

Adrenarche

Noch immer ein physiologisches Mysterium

In unsere endokrinologische Sprechstunde erhalten wir immer wieder Zuweisungen zur weiteren Abklärung bei Verdacht auf eine zu frühe Pubertätsentwicklung. Hierbei handelt es sich aber oft nicht um eine Pubertas praecox, sondern um eine prämatüre Adrenarche und damit um eine nebennierenabhängige Fragestellung. Im Folgenden möchten wir gerne auf die Nebenniere, ihre Entwicklung und Reifung sowie auf ihre Pathologien vor allem in Bezug auf die Adrenarche eingehen.

Von Stefanie Graf und Christa E. Flück

Physiologie der adulten Nebenniere

Die bilateral angelegte Nebenniere des Menschen besteht aus einem äusseren Kortex und einer inneren Medulla, welche beide lebenswichtige Hormone produzieren und sezernieren. Der Kortex (Nebennierenrinde), welcher vom Mesoderm abstammt, macht den grösseren Anteil der adulten Nebenniere (ca. 90%) aus und wird in drei Zonen aufgeteilt: die äusserste Zona glomerulosa (ZG), die mittlere Zona fasciculata (ZF) und die innere Zona reticularis (ZR) (*Abbildung 1*). Die Nebennierenrinde dient der Steroidhormonsynthese. Es werden in den drei Zonen jeweils spezifisch Mineralokortikoide (ZG), Glukokortikoide (ZF) und adrenale Androgene (DHEA: Dehydroepiandrosteron; $\Delta 4A$: Androstendion) (ZR) über eine komplexe Enzymkaskade aus Cholesterol synthetisiert (*Abbildung 2*). Aldosteron reguliert als Hauptmineralokortikoid die renale Natriumretention. Es ist somit für die Wasserhomöostase und die Blutdruckeinstellung zuständig und wird über das Renin-Angiotensin-System und den Kaliumspiegel im Blut gesteuert (*Abbildung 3*).

Die Glukokortikoide aus der ZF sind ursprünglich nach ihrer Funktion im Glukosestoffwechsel benannt. Sie haben aber zusätzlich noch viele weitere physiologische Funktionen und wirken unter anderem immunsuppressiv und entzündungshemmend.

Die Cortisolproduktion wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse über ein negatives Feedbacksystem gesteuert und ist abhängig von CRH (corticotropin releasing hormone) und ACTH (adreno-corticotropes hormone).

In der innersten Schicht des Kortex, der ZR, erfolgt die Androgensynthese, deren Regulation bis anhin noch nicht eindeutig geklärt ist. Sie ist aber zumindest teilweise über ACTH (mit-)gesteuert, da zum Beispiel bei familiärem Glukokortikoidmangel (ACTH-Resistenz) oder bei einem vorliegenden Hypopituitarismus mit ACTH-Mangel die Adrenarche fehlt (1–3).

Die Medulla (Nebennierenmark) bildet schliesslich den kleineren, inneren Anteil der Nebenniere. Sie entsteht ursprünglich aus dem Neuroektoderm und gehört zum sympathischen Nervensystem. Somit ist sie eigentlich ein sympathisches Paraganglion, das aus chromaffinen Zellen besteht und aus L-Tyrosin die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin synthetisiert.

Sowohl die Regulation der adrenalen Androgene als auch deren Rolle sind bis anhin nicht eindeutig geklärt. Während die Mineralokortikoide und Glukokortikoide relativ konstant über die ganze Lebensspanne produziert werden, lässt sich bei den Androgenen interessanterweise ein altersspezifisches Sekretionsprofil erkennen (*Abbildung 4*).

Der Beginn der Androgenproduktion, sprich die «Adrenarche», lässt sich normalerweise ab dem Alter von 6 bis 8 Jahren beobachten, und eine schrittweise Verringerung der Produktion zeigt sich ab einem Alter von 30 Jahren, entsprechend einer Adrenopause (4–7). Die Adrenarche kommt nur beim Menschen und einigen höheren Primaten vor, was die Klärung der Signifikanz und Regulation derselben erschwert (8–10).

Entwicklung der Nebenniere

Während der Fetalperiode sind die menschlichen Nebennieren im Vergleich zum späteren Leben sehr gross und erreichen fast Nierengrösse. Der fetale, adrenale Kortex besteht aus der grösseren, inneren fetalen Zone (FZ), der kleineren, äusseren definitiven Zone (DZ) und einer dazwischenliegenden Transitionszone (TZ). Die FZ ist während der Schwangerschaft (16.–20. SSW) «steroidaktiv» und produziert relativ grosse Mengen an Androgenen, vor allem DHEA und DHEA-S (Dehydroepiandrosteronsulfat). Ab der 8. SSW kann für kurze Zeit eine Cortisolsynthese nachgewiesen werden. Während eines engen Zeitfensters (7.–12. SSW) wird kurzzeitig die 3β -Hydroxyste-

Die physiologische Bedeutung der Adrenarche ist unklar.

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz kann Ursache des Ausbleibens der Adrenarche sein.

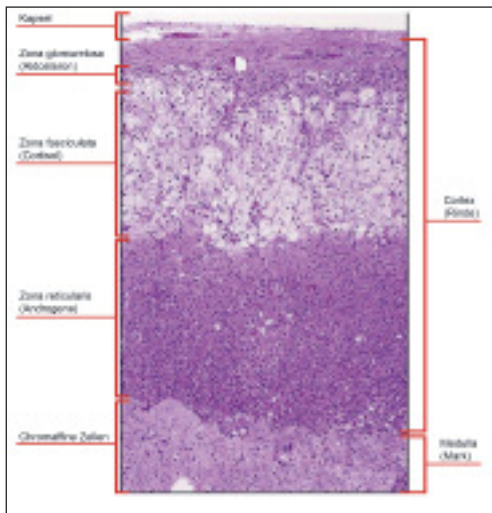


Abbildung 1: Histologischer Schnitt der adulten Nebenniere mit den einzelnen Zonen

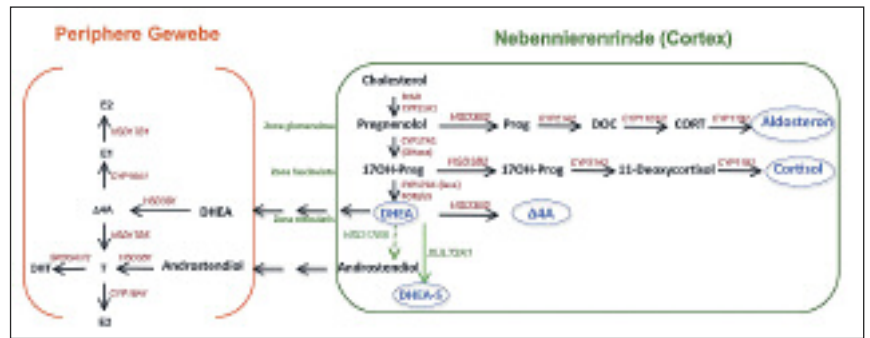


Abbildung 2: Adrenale Steroidbiosynthese und periphere Umwandlung von DHEA-S und Androstendion zu potenten Androgenen; 17OH-Preg: 17-Hydroxy-Pregnenolon; DHEA: Dehydroepiandrosteron; DHEA-S: Dehydroepiandrosteronsulfat; Prog: Progesteron; 17OH-Preg: 17-Hydroxy-Pregesteron; Δ4A: Androstendion; DOC: Deoxycorticosteron; CORT: Kortikosteron; E2: Östradiol; E1: Östron; T: Testosteron; DHT: Dihydrotestosteron

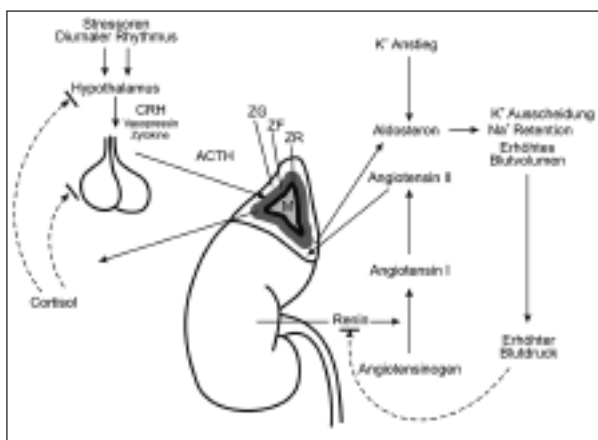


Abbildung 3: Regulationssystem der Nebenniere mit Feedbacksystem über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und Regulation der Zona glomerulosa über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (adaptiert nach [60])

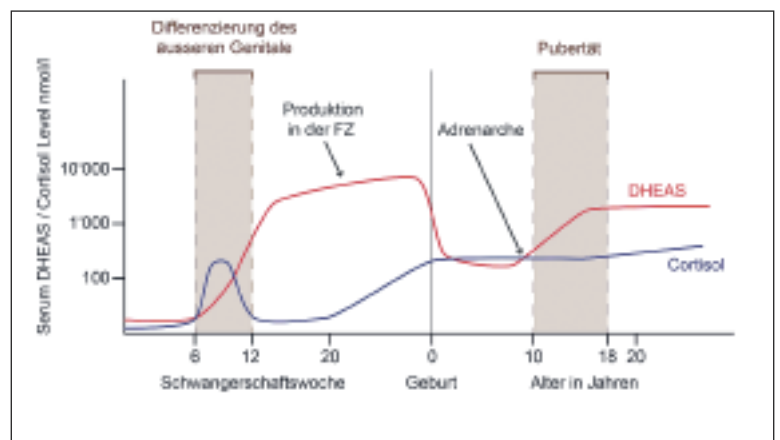


Abbildung 4: Sekretionsprofil von DHEA-S und Cortisol aus der menschlichen Nebenniere im Lebenszeitverlauf (adaptiert nach [8])

roid-Dehydrogenase Typ 2 (3βHSD2) exprimiert, danach aber wieder abgeschaltet, um eine Virilisierung des äusseren, weiblichen Genitales durch adrenale Androgene zu verhindern. Dieser «switch» ist entscheidend für die geschlechtliche Differenzierung der äusseren Geschlechtsorgane des Fetus. Eine Virilisierung der Geschlechtsanlage erfolgt entsprechend nur beim männlichen Fetus, welcher in den Hoden Testosteron produziert (11).

Nach der 12. SSW fehlt die 3βHSD2-Aktivität in der fetalen Nebenniere wieder, und es zeigt sich nun eine vergleichsweise hohe P450c17-Aktivität und eine Expression von Zytocrom b5, was wiederum die 17,20-Lyase-Aktivität und damit den Schritt in Richtung der Androgenvorstufen fördert (12, 13). Es werden im Folgenden wieder vor allem DHEA und DHEA-S produziert. Diese dienen als Vorstufen für die fetalen Östrogene und werden in der fetalen Leber 16α-hydroxyliert und zu Östriol oder in der fetoplazentaren Einheit direkt zu Östron und Östradiol umgewandelt (14) (Abbildung 5).

Die FZ bildet sich postnatal über die ersten Lebensmonate komplett zurück. Damit sinken dann auch die DHEA- und DHEA-S-Spiegel ab und bleiben bis zur Adrenarche tief (15, 16) (Abbildung 4). Die DZ ist bis in

die Spätschwangerschaft nicht aktiv, die TZ liegt zwischen der DZ und der FZ und produziert Cortisol gegen Ende der fetalen Entwicklung (ab der 24.–28. SSW) (17). Aus der DZ und der TZ entwickeln sich unmittelbar nach der Geburt die ZG und die ZF. Die Entwicklung der ZR verläuft sehr viel langsamer. Funktionell aktiv wird die ZR im Alter von 6 bis 8 Jahren, entsprechend dem Phänomen der Adrenarche/Pubarche.

Biochemische und klinische Adrenarche und weitere Begriffe

Die biochemische Adrenarche bezieht sich auf den reifungsbedingten Anstieg der Nebennieren-Androgen-Präkursoren (DHEA, DHEA-S und Androstendion) im mittleren Kindesalter, klassischerweise ab einem Alter von 6 bis 8 Jahren. Es konnte aber gezeigt werden, dass die Produktion der Androgenvorstufen bereits ab einem Alter von 3 Jahren sukzessive beginnt (18, 19). Voraussetzung für die biochemische Adrenarche sind zwei Hauptveränderungen in der Nebennierenrinde. Zum einen die Ausreifung der ZR und zum andern die Expression von Steroidenzymen und Kofaktoren, die die Produktion der Androgenvorstufen begünstigen (20). Dazu gehört unter anderem eine vermehrte Enzymaktivität von CYP17A1 (Abbildung 2) und eine

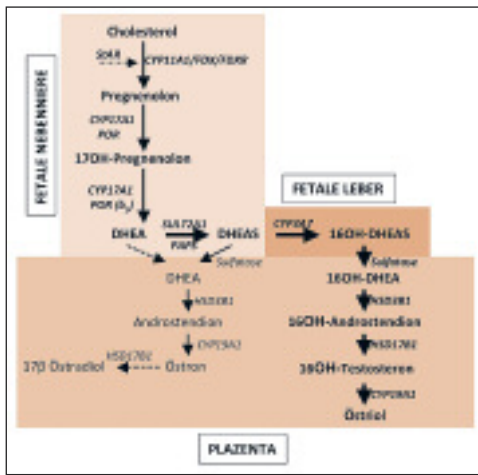


Abbildung 5: Fetoplazentare Einheit (adaptiert nach [61])

verminderte Aktivität von HSD3B2 in der ZR.

Während der Adrenarche zeigt sich entsprechend ein Anstieg der DHEA- und DHEA-S-Produktion aus der ZR (21–23).

Ein Anstieg des Serum-DHEA-S-Spiegels über 1 µmol/l (= 40 µg/dl) wird oft als biochemischer Marker der beginnenden biochemischen Adrenarche angesehen (8, 24). DHEA und DHEA-S sind aber eher schwache Androgenrezeptoragonisten. Sie können jedoch in der Peripherie zu den potenteren Androgenen Testosteron und Dihydrotestosteron umgewandelt werden,

welche dann die klinischen Zeichen der Androgenwirkung hervorrufen (25, 26). Es ist deshalb zusätzlich ein peripherer Metabolismus der Androgenvorstufen für eine effiziente Androgenrezeptoraktivierung und eine klinische Androgenwirkung nötig (Abbildung 2). Die klinische Adrenarche beschreibt den Zeitpunkt des Auftretens der klinischen Zeichen der adrenalen Androgenwirkung und beginnt im Anschluss an die biochemische Adrenarche, normalerweise erst ab einem Alter von zirka 8 Jahren. Zu den sichtbaren körperlichen Veränderungen unter Androgeneinwirkung zählen die Pubesbehaarung, die Axillarbehaarung, die apokrine Schweiß-(geruch-)bildung, fettige Haare, Akne und Komedonen (Abbildung 6).

Adrenarche – zu früh, zu spät, fehlend

Das Auftreten klinischer Adrenarchezeichen vor dem Alter von 8 Jahren bei Mädchen und Jungen wird als prämaturne Adrenarche (PA) bezeichnet (s. unten). Für eine verspätete Adrenarche existiert im Gegensatz zur prämaturnen Adrenarche keine allgemein akzeptierte Definition, und sie ist als solche bei ansonsten intakter Nebennierenfunktion auch irrelevant. Das Ausbleiben der Adrenarche kann im Rahmen einer Nebennierenrindeninsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie auftreten. In diesem Fall ist eine Substitution der Glukokortikoide und der Mineralokortikoide (über-)lebenswichtig. Ein Ausfall der Sekretion von Androgenvorstufen hingegen hat keine unmittelbare Konsequenz.

