

Die Entwicklung der Hodenfunktion

Michael Hauschild, Gérald Theintz, Lausanne

Zusammenfassung

Die Hodenfunktion beginnt sehr frühzeitig in utero und befähigt den Fötus zu einer kompletten maskulinen Differenzierung. Kurz nach Geburt führt eine wenige Wochen andauernde Phase testikulärer Aktivität zu einer Stimulierung testosteronsensibler Gewebe wie z. B. bestimmter cerebraler Strukturen. Nach einer Ruhe- oder Quieszenz-Phase führt die Aktivierung der gonadotropen Achse zur sexuellen Reifung mit dem Ziel der Aufrechterhaltung der Fertilität. Dieser Artikel stellt die Entwicklungs- und Reifungsstufen der Testisfunktion sowie deren Störungen dar.

Die testikuläre Entwicklung

Die undifferenzierte Gonade entwickelt sich geschlechtsunabhängig zwischen der 4. und 7. Gestationswoche. Zunächst beobachtet man die Ausbildung der Gonadenanlage, die von Keimzellen bevölkert wird, die aus dem extra-embryonalen Mesoderm einwandern. Schrittweise bilden sich nun die primitiven Geschlechtsstränge aus, die von Keimzellen umgeben werden und bis zur 8. Gestationswoche im umgebenden Bindegewebe proliferieren.

Vor dem Einfluss des SRY-Gens besteht die Geschlechtsanlage aus 2 bipotenten Gonaden sowie aus 2 Gangsystemen, die sich je nach Signal in Richtung des einen oder anderen Geschlechts entwickeln können: a) Die Wolff'schen Gänge, die um die 5. Gestationswoche angelegt sind; b) die Müller'schen Gänge, die ab der 6.–7. Woche nachweisbar sind. Ab der 8. Gestationswoche entwickelt sich die undifferenzierte Gonade unter dem Einfluss mindestens eines regulatorischen Proteins, SOX 9, welches durch SRY aktiviert wird, weiter^{1), 2)}. Das SRY-Gen wird ausschliesslich in den somatischen Zellen der männlichen Geschlechtsanlage exprimiert. Die Umwandlung der undifferenzierten Gonade in Testisgewebe erfolgt zwischen der 7. und 9. Gestationswoche. Zwischen der 9. und 10. Gestationswoche führt das durch die Sertolizelle produzierte Glykoprotein AMH zu einer Rückbildung der Müller'schen Gänge. Reste dieser Gänge können in Form einer

Morgagni'schen Hydatide an der kaudalen Testisseite sowie im Bereich des utriculus prostaticus bestehen bleiben, einer rudimentären Vagina und Zervix entsprechend. Die Abbildung 1 fasst die Rolle der in der Entwicklung beteiligten Gene zusammen. Ab der 8. Gestationswoche bilden die aus dem Mesenchym entstandenen interstitiellen Zellen unter anderem die Testosteronsezernierenden Leydig-Zellen, die wiederum die Differenzierung der Wolff'schen Gänge in Samenleiter, Nebenhoden und Ductus deferens induzieren. Testosteron wird in der Peripherie durch die 5 α -Reductase zu Dihydrotestosteron umgewandelt, und bewirkt hier die Entwicklung von Penis, Hodensack und Prostata. Die Proliferation und die Menge der Sertolizellen bestimmt die Anzahl der Keimzellen und somit die Spermatogenese. Ihre Zahl nimmt während des 2. Trimenons exponentiell zu³⁾.

Im gleichen Zeitraum beginnt der Deszensus des Hodens, dessen Migration durch das Gubernaculum geleitet wird. Im Regelfall erreicht der Hoden den Hodensack um die 32. Gestationswoche. In Abwesenheit einer SRY-Expression wird sich die undifferenzierte Gonade zu einem Ovar formen^{4), 5)}. Jede andere Anomalie in dieser Ereigniskette wird zu einer mehr oder weniger schwerwiegenden Störung der Geschlechtsentwicklung führen, die von einer einfachen Kryptorchidie bis zu einer komplexen sexuellen Entwicklungsstörung reichen kann und eine Infertilität bei einem sonst unauffälligen Patient einschliesst.

Die fötale Testisfunktion

Die Zahl der **Leydigzellen** nimmt ab der 8. bis etwa zur 19. Gestationswoche exponentiell zu. Die Testosteronproduktion wird vor allem bis zur 14. Woche durch β -hCG induziert, welches, wie im Anschluss LH selbst, den spezifischen LH-Rezeptor stimuliert. Die Aktivierung des LH-Rezeptors induziert die Synthese des zyklischen AMPs, welches, über den Weg der Protein Kinase A und der Aktivierung des StAR-Proteins, den transmembranären Transport von Cholesterin in die Mitochondrien erleichtert⁶⁾, und somit die Steroidbiosynthese aktiviert. Einige Schlüsselenzyme der Testosteronbiosynthese (wie

