

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Pubertas tarda bei der Frau: Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Mattle V, Seeber B, Zervomanolakis I, Frieß S, Grubinger E, Wildt L

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (1), 17-22

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Pubertas tarda bei der Frau: Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie

V. Mattle, B. Seeber, I. Zervomanolakis, S. Frieß, E. Grubinger, L. Wildt

Kurzfassung: Unter Pubertas tarda versteht man das vollständige Ausbleiben oder das verzögerte Eintreten der sexuellen Reifung. 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.

Abstract: Delayed Puberty in the Human Female: Etiology, Pathophysiology, Diagnostic Procedures, and Therapeutic Strategies. Pubertas tarda is defined as the absence or delayed onset of sexual maturation. There are a variety of disorders that can result in the delay of puberty. Of clinical significance is the differentiation between constitutional delay of sexual development and the delay of pubertal develop-

ment caused by functional or organic disorders. In this context, tumors within the area of the hypothalamus and pituitary have to be excluded as well as genetic disorders and ovarian defects that result in failure of sexual maturation. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (1): 17–22.**

■ Einleitung

Unter Pubertas tarda versteht man das vollständige Ausbleiben oder das verzögerte Eintreten der sexuellen Reifung. Zu den Zeichen der sexuellen Reifung zählen 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 [1, 2].

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 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 zum Zeitpunkt des 13. Geburtstags. Das mittlere Alter bei der Menarche beträgt derzeit 12,5 Jahre [3].

Eine abklärungsbedürftige Pubertas tarda liegt dann 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.

■ Ätiologie und Pathogenese

Eine Pubertas tarda 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 diagnostische und therapeutische Vorgehen, aber auch für die Prognose von entscheidender Bedeutung.

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.

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. Pathogenetisch bestehen in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen der primären hypothalamischen Amenorrhö und der Pubertas tarda [4, 5]. Störungen der GnRH-Sekretion können genetisch oder traumatisch bedingt sein oder durch raumfordernde Prozesse im Bereich von Hypothalamus oder Hypophyse ausgelöst werden [6, 7]. 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. 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

Aus der Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Verena Mattle, Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: verena.mattle@i-med.ac.at

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 jüngeren Mädchen können auch Wachstumsstörungen zur Entdeckung des Tumors führen; nicht selten werden Kraniopharyngeome erst im Rahmen der Abklärung einer primären Amenorrhö bei jungen Frauen diagnostiziert [8].

Nicht nur beim Kraniopharyngeom, sondern bei allen Tumoren, die den Hypophysenstiel komprimieren, tritt eine Begleithyperprolaktinämie auf, 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 1 zeigt das 24-Stunden-Muster der Sekretion von LH, FSH und Prolaktin bei einer Patientin mit einem Kraniopharyngeom und dadurch bedingter Begleithyperprolaktinämie 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.

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.

Prolaktinome und andere Hypophysenadenome können die Ursache einer Pubertas tarda darstellen. Prolaktinome führen zu einer Hemmung der pulsatischen 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 [9].