Eine absolute Indikation zur Ersatztherapie mit DHEA konnte bis anhin nicht bestätigt werden. Eine Therapie mit DHEA zur Verbesserung des Wohlbefindens und der Libido bei Frauen mit Nebenniereninsuffizienz wurde in einer randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie evaluiert, und ein positiver Effekt wurde nachgewiesen (27). Die Symptomatik und das Therapieansprechen sind aber insgesamt sehr subjektiv beeinflusst und nur ungenau definiert. Es gibt deshalb bisher auch zu wenig Daten bezüglich der tatsächlichen Effizienz und Sicherheit einer solchen Ersatztherapie. Somit besteht aufgrund der aktuellen Datenlage keine klare Evidenz zu einer allgemeinen Therapieempfehlung beziehungsweise DHEA-Substitution bei fehlender Adrenarche (28, 29).

Von verschiedenen Autoren werden im Zusammenhang mit der Adrenarche oft noch weitere Begriffe wie «exaggerated», «exacerbated», «pronounced» und «amplified» Adrenarche verwendet. Diese Ausdrücke werden aber sehr uneinheitlich benutzt und sind oft verwirrend. Ihre Anwendung wird deshalb eher nicht empfohlen (8).

Prämaturne Adrenarche

Zusätzlich zum Auftreten klinischer Adrenarchezeichen vor dem Alter von 8 Jahren, lassen sich im Vergleich zum chronologischen, präpubertären Alter oft erhöhte Konzentrationen der Androgenvorstufen (DHEA, DHEA-S) im Serum oder Androgenmetaboliten im Urin messen. Sie entsprechen in etwa frühpubertären Werten (Tannerstadium 2–3), passend zum Knochenalter. Ein eher geringerer Anstieg wird für Androstendion (Δ4A) und Testosteron gemessen (21).

Allerdings müssen die Konzentrationen der Androgenvorstufen im Serum nicht zwangsläufig mit den klinischen Zeichen der Androgenwirkung korrelieren. Als Beispiel sei hier auch die prämaturne Pubarche genannt. Die häufigste Ursache der prämaturnen Pubarche (PP) ist zwar die prämaturne Adrenarche, jedoch tritt die prämaturne Pubarche gelegentlich auch ohne einen begleitend messbaren Anstieg der adrenalen Androgene auf (= isolierte PP). Eine vermehrte Androgenrezeptor-(AR-)Aktivität durch kürzere AR-Gen-CAG-Repeats (30) und/oder ein vermindertes AR-Gen-Methylierungsmuster (31) können die isolierte prämaturne Pubarche und andere klinische Adrenarchezeichen bei präpubertären Kindern mit Serum-DHEA-S-Konzentrationen unter 1 µmol/l (40 µg/dl) erklären.

Somit ist die individuell unterschiedliche periphere Konversion der zirkulierenden Androgenvorstufen zu biologisch aktiven Androgenen sowie die Androgenrezeptoraktivität im Zielgewebe ebenso wichtig in der Auswirkung auf die klinische Androgenisierung wie die Konzentration der zirkulierenden Androgenvorstufen selbst (32).

Ursprünglich wurde das Phänomen des vorzeitigen Auftretens von «Sexualhaar», also die prämaturne Pubarche, welche erstmalig in den frühen Fünfzigerjahren beschrieben wurde, als das Hauptmerkmal der prämaturnen Adrenarche angesehen (33). Seither wird die prämaturne Pubarche fälschlicherweise oft als Synonym für die prämaturne Adrenarche verwendet. Bei Diagnosestellung einer prämaturnen Adrenarche konnte aber eine deutliche Variabilität der klinischen Zeichen gezeigt werden (24). Insgesamt war der apokrine Schweißgeruch am häufigsten als erstes klinisches Adrenarchezeichen bei Diagnosestellung vorhanden. Die Pubes- oder Axillarbehaarung trat typischerweise als letztes Zeichen auf und war nur bei zirka der Hälfte der Kinder bei Diagnose vorhanden. Die Serum-DHEA-S-Konzentrationen waren dann aber höher bei den Kindern mit prämaturner Pubarche oder Adrenarche im Vergleich zu den Kindern mit anderen Zeichen (24). Dies wiederum kann mit erhöhtem Risiko für metabolische Störungen im Verlauf korrelieren (8).

Die Prävalenz der idiopathischen prämaternen Adrenarche variiert stark und ist unter anderem auch abhängig davon, welche Population betrachtet wird. Es zeigt sich eine grössere Inzidenz vor allem bei Kindern afroamerikanischer Ethnie; Mädchen sind mit einem Verhältnis von zirka 9:1 insgesamt häufiger betroffen als Jungen (34).

Differenzialdiagnose der prämaternen Adrenarche

Zur Diagnosestellung der idiopathischen prämaternen Adrenarche müssen andere Ursachen eines Androgenüberschusses ausgeschlossen werden.