z.B. StAR, 3 β -HSD) sind ebenfalls in der Nebennierenrinde funktionell⁷⁾. Testosteron wirkt an der Zielzelle über einen spezifischen Rezeptor. Die **Sertolizelle** interagiert unter der Abhängigkeit von FSH mit etwa 30–50 Keimzellen und scheint diese mit Nährstoffen sowie Wachstumsfaktoren zu versorgen, wodurch die Spermatogenese kontrolliert wird. Während der sexuellen Differenzierung produziert die Sertolizelle eine bedeutende Menge an AMH, und diese Produktion wird während der Fötalzeit sowie in der Kindheit aufrechterhalten. Im Laufe der Pubertät nimmt die AMH-Produktion im Gegensatz zur ansteigenden Testosteronkonzentration ab. Zu den weiteren durch die Sertolizelle produzierten Proteinen gehören zwei für die Testisfunktion essentielle: 1) Das Inhibin, ein Glykoprotein der TGF- β Familie, das für den hypothalamisch-hypophysären Feed-Back-Mechanismus verantwortlich ist⁸⁾ und; 2) ABP (androgen binding protein), welches eine hohe Affinität zu Testosteron und Dihydrotestosteron besitzt. Durch Sekretion dieses Proteins in die Samenstränge wird eine erhöhte testikuläre Androgenkonzentration erreicht.

Die gonadotrope Achse nach der Geburt

Zwischen dem 2. und 4. Lebensmonat wird eine kurze Aktivierung der gonadotropen Achse beobachtet, deren Rolle noch nicht vollkommen aufgeklärt ist. In dieser Phase nimmt die Anzahl an Sertolizellen zu, parallel zu einer erhöhten Inhibinkonzentration⁹⁾. Das Ausbleiben dieser Aktivierung während der Säuglingszeit könnte letztlich verantwortlich für eine insuffiziente Spermatogenese im Erwachsenenalter sein¹⁰⁾. Dieser Phase folgt eine Ruhephase, die bis zur Reaktivierung der gonadotropen Achse in der Pubertät anhält. In dieser Zeit nimmt das Hodenvolumen ebensowenig zu wie das Längenwachstum des Penis (Abb. 2 und 3). Die genaue Abfolge sowie der Mechanismus der Pubertätsauslösung sind noch nicht genau bekannt. Die Abb. 4 stellt die Hauptmechanismen und Faktoren der Pubertätsauslösung dar. Die pulsatile LHRH (GnRH) – Ausschüttung stellt eine Schlüsselrolle innerhalb der gonadotropen Achse dar. Dabei sind zum einen die Reifung sowie die Regelung dieses pulsatilen Generators durch verschiedene Gene wie KAL1 und FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1)¹¹⁾ kontrolliert, zum anderen werden die LHRH

Abkürzungen / Glossar

AMH
Anti-Müller'sches Hormon: Glykoprotein, welches unter anderem durch die Sertoli-Zelle sezerniert wird und dessen Gen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19 liegt. Die Aktivität beginnt mit der testikulären Differenzierung; sie erreicht ihr Maximum mit der Regression der Müller'schen Gänge. AMH gehört der Familie der «transforming growth factor (TGF-β)» an. Es handelt sich um einen sehr guten Marker der Anzahl sowie der funktionellen Aktivität von Sertolizellen vor der Pubertät.

CYP-11A
«Cytochrome P450» (CYP): Enzym der Subklasse 11, welches intramitochondrial gelegen ist. Es beinhaltet die Subtypen A1, B1 und B2, die eine Rolle in der gonadalen-, der Nebennierenrinden- und peripheren Steroidbiosynthese spielen. Das Gen des CYP 11-A1 liegt auf dem Chromosom 15. CYP11-A1 ist auch unter dem Namen 20-22 Desmolase bekannt.

CYP-17
«Cytochrome P450» (CYP) Enzymkomplex, aus 17α-hydroxylase und 17, 20 Lyase (17, 20 Desmolase) bestehend. Das CYP-17 codierende Gen liegt auf dem Chromosom 15 (10q24.3).

DAX 1
DSS (dosage-sensitive sex)-AHC (adrenal hypoplasia congenita) critical region on the X chromosome, gene 1: Dieses Gen wird in der undifferenzierten Gonadenanlage exprimiert. Das durch dieses Gen kodierte Protein behindert die SF-1 Wirkung, wird aber selbst wiederum durch die Anwesenheit von SRY in den Testes inhibiert. Durch diese Behinderung der männlichen Differenzierung spielt das Protein eine wichtige Rolle in der weiblichen Geschlechtsentwicklung.

INSL 3
Insulin-like factor 3 (auch: relaxin-like factor, RLF) : Mitglied der Familie der Relaxine-Insuline, wird dieses Protein in der Leydig-Zelle exprimiert, sowohl prä- wie postnatal. Es spielt eine Rolle während des Hodendes

zensus in der Foetalzeit. Hierzu scheint sich das Protein an einen transmembranären Protein G-Rezeptor (LGR8 (Leucine-rich repeat-containing G Protein-coupled receptor 8)) zu binden. Hierbei ist die hohe strukturelle Gemeinsamkeit mit den Rezeptoren der gonatotropen Hormone zu nennen, die auf einen gemeinsamen phylogenetischen Ursprung hinweist.