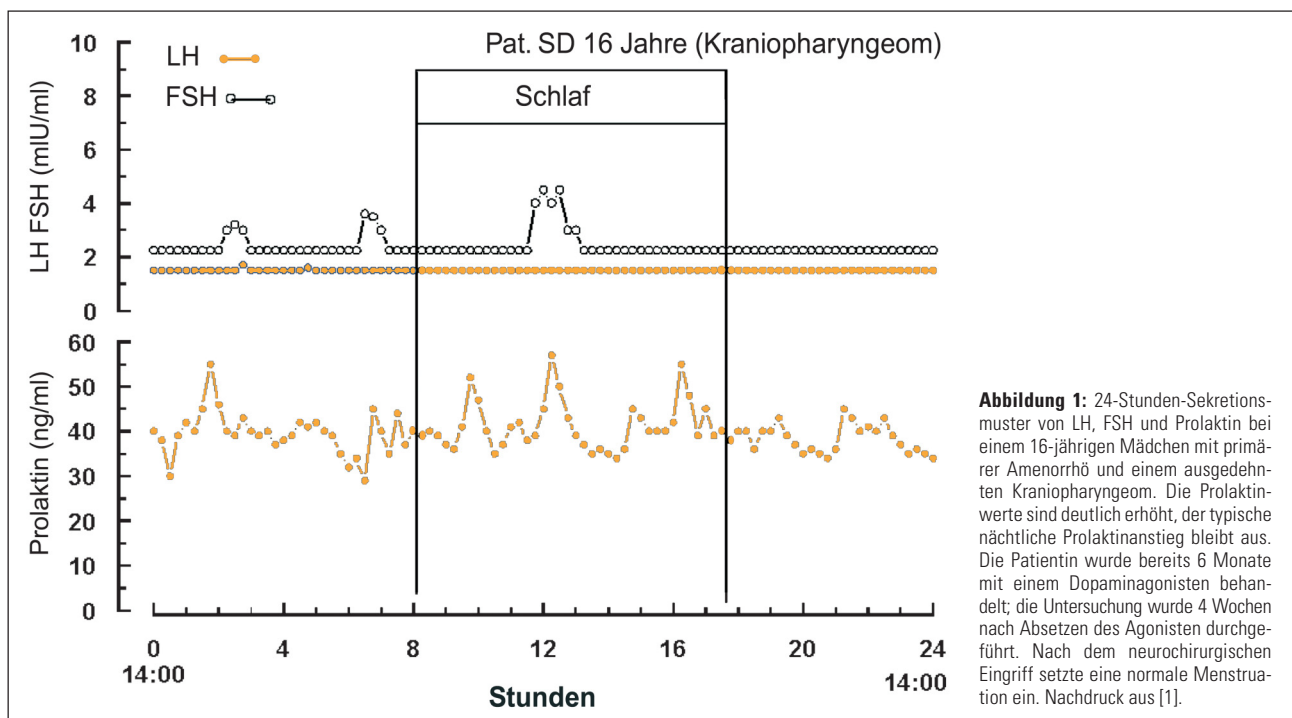
Systemerkrankungen als Ursache der Pubertas tarda

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. Wenig bekannt ist, dass auch die Sichelzellenanämie zu einer Verzögerung der Pubertät führen kann [10–13].

Im Rahmen einer Histiozytose X können die lipidhaltigen Histiocyten auch den Hypothalamus, die Hypophyse und den Hypophysenstiel infiltrieren und destruieren [14].

Das Kallmann-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine olfaktogenitale Dysplasie mit Anosmie, Atrophie der Bulbi olfactorii und Hypogonadismus, bei der Frau die primäre hypophysenstielische Amenorrhö.

Darüber hinaus wurden in unterschiedlicher Häufigkeit Mittelliniendefekte wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, unilaterale Nierenagenesie und Epilepsie im Zusammenhang mit



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

Molekulargenetisch lassen sich zwei Formen des Kallmann-Syndroms unterscheiden: das X-chromosomal vererbte KAL1-Syndrom und das autosomal dominant vererbte KAL2-Syndrom [15].

Das X-chromosomal vererbte Kallmann-Syndrom 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 Olfaktoriusneuronen von der olfaktorischen Placode zum mediobasalen Hypothalamus erforderlich ist [6, 16–19]. Unterbleibt die Migration der GnRH-Neurone zum Hypothalamus, kommt es zum Ausfall der hypothalamischen GnRH-Sekretion; 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 Gen-Locus 8p11.2–p11.1, welcher für den Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 1 (FGFR1) kodiert.

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 [16, 20–22].

Die Hypotrophie des Bulbus olfactorius beim Kallmann-Syndrom wurde in der Kernspintomographie erstmals von Klingmüller et al. [23] nachgewiesen.

Die septooptische Dysplasie mit Septum pellucidum-Defekt, Mikropapille und Hypogonadismus wurde erstmals von de Morsier beschrieben [24]. 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 [6, 25].

