

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Der frühe, späte und ausbleibende
Pubertätsbeginn bei Jungen:
Diagnostisches und therapeutisches
Vorgehen**

Land C

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (4)

(Ausgabe für Österreich), 9-15

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (4)

(Ausgabe für Schweiz), 7-13

Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

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

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Der frühe, späte und ausbleibende Pubertätsbeginn bei Jungen: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen*

C. Land

Kurzfassung: Knapp 2 % der 14-jährigen deutschen Jungen zeigen noch keine körperlichen Zeichen der beginnenden Pubertätsentwicklung [1]. Durch eine gezielte Diagnostik kann bei den betreffenden Jungen zwischen einer einfachen konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und einem Hypogonadismus differenziert werden. Hierdurch wird der rechtzeitige Beginn einer Hormonersatztherapie mit Testosteron im Falle eines Hypogonadismus ermöglicht. Die klinischen Zeichen einer früh einsetzenden Pubertätsentwicklung werden beim Jungen häufig durch organische Erkrankung hervorgerufen und bedürfen deshalb stets der eingehenden diagnostischen Abklärung. In diesem Review werden die aktuel-

len Entwicklungen bezüglich der Diagnostik und Therapie von Störungen der Geschlechtsreife des Jungen ausführlich dargestellt.

Schlüsselwörter: Pubertas praecox, Pubertas tarda, Hypogonadismus, GnRH-Test, Buserelin-Test, Testosteron

Abstract: Precocious and Delayed Pubertal Development in Boys: Diagnostic and Therapeutic Management. Almost 2 % of the 14-year-old boys in Germany are prepubertal (delayed puberty). It is important to separate the patients destined to undergo spontaneous but delayed puberty from those with disorders associ-

ated with conditions of permanent hypogonadism in order to allow for appropriate testosterone replacement therapy. In contrast, sexual precocity is a rare clinical finding in boys that needs careful evaluation and follow-up. This review summarizes the recent advances with regards to the diagnostic and therapeutic management in the boy with abnormal pubertal development. **J Urol Urogynäkol 2013; 20 (4): 9-15.**

Key words: precocious puberty, delayed puberty, hypogonadism, GnRH test, Buserelin test, testosterone

■ Einleitung

Während der Adoleszenz vollziehen sich beim Heranreifen der Jugendlichen umfassende biologische, psychosoziale und kognitive Reifungsprozesse. Äußerliche Kennzeichen der Pubertät sind dabei durch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale bis hin zum adulten Phänotyp und durch das beschleunigte Körpergrößenwachstum während des Pubertätswachstumsschubes charakterisiert.

Störungen von Beginn und Tempo der ablaufenden Reifungsprozesse bei Jungen werden häufig im Rahmen der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen festgestellt und dann zur diagnostischen Klärung an die pädiatrischen Endokrinologen überwiesen. Der Patient mit einer Pubertas tarda wird gelegentlich den direkten Weg zum Andrologen finden. Jungen mit einer auffallend früh eintretenden Geschlechtsreife sollten von einem pädiatrischen Endokrinologen gesehen werden. Die in diesem Review zusammengefassten Themen rund um die Störungen der Geschlechtsreife des heranreifenden Jungen sollen das Verständnis für die differenzierte Diagnostik und Therapie dieser Patientengruppe vertiefen.

■ Biologische Mechanismen der normalen Pubertät

Die Adrenarche geht dem Beginn der eigentlichen Pubertätsentwicklung etwa 2 Jahre voraus. Der Beginn dieses bioche-

mischen Meilensteins ist durch einen Anstieg von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) im Plasma gekennzeichnet und tritt bei Jungen ab einem Alter von etwa 8 Jahren auf [2].

Im Verlauf der weiteren körperlichen Reifung steigt die Plasmakonzentration von DHEA-S kontinuierlich an, bis das Erwachsenenenniveau erreicht ist.

Ab einem mittleren Alter von etwa 10 Jahren wird die Pubertätsentwicklung durch die Reaktivierung der hypothalamischen Sekretion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) in Gang gesetzt, wobei die Frequenz und Amplitude der GnRH-Pulse eine Rolle spielen. Dieser Prozess bewirkt zunächst nur eine episodische nächtliche Sekretion von LH und FSH (Gonadarche). Im Verlauf der nächsten 1–2 Jahre kommt es unter dem Einfluss ansteigender Gonadotropine zur vermehrten Testosteronsynthese mit Nachweis der klinischen Pubertätsmerkmale [3]. Mit Beginn der Gonadarche steigt zunächst die Konzentration von LH stärker an als das FSH [4]. Letzteres erreicht erst im Verlaufe der Pubertät ein adultes Niveau.

Der Startzeitpunkt der Pubertätsentwicklung wird überwiegend durch genetisch-konstitutionelle Faktoren bestimmt. In Mitteleuropa treten erste Zeichen der Geschlechtsreife im Mittel um das vollendete 12. Lebensjahr auf [1]. Der Pubertätsbeginn erfolgt bei 95 % aller deutschen Jungen in einem Alter zwischen 9,0 und 14 Jahren [1]. Mit der Zunahme des Hodenvolumens beginnen auch das Peniswachstum und die Entwicklung der Pubes- und Axillarbehaarung. Die klinische Stadieneinteilung der Genitalentwicklung folgt der Klassifikation nach Tanner (Tab. 1).

Der Pubertätswachstumsschub wird durch das enge Zusammenspiel von Sexualsteroiden und der Wachstumshormon-IGF-I-Achse vermittelt. Es kommt hierdurch während der Pu-

*Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (3): 194–200.

Eingelangt am 13. März 2012; angenommen nach Revision am 12. Juli 2012

Aus dem Endokrinologikum München

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Christof Land, Sektion Kinderendokrinologie und Diabetologie, Endokrinologikum München, D-80333 München, Promenadeplatz 12; E-Mail: christof.land@endokrinologikum.com

Tabelle 1: Stadien der Genitalentwicklung des Jungen (nach: [Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Blackwell, Oxford, 1962]).

G 1	Vorpubertäres Stadium – Hodenvolumen ≤ 3 ml; infantiler Penis.
G 2	Beginn der Pubertätsentwicklung – Hodenvolumen > 3 ml; die Skrotalhaut ist nun rötlich und dünner als zuvor; Penislänge noch unverändert.
G 3	Penislänge und Hodenvolumen nehmen zu (6–12 ml); Skrotum wird größer.
G 4	Penislänge nimmt weiter zu, Entwicklung der Glans; Hodenvolumen 12–18 ml.
G 5	Adulter Status

bertät zu einem deutlichen Anstieg der Wachstumshormonsekretion, der u. a. auf die vermehrte Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen zurückgeführt wird. Bei Jungen mit einer Pubertas tarda bleibt der GH-vermittelte pubertäre Wachstumsschub aufgrund der niedrigen Sexualsteroiden aus [5].

■ Pubertas praecox

Das Auftreten erster Pubertätszeichen vor dem vollendeten 9. Lebensjahr wird bei Jungen als Pubertas praecox (PP) bezeichnet. Die vorzeitige Geschlechtsreife des Jungen kann dabei durch eines oder mehrere der folgenden klinischen Merkmale charakterisiert sein: Penisvergrößerung, Hodenvolumen von mehr als 3 ml, Verdünnung und Fältelung der Skrotalhaut. Das Wachstum von Schamhaaren kann als klinisches Begleitzeichen einer PP auftreten, sie kann sich aber auch als isolierte prämatüre Teilentwicklung (prämatüre Pubarche) lange vor dem eigentlichen Pubertätsbeginn entwickeln.

Ätiologie

Zwei Hauptformen der vorzeitigen Pubertätsreife werden unterschieden:

- Die gonadotropinabhängige (zentrale) PP führt durch eine frühe Aktivierung des hypothalamischen Pulsgenerators zu einer Stimulation der Hypophysen-Gonaden-Achse. Zahlenmäßig dominieren idiopathische Formen gegenüber organischen Ursachen (z. B. Hirntumor). Klinisch lässt sich neben der beidseitigen Zunahme des Hodenvolumens auch ein frühes Peniswachstum nachweisen.
- Die gonadotropinunabhängige (periphere) PP wird durch eine exzessive Produktion von Sexualsteroiden gonadaler oder adrener Herkunft hervorgerufen. Sie entsteht somit nicht als Folge einer zentralen Reaktivierung der GnRH-Neurone. Klinisch imponiert zumeist ein für das Alter des Jungen deutlich zu großer Penis, z. T. in Kombination mit der Entwicklung weiterer sekundärer Geschlechtsmerkmale, jedoch ohne den zwingenden Nachweis einer bilateralen Zunahme der Hodengröße. Einseitige Hodenvergrößerungen können jedoch klinischer Ausdruck eines hormonproduzierenden Hodentumors sein (z. B. Leydig-Zell-Tumor).

Diese beiden Formen müssen gegenüber den prämaturen Teilentwicklungen abgegrenzt werden, zu denen auch die Normvarianten gerechnet werden. Normvarianten imponieren klinisch als frühzeitiger Beginn von Pubes- und Axillarbehaarung,

Seborrhoe, Akne und apokriner Schweißproduktion und werden zumeist durch eine adrenale Mehrsynthese von Androgenen (prämatüre Adrenarche) verursacht. Zu beachten ist jedoch, dass auch das adrenogenitale Syndrom eine vergleichbare klinische Symptomatik hervorrufen kann.

Das Auftreten einer früh-normalen Pubertätsreife wird im Alter zwischen 9 und 10 Jahren häufig durch eine konstitutionell bedingte Beschleunigung der körperlichen Reifung verursacht.

Diagnostik

Das Auftreten einer vorzeitigen Geschlechtsreife bedarf stets der gründlichen Abklärung. Es ist dabei zu beachten, dass idiopathische Formen einer zentralen PP bei Jungen deutlich seltener zu beobachten sind als bei Mädchen. Organische Ursachen sind deshalb insbesondere bei sehr frühem Pubertätsbeginn in Betracht zu ziehen.

Die Diagnostik soll einerseits der Differenzierung zwischen zentraler und peripherer PP dienen und muss andererseits die Abgrenzung gegenüber Normvarianten ermöglichen (Abb. 1).

Neben einer gründlichen Anamnese, die auch die Familienvorgeschichte einbezieht, und der Erfassung der Wachstumsrate (Perzentilenverlauf, Wachstumsakzeleration?) erfolgt eine eingehende körperliche Untersuchung, die auch die Größenbestimmung der Hoden mittels Orchidometer einschließt. Der gesamte Körper muss auf das Vorhandensein von Café-au-lait-Flecken untersucht werden, die als Begleitsymptom neben einer peripheren Pubertas praecox und einer fibrösen Dysplasie das McCune-Albright-Syndrom charakterisieren.