KAL1
Kallmann Syndrom 1 - Gen, welches das Protein Anosmin kodiert. Dieses spielt eine Schlüsselrolle während der Migration der LHRH (GnRH) Neuronen in Richtung des Hypothalamus.

KISS 1 / GPR54
Dieses Gen kodiert das Peptid Kisspeptin-54, welches, in kleinere Kisspeptin-Fragmente geteilt, den GPR54-Rezeptor aktiviert. Dessen Anwesenheit ist für die zentrale Pubertätsinduktion unerlässlich. Es entfaltet seine Wirkung am ehesten im Bereich der GnRH-Neurone.

Oct-4
Octamer-4: Transkriptionsfaktor der Familie der POU (Akronym von Pit-1, Oct-1 und Unc-86, Transkriptionsfaktoren bei Säugetieren). Diese Transkriptionsfaktoren beinhalten eine DNA-Bindungs-Domäne und sind an der Embryonalstammzellen - Replikation mit beteiligt.

SF 1
Steroidogenic Factor 1: Dieses Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 9. Es codiert einen Transkriptionsfaktor der unter anderem in den undifferenzierten Gonaden exprimiert wird. Die Expression wird durch SRY aktiviert. In der differenzierten Leydig-Zelle regelt SF1 die Expression der Testosteron- und Dihydrotestosteron-Synthese bestimmenden Gene, sowie das AMH Gen in der Sertoli-Zelle.

SOX 9
SRY-box containing gene 9 (SRY-related HMG Box gene 9): Das Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms

17. Die codierten SOX -Proteine sind durch eine HMG («High Mobility Group») Domäne charakterisiert, die für die DNA-Bindung und -Biegung verantwortlich ist. SOX 9 hat einen Einfluss auf die männliche Gonadendifferenzierung. Es ist unerlässlich für die Transkription des AMH-Gens. Das SOX9-Gen ist ebenfalls essentiell für die Kodierung des Typ 2 Kollagen (COL2A1), des hauptsächlichlichen Knorpel- Matrixproteins.

SRY
Sex Determining Region Y: Dieses Gen liegt auf dem kurzen Arm des Y Chromosoms. Das Genprodukt löst eine Kaskade von Regulationsmechanismen aus die die Aktivität einer Vielzahl anderer in der maskulinen Differenzierung wichtiger Gene beeinflusst.

WT 1
Wilms Tumor 1: Das Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 11 und wird zunächst in der undifferenzierten Gonade sowie anschließend in der Sertoli-Zelle exprimiert. Das Protein beeinflusst die Morphogenese der Urogenitalanlage und reguliert die Transkription des SRY-Gens.

3β-HSD
Mitochondriales und mikrosomiales Enzym, das die Progesteron-, die 17-OH-Progesteron- und die Androstendionbiosynthese aus den jeweiligen Vorstufen katalysiert. Die gonadale Expression hängt von der Anwesenheit von SF-1 ab. Das 3β-HSD - Gen liegt auf Chromosome 1 (1p13.1).

17β-HSD
Mikrosomiales Enzym das in der Leydig-Zelle exprimiert wird. Die Expression ist von den Gonadotropinen abhängig. Das 17β-HSD liegt auf dem Chromosom 9 (9q22).

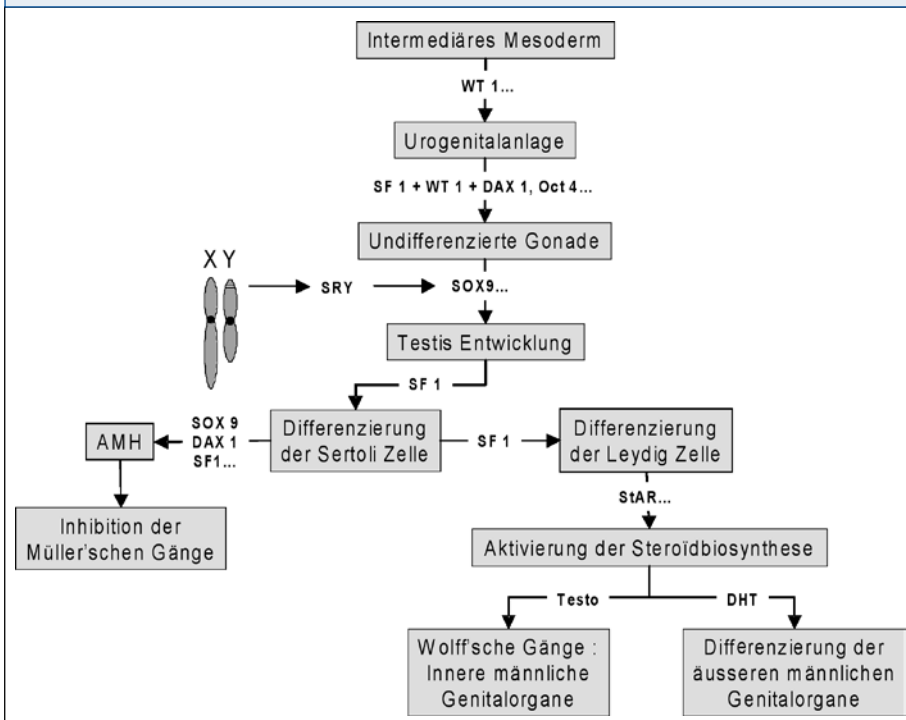


Abbildung 1: Genetische und hormonale Regulation der testikulären Entwicklung sowie der maskulinen Differenzierung. (zur Erklärung der Akronyme WT 1, SF 1, DAX 1, Oct 4, SRY, SOX 9, AMH siehe Glossar)

Neurone bei Pubertätsbeginn durch den KiSS-1/GPR54 - Komplex aktiviert^(2), 13). Moduliert werden diese Vorgänge durch verschiedene Faktoren wie Ernährungszustand, Melatoninproduktion und andere (siehe Abb. 4). Die Pulsatilität der hypothalamischen LHRH und damit der hypophysären LH Ausschüttung ist zur Aufrechterhaltung der Testosteronproduktion durch die Leydig-Zelle unabdingbar.

Störungen der testikulären Funktion

Die Störungen der testikulären Funktion können aus praktischen Gründen in Abhängigkeit ihres chronologischen Auftretens (Neonatalperiode, Kleinkindperiode, präpubertär und pubertär) klassifiziert werden. Die Abwesenheit bzw. der Exzess der androgenen Wirkung auf die Zielzellen bestimmt das klinische Erscheinungsbild.

1) Neonatal- und Kleinkindperiode: Die klinische Untersuchung bestimmt die Differentialdiagnose: So kann die Störung von

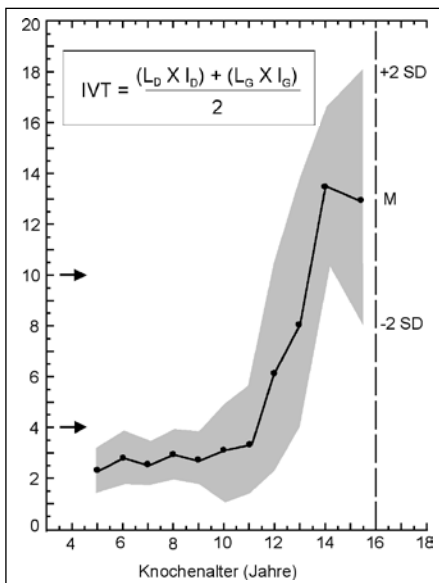


Abbildung 2: Progression des Hodenvolumens im Verlauf der Pubertät nach¹⁸⁾. Der Wert 4 cm³ zeigt den Beginn des pubertären Hodenwachstums an. Ein «TVI» von 10 cm³ entspricht in/etwa der Pubertätsmitte.

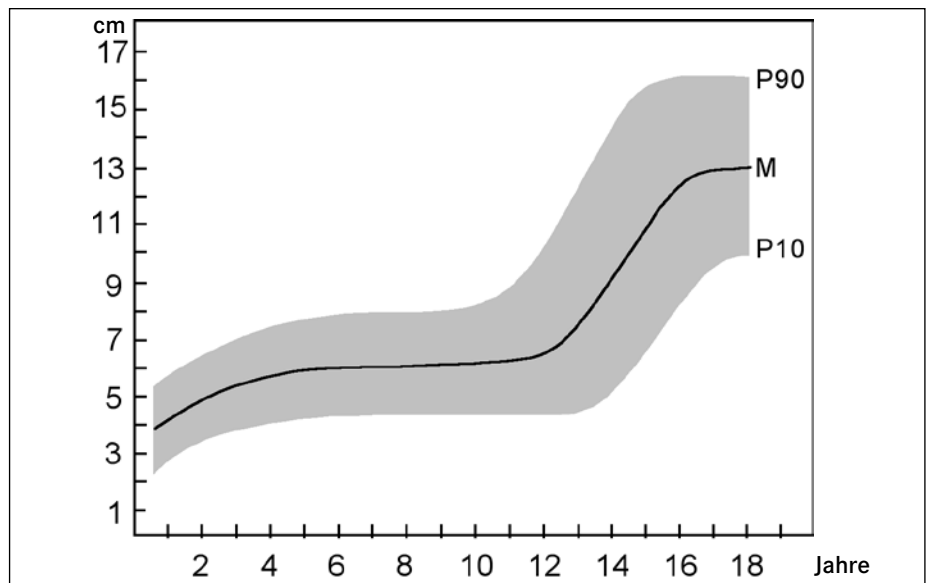


Abbildung 3: Peniswachstum, nach Schonfeld W.A. Der Penis wird gestreckt gemessen. Am J Dis Child, 1943: 65, 535-549.

