

## Pränatale Therapie des klassischen Adrenogenitalen Syndroms mit 21-Hydroxylasedefekt (AGS)

Helmuth G. Dörr

Nach einem auf dem Berliner Symposium für Kinder- und Jugendgynäkologie gehaltenen Vortrag

Die Möglichkeit einer pränatalen Therapie des AGS wurde erstmals 1984 publiziert. Seitdem wird diese Therapie auch in Deutschland angeboten und durchgeführt, obwohl viele Fragen offen sind. Die pränatale Therapie des AGS mit Dexamethason ist „off-label-use“ und eine experimentelle Therapie. Seit kurzem liegt der S1-Leitlinienreport „Stellungnahme zur pränatalen Therapie des Adrenogenitalen Syndroms mit 21-Hydroxylase-Defekt (AGS) in Deutschland“ (AWMF-Register-Nummer: 174-003, Version 1.0, Juli 2015) vor. Die Leitlinie gibt keine Empfehlung für die pränatale Therapie ab. Die Therapie ist experimentell, bisher gibt es kein standardisiertes Protokoll, weder für die pränatale Therapie in der Schwangerschaft, noch für die Nachsorge der behandelten Frauen und der Kinder in Deutschland, und die Dokumentation der Daten der bisher behandelten Frauen und Kinder schlecht ist.

Die bisherigen publizierten Ergebnisse zeigen, dass die pränatale Therapie, wenn sie richtig durchgeführt wird, die Vermännlichung des äußeren Genitales der Mädchen verhindern kann. Die Therapie ist aufgrund

des ethischen Dilemmas (Behandlung nicht-betroffener Kinder), und aufgrund von Daten zu möglichen negativen emotionalen und kognitiven Folgen, umstritten. Die Therapie erfordert eine enge Kooperation aller Ärzte, vor allem eines pränatalmedizinischen Zentrums mit der Humangenetik und Einholung einer schriftlichen Einwilligung nach ärztlicher Aufklärung. Die Betreuung der Schwangeren kann nur von Gynäkologen/Innen in enger Kooperation mit gynäkologischen und/oder internistischen Endokrinologen und mit ausgewiesenen pränatalmedizinischen Zentren durchgeführt werden.

Betroffene Familien weisen zumeist einen Indexfall (Kind mit AGS) auf. Selten kann auch eine Heterozygotie der Eltern ohne Indexfall bekannt sein. Bereits präkonzeptionell sollten eine eingehende humangenetische Beratung und eine molekulargenetische Diagnostik von Indexfall und Eltern erfolgen, ebenso eine interdisziplinäre Beratung über die Möglichkeit und das Vorgehen bei der pränatalen Therapie. Die Eltern sollen in einem ausführlichen Gespräch darüber informiert werden, dass bei ei-

nem autosomal-rezessiven Erbgang das Risiko, an einem AGS zu erkranken sowohl für den Jungen als auch für das Mädchen bei 1:4 liegt.

Daraus folgt, dass bei zunächst noch unbekanntem Geschlecht des Kindes, sieben von acht Feten unnötig behandelt werden, d. h. drei nicht zu behandelnde Mädchen und vier nicht zu behandelnde Jungen, da auch ein erkrankter Junge keiner pränatalen Behandlung bedarf. Die Familie muss über die Vorteile und über mögliche Nachteile (potenzielle Nebenwirkungen für Mutter und Kind; Erfahrungen bei Tieren und Menschen, Langzeitriskien) der pränatalen Therapie und auch der pränatalen Diagnostik aufgeklärt werden. Die Eltern müssen auch darüber aufgeklärt werden, dass es für die Therapie kein standardisiertes und von den beteiligten Fachgesellschaften akzeptiertes Therapieprotokoll gibt.

Da die Genitaldifferenzierung früh ab der 7. Woche p. c. beginnt, wird die Therapie unmittelbar nach Feststellung der Schwangerschaft zunächst ohne Kenntnis der Diagnose begonnen. Mittel der Wahl ist Dexamethason (Richtdosis: 20  $\mu$ g/kg/Tag,

das von der Plazenta nicht metabolisiert werden kann und daher ein mütterlich-fetaler Gradient von 1:1 erreicht wird. Die pränatale Diagnostik des AGS erfolgt bisher invasiv im Rahmen einer Chorionzottenbiopsie (CVS) in der ca. 11. Schwangerschaftswoche. Dabei wird durch molekulargenetische Methoden oder durch Chromosomenanalyse nach Kurzzeitzellkultur das Geschlecht des Kindes festgestellt. Nur wenn der Fetus weiblich ist und ein klassisches AGS hat, wird die Therapie kontinuierlich fortgeführt.

Kürzlich haben zwei voneinander unabhängige Publikationen gezeigt, dass die Geschlechtsdiagnostik mittels SRY-Test und auch bereits eine korrekte Genotypisierung mittels zellfreier fetaler DNA (cffDNA) aus dem mütterlichen Blut bei Risikoschwangerschaften mit AGS möglich ist. Die nichtinvasive Geschlechtsdiagnostik aus cffDNA ist in Deutschland noch keine Routinediagnostik, wird aber bereits im Rahmen des NIPT (non invasive prenatal testing) ab der 7. SSW post menstruationem angeboten, da dann der fetale DNA-Anteil an der gesamten

freien DNA aus dem mütterlichen Blut hoch genug sein soll (ca. 10 %). Das Ergebnis liegt in der Regel nach einer Woche vor.

Die pränatale AGS-Therapie ist eine wirksame experimentelle Therapie. Das pränatal therapierte weibliche AGS-Neugeborene hat ein äußerlich unauffälliges Genitale bzw. eine Genitale mit milder Virilisierung (Prader 1). Schwerwiegende Komplikationen wurden bisher bei den Müttern nicht berichtet, Fehlbildungen traten bei den Neugeborenen nicht auf. Daten zu möglichen negativen emotionalen und kognitiven Folgen der ehemals pränatal behandelten Kinder mit AGS müssen ernst genommen werden. Diese Daten stammen allerdings aus Studien mit kleiner Fallzahl. Daher bedarf es hier dringend größerer Studien und eine Nachuntersuchung aller pränatal behandelten Kinder, um etwaige Nebenwirkungen im Sinne der fetalen Programmierung durch pränatales Dexamethason belegen oder ausschließen zu können.

Für die pränatale Diagnostik und Therapie sollen standardisierte Pro-

tokolle entworfen und verwendet werden. Dies gilt auch für die Langzeitnachsorge der Frauen und Kinder. Wenn die Langzeitnachsorge der Kinder nicht gewährleistet ist, dann soll auch keine pränatale Therapie durchgeführt werden. Alle pränatalen AGS-Therapien sollen dokumentiert und zentral erfasst werden. Dabei sollen auch die Schwangerschaften erfasst werden, bei denen die Therapie nach Erhalt des Ergebnisses der pränatalen Diagnostik vorzeitig beendet wurde. Die beteiligten Fachgesellschaften sollen sich auf ein Protokoll für die Therapie und Nachsorge einigen und dieses durch eine Ethikkommission beurteilen und bestätigen lassen.

#### Literatur:

AWMF-Register-Nummer: 174-003, Version 1.0 (Juli 2015)

#### Korrespondenzadresse:

Professor Dr. Helmut G. Dörr  
Kinder- und Jugendklinik der  
Friedrich-Alexander Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Loschgestrasse 15  
91054 Erlangen, Germany  
Tel.: +49 (0)9131/853-3732  
Fax: +49 (0)9131/853-6131  
E-Mail:  
helmuth-guenther.doerr@uk-erlangen.de

## Transition: Wie werden junge Frauen mit Turner-Syndrom am besten weiterbetreut?

Gerhard Binder

*Nach einem auf dem Berliner Symposium für Kinder- und Jugendgynäkologie gehaltenen Vortrag*