Röntgenbild der linken Hand: Das Knochenalter des Kindes wird mithilfe eines Handröntgenbildes bestimmt. Im Falle einer PP lässt sich durch die Wirkung der Sexualsteroiden eine akzelerierte Knochenreife feststellen. Die Bestimmung des Knochenalters ermöglicht auch die Abschätzung der prospektiven Endgröße des Kindes. Im Falle eines sehr frühen Pubertätsbeginns ist hier durch den vorzeitigen Epiphysenfugenschluss mit einer deutlich verringerten Erwachsenengröße zu rechnen.

Hormonalanalysen: Die hormonellen Laboranalysen umfassen neben einer Basisdiagnostik (LH, FSH, Testosteron, fT4, TSH, IGF-I) auch die ergänzende Durchführung eines GnRH-Stimulationstests. Hier zeigt sich im Falle einer zentralen PP eine deutliche Stimulierbarkeit des LH (stimulierte LH/FSH-Ratio > 1). Spezifische Alters- und Pubertätsnormwerte sind dabei zu beachten [7].

Wenn der Verdacht auf eine Erkrankung der Nebennierenrinde fällt (z. B. adrenogenitales Syndrom), erfolgt die zusätzliche Bestimmung von 17-OH-Progesteron, Androstendion, DHEAS und anderen adrenalen Androgenen, gegebenenfalls in Kombination mit einem ACTH-Test (überschießender 17-OHP-Anstieg beim adrenogenitalen Syndrom).

Bei Tumorverdacht ist die zusätzliche Bestimmung von Tumormarkern (α_1 -Fetoprotein, β -HCG) indiziert.

Ergänzende Bildgebung: Bei Nachweis einer zentralen PP sollte stets ein kraniales MRT mit Dünnschichtdarstellung der Hypothalamus-Hypophysen-Region angefertigt werden, um die Frage nach intrakraniellen Läsionen und Anomalien zu klären [7]. Bei einer peripheren PP muss je nach Verdachtsdiagnose ergänzend eine Sonographie und/oder ein MRT der Nebennierenregion (Nebennierenprozess, -hyperplasie?) oder sogar des gesamten Abdomens angefertigt werden. Bei einseitiger Hodenvergrößerung erfolgt eine Hodensonographie, um einen Hodentumor (z. B. Leydig-Zell-Tumor) nicht zu übersehen.

Therapie

Durch die Behandlung der PP kann das Fortschreiten der vorzeitigen Geschlechtsreife angehalten werden. Die Hemmung von Biosynthese oder Wirkung der Sexualsteroiden führt beim Kind zu einer partiellen Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Kriterien für eine medikamentöse Behandlung sind neben den psychosozialen Aspekten auch ein drohender Kleinwuchs und ein sehr rasches Fortschreiten der Pubertätsentwicklung. Der beste Effekt in Bezug auf die Vermeidung eines Kleinwuchses ist dabei in der Gruppe der Kinder mit sehr frühem Therapiebeginn (< 6 Jahre) nachweisbar [7]. Beginnt die Behandlung nach dem vollendeten 8. Lebensjahr, so ist mit einer wesentlichen Beeinflussung der Erwachsenengröße nicht mehr zu rechnen. Das Für und Wider einer medikamentösen Therapie muss deshalb mit den Eltern des Kindes ausführlich besprochen werden.

Die Therapie der zentralen GnRH-abhängigen PP erfolgt mit GnRH-Analoga. Durch die Depotwirkung dieser Therapeutika kommt es zur Internalisierung der hypophysären GnRH-Rezeptoren, wodurch eine Suppression der weiteren

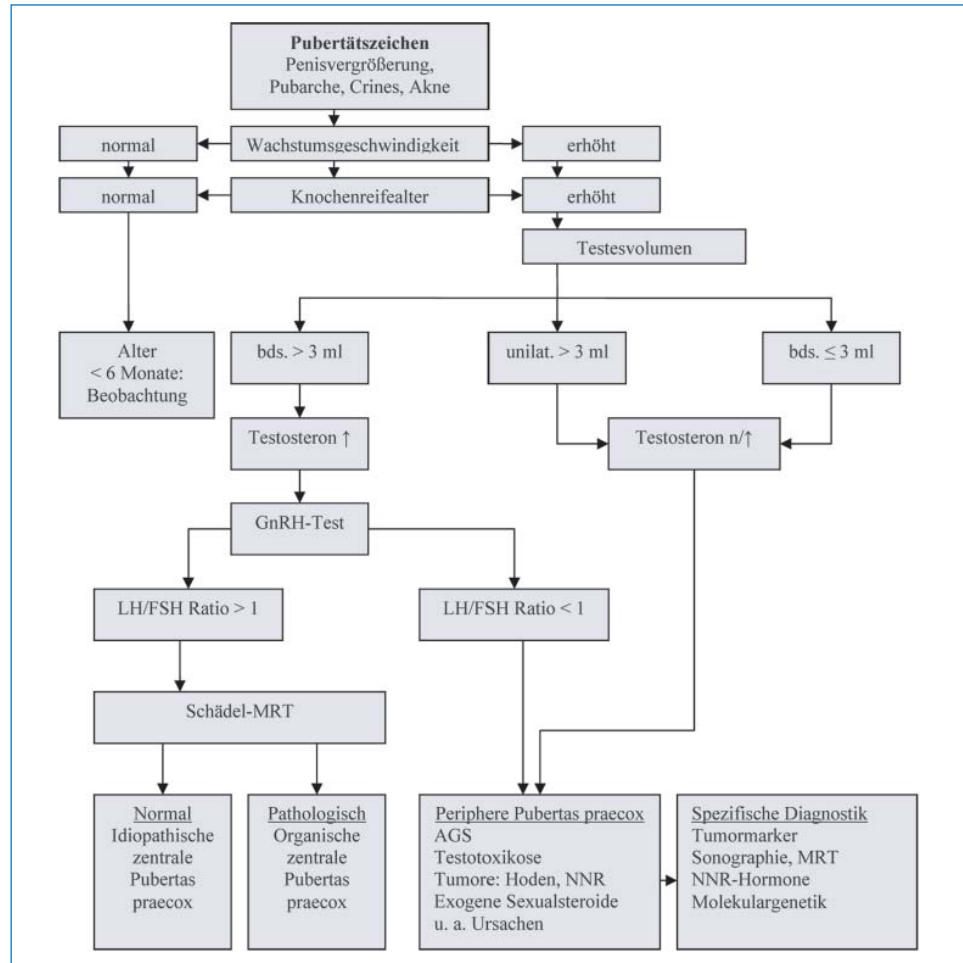


Abbildung 1: Algorithmus „Pubertas praecox“. Mod. nach [6] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe.

Gonadotropinsekretion bewirkt wird. Die Behandlung mit den in Deutschland verfügbaren Präparationen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Die medikamentöse Behandlung der gonadotropinunabhängigen peripheren PP richtet sich zunächst nach der auslösenden Ursache. GnRH-Analoga sind bei der fehlenden hypothalamischen Aktivierung des Pulsgenerators nicht wirksam.

Hormonproduzierende Tumoren werden durch die therapeutischen Möglichkeiten der Chirurgie, pädiatrischen Onkologie und Strahlenmedizin behandelt. Im Falle eines unzureichenden Therapieansprechens durch die oben genannten Maßnahmen kommen ergänzend medikamentöse Substanzen zum Einsatz, die entweder eine Hemmung der Biosynthese der

Tabelle 2: Medikamentöse Behandlung der zentralen Pubertas praecox mit GnRH-Analoga

Leuprorelinacetat-Depot 3,75 mg	Triptorelinacetat-Depot 3,75 mg
Dosis: Subkutane Gabe	Dosis: Subkutane Gabe
Spätestens alle 28 Tage	Spätestens alle 28 Tage
Kinder < 20 kg Körpergewicht: 1,875 mg	Kinder < 20 kg Körpergewicht: 1,875 mg
Kinder > 20 kg Körpergewicht: 3,75 mg	Kinder 20–30 kg Körpergewicht: 2,50 mg
	Kinder > 30 kg Körpergewicht: 3,75 mg

Tabelle 3: Ursachen des primären und sekundären Hypogonadismus. Nach [11].

Primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus

- Chromosomenanomalien (z. B. Klinefelter-Syndrom, gemischte Gonadendysgenesie)
- Störung der Gonadenfunktion
 - o Radiatio
 - o Chemotherapie
 - o Kryptorchismus
 - o Trauma/Operation
 - o Autoimmunerkrankungen
 - o LH-Rezeptor-Mutation
 - o Defekte der Steroidbiosynthese

Sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus

- ZNS
 - o Tumoren: Kraniopharyngeom, Germinom, Opticusgliom, Astrozytom
 - o Kongenitale Malformation (z. B. Septooptische Dysplasie)
 - o Erworben: Langerhans-Zell-Histiozytose, ZNS-Infektion, Radiatio, Chemotherapie, Schädel-Hirn-Trauma, Hämochromatose, andere Speicherkrankheiten
- Isolierter Gonadotropinmangel
 - o Kallmann-Syndrom
 - o LH-RH-Rezeptormutation
 - o Isolierter FSH- oder LH-Mangel
 - o GPR54-, FGF-8-Gendefekt
- Syndrome
 - o Prader-Willi-Syndrom
 - o Laurant-Moon- und Bardet-Biedl-Syndrom
- Funktionell
 - o Chronische Erkrankungen, Leistungssport, Essstörungen
- Genetische Formen hypothalamo-hypophysärer Ausfälle mit Beteiligung mehrerer Hormonachsen: DAX-1-, PROP1-, HESX1-, LHX3-Gendefekte

als Pubertas tarda bezeichnet.

Ätiologie

Zumeist handelt es sich um die harmlose Variante einer konstitutionell bedingten körperlichen Entwicklungsverzögerung (KEV). Die verminderte Wachstumsrate und die fehlenden Zeichen der körperlichen Reifung können jedoch zu erheblichen psychischen Konfliktsituationen führen. Bei einer nennenswerten Zahl der betroffenen Jungen entwickelt sich ein vorübergehender Kleinwuchs, der nach dem Pubertätsbeginn durch die bis ins Erwachsenenalter hinein dauernde Wachstumsphase teilweise wieder ausgeglichen werden kann. Diese Patienten erreichen häufig eine Endgröße im unteren Drittel des genetischen Zielgrößenbereiches [10].

Sexualsteroiden bewirken oder die Wirkung der Hormone am Zielrezeptor blockieren. Dieser Behandlungsansatz wird auch für das schwer zu therapierende McCune-Albright-Syndrom oder bei Patienten mit aktivierenden LH-Rezeptormutationen gewählt [8].

Bei Jungen wird als wirksamer Enzyminhibitor Ketokonazol (bis 200 mg/Tag p. o.) eingesetzt. Auch Medroxyprogesteron (10–50 mg/Tag p. o.) kommt hier zum Einsatz. Die Hemmung der Hormonwirkung wird über Rezeptorantagonisten erreicht. Hier sind Cyproteronacetat (50–150 mg/m²/Tag p. o.) und Spironolaktone gebräuchliche Substanzen [9].

Die Behandlung des AGS erfolgt durch die Gabe des fehlenden Hormons. Das nicht-klassische AGS wird mit Hydrokortison (5–10 mg/m² KOF/Tag) in 1–2 Einzelgaben therapiert. Das klassische AGS wird mit Hydrokortison in 3 Einzelgaben (10–15 [–20] mg/m²/Tag) entsprechend der Tagesrhythmik (z. B. 50 % der Tagesdosis morgens) behandelt. Hierdurch lässt sich auch die bestehende Hyperandrogenämie erfolgreich therapieren. Im Falle eines begleitenden Salzverlustes muss zusätzlich Fludrokortison in einer Dosis von 50–300 µg/Tag gegeben werden.

■ Pubertas tarda

Beim Jungen wird die Pubertas tarda durch das Fehlen klinischer Pubertätszeichen nach Vollendung des 14. Lebensjahres charakterisiert [1]. Daneben wird auch das verzögerte Durchlaufen oder ein länger andauernder Stillstand der Pubertätsentwicklung, ein so genannter Pubertätsarrest (> 18 Monate),

In Einzelfällen verbirgt sich hinter einer Pubertas tarda jedoch ein permanenter Hypogonadismus, der deshalb keinesfalls übersehen werden darf. Die Abgrenzung einer KEV von einem Hypogonadismus kann in Einzelfällen jedoch diagnostische Schwierigkeiten bereiten.

Zwei Hauptformen des Hypogonadismus werden unterschieden:

- Ein primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus entwickelt sich im Falle einer Funktionsstörung des Hodens. Durch das fehlende Feedback der Sexualsteroiden kommt es im typischen Pubertätsalter zu einem deutlichen Anstieg der Gonadotropine.
- Der sekundäre (hypogonadotrope) Hypogonadismus ist hingegen durch eine Störung auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene charakterisiert und verursacht demzufolge eine zentral bedingte Pubertas tarda.

Mögliche Ursachen eines primären und sekundären Hypogonadismus werden in Tabelle 3 zusammengefasst.

Primärer Hypogonadismus

Die häufigste Ursache für einen hypergonadotropen Hypogonadismus stellt das Klinefelter-Syndrom dar (Prävalenz 1:500–1:1000). Grundlage dieser Erkrankung ist das Vorliegen eines zusätzlichen X-Chromosoms (80 % der Fälle: 47,XXY). Nicht selten wird die Diagnose bereits durch eine pränatale Diagnostik gestellt, das Syndrom führt aber während der Kindheit nur selten zu klinisch bedeutsamen Symptomen. Hoden und Penis sind jedoch bereits während der Kindheit häufig kleiner, als im Altersvergleich zu erwarten wäre [12].

Vor der Pubertät ist die hypophysär-gonadale Funktion betroffener Kinder normal. Die bestehende Hodenfunktionsstörung führt im Verlauf der Pubertät im Vergleich zu gesunden Jungen zu einem insuffizienten Testosteronanstieg. Ab dem 12. Lebensjahr erreicht der schrittweise Anstieg von FSH und LH ein hypergonadotropes Niveau. Die überaus meisten Patienten weisen im späten Pubertätsalter einen deutlichen Hypogonadismus auf, wobei das Ausmaß der Androgendefizienz variieren kann. Viele der betroffenen Patienten sind aufgrund einer schweren Schädigung der Sertoli-Zellen des Hodens infertil oder subfertil.

Das Serum-Inhibin-B, welches die Sertoli-Zellfunktion des Hodens beim Gesunden ab dem Pubertätsalter widerspiegelt, steigt auch bei Klinefelter-Patienten mit dem Auftreten erster Pubertätszeichen zunächst an. Ab dem mittleren Pubertätsalter kommt es schließlich neben dem übermäßigen Anstieg der Gonadotropine auch zum Absinken von Inhibin-B und Testosteron im Serum dieser Patienten [13].

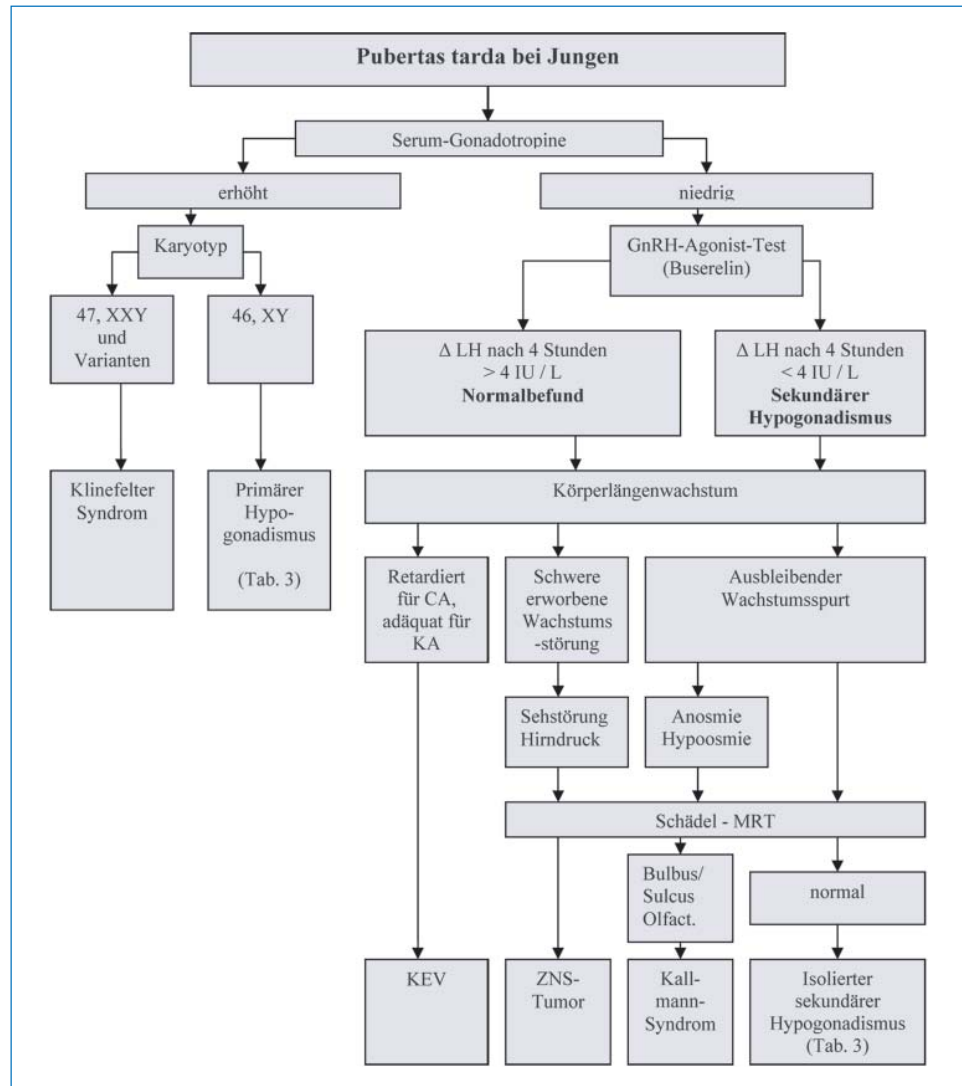


Abbildung 2: Algorithmus „Pubertas tarda“. Mod. nach [18] mit freundlicher Genehmigung der APE-Arbeitsgruppe. CA: Chronologisches Alter; KA: Knochenreifealter.

Patienten mit Klinefelter-Syndrom sind häufig schon im Kleinkindesalter hochwüchsig. Sie erreichen die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung z. T. verzögert, im Schulalter werden Verhaltensstörungen und Lernschwierigkeit beschrieben [14, 15]. Im Verlaufe der Pubertät entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie, aus der überdurchschnittlich häufig Mammakarzinome entstehen. Im Erwachsenenalter ist der Hoden klein (< 6 ml) [16].

Eine gonadale Funktionsstörung kann neben dem Klinefelter-Syndrom auch durch angeborene Defekte der Steroidbiosynthese, durch Anorchie, Infektionen (Orchitis), Traumen oder toxische Noxen und durch Bestrahlung des Hodens entstehen.

Sekundärer Hypogonadismus

Tumoren des ZNS (insbesondere das Kraniopharyngeom), Erkrankungen des ZNS und Schädel-Hirn-Traumata können einen zentralen Hypogonadismus hervorrufen. Auch Schädelbestrahlungen mit Dosen von > 40 Gy sind geeignet, ein entsprechendes Schädigungsbild hervorzurufen.

Angeborene Fehlbildungen des Gehirns (z. B. Mittelliniendefekte, Septo-Optische Dysplasie [SOD]) führen nicht selten zur gestörten Entwicklung der hypothalamo-hypophysären Einheit und bewirken hierdurch die Entstehung eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Die genannten Erkrankungen und Fehlbildungen gehen zum Teil mit multiplen Störungen der hypophysären Funktion einher (Wachstumshormonmangel, zentrale Hypothyreose, Diabetes insipidus oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz).

Das Kallmann-Syndrom ist durch einen isolierten Ausfall von GnRH gekennzeichnet. Dieses hypothalamische Störungsbild kann mit Entwicklungsstörungen des Riechhirns vergesellschaftet sein, die zur Anosmie oder Hypoosmie führen. Mittlerweile sind mehrere genetische Defekte des Kallmann-Syndroms bekannt [17].

Schwere chronische Erkrankungen, intensiver Leistungssport oder Essstörungen können überdies zur Entwicklung eines funktionellen hypogonadotropen Hypogonadismus führen.

Tabelle 4: Empfehlungen für eine Pubertätsinduktion/Hormonersatztherapie in der Pubertät. Mod. nach [9].

Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	Primärer Hypogonadismus	Partieller Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus
Pubertätsinduktion	Testosteronsubstitution mit Testosteron-Enanthat i.m.		
Bei ausgeprägter psychischer Belastung	Start im 12.–13. Lj.	z. B. Klinefelter-Syndrom	Start im 13.–14. Lj.
1.–4. (–6.) Monat: 100 mg alle 4 Wochen	1.–6. Monat: 50 mg alle 4 Wochen	Start bei Absinken des morgendlichen Serumtestosterons unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter	1.–6. Monat: 50 mg alle 4 Wochen
7.–12. Monat: Therapiepause	7.–12. Monat: 100 mg alle 4 Wochen		7.–12. Monat: 100 mg alle 4 Wochen
12. Monat: Re-Evaluation	2. Jahr: 250 mg T-Enanthat alle 4 Wochen Ab dem 3. Jahr: 250 mg alle 3 Wochen Alternativ: Testosteron-Undecanoat alle 10–40 Wochen i.m. (3-Monats-Spritze)	Ansteigende Dosis: 100–250 mg alle 4 Wochen	2. Jahr: 250 mg alle 4 Wochen Ab dem 3. Jahr: 250 mg alle 3 Wochen Alternativ: Testosteron-Undecanoat alle 10–40 Wochen i.m. (3-Monats-Spritze)

Diagnostik (Abb. 2)

Die nachfolgend aufgeführte Diagnostik soll die Differenzierung von Normvarianten gegenüber einem permanenten Hypogonadismus erleichtern. Die Familienanamnese kann hier bereits auf eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung bei Verwandten ersten Grades hinweisen (z. B. spätes Menarchealter der Mutter, später Wachstumsschub des Vaters).

Bei der KEV ist das Knochenalter entsprechend der körperlichen Reifung verzögert. Die Labordiagnostik ergibt vorpubertäre Gonadotropine, die Androgene sind entsprechend der fehlenden Pubertätsentwicklung erniedrigt.

Zur Differenzierung zwischen einer KEV und einem hypogonadotropen Hypogonadismus schließt sich ein GnRH-Agonist-Test an, der die hypophysäre LH-Sekretion maximal und prolongiert stimuliert. Dieser Test ist in seiner diagnostischen Aussagekraft dem GnRH-Test deutlich überlegen [19]. Nach Stimulation mit dem kurz wirksamen Buserelin zeigt der Patient mit einer KEV innerhalb weniger Stunden einen deutlichen Anstieg von LH (D stimuliertes LH > 4U/L), verbunden mit einem signifikanten Anstieg des Serumtestosterons nach 24 Stunden in den pubertären Bereich. Bei einem Hypogonadismus bleiben die Anstiege von Gonadotropinen und Testosteron aus [19].

Differenzialtherapeutisch kann das Ausbleiben eines spontanen Fortschreitens der Pubertät nach einer Pubertätsinduktionsbehandlung (Tab. 4) bei vermuteter KEV auf einen (bleibenden) Hypogonadismus hinweisen.

Bei Nachweis eines hypogonadotropen Hypogonadismus sollte ein Kallmann-Syndrom mittels molekulargenetischer Untersuchung ausgeschlossen werden [20]. Die betreffenden Patienten weisen häufig eine Hypoosmie oder Anosmie auf, die mittels Riechtest aufgedeckt werden kann. Es schließt sich eine MRT-Untersuchung des Kopfes mit besonderer Darstellung von Hypothalamus, Hypophyse, Bulbus- und Sulcus olfactorius an.

Sekundärer Hypogonadismus

Bei Nachweis eines hypergonadotropen Hypogonadismus kann die Bestimmung des Karyotyps den Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom erhärten. Da auch andere syndromale Erkrankungen zu schweren gonadalen Funktionsstörungen führen, sollte stets auf das Vorliegen distinkter körperlicher Merkmale geachtet und bei entsprechendem Verdacht eine ergänzende humangenetische Untersuchung veranlasst werden.

Therapie

Verlässliche Leitlinien zur medikamentösen Behandlung des Jungen mit einer Pubertas tarda waren bis vor Kurzem nicht verfügbar. Unklarheit herrschte auch in Bezug auf den richtigen Zeitpunkt des Beginns einer Hormonersatzbehandlung mit Testosteron. Unter Pädiatern war die Befürchtung, dass sich durch eine zu früh aufgenommene Substitutionsbehandlung die Wachstumsfugen der kleinwüchsigen Patienten zu rasch verschließen, weit verbreitet. Deshalb sollte diese Problemstellung in der Beurteilung durch einen pädiatrischen Endokrinologen berücksichtigt werden und die Hormonersatztherapie nach einer Übergangsphase („Transitions-Sprechstunde“) von einem internistischen Endokrinologen fortgeführt werden. Die Wichtigkeit eines zeitgerechten Einleitens der Pubertät und die Ermöglichung eines normalen Fortschreitens der Pubertätsentwicklung sind in den Mittelpunkt der Therapieüberlegungen gerückt, wobei auch das Erreichen des Maximums der Knochenmasse („peak bone mass“) zu beachten ist [21]. Durch den GnRH-Agonist-Test steht nun ein valides diagnostisches Verfahren zur Verfügung, welches frühzeitig zwischen einem Hypogonadismus und einer KEV zu differenzieren vermag. Hierdurch wird die Entscheidung für den richtigen Therapieweg deutlich erleichtert. Die deutschen Therapierichtlinien zur Behandlung von Jungen mit einer Pubertas tarda werden in Tabelle 4 dargestellt.

Alternative Applikationsformen für Testosteron

In besonderen Situationen kann oral verabreichtes Testosteron-Undecanoat in einer Dosis von 40 mg/Tag zur initialen Pubertätsinduktion gegeben werden. Nachfolgend wird dann weiter verfahren wie in Tabelle 4 angeführt.