einer wenig signifikanten, unvollständigen Entwicklung der externen Genitalorgane (Hypospadie, Kryptorchidie) bis hin zu einer schweren Störung der Geschlechtsentwicklung reichen, die eine initiale, eindeutige Geschlechtszuordnung unmöglich machen kann. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielseitig: So kann ein Micropenis durch eine periphere Störung der Gonadenachse als auch durch einen Panhypopituitarismus mit Wachstumshormonmangel bedingt sein. Die *Tabelle 1* zeigt eine mögliche Einteilung. Die schwersten Formen der Störung der Geschlechtsentwicklung gelten als Notfall: Die Betreuung sollte von einem erfahrenen interdisziplinären Team aus Kinderärzten/ Neonatologen, Kinderchirurgen, pädiatrischen Endokrinologen, Genetikern und Psychologen erfolgen. Weitere Untersuchungen beinhalten in der Regel den Karyotyp, eine Bildgebung (Ultraschall, MRT) sowie die Bestimmung der Androgene sowie deren Vorstufen, die jedoch nicht im Nabelschnurblut oder in den ersten 2-3 Lebenstagen durchgeführt werden sollte (Imprägation durch mütterliche Hormone). Das Auftreten einer unerklärten metabolischen Azidose, Hypoglykämien oder Elektrolystörungen muß an Formen denken lassen die mit einer akuten Nebennierenrindeninsuffizienz einhergehen, wie z.B. ein AGS, ein StAR oder 3βHSD-Mangel. Die in der *Tabelle 1*

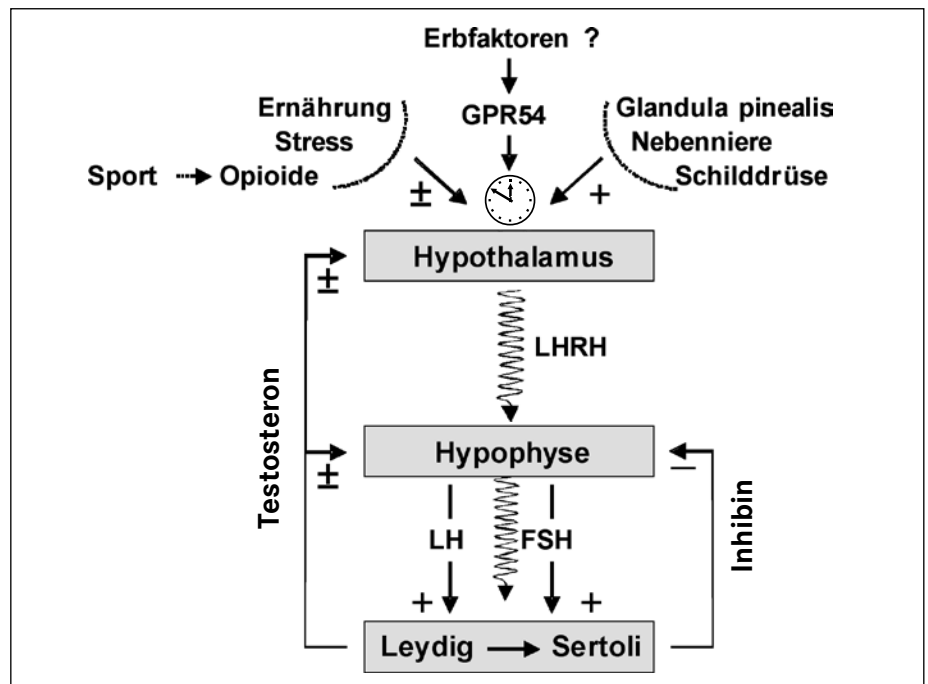


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Funktion der Hypothalamo-Hypophysen-Gonaden Achse. Unter dem Einfluss genetischer Faktoren (unter anderen GPR54 und Kisspeptin - Gene), die eine mögliche biologische oder zelluläre Uhr kontrollieren, sowie dem stimulierenden (+) oder inhibierenden (-) Einfluss diverser Neurotransmitter, von opioiden Substanzen und Hormonen (Melatonin, Schilddrüsenhormone, Nebennierenrindenhormone) beginnt die progressive pulsatile Sekretion von LHRH durch eine Gruppe von Neuronen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus. Die hieraus folgende ebenfalls pulsatile Ausschüttung von LH und FSH führt zur Reifung der Spermato-genese. Das durch die Leydigzelle produzierte Testosteron sichert einen positiven/negativen Rückkopplungsmechanismus auf hypothalamischem und hypophysärem Niveau. Das durch die Sertolizelle produzierte Peptid Inhibin übt ein negatives Feed-Back auf FSH aus. Weitere Faktoren (Ernährung, Stress, Leptin, Prolactin, chronische Erkrankungen etc.) beeinflussen ebenfalls den Pubertätsverlauf.

gezeigte Differentialdiagnostik erinnert an die z. T. komplexe Situation dieser Fälle, die in einem spezialisierten Zentrum behandelt werden sollten. In diesem Artikel kann nicht weiter auf die Behandlung und den Verlauf dieser Fälle eingegangen werden. Bei Vorhandensein weiterer dysmorpher Stigmata oder Anomalien sollte an ein zugrundeliegendes Syndrom gedacht werden, deren bekannteste Vertreter in *Tabelle 2* vorgestellt sind. Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf das Klinefelter-Syndrom, bei dem die Hoden bei Geburt eine normale Grösse aufweisen.

