**Wissenschaftlicher Hintergrund/Vorarbeiten**

Die Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) sind Sexualhormone mit Einfluss auf die Keimdrüsen (Rassow 2008; Speckmann 2005). Sie spielen bei der körperlichen und sexuellen Entwicklung eine Rolle. Abgesehen vom ersten Lebensjahr, während dessen es im Rahmen der sog. Minipubertät zu erhöhten Gonadotropinwerten kommt (Leidenberger et al. 2014; Andersson et al. 1998;), steigen die Werte mit Einsetzten der Pubertät an und sind bei Mädchen/Frauen mit Einsetzen der Periode stark zyklusabhängig. LH und FSH werden in der Hypophyse gebildet (Nieschlag et al. 2001) und unterliegen einem komplexen Feedbackmechanismus aus Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden (Counis et al. 1991). Bei der Frau spielen LH/FSH eine zentrale Rolle bei der Regulation des Menstruationszyklus: Biosynthese von Östrogenen (u. a. Estradiol) und Gestagenen, Follikelentwicklung und Ovulation. Beim Mann stimuliert LH die Biosynthese von Androgenen (u. a. Testosteron und DHEA) in den Leydig-Zellen des Hodens, FSH reguliert die Sertolizellen und beeinflusst die Spermatogenese (Rassow 2008).

Androgene und Östrogene werden bei beiden Geschlechtern auch in geringer Konzentration in den Nebennierenrinden gebildet. Die Adrenarche geht der Gonadarche um 2-4 Jahre voraus und ist durch einen Anstieg der adrenalen Androgene (u. a. DHEA) charakterisiert (Leidenberger et al. 2014). Diese induzieren die Entwicklung der Sekundärbehaarung unabhängig vom hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Regelkreis (Bramswig und Dubbers 2009). Hinsichtlich den Pubertätsstadien und Pubertätsbeginn sollten deshalb neben den Gonadotropinen auch die adrenalen Steroidhormone mit betrachtet werden (Bramswig und Dubbers 2009).

Die vollständige Bedeutung der Minipubertät scheint noch nicht hinreichend geklärt (Kuiri-Hänninen et al. 2014). Die Pubertät unterliegt zahlreichen Einflussen: Die genetische Disposition spielt eine Rolle, aber auch die Gesundheit, der Ernährungszustand, emotionaler Stress und der sozioökonomische Status (Clarkson et al. 2009; Bourguignon et al. 1992; Leidenberger et al. 2014; Lomniczi et al. 2013; Manikkam et al. 2012; Robert-Koch-Institut 2008) üben ihren Einfluss aus. Normalerweise durchlaufen Mädchen die Pubertät ca. zwischen dem 9. und 18. Lebensjahr, Jungen zwischen dem 10. und 21. Lebensjahr. Die Dauer der Pubertät ist individuell unterschiedlich (Nottelmann et al. 1987).

Die basalen Serumkonzentrationen der Gonadotropine nehmen mit steigenden Pubertätsstadien zu (Nottelmann et al. 1987). Viele Studien sprechen dafür, dass das Gewicht einen Einfluss auf die Pubertät ausübt. So können erhöhte BMI-Werte zu einem früheren Pubertätsbeginn führen (Boyne et al. 2010; Wagner, IV et al. 2013; Rosenfield und Bordini 2010; Robert-Koch-Institut 2008). Bei Mädchen zeigt sich dies u. a. in einem vom Median abweichenden Menarchalter. In Deutschland sind ca. 15% der Kinder im Alter von 3 bis 17 Jahren übergewichtig damit gibt es ca. 1,9 Millionen übergewichtige Kinder. Dies betrifft beide Geschlechter gleichermaßen (Robert-Koch-Institut 2008). Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen stellen weltweit ein wachsendes gesundheitliches Problem dar. So sind Kinder im Vergleich zu Kindern vor 100 Jahren heute größer und schwerer und erreichen ca. 2 Jahre früher die geschlechtliche Reife. (Robert-Koch-Institut 2008; Böhm et al. 2002; Zabransky et al. 2000). Übergewicht scheint sich auf den Pubertätsbeginn einschließlich der hormonellen Parameter auszuwirken (Lee et al. 2013; Matkovic et al. 1997). Worin der genaue Mechanismus liegt, ist allerdings noch unklar (Wagner et al. 2013; Frisch 1987; Sloboda et al. 2007; Chemaitilly et al. 2001), die Gonadotropine könnten dabei eine Rolle spielen (Frisch 1987; Sloboda et al. 2007; Lee et al. 2013). Es gibt geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Einflusses des BMI auf den Pubertätsbeginn (Wagner, IV et al. 2013; Nottelmann et al. 1987; Chen und Wang 2009). Bei Mädchen geht steigende Fettleibigkeit mit einem früheren Menarchealter einher, beide Faktoren gehen mit steigenden Gesundheitsrisiken einher (Wattigney et al. 1999; Jansen et al. 2015; Sloboda et al. 2007; Meulenijzer et al. 2015; Parent et al. 2003). In Europa und in den USA ist das Menarchealter um 2-3 Monate pro Jahrzehnt gesunken und stagniert nun bei 12,5 Jahren (Al-Sahab et al. 2011). In Deutschland liegt der Median des Menarchealters bei 12,8 Jahren (Robert-Koch-Institut 2008).