Hierzu zählt unter anderem das nicht klassische adrenogenitale Syndrom (AGS), verursacht durch milde Enzymdefekte in der Cortisolbiosynthese (21-Hydroxylase, 11-Hydroxylase oder 3β HSD2) (Abbildung 2). Am häufigsten hierbei ist das nicht klassische AGS im Rahmen eines 21-Hydroxylase-Defekts. Die Prävalenz eines AGS unter Patienten mit prämaturner Adrenarche variiert in den verschiedenen Studien zwischen 0 und 43 Prozent für alle Formen des AGS. Zur Unterscheidung eines nicht klassischen AGS von einer prämaturnen Adrenarche wurde die Messung von 17-OH-Progesteron (> 200 ng/dl bzw. 6 nmol/l signifikant für nicht klassisches AGS) oder ein ACTH-Stimulationstest bei klinischem Verdacht vorgeschlagen (35–37). Klinisch könnten eine ausgeprägte Wachstumsbeschleunigung, Knochenalteravancierung, markante Androgenisierungszeichen und eine positive Familienanamnese hinweisend auf eine genetische Ursache sein (1). Klinische Parameter haben jedoch insgesamt nur einen schwachen prädiktiven Wert bei der Unterscheidung zwischen nicht klassischem AGS und idiopathischer prämaturner Adrenarche (35).

Im Weiteren kommen differenzialdiagnostisch auch androgenproduzierende Tumoren als Ursache für eine prämaturne Adrenarche infrage. Diese sind im Kindesalter zwar selten, es muss aber bei sehr stark ausgeprägter und rasch voranschreitender Virilisierung daran gedacht werden. Beispielsweise sollten eine auffallende Penisvergrößerung bei gleichzeitig präpubertärem Hodenvolumen beim Jungen, eine progrediente Klitoromegalie beim Mädchen und/oder ausgeprägte Wachstumsbeschleunigung und Knochenalteravancierung aufhorchen lassen. Die Serumandrogene sind hierbei stark erhöht, während die Gonadotropine präpuberal oder supprimiert sind.

Die Unterscheidung der prämaturnen Adrenarche von einer zentralen Pubertas praecox als weitere Differenzialdiagnose ergibt sich meist klinisch. Die zentrale Pubertas praecox, verursacht durch eine frühzeitige Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse, äussert sich durch eine Thelarche (Brustdrüsenkörper ≥ 1 cm) beim Mädchen und eine Zunahme des Hodenvolumens (≥ 4 ml) beim Jungen. Allerdings kann bei übergewichtigen Mädchen mit prämaturner Adrenarche teilweise auch ein «breast-budding», verursacht durch eine periphere Östrogensynthese aus Androgenvorstufen, beobachtet werden, ohne dass eine zentrale Pubertät vorliegt (1).

Letztlich muss auch die Exposition einer exogenen Androgenquelle, wie zum Beispiel Cremes oder Gele,

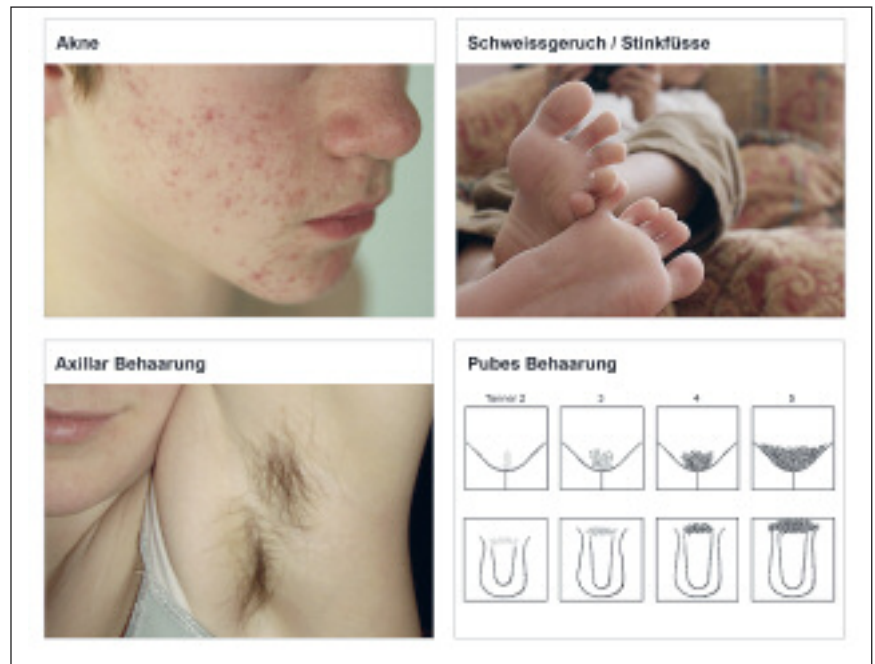


Abbildung 6: Klinische Zeichen der Androgenwirkung

die Testosteron oder $\Delta 4A$ enthalten, ausgeschlossen werden. Die Konzentrationen der Androgenvorstufen im Serum sind in diesem Fall meist unterdrückt.

Wachstum und prämaturne Adrenarche

In den meisten PA-Kohorten wurde eine erhöhte präpuberale Durchschnittsgrösse beschrieben (38, 39). Retrospektiv analysierte Wachstumskurven konnten zudem schon einen sehr frühen Anstieg der Wachstumsgeschwindigkeit ab einem Alter von 2 Jahren, welcher den anderen Adrenarchezeichen vorausgeht, zeigen (40).

Die Wachstumsgeschwindigkeit und das Skeletalter sind somit während der Adrenarche oft etwas avanciert, der Zeitpunkt des Pubertätseintrittes und die adulte Endgrösse bleiben aber meist unbeeinflusst (41).

In einer anderen Studie war die Knochenalteravancierung vor allem eng mit einer gleichzeitig bestehenden Adipositas assoziiert und zu einem kleineren Anteil mit den Östradiol- und DHEA-S-Konzentrationen korreliert.