Alternativ findet auch der Einsatz transdermaler Präparate in ansteigender Dosierung Verwendung. Hier fehlen jedoch entsprechende Langzeiterfahrungen, Zubereitungen in niedrigen Dosierstufen sind bislang noch nicht verfügbar, sodass diese Art der Präparation in der Pädiatrie nur selten Anwendung findet.

Bei Vorliegen eines sekundären Hypogonadismus kann durch subkutane Gaben von HCG und rhFSH oder durch pulsatile Gaben von GnRH (Pumpe) eine Pubertätsinduktion herbeigeführt werden, die neben dem Erreichen eines adulten männlichen Phänotyps auch die Entwicklung von normaler Hodengröße und Fertilität zum Ziel haben. Hierzu empfiehlt sich die Vorstellung des Patienten in spezialisierten Ambulanzen und die Einbindung in prospektive Studien.

Fertilität bei Klinefelter-Syndrom

Im Hoden entwickelt sich eine fortschreitende tubuläre Fibrose. Deshalb ist im Erwachsenenalter mit einer schweren Fertilitätsproblematik zu rechnen. In Einzelfällen können jedoch vitale Spermien aus Lakunen des Hodens durch eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) gewonnen werden. Mithilfe neuer Techniken („Mikrodissektion TESE“) kann in bis zu 70 % aller Fälle eine erfolgreiche Spermienengewinnung erzielt werden [22]. In Kombination mit einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) kann dann die Vermittlung einer erfolgreichen Schwangerschaft gelingen [12, 22]. Es erscheint deshalb sinnvoll, diese Vorgehensweise zusammen mit den betroffenen Jugendlichen und ihren Eltern möglichst frühzeitig zu besprechen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fazit für die Praxis

Pubertas praecox

- Die Pubertas praecox des Jungen bedarf stets der eingehenden diagnostischen Abklärung.
- Der GnRH-Test dient der Differenzierung zwischen zentraler und peripherer Pubertas praecox.
- Die zentrale Pubertas praecox wird mit GnRH-Analoga behandelt.
- Die Therapie der peripheren Pubertas praecox richtet sich primär nach der auslösenden Ursache. Ergänzend kommen medikamentöse Substanzen zum Einsatz, die entweder eine Hemmung der Biosynthese der Sexualsteroiden selbst bewirken oder die Wirkung der Hormone am Zielrezeptor blockieren.

Pubertas tarda

- Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) stellt eine Ausschlussdiagnose dar.
- Der Buserelin-Test dient der Differenzierung zwischen einer KEV und einem hypogonadotropen Hypogonadismus.
- Jungen mit einer KEV können von einer vorübergehenden Substitution mit Testosteron zur Pubertätsinduktion profitieren.
- Patienten mit Hypogonadismus bedürfen einer einschleichenden und dauerhaften Hormonsubstitution mit Testosteron.
- Bei Patienten mit partiellem Hypogonadismus (z. B. Klinefelter-Syndrom) wird die Testosteronsubstitution unter die Altersnorm im pubertätsreifen Alter begonnen.
- Jugendliche Patienten mit Klinefelter-Syndrom sollten über die Möglichkeit der Spermienengewinnung mittels TESE informiert werden.

Literatur:

- Kahl H, Schaffrath R, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS). Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2007; 50: 677–85.
- Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part I: The endocrine basis of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32: 223–9.
- Grumbach MM, Roth JC, Kaplan SL. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research. In: Grumbach MM, Grave GD, Mayer FE (eds). *Control of the onset of puberty*. Wiley, New York, 1974; 115–81.
- Bordini B, Rosenfield RL. Normal pubertal development: Part II: Clinical aspects of puberty. *Pediatr Rev* 2011; 32: 281–92.
- Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, et al. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1217–23.
- AWMF-Leitlinie [Registernummer 027/026; Klasse S1 (2011)], erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).
- Carel JC, Eugster AE, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: e752–e762.
- Hauffa BP. Normale und gestörte Pubertät. In: Wolf A, Esser-Mittag J (Hrsg). *Kinder- und Jugendgynäkologie. Atlas und Leitfadens für die Praxis*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2002; 73–94.
- Hauffa BP. Störungen der Geschlechtsreife. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M (Hrsg). *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2010; 283–308.
- Richmond EJ, Rogol AD. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 338–44.
- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Plonsky KS (eds). *Williams textbook of Endocrinology*. A. W. Saunders, Philadelphia, 2002; 115–86.
- Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 239–50.
- Christiansen P, Andersson AM, Skakkebaek NE. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 888–91.
- Ross JL, Samango-Sprouse C, Lahlou N, et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome. *Horm Res* 2005; 64: 39–45.
- Visootsak J, Aylstock M, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 639–51.
- Lafranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.
- Cadman SM, Kim SH, Hu Y, et al. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67: 231–42.
- AWMF-Leitlinie [Registernummer 027/025; Klasse S1 (2011)], erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ) sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE).
- Wilson DA, Hofman PL, Miles HL. Evaluation of the busserelin stimulation test in diagnosing gonadotropin deficiency in males with delayed puberty. *J Pediatr* 2006; 148: 89–94.
- Kaplan JD, Bernstein JA, Kwan A, et al. Clues to an early diagnosis of Kallmann syndrome. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2796–801.
- Fintini D, Grossi A, Brufani C, et al. Bone mineral density and body composition in male children with hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 585–9.
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6263–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)