Frauen mit Turner-Syndrom haben ein gegenüber der weiblichen Normalbevölkerung dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko über alle Krankheitsgruppen (Ausnahme: Malignome) und werden aktuell nicht ausreichend medizinisch versorgt. Untersuchungen im Ausland zeigen bei mindestens einem Drittel der Frauen mit Turner-Syndrom eine eklatante Unterversorgung. Präventive Medi-

zin ist bei Frauen mit Turner Syndrom wegen des erhöhten Mortalitätsrisikos wichtiger als in der weiblichen Normalbevölkerung: Gesunder Lebensstil, Normalgewicht, normaler Blutdruck und Hormonersatz-Adhärenz sind vernünftige Ziele, die gelegentlich schwer erreichbar sind. Beispielhafte spezielle Problemfelder sind die angeborene Vasopathie, die in Kombination mit einer hohen Hypertonieprävalenz (ca. 25 %) zu einem relevanten Aortendissektionsrisiko beiträgt, und die Schwerhörigkeit durch chronische Mittelohrentzündungen oder eine früh auftretende Presbyakusis. Eine

gute ärztliche Betreuung von Turner-Frauen verlangt eine spezielle Expertise und die Bereitschaft zur aktiven Koordination einer langfristigen interdisziplinären Versorgung. Neben der jährlichen internistischen und gynäkologischen Untersuchung sind regelmäßige kardiologische und HNO-ärztliche Kontrollen (alle 2–3 Jahre je nach individuellem Befund) routinemäßig erforderlich. Eine sichere Transition in die Erwachsenenmedizin sollte von Pädiatern und Erwachsenenmedizinern gemeinsam gewollt und gemeinsam professionell organisiert werden.

# Frühe Pubertät

Körperlich erwachsen- geistig ein Kind?

Welche psychischen und physischen Folgen gibt es, wenn die Pubertät zu früh einsetzt?

Birgit Delisle und Stephanie Lehmann-Kannt

In den Medien und bei den Eltern ist die Überzeugung vorhanden, dass die Pubertät in immer jüngeren Jahren eintritt. Mit acht oder neun Jahren beginnen sich viele Mädchen zu „stylen“, tragen BHs, machen die ersten Diäten zum Abnehmen. Zehn-, Elfjährige färben sich die Haare und beginnen, sich zu schminken. Nach Empfinden der Mütter und besonders der Großmütter gab es dieses Phänomen in ihrer Jugend zu einem viel späteren Zeitpunkt.

Kommen Mädchen heute früher in die Pubertät und wenn ja, welche Folgen hat dies? Neben den psychosexuellen und sozialen Auswirkungen einer (zu) frühen Pubertät ist die Sorge vor gesundheitlichen Risiken für das spätere Leben (erhöhtes Krebsrisiko, Metabolisches Syndrom, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Größenwachstum, Knochengesundheit) bei unzeitgemäßem Timing der Pubertät in den Vordergrund getreten.

Ziel dieser Recherche ist es, den aktuellen Stand der Pubertätsentwicklung in Deutschland (und Europa) zu erfassen und die physischen und psychosexuellen Risiken einer frühen Pubertät aufzuzeigen.

## Säkularer Trend in der Pubertätsentwicklung

Der säkulare Trend für Größe und Pubertät beschreibt die Verände-

rung der körperlichen Entwicklung von einer Generation zur nächsten. Kinder und Jugendliche werden im Durchschnitt größer und schwerer und kommen früher in die Pubertät als ihre Altersgenossen vor 100 Jahren [1]. Mitte des 19. Jahrhunderts lag das durchschnittliche Menarchealter bei 16–18 Jahre, 1960 bei 12,5 bis 13 Jahre [2]. Seitdem zeigt sich jedoch in Mitteleuropa keine weitere wesentliche Abnahme des Menarchealters. In Deutschland lag das mittlere Menarchealter, nach der letzten Kinder- und Jugenduntersuchung (KIGGS) aus dem Jahre 2007, bei 12,8 Jahren, die Pubarche im Mittel bei 10,8 Jahren und die Thelarche im Mittel bei 10,8 Jahren [3]. Ähnliche Daten zeigte eine Studie aus Berlin aus dem Jahre 2009 [4].