Eine Kryptorchidie ist bei Neugeborenen häufig anzutreffen (2–8%) insbesondere bei

Frühgeborenen. Hierbei kann es sich um einen reifebedingten, verspäteten Mallescensus handeln oder auf andere Aetiologien hinweisen: LH-Mangel, Testosteronsynthesedefekt, Hodenmigrationsstörung, Pestizideinwirkung etc., selbst wenn in den meisten Fällen die Ursache unbekannt bleibt. Die Kryptorchidie ist mit einem erhöhten Infertilitätsrisiko sowie einem bis zu 4–5-fach erhöhten Hodenkrebsrisiko assoziiert^{(14), (15)}. Familiäre Fälle sind beschrieben worden. Eine isolierte Hypospadie kann die Folge einer Progestageneinnahme während der Schwangerschaft sein.

Zur Klärung ob funktionelle Leydigzellen vorhanden sind bietet sich ein hCG Sti-

mulationstest (Pregnyl®) an. Im Falle eines isolierten Micropenis kann eine niedrigdosierte, kurzzeitige Testosteronbehandlung die Sensibilität des Zielgewebes testen.

2) Kindheit: Die Gonadenfunktion befindet sich in der Ruhe (Quieszenz)-Phase. Im Alter von etwa 9 Jahren kommt es zur Adrenarche oder Pubarche, welches ein von der testikulären Reifung unabhängiges Phänomen darstellt: Es handelt sich hierbei um das zunehmende Auftreten von Schweißgeruch, fettiger Haut sowie dem Beginn einer Pubes- und /oder Axillarbehaarung. Auf der hormonellen Ebene finden sich erhöhte Konzentrationen der Nebennierenrinden – Androgene (DHEAS). Jegliches Auftreten von Pubertätsanzeichen (sexuelle Behaarung, Akne, Entwicklung der Geschlechtsorgane) vor dem 9. Lebensjahr gilt als pathologisch und erfordert weitere Untersuchungen: Hierbei ist herauszufinden inwieweit die Androgene testikulären Ursprungs (z.B. bei vorzeitiger isosexueller Pubertät) sind oder aus der Nebennierenrinde stammen (Hyperplasie, Tumor). Es muß auch an eine exogene Androgenzufuhr gedacht werden.

3) Die Pubertät: Sie beginnt bei Jungen in der Regel um das 12.–13. Lebensjahr und dauert etwa 3–4 Jahre an. Man spricht von frühzeitiger Pubertät bei Auftreten von Pubertätszeichen vor dem 9. Lebensjahr und von verzögerter Pubertät bei Abwesenheit jeglicher Pubertätszeichen nach dem 15. Lebensjahr. Die Pubertät ist das klinische Korrelat der Synchronisation pulsatil LHRH produzierender Neurone, die im Nucleus arcuatus des Hypothalamus liegen (*Abb. 4*)⁽⁶⁾. Das Hodenvolumen erhöht sich von 4 ml bei Pubertätsbeginn auf etwa 10 ml in der Pubertätsmitte bis auf 12–20 ml im Erwachsenenalter. (*Abb. 2*). Die Spermaturie beginnt um das 15. Lebensjahr. Das Peniswachstum beginnt mit der Vergrößerung der Glans, die auch bei Bedeckung durch die Vorhaut zu beobachten ist. Anschließend kommt es zu einem Längenwachstum und zur Breitenzunahme. Die Muskelmasse nimmt um das 17. Lebensjahr am deutlichsten zu. Das Pubertätsstadium wird durch die klinische Stadieneinteilung nach Tanner definiert. Die vollständigen sekundären Geschlechtsmerkmale (Bartwachstum, Brustbehaarung) können zum Teil verspätet, d. h. erst mit 18–20 Jahren auftreten. Eine pathologische Pubertät ist somit durch verfrühtes oder verspätetes Auftreten charakterisiert, viel seltener durch einen Entwicklungsstopp, der meist durch

Chromosomale Anomalie	Klinefelter – Syndrom (47, XXY) Gonadendysgenese (45, X / 46, XY) Ovotestis, Chimärismus, (46, XX / 46, XY) Andere (Mangel an SF 1, SOX9, WT-1, WNT4-Duplikation)
Entwicklungsstörung der Gonaden (46, XY)	Vanishing testis - Syndrom Swyer-Syndrom (SRY Mutation)
Störungen der Testosteron-Synthese *	3β-OH-Δ7-Reductase Mangel (Smith-Lemli-Opitz)
	StAR-Mangel (Lipoid Hyperplasie)
	3β-HSD-Mangel
	17α-Hydroxylase et 17/20 Lyase (CYP 17)-Mangel 17β-HSD-Mangel
Störung im peripheren Zielgewebe	5α-Reductase-Mangel Androgenrezeptordefekt
Störung der AMH – Synthese oder des AMH Rezeptors	Persistenz der Müller’schen Strukturen
Andere Anomalien	spezifische Syndrome (<i>siehe Tab. 2</i>)
	medikamentös toxisch (Progestagene etc.)
	Pestizide (?), andere, noch nicht definierte Störungen

Tabelle 1: Klassifikation der Störungen der männlichen Geschlechtsentwicklung (Adaptiert nach⁷⁾)

* gültig für einen Patienten mit Karyotyp 46 XY und inkompletter maskuliner Entwicklung der Geschlechtsorgane. Der StAR und der 3β-HSD-Mangel gehören in die Differentialdiagnose bei Nebennierenrindeninsuffizienz und gehen mit dem Bild eines akuten Gluko – und Mineralokortikoidmangels in den ersten Lebenstagen einher.

Anomalien des Chromosoms 22	genitale Hypoplasie unterschiedlicher Ausprägung
CHARGE	variable genitale Hypoplasie
Laurence-Moon-Biedl	Hypospadie, Epispadie, Hypogonadismus
Opitz	Hypospadie, Kryptorchidie
Noonan	Kryptorchidie
Pallister-Hall	Micropenis
Prader-Willi-Labhart	genitale Hypoplasie
Simpson-Golabi-Behmel	variable genitale Störung
Smith-Lemli-Opitz	variable genitale Hypoplasie
Wolf-Hirschhorn (Syndrom 4p-)	Kryptorchidie, variable genitale Hypoplasie

Tabelle 2: Nicht vollständige Liste von Syndromen, die bei Geburt eine Störung der äusseren Geschlechtsentwicklung aufweisen können.

einen hypothalamisch-hypophysären Tumor (Kraniopharyngeom) und/oder seiner Behandlung (Operation, Bestrahlung) verursacht ist.

Ausserhalb eines (eher häufigen) familiären Kontextes einer vorzeitigen oder verzögerten Pubertät versuchen die endokrinologischen Untersuchungen den Reifungszustand der gonadotropen Achse zu definieren. Praktisch bedeutet dies, einen LHRH Stimulationstest mit basalen und stimulierten Hormonbestimmungen durchzuführen, einschließlich der basalen Androgenbestimmung sowie Prolaktin. Je nach Befund wird im Anschluß eine MRT durchgeführt, mit der Fragestellung nach intrakraniellen Schädigungen, die zu einer vorzeitigen (hypothalamisches Hamartom) oder verspäteten (Kraniopharyngeom) Pubertät führen können. Das Vorhandensein von Geruchsstörungen (Anosmie) muß an ein Kallman-Syndrom denken lassen. In Anwesenheit kleiner, fester Hoden sowie dysmorpher Stigmata wie Grosswuchs, einem gynäkoiden Körperbau, oder schulischen Schwierigkeiten bzw. Verhaltensstörungen sollte ein Karyotyp zum Ausschluss eines Klinefelter-Syndroms (47, XXY), oder eines Karyotyps

47, XYY durchgeführt werden. Das fragile X-Syndrom ist durch ein erhöhtes Hodenvolumen (Makroorchidie) charakterisiert. Schließlich muß bei einem Hypogonadismus auch an nicht endokrine Erkrankungen (Thalassämie, Sichelzellanämie, onkologische Behandlungen, schwere Unterernährung) gedacht werden. Das Problem der Infertilität bleibt während der Pubertät eine schwierige und heikle Fragestellung, die das Ziel dieses Artikels überschreitet.

Schlussfolgerung

Die testikuläre Funktion des jungen Erwachsenen ist das Resultat eines komplexen embryologischen Prozesses, der mit der 7. Gestationswoche beginnt. Aus einer zunächst bipotentiellen Keimdrüse differenziert sich die männliche Gonade, deren Hormonprodukte (AMH, Testosteron) die weitere Entwicklung der inneren Geschlechtsorgane (Samenleiter, Prostata) ermöglicht. Jede dieser Etappen wird präzise durch verschiedene Gene, Enzyme und Proteine kontrolliert, deren Expression wiederum von anderen Genprodukten abhängig sein kann. Die maskuline Entwicklung der äußeren Ge-

schlechtsorgane hängt von der peripheren Synthese von Dihydrotestosteron durch Wirkung der 5-Reductase ab. Postnatal und nach einer wenige Wochen andauernden Aktivierung um den 2. Lebensmonat beginnt eine Ruhe (Quieszenz)-Phase, die bis zur Reifung der gonadotropen Achse zu Beginn der Pubertät anhält. Diese Reifung hat das Ziel, die Reproduktion der Art zu ermöglichen. Die Pubertät wird durch eine Phase raschen Längenwachstums (in/etwa 25 cm insgesamt) und erhöhten Wachstumsfaktoren charakterisiert. Jeder Entwicklungsperiode können spezifische Krankheitsbilder zugeordnet werden: Bei Geburt und in den ersten Lebenswochen ist primär an eine fehlbildungsbedingte Anomalie zu denken, die den Nachweis eines Gen- oder Enzymdefektes erfordert. Im Kindesalter gilt es, jegliches Zeichen einer frühzeitigen Pubertät zu erfassen. Während der Pubertät diversifiziert sich die Differentialdiagnose in dem Masse als dass auch nicht endokrine Faktoren mit der Pubertätsentwicklung, aber auch der Fertilität interferieren können.

