

ZB MED

Pubertas praecox vera:

## Hemmung der Pubertätsentwicklung durch GnRH-Analoga

Christian Roth

Der Beginn der Pubertät wird physiologisch durch eine Aktivierung der hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Sekretion ausgelöst. Die pulsatile GnRH-Sekretion bewirkt eine Stimulation der ebenfalls pulsatilen Sekretion hypophysärer Gonadotropine, wodurch die Sexualhormonsynthese in den Keimdrüsen stimuliert wird.

An der Regulation der hypothalamischen GnRH-Sekretion sind unter anderem die Aminosäure-Neurotransmitter  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat beteiligt. Eine vorzeitige Aktivierung der GnRH-Sekretion im Kindesalter führt zu einer Pubertas praecox vera.

### Inhalt

12..... Defekt des Enzyms 17 $\beta$ -HSD-3.

13..... Schwangerschaften von Frauen mit AGS.

14..... 4. Berliner Symposium.

17..... Neu gewählter Vorstand der Arbeitsgemeinschaft.

20..... XIII. Weltkongreß – ein Bericht.

21..... Prävention – eine genuine ärztliche Aufgabe

### Definition der Pubertas praecox

Als Pubertas praecox wird üblicherweise das Auftreten erster Pubertätszeichen (Thelarche, Pubarche, Gonadarche) bei Mädchen vor dem achten bzw. bei Jungen vor dem neunten Geburtstag definiert. Je nachdem welche Population untersucht wird, müssen jedoch andere Kriterien zugrunde gelegt werden. Bei Nordamerikanerinnen afrikanischer Herkunft beginnt die Pubertät z.B. durchschnittlich ein Jahr früher als in der weißen Bevölkerung (Klein, 1999).

Zudem ist wichtig, die durch ein verfrühtes Einsetzen der hypothalamischen GnRH-Sekretion ausgelöste Pubertas praecox vera von der GnRH-unabhängigen Pseudopubertas praecox zu unterscheiden. Bei beiden Formen ist die Sexualsteroid-Sekretion erhöht. Jedoch weisen Patienten mit Pubertas praecox vera als Folge der GnRH-Stimulation gegenüber der Altersnorm erhöhte LH- und FSH-Serumkonzentrationen auf, wohingegen Patienten mit einer Pseudopubertas praecox infolge einer verstärkten adrenalen oder gonadalen Steroidsekretion supprimierte Gonadotropin-Werte aufweisen.

### Bisherige Therapie mit GnRH-Agonisten

Therapeutisch werden bei Pubertas praecox vera seit etwa

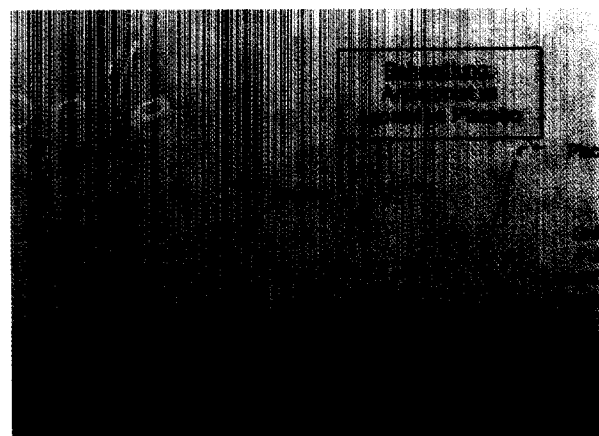


Abb. 1: Schema der pharmakologischen Beeinflussung des Pubertätsbeginns. Durch Behandlung von präpubertären bzw. pubertären Ratten mit GnRH-Antagonisten oder einem GnRH-Agonisten ab dem 26. bzw. 27. Lebensstag wird eine Hemmung der Pubertätsentwicklung, gemessen an der Vaginalöffnung, induziert. Die Ausprägung dieses Effektes ist dosisabhängig. – Nach Applikation des GnRH-Antagonisten wird eine Suppression der LH- und FSH-Sekretion beobachtet. Hinsichtlich der Wirkung von zwei GnRH-Agonisten zu einer Stimulation der LH- und FSH-Sekretion trotz hemmender Wirkung auf die Pubertätsentwicklung.

20 Jahren agonistische GnRH-Analoga eingesetzt (Crowley et al., 1981). Das heißt: Durch eine kontinuierliche, d.h. eine unphysiologische, nicht-pulsatile Zufuhr von GnRH kommt es aufgrund einer Down-Regulation der Expression und Funktion der GnRH-Rezeptoren zum Sistieren der LH-Sekretion (Nett et al., 1981).

Durch die Suppression der vorzeitig aktivierten Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse werden bei Mädchen und Jungen die sexuelle Reifung und bei Mädchen auch prämatüre Menstruationsblutungen gestoppt. Ferner wird die gegenüber dem chronologischen Alter akzelerierte Knochenreifung abgebremst. Dadurch

kann eine normale Pubertät bei diesen Patienten erreicht werden. Eine effektive Therapie ist nur bei einer frühzeitig und lange genug durchgeführten Behandlung (Partsch et al., 1999; Paul et al., 1999; Heger et al., 2000; Loni et al., 2000).

GnRH-Agonisten sind jedoch auch Nebenwirkungen aufweisen (Partsch et al., 1999): Z.B. eine vorzeitige Pubertätsentwicklung, die für Tage bis Wochen anhält. Bei zu langen Intervallen kann die Pubertät immer wieder auf

ZB  
25824  
- 11 -