Adipositas, Übergewicht und prämaturne Adrenarche

Die Ätiologie der prämaturnen Adrenarche ist multifaktoriell bedingt und polygen beeinflusst. Übergewicht und Adipositas scheinen zur Erhöhung der Prävalenz der prämaturnen Pubarche in den letzten Dekaden beigetragen zu haben. Der genaue Mechanismus beziehungsweise die Assoziation zwischen prämaturner Adrenarche und Adipositas ist aber nicht eindeutig geklärt. Übergewicht scheint jedoch mit erhöhten Serum-DHEA-Konzentrationen einherzugehen (42, 43). Die bislang vorhandenen Studien dokumentieren zudem eine verminderte Insulinsensitivität bei adipösen Mädchen mit prämaturner Adrenarche im Vergleich zu normalgewichtigen Mädchen mit prämaturner Adrenarche (44).

Das Wichtigste in Kürze

Die Adrenarche ist ein «physiologisches Phänomen» noch ungeklärter Relevanz im Alter von zirka 8 Jahren:

- Sie beinhaltet die Ausreifung der Zona reticularis der Nebennierenrinde.
- Sie ist unabhängig von der Gonadarche beziehungsweise der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse.

Biochemische Adrenarche

- Anstieg der Androgenvorstufen (DHEA, DHEA-S und Androstendion) im Blut, klassischerweise ab einem Alter von 6 bis 8 Jahren
- vor Auftreten der klinischen Adrenarchezeichen

Klinische Adrenarche

- Zeitpunkt des Auftretens klinischer Zeichen der adrenalen Androgenwirkung, normalerweise ab einem Alter von 8 Jahren
- Sichtbare Zeichen: Pubesbehaarung, Axillarbehaarung, Schweiß-/Körpergeruch, «Stinkfüsse», fettige Haare, Akne und Komedonen

Prämature Adrenarche:

- Auftreten klinischer Adrenarche-Zeichen vor dem Alter von 8 Jahren bei Mädchen und Jungen
- ≠ Pubertas präcox!
- Vor Diagnosestellung ausschliessen:
 - AGS (nicht klassisches adrenogenitales Syndrom)
 - zentrale Pubertas präcox (klinisch: Thelarche [Brustdrüsenkörper ≥ 1 cm] bei Mädchen, Hodenvolumen ≥ 4 ml bei Jungen)
 - Androgenproduzierende Tumore (Achtung bei rasch voranschreitender Virilisierung!)
 - Exposition gegenüber exogenen Androgenquellen
- Zeitpunkt des Pubertätseintrittes und adulte Endgrösse bleiben meist unbeeinflusst.
- Frühgeburtlichkeit erhöht tendenziell das «Risiko» für die Entwicklung eines späteren adrenalen Hyperandrogenismus.
- Schnelle Gewichtszunahme, Übergewicht und Insulinresistenz gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für einen adrenalen Hyperandrogenismus und eine prä-mature Adrenarche.
- Folgen einer prä-maturen Adrenarche bezüglich späterer Entwicklung eines PCOS oder eines funktionellen ovariellen Hyperandrogenismus (FOH) sind nicht eindeutig geklärt.

Konklusion

Eine prä-mature Adrenarche kann grundsätzlich als Normvariante der Entwicklung angesehen werden, wenn andere Ursachen eines Androgenexzesses ausgeschlossen sind und das betroffene Kind nicht adipös ist.

Es konnte auch gezeigt werden, dass Adipositas bei präpubertären Kindern die LH-Sekretion und damit die ovarielle Androgenproduktion erhöhen kann (45). Zusätzlich ist bei vorliegender Adipositas die Konversion von Androgenvorstufen zu aktiven Androgenen im peripheren Fettgewebe begünstigt.

Lifestyle-Interventionen mit vermehrter physischer Aktivität und Gewichtsreduktion scheinen somit zur Prävention und Behandlung einer prä-maturen Adrenarche und zur Verhinderung potenzieller späterer Folgeprobleme von Vorteil zu sein.

Frühgeburtlichkeit, SGA und späterer adrenaler Hyperandrogenismus

In vielen Studien konnte eine Assoziation zwischen geringem Geburtsgewicht (small for gestational age; SGA) und erhöhter DHEA-S-Konzentration in der Kindheit gezeigt werden (46, 47). Eine retrospektive Studie mit katalanischen Mädchen mit prä-maturer Pubarche ergab eine Assoziation mit einem geringen Geburtsgewicht im Vergleich zu den Kontrollen (48). In anderen Studien hingegen wiesen ehemalige SGA-Kinder im frühen Erwachsenenalter keine erhöhte Sekretion von Androgenvorstufen im Vergleich zu Normalgeborenen mehr auf (49, 50). Betrachtet man SGA-Kohorten in Follow-up-Studien, entwickeln nur wenige SGA-geborene Kinder später eine prä-mature Adrenarche (51).

Es scheint also, dass SGA-Geburtlichkeit am Termin keine signifikante Rolle in der Pathogenese der prä-maturen Adrenarche spielt. Im Gegensatz dazu kann aber Frühgeburtlichkeit das Risiko für die Entwicklung eines späteren adrenalen Hyperandrogenismus erhöhen (52). Schnelle Gewichtszunahme, Übergewicht und Insulinresistenz scheinen die wichtigsten Faktoren in Bezug auf die Entwicklung eines adrenalen Hyperandrogenismus und prä-maturer Adrenarche zu sein.