Es gibt Hinweise darauf, dass der sozioökonomische Status Einfluss auf die Pubertät hat (Robert-Koch-Institut 2008). Ein niedriger sozialer Status ist mit schlechteren Gesundheitszuständen und psychischen Auffälligkeiten assoziiert (Lampert und Kurth 2016; Klocke und Lampert 2001; Richter 2005). Das Alter bei Einsetzen der Menarche unterscheidet sich in Abhängigkeit vom Sozial- und Migrationsstatus (Robert-Koch-Institut 2008).

**Referenzwerte**: In verschiedenen Studien wurden pädiatrische Referenzwerte für LH und FSH erhoben und teils verglichen(Zec et al. 2012; Kulasingam et al. 2010; Soldin et al. 2005; Elmlinger et al. 2002; Cortés et al. 1999; Nottelmann et al. 1987). Variation der Methoden und Ergebnisse von unterschiedlich durchgeführten Analysemethoden erschweren jedoch die Anwendung von Referenzwerten. Dies betrifft v. a. Immunoassays, da unterschiedliche Prüfverfahren je ihre eigenen Antikörper, die in ihren Eigenschaften differieren können, verwenden und auch die Standarts abweichen können. So scheint es notwendig, dass jede Plattform eigene, Plattform-spezifische Referenzwerte erstellt (Karbasy et al. 2015; Karbasy et al. 2016).

Literaturverzeichnis

Al-Sahab, B.; Adair, L.; Hamadeh, M. J.; Ardern, C. I.; Tamim, H. (2011): Impact of Breastfeeding Duration on Age at Menarche. In: *American Journal of Epidemiology* 173 (9), S. 971–977. DOI: 10.1093/aje/kwq496.

Boyne, M. S.; Thame, M.; Osmond, C.; Fraser, R. A.; Gabay, L.; Reid, M.; Forrester, T. E. (2010): Growth, body composition, and the onset of puberty: longitudinal observations in Afro-Caribbean children. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 95 (7), S. 3194–3200. DOI: 10.1210/jc.2010-0080.

Bramswig, Jurgen; Dubbers, Angelika (2009): Disorders of pubertal development. In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (17), S. 295-303; quiz 304. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0295.

Chen, Xiaoli; Wang, Youfa (2009): The influence of sexual maturation on blood pressure and body fatness in African-American adolescent girls and boys. In: *Am. J. Hum. Biol.* 21 (1), S. 105–112. DOI: 10.1002/ajhb.20832.

Clarkson, J.; Boon, W. C.; Simpson, E. R.; Herbison, A. E. (2009): Postnatal development of an estradiol-kisspeptin positive feedback mechanism implicated in puberty onset. In: *Endocrinology* 150 (7), S. 3214–3220. DOI: 10.1210/en.2008-1733.

Elmlinger, M. W.; Kuhnel, W.; Ranke, M. B. (2002): Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine* 40 (11), S. 1151–1160. DOI: 10.1515/CCLM.2002.202.

Frisch, R. E. (1987): Body fat, menarche, fitness and fertility. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 2 (6), S. 521–533.

Jansen, Erica C.; Herrán, Oscar F.; Villamor, Eduardo (2015): Trends and correlates of age at menarche in Colombia. Results from a nationally representative survey. In: *Economics & Human Biology* 19, S. 138–144. DOI: 10.1016/j.ehb.2015.09.001.