Mutationen im Gen des GnRH-Rezeptors und im GnRH-Gen können, wenn auch sehr selten, die Ursache einer Pubertas tarda darstellen. 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 [19, 26–28].

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 [29].

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 erwähnt. 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 [30–34].

Die Hyperandrogenämie kann ebenfalls die 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. 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.

Inaktivierende Mutationen der Gene, die für LH- und FSH-Rezeptoren kodieren, sind ebenfalls als Ursache einer hypergonadotropen Pubertas tarda beschrieben worden [35–38].

■ 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 Ausschlussdiagnose, 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 enthält Tabelle 1.

Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung geht oft mit Kleinwuchs einher; das Knochenalter ist retardiert und entspricht nicht dem chronologischen Alter. Größe und Wach-

tumsgeschwindigkeit 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 diese Mädchen meist nicht die errechnete Endgröße [1].

■ 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 2 zeigt vereinfacht den Ablauf der Diagnostik.

Tabelle 1: Für das Vorliegen einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung sprechen (nach [1]):

Anamnese und Verlauf

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

Bildgebende Verfahren

- Normales Geruchsempfinden
- Keine Raumforderung im ZNS

Labor

- Ovarien mit Follikeln 0,5–1 cm
- Nicht hypergonadotrop
- Normaler Karyotyp
- Euthyreose
- 24-Stunden-Muster der Gonadotropinsekretion entspricht dem Knochenalter

