson JL. Inherited disorders of the gonadotropin hormones. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 125: 143–9.
 57. Lustbader JW, Lobel L, Wu H, Elliott MM. Structural and molecular studies of human chorionic gonadotropin and its receptor. *Rec Prog Horm Res* 1998; 53: 395–424.
 58. Themmen APN, Martens JWM, Brunner HG. Activating and inactivating mutations in LH receptors. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 137–42.
 59. Ferrandez Longas A, Mayayo E, Valle A, Soria J, Labarta JL. Constitutional delay in growth and puberty: a comparison of final height achieved between treated and untreated children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9 (Suppl 3): 345–57.
 60. Begon S, Leyendecker G, Fahlbusch R, Buchfelder M, Wildt L. Pulsatile administration of gonadotrophin releasing hormone as a diagnostic tool to distinguish hypothalamic from pituitary hypogonadism following neurosurgery. *Hum Reprod* 1993; 8 (Suppl 2): 200–3.
 61. Ranke MB, Pertsch CJ, Lindberg A, Dörr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Schwarz HP, Mehls O, Sander S, Stahnke N, Steinkamp H, Said E, Sippell W. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 625–33.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung