

Frühe Pubertätsentwicklung

Ursachen und Verlauf

Zeitgleich mit der säkulären Akzeleration der Pubertät führt Adipositas bei Kindern zu einer frühen Pubertät bei Mädchen. Der altersgemässe Ablauf ist gestört, jedoch nicht

beschleunigt. Hingegen läuft die Entwicklung bei Pubertas praecox beschleunigt ab und verlangt die weitergehende Diagnostik zum Ausschluss pathologischer Ursachen.

Bereits seit langem ist bekannt, dass Ernährungsstatus und Pubertätsentwicklung eng miteinander verknüpft sind, ein Phänomen, welches als Somatostat-Hypothese beschrieben wurde. Sowohl ein Mangel an Fettmasse – beispielsweise bei Leistungssportlerinnen – als auch die Adipositas können die Pubertätsentwicklung und/oder die Fertilität bei Frauen beeinträchtigen. Offensichtlich ist eine bestimmte Fettmasse für ungestörte Sekretion und Wirkung von Pubertätshormonen vorausgesetzt. Daher führt die Zunahme der Fettmasse nicht nur beim Individuum bereits frühzeitig zu Veränderungen der Geschlechtshormone, die hohe Adipositasprävalenz im Kindes- und Jugendalter hat sich auch bereits in einer epidemiologisch bedeutsamen Vorverlegung des Pubertätsbeginns bemerkbar gemacht. In den USA wurde kürzlich gezeigt, dass zeitgleich mit der Zunahme der Adipositas der Pubertätsbeginn in jüngem Alter als noch vor 30 Jahren eintritt. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass diese Vorverlegung des Pubertätsbeginns bei der Adipositas durch folgende endokrine Veränderungen bedingt ist: Zum einen fungiert das Fettgewebe als endokrines Organ (zum Beispiel durch die Bildung von Leptin und Östrogenen), zum anderen verändert sich die Wirksamkeit von Hormonen durch die Vermehrung des Fettgewebes (was am Beispiel der Insulinresistenz und des daraus resultierenden polyzystischen Ovarialsyndroms zu erkennen ist).

Normaler Pubertätsverlauf

In Europa werden häufig die Daten der Zürcher Longitudinalstudie (1954-1980) als Normalwerte für den normalen Pubertätsverlauf zugrunde gelegt, welche aber schon über 20 Jahre alt sind. Danach setzt die Pubertät bei Mädchen frühestens mit 8 bis 9 Jahren ein und spätestens mit 14 Jahren. Die Pubertätsentwicklung dauert etwa $3,2 \pm 1,5$ Jahre. Nach dieser Schweizer Studie beginnt die Pubertät meist mit der Schambehaarung und in 18 Prozent mit der alleinigen Brustentwicklung, Stadium B2, was einer Brustdrüsenvergrößerung unterhalb des etwas vergrösserten Warzenhofs entspricht. Oft werden die ersten Schamhaare nicht bemerkt, weil sie an den grossen

Tabelle:

Endokrine Folgen des Übergewichts im Kindesalter

Fettzell-Aktivität und ihre Folgen:

- Frühe Pubertätsentwicklung bei Mädchen mit Adipositas
- Brustdrüsenvergrößerung bei Jungen (Gynäkomastie)
- Verzögerte Pubertät bei Jungen (Pubertas tarda)
- Leptin-Erhöhung als Stimulus der TSH-Sekretion

Insulinresistenz und Hyperinsulinismus

- Präpubertäre leichte Wachstumsbeschleunigung (Adiposogigantismus)
- Vorzeitige Schambehaarung bei Jungen und Mädchen (prämatüre Adrenarche)
- Verstärkte Bildung männlicher Hormone in den Eierstöcken (polyzystisches Ovar-Syndrom)



Abbildung 1:
Oben: Patientin mit Pubertas praecox (B4) bei Mc Cune Albright-Syndrom, typische Café au lait Flecke.
Rechts: Fibrodysplasie.

Labien wachsen und der oberflächlichen Inspektion entgehen können.

Frühe Pubertätsentwicklung bei adipösen Mädchen

Die Fettzelle besitzt die Eigenschaft, Steroidhormone zu metabolisieren und sogar zu aktivieren. Infolge der Fettgewebshypertrophie ist auch die Aromatase-Aktivität erhöht und bildet aus männlichen Hormonen (z.B. Testosteron) weibliche Hormone (z.B. Östradiol). Dies führt zur Brustdrüsenvergrößerung und hat bei Mädchen natürlich andere Folgen als bei Jungen.

Ende der Neunzigerjahre wurde von mehreren Autoren in den

USA beschrieben, dass die Pubertät in immer jüngerem Alter beginnt: Während das Bruststadium B2 in den Jahren 1969 und 1980 im Durchschnittsalter von 11,2 Jahren eintrat, war dies 1992/3 im Schnitt bereits mit 10 Jahren der Fall. Damit sind 5 Prozent der weissen amerikanischen Mädchen bereits mit 7 Jahren in der Pubertät und hätten nach alten Kriterien eine verfrühte Brustentwicklung. Das Genitalstadium 2 stellt bei Jungen (mit der leichten Rötung und Fältelung des Scrotums sowie Hodenvergrößerung auf 3 ml) den Beginn der Pu-

Frühe Pubertätsentwicklung

Kasten:

Definition Pubertas praecox

bei Mädchen = Tanner-Stadium B2 oder P2 vor dem 8. Geburtstag

bei Jungen = Tanner-Stadium G2 oder P2 vor dem 9. Geburtstag
und

Wachstums- oder Skelettreifungsbeschleunigung bei beiden Geschlechtern.

bertät dar. Das G2 hatten die Jungen 1970 und 1983 im mittleren Alter von 11,7 Jahren erreicht, zwischen 1988 und 1993 bereits im Alter von 11,2 Jahren. Allerdings beruhen die amerikanischen Untersuchungen nur auf visueller Inspektion.

Diese Ergebnisse haben die Kinderärzte in den USA veranlasst, den Beginn der verfrühten Pubertätsentwicklung für weisse Mädchen neu zu definieren als die Brust- oder Pubesentwicklung vor dem siebten Geburtstag. Allerdings werden damit bei zirka 12 Prozent der Mädchen endokrinologische Erkrankungen als Ursache der frühen Pubertätsentwicklung übersehen. Aus diesem Grund ist man in Europa bei der alten Definition (siehe Kasten) geblieben:

Das *Menarchealter* ist im Übrigen in allen Ländern in den letzten 50 Jahren konstant geblieben: Beispielsweise liegt es in Deutschland im Schnitt bei 12,9 Jahren (9,8–16,6) und in der Romandie bei 12,6 Jahren.

Weitere Einflussfaktoren auf die Pubertätsentwicklung sind:

- ▶ *genetische Disposition* (Menarchealter der Mutter, 1. Rasur des Vaters)
- ▶ *ethnische Zugehörigkeit* (Bruststadium 2 bei Schwarzen früher, mit 8,9 Jahren im Mittel, Menarchealter im Mittelmeerraum früher, bei zirka 12,5 Jahren)
- ▶ *Geburtsgewicht*: Mädchen mit geringerem Geburtsgewicht zeigen eine beschleunigte Pubertätsentwicklung mit früher Menarche (11,9 Jahre) und geringerer Endgrösse (160,1 cm) im Mittel
- ▶ *Übergewicht* (bzw. erhöhter Body Mass Index, BMI).

Die *Zunahme des BMI* bei amerikanischen Kindern, vor allem bei Mädchen, hat zu einer Vorverlegung der Pubertätsentwicklung, aber nicht zu ihrer Beschleunigung geführt: In mehreren Studien ist ein hoher BMI mit einem jungen Alter bei Pubertätsbeginn assoziiert; dies kann in allen ethnischen Gruppen beobachtet werden. Da aber die Pubertät umso langsamer verläuft, je früher sie, jedenfalls nach dem neunten Lebensjahr, beginnt, ist die Endgrösse bei «früh-normaler» Pubertät nicht reduziert, im Gegensatz zur echten Pubertas praecox. Anders ist es bei Jungen: Wenn viel Fettmasse vorhanden ist, tritt bei ihnen das fortgeschrittene Genitalstadium 3 verspätet ein.

Leptin, ein Eiweissprodukt aus Fettzellen, gibt Signale für die Menge der Fettmasse und zudem «Bahn frei» für die Pubertätsentwicklung. Übergewichtige Kinder haben einen hohen Leptinspiegel, daher kann die Pubertät bei ihnen verfrüht beginnen. Beeinflusst wird – bei beiden Geschlechtern – vorwiegend die Reifung der Nebennieren-Androgen-Sekretion (Adrenarche)

und somit die sekundäre Geschlechtsbehaarung. Nur bei Mädchen mit Übergewicht ist auch die gonadale Entwicklung stimuliert.

Bei Mädchen steigern rasch *ansteigende Östrogene die LH-Sekretion*. Damit kommt es zwar zu einer Stimulation der ovariellen Steroidsynthese, aber gleichzeitig zu einem Ungleichgewicht der Ovarfunktion mit Überstimulation der Thekazellen (Hyperthekose). Oft werden zu viele ovarielle Androgene gebildet (z.B. Androstendion): Die Pubertät kann zwar früh beginnen, der altersgemässe Pubertätsablauf ist aber gestört.

Auf der anderen Seite ist die Brustentwicklung von Mädchen deutlich vor dem achten Lebensjahr und die Menarche vor dem zehnten Lebensjahr nicht durch Adipositas allein erklärt. Der Verdacht auf eine *Pubertas praecox* erfordert rasch die weitergehende Diagnostik durch einen pädiatrischen Endokrinologen.

Prämature Thelarche

Definiert als ein *ausschliessliches, oft asymmetrisches Brustwachstum* vor dem achten Geburtstag ohne weitere Pubertätszeichen stellt die prämatüre Thelarche eine gutartige Teilform der frühen Pubertätsentwicklung dar. Sie spiegelt die Östrogenkonzentrationen wieder: Östradiol liegt typischerweise um 8,4 pmol/l (Streubreite 0-15) (= 2,3 pg/ml). Mittels Kontrolluntersuchungen während sechs bis zwölf Wochen müssen eine Progredienz der Brustentwicklung und eine Wachstumsbeschleunigung sowie das Auftreten weiterer Pubertätszeichen ausgeschlossen werden. Eine Therapie ist nicht erforderlich.

Prämature Adrenarche

Wenn eine *prämatüre Pubarche*, also eine isolierte Scham- und/oder Axillarbehaarung sowie Schweissgeruch bei Mädchen vor dem achten Geburtstag, bei Jungen vor dem neunten Geburtstag auftreten und zusätzlich *die Androgene erhöht* sind, so spricht man von einer prämatüren Adrenarche. Typisch ist die Erhöhung des DHEAS, jedoch nur in einem Rahmen, der zum Pubertätsstadium und der Skelettreife passt. Bei sehr hohen Androgenen oder bei Progredienz der Skelettreifung und des Wachstums sowie bei Virilisierung, wie einer Klitorishypertrophie über 0,5 cm, muss an einen *androgenbildenden NNR-Tumor oder ein adrenogenitales Syndrom* gedacht werden. Bei idiopathischer prämatürer Adrenarche ist eine Therapie zwar nicht erforderlich, eine Kontrolle bis ins Erwachsenenalter aber angezeigt, weil die Hyperandrogenämie als *Hirsutismus oder PCOS* weiter bestehen kann. Aufgrund verschiedener endokriner Regulationsvorgänge ist bei der Adipositas die Sekretion der NNR-Androgene häufig erhöht und der Wachstumsfaktor IGF-I verstärkt wirksam. Dadurch wird zum einen vor der Pubertät das Längenwachstum beschleunigt (Kinder mit nicht-syndromaler Adipositas sind überdurchschnittlich gross), und zum anderen lässt sich bei übergewichtigen Mädchen und Jungen oft eine prämatüre Adrenarche beobachten.

Frühe Pubertätsentwicklung

Ursachen der zentralen Pubertas praecox

Bei Mädchen lässt sich für die Pubertas praecox hypothalamischer Genese meist keine pathologische Ursache finden, das heisst, sie ist *idiopathisch*. Dabei lässt sich fast immer eine *genetische Disposition* mittels Familienanamnese feststellen. Andernfalls muss nach einer pathologischen Ursache gesucht werden (z.B. Hirntumor). Bei zirka 13 Prozent der aus der Dritten Welt adoptierten beziehungsweise eingewanderten Mädchen lässt sich eine Pubertas praecox finden, auch im Vergleich zu entsprechenden ethnischen Normalwerten. Adipositas oder Aufholwachstum nach Hypotrophie bei Geburt lassen sich nicht als Erklärungen heranziehen. Es gibt Hinweise darauf, dass hohe Spiegel von Pestiziden (z.B. p,p'DDE) als «endokrine Disruptoren» wirken und durch ihre Östrogeneffekte oder deren Entzug den Pubertätsbeginn vorverlegen. Bei Jungen hat die Pubertas praecox fast immer eine pathologische Ursache, weitere Abklärungen sind daher nötig.

Sonderfall: Pseudo-Pubertas praecox

Pseudo-Pubertas praecox wird die verfrühte Pubertät genannt, wenn sie *nicht hypothalamisch-hypophysär* gesteuert wird. Die Pubertätshormone stammen aus der Peripherie (z.B. gonadalen Tumoren) oder werden extern zugeführt. Die einzelnen Pubertätszeichen können besonders stark ausgeprägt sein oder in ungewöhnlicher Reihenfolge auftreten.

Bei Mädchen, besonders im Säuglingsalter, sind Ovarialzysten eine häufige Ursache der Pseudo-Pubertas praecox. Klinische Zeichen wie rasch zunehmende Brustdrüsenkörper, Fluor vaginalis und Genitalstimulation sowie vaginale Blutungen sind begleitet von hohen Östradiolspiegeln. Da die Zysten meist spontan regredieren, kann mit einer Therapie einige Wochen abgewartet werden. Sehr selten muss medikamentös oder operativ durch Ovar-Teilresektion eingegriffen werden.

Spontanverlauf der Pubertas praecox

Unbehandelt führt die Pubertas praecox aufgrund der Reifungsbeschleunigung zu einer verfrühten Menarche und Ge-

schlechtsreife sowie zu Kleinwuchs (im Mittel 151 cm) im Erwachsenenalter. Als Spätfolge ist bekannt, dass die frühe Pubertät das Risiko für Mamma- und Endometriumkarzinome und für das polyzystische Ovarialsyndrom erhöht.

Für die betroffenen Mädchen stehen die psychosozialen Folgen im Vordergrund: Belastend wirken Aussehen und körperliche Entwicklung, welche von der Peer-Gruppe abweichen. Daher sind die Betroffenen unsicher und zurückgezogen. Zudem sind sie durch nicht altersgemässe sexuelle Kontakte gefährdet. 15 Prozent der früh entwickelten Mädchen sind mit 16 Jahren schwanger – dreimal häufiger als normal reifende Mädchen. Langfristig treten Depressionen oder emotionale Instabilität auf. Gehäuft treten auch Verhaltens- und Schulprobleme auf, was zu verminderter Schulbildung und tieferem Sozialstatus führen kann.

Therapieindikation

Indikation für die medikamentöse Behandlung sind Erkrankungsbeginn deutlich vor dem sechsten Geburtstag, progrediente Reifung und Verschlechterung der Endgrössenprognose sowie psychologische Probleme. Die Therapie zielt darauf ab, die Reifung aufzuhalten, um ein altersgemäßes Aussehen zu erreichen und die Erwachsenengrösse zu verbessern. Zur Behandlung der zentralen Pubertas praecox sind LHRH-Analoga, welche reversibel und sehr wirksam sind, angezeigt.

Die für die Besserung der Pseudo-Pubertas praecox notwendige Hemmung der Steroidsynthese ist unbefriedigend, eine normale Reifung und Endgrösse kann meist nicht medikamentös erzielt werden. ▀

PD Dr. med. Dagmar L'Allemand

Abteilung Endokrinologie

Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

E-Mail: dagmar.lallemand@gd-kispi.sg.ch

Literatur sowie Angaben zur Diagnostik der Pubertas praecox sind bei der Verfasserin erhältlich.

Fortbildungshinweis

23.–26. 09. 2004: Budapest-Debrecen (Ungarn)

Adolescent Sexual Health

European Network of the International Association for Adolescent Health (IAAH Annual Meeting)

Info: IAAH Department of Obstetrics and Gynecology

Medical and Health Science Centre, Universität Debrecen, Ungarn

Fax 0036-52 414 577

E-Mail: iaah@dote.hu