Referenzen

- 1) Gasca S, Canizares J, De Santa Barbara P, Mejean C, Poulat F, Berta P, et al. A nuclear export signal within the high mobility group domain regulates the nucleocytoplasmic translocation of SOX9 during sexual determination. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Aug 20; 99(17): 11199-204.
- 2) MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. N Engl J Med. 2004 January 22; 350(4): 367-78.
- 3) O'Shaughnessy PJ, Baker PJ, Monteiro A, Cassie S, Bhattacharya S, Fowler PA. Developmental changes in human fetal testicular cell numbers and messenger ribonucleic acid levels during the second trimester. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec; 92(12): 4792-801.
- 4) Dinapoli L, Capel B. SRY and the standoff in sex determination. Mol Endocrinol. 2007 Sep 20.
- 5) Hughes IA. Female development—all by default? N Engl J Med. 2004 Aug 19; 351(8): 748-50.
- 6) Haider SG. Leydig cell steroidogenesis: Unmasking the functional importance of mitochondria. Endocrinology. 2007 Jun; 148(6): 2581-2.
- 7) Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. Endocr Rev. 2004 Dec; 25(6): 947-70.
- 8) Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, et al. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: Peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Feb; 83(2): 675-81.
- 9) Hadziselimovic F, Zivkovic D, Bica DT, Emmons LR. The importance of mini-puberty for fertility in cryptorchidism. J Urol. 2005 Oct; 174(4 Pt 2): 1536, 9; discussion 1538-9.
- 10) Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: Long-term observation and outcome. Eur J Endocrinol. 2007 Jan; 156(1): 105-11.
- 11) Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: Long-term observation and outcome. Eur J Endocrinol. 2007 Jan; 156(1): 105-11.

Pubesbehaarung	
P1	Keine Behaarung bzw. Behaarung wie die abdominelle Vellusbehaarung
P2	Spärliches Wachstum leicht pigmentierter, gerader Schamhaare, überwiegend an der Peniswurzel, vereinzelt skrotal
P3	Gut sichtbare dunklere Schambehaarung, mehr gekräuselt, noch im Peniswurzelbereich
P4	Schambehaarung vom adulten Typ, die sich aber über eine kleinere Fläche, nicht über die Inguinalfalten hinaus, ausbreitet
P5	Schambehaarung vom adulten Typ, in Form eines umgekehrten Dreiecks, mit Übergreifen auf die Oberschenkelinnenseite aber nicht über die waagerechte Abschlusslinie nach oben
P6	Schambehaarung vom adulten Typ die sich auf die mediane Linie der Bauchhaut ausbreitet (80% der Männer)

Genitalorgane	
G1	Hoden, Skrotum und Penis wie in früher Kindheit (keine Genitalentwicklung)
G2	Vergrößerung von Hoden und Skrotum mit Rötung der Skrotalhaut und Änderung der Textur. Praktisch keine Penisveränderung
G3	Penisverlängerung, weiteres Wachstum von Hoden und Skrotum
G4	Weitere Vergrößerung von Penislänge und -umfang mit deutlich sichtbarer Glans. Deutliche skrotale Pigmentierung
G5	Adulte Form der Genitalorgane. Der Penis erreicht im Stand den unteren Skrotalrand

Tabelle 3: Beschreibung der Entwicklungsstadien der Pubesbehaarung und der äusseren Geschlechtsorgane bei normalen Jungen (nach Tanner J.M.: Growth at Adolescence, 2. Auflage, Blackwell, Oxford, 1962)

- 12) Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*. 2003 Oct 23; 349(17): 1614–27.
- 13) Tena-Sempere M. GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update*. 2006 Sep-Oct; 2(5): 631–9.
- 14) Hadziselimovic F, Hocht B, Herzog B, Buser MW. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res*. 2007; 68(1): 46–52.
- 15) Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Thorsson AV, et al. Cryptorchidism: Classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatr*. 2007 May; 96(5): 611–6.
- 16) Huhtaniemi I. The parkes lecture. mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: What do they teach us about reproductive physiology? *J Reprod Fertil*. 2000 Jul; 119(2): 173–86.
- 17) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006 Jul; 91(7): 554–63.
- 18) Burr I.M., Sizonenko P.C., Kaplan S.L., Grumbach M.M.: Hormonal changes during puberty: I. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with stages of puberty, testicular size and bone age in normal boys. *Pediatr Res*, 1970; 4, 25–35.

Korrespondenzadresse:

Prof. Gérald Theintz
Unité d'Endocrinologie-Diabétologie
Hôpital de l'Enfance, Chemin de Montétan
1004 Lausanne
gerald.theintz@chuv.ch