Auch die meisten Daten aus den anderen europäischen Ländern zeigen keinen deutlichen Rückgang des Menarchealters in den letzten 50 Jahren. In der Regel kommen Mädchen aus den skandinavischen Ländern etwas später in die Pubertät als Mädchen aus südlicheren Ländern [6, 7].

Die letzte BZgA Umfrage aus dem Jahre 2009 ergab jedoch ein anderes Bild. Unter den befragten Müttern der 1980 befragten Mädchen gaben nur 4 % an, ihre erste Menstruation im Alter von elf Jahren und früher erlebt zu haben, von den 1980 befragten Mädchen hatten 8 % und den

2009 befragten Mädchen hatten 14 % mit elf Jahren und früher ihre Menarche [5].

Dies unterstützt eine dänische Untersuchung aus dem Jahre 2009, bei der innerhalb von 15 Jahren ein deutlicher Abfall des mittleren Thelarchealters von 10,88 auf 9,86 Jahre und eine leichte Abnahme des mittleren Menarchealters von 13,42 auf 13,13 Jahre unabhängig vom Body Mass Index (BMI) festgestellt wurde [8]. Hier ist allerdings auffallend, dass das mittlere Menarchealter deutlich über dem mitteleuropäischen Durchschnitt liegt und der Abstand zwischen Thelarche und erster Blutung deutlich größer ist, als normalerweise zu erwarten.

Auch in den USA wird dieser Trend seit der Jahrhundertwende beobachtet: eine deutliche Vorverlegung des Thelarchealters, besonders bei Mädchen mit afroamerikanischen oder lateinamerikanischen Wurzeln, bei nur geringfügig früherem Menarchealter [8, 9, 10]. In Deutschland gibt es keine neuere Studie, die eine Vorverlegung der Thelarche zeigen, die Kinderärzte berichten jedoch, dass die Zahl der Mädchen mit prämaturer Thelarche zunimmt.

## Wann ist die Pubertät zu früh?

Von der physiologischen Variabilität des Pubertätsbeginns ist das pathologisch frühzeitige Auftreten der Pubertät zu unterscheiden.

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin [11] wird ein Pubertätsbeginn vor dem 8. Geburtstag bzw. eine Menarche vor dem 9. Geburtstag als Pubertas praecox bezeichnet. In den meisten Fällen ist eine Therapie notwendig. Es gibt un-

### Normale Pubertätszeichen beim Mädchen

Schambehaarung (Pubarche)	zwischen 8–13 Jahre (mittleres Alter 10,5)
Brustwachstum (Thelarche)	zwischen 8–13,5 Jahre (mittleres Alter 10,8)
Erste Regelblutung (Menarche)	zwischen 9–15 Jahre (mittleres Alter 12,8)
Pubertärer Wachstumsschub	8–15 Jahre
Der Beginn der Pubertät zwischen 8 und 11 Jahre wird als früh (normale) Pubertät bezeichnet.	

Tab. 1: Normale Pubertätszeichen beim Mädchen

terschiedliche Ursachen, die jedoch nicht Gegenstand dieses Artikels sind. Davon abzugrenzen sind isolierte vorzeitige Teilentwicklungen der Pubertät vor dem 8. Geburtstag: prämatüre Thelarche (Brustwachstum) und prämatüre Pubarche (Schambehaarung). Häufig entwickelt sich daraus jedoch keine echte Pubertas präcox, sondern die übrigen Reifezeichen treten zur (früh)normalen Zeit ein.