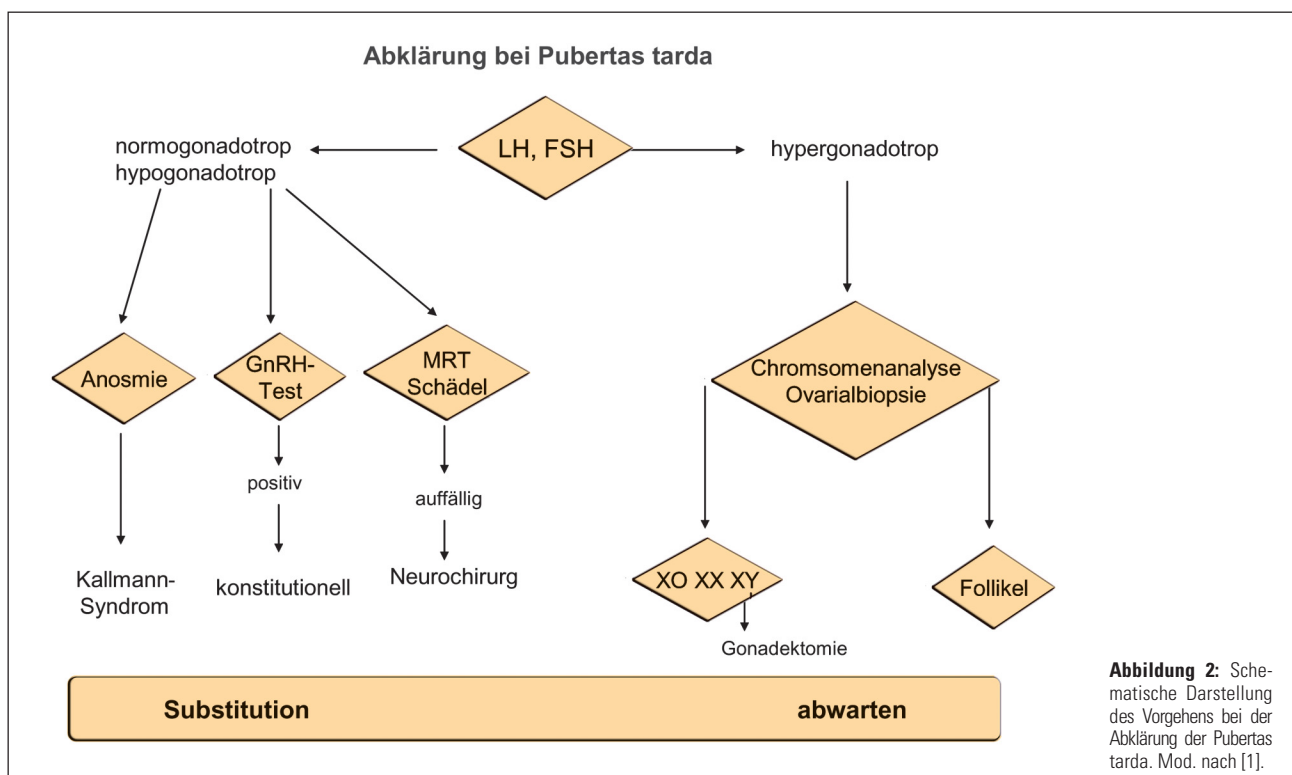


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Vorgehens bei der Abklärung der Pubertas tarda. Mod. nach [1].

Eine ausführliche Erhebung der Anamnese steht am Beginn aller differenzialdiagnostischen Maßnahmen. Insbesondere ist nach Besonderheiten des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufs zu fragen. Es 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, schieflende 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 eine 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 Medroxyprogesteronacetat/Tag für 10 Tage) kann wie bei der erwachsenen Frau mit hypothalamischer Amenorrhö eingesetzt werden, um die endogene Estradiolproduktion und damit den Schweregrad der Störung zu erfassen.

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 Releasing Hormones kann auf das Ausmaß der endogenen GnRH-Sekretion geschlossen 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. 6-monatigem 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, erheblichen psychischen Stress darstellen kann. In diesem Zusammenhang spielt vor allem die Entwicklung der Brust eine erhebliche Rolle. Durch Behandlung mit Ethinyl-estradiol 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 [1].

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.

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 [39, 40]. 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-Appli-

kation sowohl ein diagnostisches als auch ein therapeutisches Verfahren dar, das der Patientin die Normalität der Ovarialfunktion demonstriert [41, 42].

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 gynäkologischen Endokrinologen sein, gemeinsam mit den pädiatrischen Endokrinologen diese Daten zu erheben.

■ Relevanz für die Praxis

Eine abklärungsbedürftige Pubertas tarda liegt dann 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 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.

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.

Literatur:

1. Mattle V, Dörr HG, Hadziomerovic D, Krieg J, Licht P, Moeller KT, Wildt L. Ätiologie, Physiopathologie, Diagnostik und Therapie der Pubertas tarda bei der Frau. J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2: 163–72.
2. Mattle V, Hadziomerovic D, Krieg J, Licht P, Moeller K, Wildt L. Pubertas tarda. Ärztliche Praxis Gynäkologie 2006; 3: 34–9.
3. Chumlea WC, Schubert CM, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Sun SS. Age at menarche and racial comparisons in US girls. Pediatrics 2003; 111: 110–3.
4. Leyendecker G, Wildt L, Plotz EJ. Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz. Gynäkologie 1981; 14: 84–103.
5. 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.
6. Layman LC. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. Am J Med Genet 1999; 89: 240–8.
7. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WFJ. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome). Patho-

physiological and genetic considerations. Endocr Rev 1998; 19: 521–39.