Karbasy, Kimiya; Lin, Danny C.C.; Stoianov, Alexandra; Chan, Man Khun; Bevilacqua, Victoria; Chen, Yunqi; Adeli, Khosrow (2016): Pediatric reference value distributions and covariate-stratified reference intervals for 29 endocrine and special chemistry biomarkers on the Beckman Coulter Immunoassay Systems. A CALIPER study of healthy community children. In: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 54 (4). DOI: 10.1515/cclm-2015-0558.

Klocke, A.; Lampert, T. (2001): Armut bei Kindern und Jugendlichen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Heft 3): Berlin.

Kuiri-Hänninen, Tanja; Sankilampi, Ulla; Dunkel, Leo (2014): Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy. Minipuberty. In: *Horm Res Paediatr* 82 (2), S. 73–80. DOI: 10.1159/000362414.

Lampert, T.; Kurth (2016): Sozialer Status und Gesundheit von Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) - Socioeconomic Status and Health in Children and Adolescents: Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, 01.01.2016. Online verfügbar unter urn:nbn:de:0257-1004530.

Lee, Hae Sang; Park, Hong Kyu; Ko, Jung Hee; Kim, You Jin; Hwang, Jin Soon (2013): Impact of Body Mass Index on Luteinizing Hormone Secretion in Gonadotropin-Releasing Hormone Stimulation Tests of Boys Experiencing Precocious Puberty. In: *Neuroendocrinology* 97 (3), S. 225–231. DOI: 10.1159/000342342.

Leidenberger, F.; Strowitzki, T.; Ortmann, O. (2014): Klinische Endokrinologie für Frauenärzte: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter https://books.google.de/books?id=8lNbBAAAQBAJ.

Meulenijzer, Evelien; Vyncke, Krishna; Labayen, Idoia; Meirhaeghe, Aline; Béghin, Laurent; Breidenassel, Christina et al. (2015): Associations of early life and sociodemographic factors with menarcheal age in European adolescents. In: *Eur J Pediatr* 174 (2), S. 271–278. DOI: 10.1007/s00431-014-2376-5.

Nieschlag, Eberhard; Behre, Hermann M.; van Ahlen, Hermann (Hg.) (2001): Andrology. Male reproductive health and dysfunction. 2. ed. Berlin: Springer.

Nottelmann, Editha D.; Susman, Elizabeth J.; Dorn, Lorah D.; Inoff-Germain, Gale; Loriaux, D.Lynn; Cutler, Gordon B.; Chrousos, George P. (1987): Developmental processes in early adolescence. In: *Journal of Adolescent Health Care* 8 (3), S. 246–260. DOI: 10.1016/0197-0070(87)90428-1.

Parent, Anne-Simone; Teilmann, Grete; Juul, Anders; Skakkebaek, Niels E.; Toppari, Jorma; Bourguignon, Jean-Pierre (2003): The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. In: *Endocrine Reviews* 24 (5), S. 668–693. DOI: 10.1210/er.2002-0019.

Rassow, Joachim (2008): Biochemie. 50 Tabellen. 2., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe). Online verfügbar unter http://www.thieme.de/ebooklibrary/inhalte/3131253517/index.html.

Richter, Matthias (2005): Gesundheit und Gesundheitsverhalten im Jugendalter. Der Einfluss sozialer Ungleichheit. Wiesbaden, s.l.: VS Verlag für Sozialwissenschaften. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-322-89929-3.

Robert-Koch-Institut (2008): Lebensphasenspezifische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bericht für den Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen ; [Ergebnisse des Nationalen Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS)]. Unter Mitarbeit von Kerstin Horch. Berlin.

Rosenfield, Robert L.; Bordini, Brian (2010): Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. In: *Brain Research* 1364, S. 186–197. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.08.088.

Sloboda, Deborah M.; Hart, Roger; Doherty, Dorota A.; Pennell, Craig E.; Hickey, Martha (2007): Age at Menarche. Influences of Prenatal and Postnatal Growth. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (1), S. 46–50. DOI: 10.1210/jc.2006-1378.

Wagner, IV; Sergeyev, E.; Dittrich, K.; Gesing, J.; Neef, M.; Adler, M. et al. (2013): Does childhood obesity affect sexual development? In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (4), S. 504–510. DOI: 10.1007/s00103-012-1617-x.

Wattigney, W. A.; Srinivasan, S. R.; Chen, W.; Greenlund, K. J.; Berenson, G. S. (1999): Secular trend of earlier onset of menarche with increasing obesity in black and white girls: the Bogalusa Heart Study. In: *Ethnicity & disease* 9 (2), S. 181–189.