Bei der Beurteilung von Daten zu Pubertätsentwicklung und des säkularen Trends ist die Methodik der Datenerhebung zu beachten. Retrospektive Studien können unzuverlässig sein, da sich viele Frauen nicht an die Entwicklungsschritte erinnern können. Am exaktesten sind somit die Daten, die direkt in der Pubertät erhoben werden [3, 7]. Bei Erhebung des Thelarchealters ist es wichtig, ob nur eine Einschätzung durch das Mädchen selbst oder durch die Mutter erfolgte oder durch eine Inspektion durch einen Untersucher. Nur durch eine Palpation und/oder durch eine Ultraschalluntersuchung kann eine exakte Beurteilung des Brustwachstums, besonders bei adipösen Mädchen, erfasst werden [12, 13]. Die Zusammensetzung des untersuchten Klientels bezüglich BMI, Migrationshintergrund, ethnische Zugehörigkeit und soziale Schicht ist ein zusätzliches wichtiges Kriterium. In der Untersuchung von Cabrera (USA) lag der Anteil adipöser Mädchen beispielsweise bei 31 % [10] in der KIGGS 2007 lag in Deutschland die Adipositasrate bei Mädchen von 11–13 Jahren bei 7,3 % [14]. Zur Beurteilung des säkularen Trends werden Daten aus zurückliegenden Untersuchungen herangezogen, die zum Teil erheblich voneinander abweichen. Im Lehrbuch Kinder- und Jugendgynäkologie aus dem Jahre 1977 von Prof. Huber mit Daten aus dem Jahre 1964 wird für Deutschland und Österreich ein mittleres Menarchealter von 12,7 Jahre angegeben (USA 12,8 Jahre) [2, 15], wäh-

rend viele Vergleichsstudien auf die Daten der Züricher Longitudinalstudie 1954–1980 [16] mit einem mittleren Menarchealter von 13,4 Jahre zurückgreifen.

### Mögliche Ursachen für den säkularen Trend

Der Auslöser der Pubertät und der genaue Ablauf der pubertären Entwicklung sind trotz zahlreicher Forschungsansätze nur zum Teil geklärt und es gibt noch viele unbekannte Faktoren.

Der starke säkulare Trend zwischen Mitte des 19. und Mitte des 20. Jahrhunderts wird auf die Verbesserung der Ernährungsverhältnisse, der hygienischen Bedingungen, der medizinischen Versorgung und der sozioökonomischen Situation zurückgeführt [1]. Mädchen der Oberschicht zum Beispiel kamen vor 100 Jahren früher in die Pubertät als die der Unterschicht. Gleichaltrige Kinder waren früher auch wesentlich kleiner und leichter.

Heute wird in vielen Studien der Zusammenhang zwischen frühzeitiger Reifung und Adipositas belegt [3, 4, 9, 10]. Das Einsetzen der Pubertät ist mit dem Erreichen eines entsprechenden Gewichtes verbunden. Kinder, die adipös sind, erreichen die pubertäts-auslösende kritische Ge-

wichtsgrenze eher als normalgewichtige Kinder.

In der KIGGS-Studie zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen sexueller Reife und dem BMI (bei Adipositas mittleres Menarchealter 12,1, bei Untergewicht 14,9 Jahre). Mädchen mit Migrationshintergrund kamen im Schnitt 0,3–0,4 Jahre früher in die Pubertät.

Eine abnorme Gewichtszunahme in der Fetalzeit und eine schnelle und frühe Gewichtszunahme von zu leicht geborenen SGA-Kindern im frühen Kindesalter sind verbunden mit einer frühen Thelarche und Menarche. Die Auslösung der frühen Pubertät bei Adipositas könnte direkt über das Fettgewebe oder indirekt über genetische und /oder Umgebungsfaktoren erfolgen [17].

Zunehmend in Diskussion sind Umweltfaktoren als Trigger einer vorzeitigen Pubertät. Schon lange wird beobachtet, dass in Industrieländer adoptierte Kinder aus Entwicklungsländern, in denen noch bei uns verbotene Pflanzenschutzmittel wie zum Beispiel DDT verwendet werden, verfrüht in die Pubertät kommen [13].