PCOS und funktioneller ovarieller Hyperandrogenismus (FOH)

Eine Assoziation zwischen prä-maturer Adrenarche und erhöhter Prävalenz eines funktionellen ovariellen Hyperandrogenismus (FOH) mit Oligomenorrhö, Hirsutismus und erhöhtem Serumandrogenspiegel wurde bereits 1993 bei postpuberalen katalanischen Mädchen mit prä-maturer Adrenarche beschrieben (53). Im Verlauf weckten noch andere Studien den Verdacht, dass die prä-mature Adrenarche spätere metabolische Konsequenzen haben könnte und nicht nur eine benigne Variante der Pubertätsentwicklung darstellt (54). Im Verlauf konnte man aber trotzdem nicht in allen Studien einen Zusammenhang finden (1).

Es ist vor allem die Kombination zwischen geringem Geburtsgewicht und Hyperinsulinismus mit einer späteren Entwicklung eines FOH bei postpuberalen Mädchen mit prä-maturer Pubarche assoziiert (48). Da Hyperinsulinismus und/oder verminderte Insulinsensitivität aber oft sowohl bei FOH und PCOS (55) als auch prä-maturer Adrenarche (54, 56) vorliegt, ist dies eventuell ein signifikanter Faktor, welcher in beiden Situationen zu einem Hyperandrogenismus führen kann. Zudem gibt es experimentelle Evidenz, dass Insulin und IGF (insulin-like growth factor) die Steroidgenese und die Zellproliferation in humanen Ovarien und Nebennierenzellen stimulieren (57). Insgesamt gibt es aber zu wenig Daten, welche die Folgen einer prä-maturen Adrenarche bezüglich späterer Entwicklung eines PCOS oder FOH klar beschreiben.

Behandlung bei prä-maturer Adrenarche

Grundsätzlich handelt es sich bei der prä-maturen Adrenarche, wenn andere Ursachen eines Androgenexzesses ausgeschlossen sind und das betroffene

Kind nicht adipös ist, um eine Normvariante der Entwicklung. Es ist keine spezifische Therapie indiziert und auch kein Follow-up nötig, vor allem wenn die Androgenisierungszeichen mild ausgeprägt sind. Übergewichtige Mädchen mit prämaturer Adrenarche haben wie oben beschrieben wahrscheinlich ein gewisses Risiko, adipositasassoziierte, metabolische Folgeprobleme wie Insulinresistenz und FOH oder PCOS zu entwickeln. Das Risiko erhöht sich bei geringem Geburtsgewicht oder bei vorhandener Acanthosis nigricans (37). Deshalb sollte bei diesen Kindern gegebenenfalls ein Monitoring des Glukosemetabolismus erfolgen.

Eine frühzeitige Behandlung mit Metformin wurde bei Mädchen mit prämaturer Pubarche und niedrigem Geburtsgewicht vorgeschlagen, um Hirsutismus, Androgenexzess und andere PCOS-Manifestationen zu verhindern (58). Es gibt aber bis anhin erst wenige Daten zur Sicherheit und Effizienz von Metformin im Langzeitverlauf der Anwendung bei Kindern. Diese Medikation sollte deshalb nur in Studien angewendet werden (36).

Offene Fragen – Mysterium Adrenarche

Die physiologische Signifikanz der Adrenarche beim Menschen bleibt ein Rätsel. Die Adrenarche läuft getrennt von der Gonadarche. Sie wird zur Aktivierung der Hypothalamo-Hypophysen-Gonadenachse und Initiierung der zentralen Pubertät nicht gebraucht. Es wurde spekuliert, dass der Anstieg der DHEA-Spiegel um das Alter von 7 Jahren für die Entwicklung des präfrontalen zerebralen Kortex beim Menschen eine Rolle spielt. Als neuroprotektives Hormon mit antioxidativen Eigenschaften könnte DHEA-S die synaptische Plastizität in sich langsam entwickelnden Arealen des Gehirns (u.a. Insula, Thalamus, cingulärer Kortex) während der mittleren Kindheit (zwischen 6 und 12 Jahren) erhalten (59).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stefanie Graf
Oberärztin pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Abteilung für pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Metabolik
Medizinische Universitätskinderklinik
Inselspital Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 15
3010 Bern
E-Mail: stefanie.graf@insel.ch

Literatur:

- Utriainen P et al.: Premature adrenarche - a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 2015; 83 (4): 221–231.
- Weber A et al.: Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46 (4): 431–437.
- Boettcher C et al.: Absent adrenarche in children with hypopituitarism: a study based on urinary steroid metabolomics. *Horm Res Paediatr* 2013; 79 (6): 356–360.
- Kempná P, Flück CE: Adrenal gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22 (1): 77–93.
- Orentreich N et al.: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59 (3): 551–555.
- Havelock JC, Auchus RJ, Rainey WE: The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche. *Semin Reprod Med* 2004; 22 (4): 337–347.
- Auchus RJ, Rainey WE: Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60 (3): 288–296.
- Voutilainen R, Jaaskelainen J: Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 226–236.
- Cutler GB Jr et al.: Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates. *Endocrinology* 1978; 103 (6): 2112–2118.
- Conley AJ, Bernstein RM, Nguyen AD: Adrenarche in nonhuman primates: the evidence for it and the need to redefine it. *J Endocrinol* 2012; 214 (2): 121–131.
- Goto M et al.: In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest* 2006; 116 (4): 953–960.
- Voutilainen R, Ilvesmaki V, Miettinen PJ: Low expression of 3-beta-hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase gene in human fetal adrenals in vivo; adrenocorticotropin and protein kinase C-dependent regulation in adrenocortical cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72 (4): 761–767.
- Mapes S et al.: Adrenocortical cytochrome b5 expression during fetal development of the rhesus macaque. *Endocrinology* 2002; 143 (4): 1451–1458.
- Miller WL: Steroid hormone biosynthesis and actions in the materno-feto-placental unit. *Clin Perinatol* 1998; 25 (4): 799–817.
- Spencer SJ et al.: Proliferation and apoptosis in the human adrenal cortex during the fetal and perinatal periods: implications for growth and remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3): 1110–1115.
- Hammer GD, Parker KL, Schimmer B: Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development. *Endocrinology* 2005; 146 (3): 1018–1024.
- Mesiano S, Jaffe RB: Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 1997; 18 (3): 378–403.
- Palmert MR et al.: The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (9): 4536–4542.
- Remer T et al.: Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3–18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2015–2021.
- Belgorosky A et al.: Adrenarche: postnatal adrenal zonation and hormonal and metabolic regulation. *Horm Res* 2008; 70 (5): 257–267.
- Oberfield SE, Sopher AB, Gerken AT: Approach to the girl with early onset of pubic hair. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1610–1622.
- Miller WL, Auchug RJ, Geller DH: The regulation of 17,20 lyase activity. *Steroids* 1997; 5 62 (1): 133–142.
- Gell JS et al.: Adrenarche results from development of a 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (10): 3695–3701.
- Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J: Continuum of phenotypes and sympatho-adrenal function in premature adrenarche. *Eur J Endocrinol* 2009; 160 (4): 657–665.
- Miller WL: Androgen synthesis in adrenarche. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10 (1): 3–17.
- Rege J, Rainey WE: The steroid metabolome of adrenarche. *J Endocrinol* 2012; 214 (2): 133–143.
- Arlt W et al.: Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341 (14): 1013–1020.
- Wierman ME et al.: Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3489–3510.
- Lang K, Burger-Stritt S, Hahner S: Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (1): 25–32.
- Ibanez L et al.: Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (7): 3333–3338.
- Vottero A et al.: Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 968–972.
- Liimatta J et al.: Serum androgen bioactivity is low in children with premature adrenarche. *Pediatr Res* 2014; 75 (5): 645–650.

33. Silverman SH et al.: Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 1952; 10 (4): 426–432.
34. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB: Premature pubarche. *Clin Pediatr (Phila)* 1968; 7 (1): 29–33.
35. Armengaud JB et al.: Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (8): 2835–2840.
36. Ghizzoni L, Gasco V: Premature pubarche. *Horm Res Paediatr* 2010; 73 (5): 420–422.
37. Williams RM, Ward CE, Hughes IA: Premature adrenarche. *Arch Dis Child* 2012; 97 (3): 250–254.
38. Utriainen P, Voutilainen R, Jaaskelainen J: Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. *J Pediatr* 2009; 154 (6): 882–887.
39. Ibanez L et al.: Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74 (2): 254–257.
40. Pere A et al.: Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (5): 346–352.
41. Oron T et al.: Interrelationship of extent of precocious adrenarche in appropriate for gestational age girls with clinical outcome. *J Pediatr* 2012; 160(2): 308–313.
42. Genazzani AR, Pintor C, Corda R: Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine, and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47 (5): 974–979.
43. Corvalan C, Uauy R, Mericq V: Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight. *Am J Clin Nutr* 2013; 97 (2): 318–325.
44. Silfen ME et al.: Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (1): 398–403.
45. McCartney CR et al.: The association of obesity and hyperandrogenemia during the pubertal transition in girls: obesity as a potential factor in the genesis of postpubertal hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5): 1714–17122.
46. Ibanez L et al.: Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (12): 4739–4741.
47. Ghiiri P et al.: Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15 (2): 91–97.
48. Ibanez L et al.: Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (10): 3558–3362.
49. Jaquet D et al.: Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not to hyperandrogenism in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (11): 3945–3949.
50. Beck Jensen R et al.: Influence of fetal growth velocity and smallness at birth on adrenal function in adolescence. *Horm Res Paediatr* 2011; 75 (1): 2–7.
51. Tenhola S et al.: Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age. *J Pediatr* 2002; 141 (4): 477–482.
52. Neville LA, Walker JL: Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90 (3): 258–261.
53. Ibanez L et al.: Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76 (6): 1599–1603.
54. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J: Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80 (2): 614–618.
55. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16 (3): 322–353.
56. Ibanez L et al.: Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (7): 2283–2288.
57. Mesiano S et al.: Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal androgen regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (5): 1390–1396.
58. Ibanez L et al.: Early metformin therapy (age 8–12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (8): E1262–1267.
59. Campbell BC: Adrenarche and middle childhood. *Hum Nat* 2011; 22 (3): 327–349.
60. Malikova J, Flück CE: Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014; 82 (3): 145–157.
61. Miller WL, Flück CE: Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA: *Pediatric Endocrinology*. Elsevier/Saunders, 4th ed. 2014, chapter 13, pp: 471–532.