8. Garnett M, Puget S, Grill I, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. Orphanet J Rare Dis 2007; 10: 2–18.
9. Howlett TA, Wass JA, Grossman A, Plowman PN, Charlesworth M, Touzel R, Rees LH, Savage MO, Besser GM. Prolactinomas presenting as primary amenorrhoea and delayed or arrested puberty: response to medical therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 30: 131–40.
10. 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.
11. De Sanctis V, Vullo C, Katz M, Wonke B, Tanas R, Bagni B. Gonadal function in patients with beta thalassaemia major. J Clin Pathol 1988; 41: 133–7.
12. Oyediji GA. Delayed sexual maturation in sickle cell anaemia patients—observations in one practice. Ann Trop Paediatr 1995; 15: 197–201.
13. 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.
14. Ober KP, Alexander E Jr, Challa VR, Ferree C, Elster A. Histiocytosis X of the hypothalamus. Neurosurgery 1989; 24: 93–5.
15. Kaminski BA, Palmert MR. Genetic control of pubertal timing. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 458–64.
16. 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.
17. 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.
18. Quinton R, Duke VM, De Zoysa PA, Bouloux PMG. The neurobiology of Kallmann's syndrome. Hum Reprod 1996; 11 (Suppl): 121–7.
19. Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. J Endocrinol Invest 2000; 23: 560–5.
20. Hardelin JP, Soussi-Yanicostas N, Ardouin O, Leviliers J, Petit C. Kallmann syndrome. Adv Otorhinolaryngol 2000; 56: 268–74.
21. Rugarli EI. Kallmann syndrome and the link between olfactory and reproductive development. Am J Hum Genet 1999; 65: 943–8.
22. Dodé C, Leviliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Dû N, Soussi-Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Bavelier F, Pêcheux C, Le Tessier D, Cruaud C, Delpuch M, Speleman F, Vermeulen S, Amalfitano A, Bachelot Y, Bouchard P, Cabrol S, Carel JC, Delemerre-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: 463–5.
23. 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; 65: 581–4.
24. De Morsier G. Median cranioccephalic dysplasias and olfactogenital dysplasias. World Neurol 1962; 3: 485–506.
25. 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.
26. Achermann JC, Jameson JL. Advances in the molecular genetics of hypogonadotropic hypogonadism. J Pediatr Endocrinol Metab 2001; 14: 3–15.
27. De Roux N, Milgrom E. Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors. Mol Cell Endocrinol 2001; 179: 83–7.
28. 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.

29. Gacs G. Perinatal factors in the aetiology of hypopituitarism. Helv Paediatr Acta 1987; 42: 137–44.
30. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1990; 4: 419–39.
31. Loucks AB, Vaitukaitis J, Cameron JL, Rogol AD, Skinner G, Warren MP, Kendrick J, Limacher MC. The reproductive system and exercise in women. Med Sci Sports Exerc 1992; 24: S288–S293.
32. Stager JM, Wigglesworth JK, Hatler LK. Interpreting the relationship between age of menarche and prepubertal training. Med Sci Sports Exerc 1990; 22: 54–8.
33. 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.
34. Harber VJ. Menstrual dysfunction in athletes: an energetic challenge. Exerc Sport Sci Rev 2000; 28: 19–23.
35. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylöstalo 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.
36. Albanese C, Colin IM, Crowley WF, Ito M, Pestell RG, Weiss J, Jameson JL. The gonadotropin genes: evolution of distinct mechanisms for hormonal control. Recent Prog Horm Res 1996; 51: 23–61.
37. Huhtaniemi IT. LH and FSH receptor mutations and their effects on puberty. Hormone Research 2002; 57: 35–8.
38. Tapanainen JS, Vaskivuo T, Aittomäki K, Huhtaniemi IT. Inactivating FSH receptor mutations and gonadal dysfunction. Mol Cell Endocrinol 1998; 145: 129–35.
39. 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.
40. Ranke MB, Partsch 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.
41. Begon S, Leyendecker G, Fahlbusch R, Buchfelder M, Wildt L. Pulsatile administration of gonadotropin releasing hormone as a diagnostic tool to distinguish hypothalamic from pituitary hypogonadism following neurosurgery. Hum Reprod 1993; 8 (Suppl 2): 200–3.
42. 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.

Dr. med. Verena Mattle

Studium der Humanmedizin an der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck, Promotion 2003. Seit Juli 2003 Assistenzärztin an der Univ.-Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im Department Frauenheilkunde der Medizinischen Universität Innsbruck.

Forschungsschwerpunkte: Störungen der Pubertätsentwicklung, adrenogenitales Syndrom, PCO-Syndrom.



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