Die zunehmende Verbreitung von chemischen Substanzen, die mit den endogenen Sexualhormonen inter-

Krankheit	Menarche 8–11 J.	Menarche 8–11 J.	Menarche 15–19 J.	Menarche 15–19 J.
	OR unadjusted	OR adjusted	OR unadjusted	OR adjusted
Mamma Ca	1,09	1,13	0,94	0,94
Zervix Ca	1,20	1,09	1,37	1,24
Endometriums Ca	1,39	1,23	0,99	0,99
Frühe Menopause	1,41	1,36	1,25	1,16
Angina	1,54	1,23	1,39	1,20
Hypertonie	1,37	1,13	0,96	0,96
Adipositas	1,91	1,82	0,85	0,76
Typ 2 Diabetes	1,76	1,25	0,94	0,90
Osteoporose	0,84	0,91	1,17	1,09
Geringe Körperhöhe	1,58	1,19	0,96	0,80

Tab. 2 (adaptiert nach Day 2015): Gesundheitszustand bei früher Menarche (8-11 Jahre) und später Menarche verglichen mit Mädchen mit normaler Menarche mit 13 Jahren (OR = 1,0)

ferien, sogenannte Endocrine Disrupture Chemicals, wird als Auslöser besonders der verfrühten Thelarche [7, 13, 18, 19] vermutet.

Auch psychosoziale Faktoren spielen eine Rolle. Ein niedriger sozioökonomischer Status kann mit einer verfrühten Pubertät assoziiert sein [13]. Auch in der KIGGS Studie war ein unterschiedliches Menarchealter abhängig vom sozialen Status zu beobachten (Sozialstatus niedrig: 12,7, mittel: 12,9, höher 13,0 Jahre) [3]. Auch die Rolle des Vaters in der Familie scheint eine wichtige Rolle zu spielen. Vaterlose Mädchen reifen früher [7].

### Psychosoziale Folgen und Risiken:

Während die körperlichen Veränderungen früh normal auftreten, ist der psychische Reifungsprozess meist dem biologischen Alter angepasst. Diese Diskrepanz zwischen körperlicher und seelischer Reife kann zu einer Reihe von psychosozialen und –sexuellen Problemen führen.

Das Einsetzen der ersten Blutung ist für jedes Mädchen ein einschneidendes Ereignis. Auch wenn Sexualkunde schon in der Grundschule gelehrt wird, ist das Wissen meist nur sehr abstrakt. Besonders wenn die Menarche schon mit neun, zehn oder elf Jahren eintritt, fühlen sich viele Mädchen nicht genügend vorbereitet. Zwei Fünftel haben negative Gefühle wie „nervig, unangenehm, störend, beschämend“, besonders, wenn die Menstruation schmerzhaft ist. Daneben treten Gefühle der Verunsicherung, Überforderung, Peinlichkeit sogar Angst auf. Bei sehr frühem Eintritt der Menarche fühlen sich die Mädchen oft ausgegrenzt und isoliert, weil sie die einzigen mit dieser Erfahrung in ihrer Peergruppe sind [20]. Das frühe Brustwachstum führt oft zu Mobbing, Ausgrenzung in der Schule (am Sportunterricht wird nicht teilgenommen), oder aber auch zu sexueller Anmache und Sprüchen, die für

das Mädchen peinlich sind. Das Mädchen muss sich in einem veränderten Körper zurechtfinden in einer Phase großer psychischer Verletzlichkeit, mit instabilem Selbstwertgefühl, verbunden mit Schamgefühlen und Selbstzweifeln. In einer vom westlichen Schlankheitsideal geprägten Gesellschaft wird die pubertäre Gewichtszunahme, vor allem, wenn sie zu früh auftritt, als störend empfunden.

Damit ist sie ein Risikofaktor für den Beginn einer Essstörung [21, 22]. Essstörungen können somit ein unbewusster Versuch sein, den steigenden Anforderungen beim Übergang zum Erwachsenenleben vorerst auszuweichen.

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen früher sexueller Reifung und Problem- und Risikoverhalten. Durch die Orientierung an älteren Jugendlichen kommen die Mädchen frühzeitig in Kontakt mit Nikotin, Alkohol und Drogen. Das Risiko für Substanzmissbrauch ist erhöht [23, 24]. Da die Jugendlichen wesentlich reifer aussehen, aber erst über die sozialen und kognitiven Fähigkeiten Gleichaltriger verfügen, besteht die Gefahr der Überforderung durch Erwachsene [23]. Trotz sichtbarer äußerer Reifezeichen besitzen die Jugendlichen oft noch nicht genügend kognitive Fähigkeiten, die Entwicklungsaufgaben der Pubertät (Identitätsfindung, Annahme der eigenen Geschlechtsrolle, Ablösung vom Elternhaus, außerfamiliäre Sozialisierung...) zu meistern.

Für Mädchen mit sehr früher Pubertät ist zudem das Risiko für emotionale Instabilität, depressive Störungen, autoaggressive Handlungen wie Suizidversuche und selbstverletzendes Verhalten erhöht [21]. Zur Pubertät gehört es dazu, durch Selbstinszenierung die eigene Attraktivität und die Chancen in der Aussendung sexueller Reize zu testen, ohne damit jedoch Wert auf sexuelle Annäherung zu legen. Diese Inszenierungen fangen auch bei nicht frühentwickelten Mädchen heutzutage

früher an. Früh sichtbare Zeichen der sexuellen Reifung können zu einer oft nicht erwünschten sexuellen Aufmerksamkeit des anderen Geschlechts mit sexueller Anmache und auch möglichen sexuellen Übergriffen führen. Ob die frühe Pubertät zu verfrühter Aufnahme von sexuellen Kontakten führt, wird widersprüchlich diskutiert [25, 26, 5]. Nach der letzten repräsentativen Befragung der BzGA muss eine frühe sexuelle Reife nicht gleichzusetzen sein mit früher sexueller Aktivität, aber es besteht ein gewisser Zusammenhang. Unter den sexuell aktiven Mädchen sind mehr Mädchen, bei denen die sexuelle Reife früh (unter elf Jahre) einsetzte. Der Anteil der Mädchen, die unter 14 Jahren ihren ersten Geschlechtsverkehr hatten, hat sich hingegen eher verringert. (Kohabitarche unter 14 Jahren: 1980 3 %, 1998 11 %, 2001 11 %, 2009 7 % der Mädchen) [5].

### Gesundheitliche Risikofaktoren für das spätere Leben

Seit geraumer Zeit wird vermutet und durch Studien erhärtet, dass eine Verschiebung des Pubertätsbeginns nach vorne, aber auch nach hinten, mit einigen gesundheitlichen Risiken im späteren Leben assoziiert ist. Eine große Studie in Großbritannien aus dem Jahre 2014 in denen Daten von über 250.000 Frauen ausgewertet wurden, konnte zeigen, dass eine zu frühe oder zu späte Pubertät vielfältige Auswirkungen auf die Gesundheit haben kann [27].

Lange Exposition mit endogenem Östrogen wie bei früher Menarche und später Menopause erhöhen das Risiko für hormonabhängige Tumore. Seit langem wird dieses Risiko für die Entstehung des Mammakarzinoms diskutiert. Besonders eine frühe Thelarche vor dem 10. Lebensjahr und ein längerer Zeitraum zwischen Thelarche und regelmäßigen Blutungen erhöhen das Brustkrebsrisiko [28]. In der neuesten Studie aus dem Jahre 2015 mit einer viertel Million Frauen in Großbritanni-

en zeigt sich eine ODDS Ratio zwischen 1,09 (unjustiert) und 1,13 (justiert nach sozioökonomischer Position und Adipositas). Auch das Risiko für Zervixkarzinom und Endometriumkarzinom ist erhöht [29].

In einer großen europäischen Kohortenstudie, an der 15.168 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren aus acht europäischen Ländern (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Schweden, U.K) teilnahmen, konnte nachgewiesen werden, dass Frauen mit früher Menarche ein deutlich höheres Risiko haben, im Erwachsenenalter einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Das erhöhte Risiko ist nur teilweise durch das erhöhte Körpergewicht zu erklären, denn weniger als die Hälfte der Frauen hatten einen erhöhten BMI [30].

In zahlreichen Studien konnte eine Assoziation zwischen Adipositas, Kardiovaskulären Risiken wie koronarer Herzerkrankung, Metabolischem Syndrom, Hypertonie und zahlreichen anderen Krankheitsbil-

dern bei früher Menarche gefunden werden [27, 26, 31].

### Zusammenfassung

Das Menarchealter in Deutschland und in den meisten Europäischen Staaten ist in den letzten 50 Jahren nicht wesentlich gesunken und liegt bei 12,5–13 Jahren. Die Brustentwicklung jedoch scheint sich auf ein jüngeres Alter zu verlagern und damit verlängert sich der Zeitraum der sexuellen Reifung. Bei früher Pubertät besteht ein erhöhtes Risiko für Mamma- und Endometriumkarzinome sowie internistische Probleme. Eine frühe Pubertät kann für Jugendliche ein Risiko für ihre psychische Entwicklung darstellen, wird von vielen aber auch gut gemeistert. Bei frühNORMALEN Entwicklungen sollte man die körperliche Entwicklung als Normalität hinnehmen, die Kinder aber als Kinder behandeln.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Birgit Delisle  
Frauenärztin /Kinder- und Jugendgynäkologie (IFEPAG)  
E-Mail: ebemdelisle@t-online.de

Dr. med. Stephanie Lehmann-Kannt  
Leitung der Kinderschutzgruppe  
Kinderendokrinologin und-diabetologin  
Kinder gynäkologie (IFEPAG)  
Endokrinologische Ambulanz  
Uniklinikum des Saarlandes  
E-Mail: stephanie.lehmann@uniklinikum-saarland.de

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Stephanie  
Lehmann-Kannt



Dr. Birgit Delisle



## Mitteilungen der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

### Intensivkurs I:

„Grundbestand der Kinder- und Jugendgynäkologie“  
16.–19. November 2016 in  
Merseburg, Radisson Blu Hotel  
Teilnehmerkreis: Fachärztinnen und –ärzte sowie Ärztinnen/Ärzte im letzten Weiterbildungsjahr für Gynäkologie, Pädiatrie und angrenzende Fachgebiete

### Informationen und Anmeldung:

if-kongress management gmbh  
Standort München:  
Hainbuchenstraße 47  
82024 Taufkirchen  
Tel.: +49 (0)89 / 612 096 89  
Standort Berlin:  
Hausvogteiplatz 12  
10117 Berlin  
Tel.: +49(0)30 / 514 883 346

### SAVE THE DATE:

10. Berliner Symposium Kinder- und Jugendgynäkologie  
27.–29. April 2017 in Berlin  
dbb forum berlin

### korasion-Impressum

Schriftleitung: P. Oppelt, Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr (Erlangen, www.kindergynaekologie.de)

Redaktion: I. Bedei (Frankfurt), D. Mackert (Kulmbach)

Bezug: korasion erscheint 4-mal im Jahr (Bezug für Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. kostenlos – kann aus technisch/wirtschaftlichen Gründen nur zusammen mit der gyne bezogen werden); Jahresbezugspreis für alle 8 Fachzeitschriften gyne: 48,- Euro inkl. Porto und MwSt.

Herausgeber und Verleger: Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG, E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach.

Geschäftsführer: Walter Schweinsberg, Bernd Müller

Druck: creo Druck & Medienservice GmbH, 96050 Bamberg

Bei Einsendung von Manuskripten wird das Einverständnis zur vollen/teilweisen Veröffentlichung vorausgesetzt. Für veröffentlichte Beiträge behält sich der Verlag das ausschließliche Recht der Verbreitung/Vervielfältigung/Übersetzung (auch v. Auszügen) vor. Nachdruck (auch auszugsweise) nur mit Genehmigung des Verlages.  
ISSN 0179 9185