

Was Sie über kongenitalen hypogonadotropen Hypogonadismus (CHH) & das Kallmann Syndrom (KS) wissen sollten

Was ist CHH?

CHH wird durch einen **GnRH (gonadotropin releasing hormone) Mangel** ausgelöst. Ist dieser mit einem gestörten Geruchssinn (Anosmie) kombiniert, nennt man es olfacto-genitales Syndrom oder auch Kallmann Syndrom (KS). CHH und KS werden ähnlich diagnostiziert und behandelt.

Wie wirkt GnRH?

GnRH ist ein essenzielles Hormon für die sexuelle Entwicklung, Pubertät und Fruchtbarkeit.

1. GnRH wird von spezifischen Zellen aus einem Bereich des Gehirns, dem Hypothalamus, ausgeschüttet.
2. GnRH stimuliert die Hypophyse (eine fast erbsengrosse Hirnanhangsdrüse) zur Freisetzung von zwei Hormonen: das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH).
3. LH & FSH sind wichtig für die Pubertät und die Funktion der Keimdrüsen (Fruchtbarkeit).
 - Bei Männern: LH & FSH stimulieren die Hoden zur Bildung von Testosteron und regen die Spermienbildung an.
 - Bei Frauen: LH & FSH stimulieren im Eierstock (Ovar) die Bildung der Hormone Oestrogen & Progesteron, sowie die Eireifung (Fruchtbarkeit).

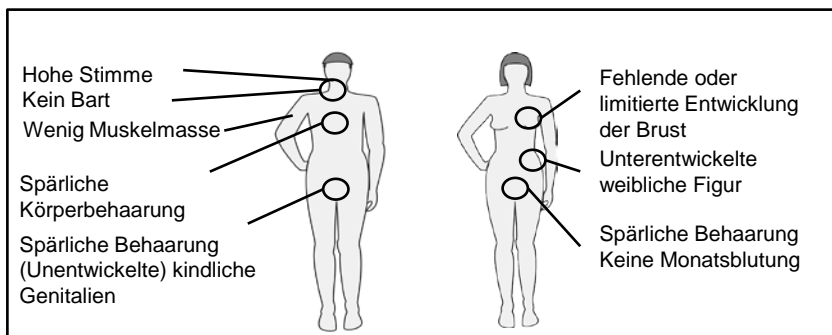
Was passiert, wenn kein GnRH vorhanden ist?

Ist kein GnRH vorhanden, fehlen die Hormone LH und FSH. Dieser Mangel verursacht eine ausbleibende oder unvollständige Pubertätsentwicklung und kann zu Unfruchtbarkeit führen (siehe Abbildung unten).

Dies bedeutet, dass:

- Bei Männern: 1) die Hoden nicht wachsen, 2) Testosteron nicht produziert wird, und 3) die Spermienbildung verhindert wird.
- Bei Frauen: 1) sich die Eibläschen nicht entwickeln, d.h. die Eier sind zwar präsent, wachsen aber nicht und werden nicht freigesetzt (Ovulation), 2) Östrogen und Progesteron nicht produziert werden, und 3) die Menstruation (Monatsblutung) ausbleibt

Zeichen für verzögerte Pubertät bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen



Der GnRH Mangel ist bereits bei Geburt vorhanden (daher auch angeboren (kongenital) genannt) aber die Diagnose wird oft erst bei Jugendlichen oder bei jungen Erwachsenen gestellt. **Wichtig zu wissen ist, dass diese Krankheit behandelbar ist. In den meisten Fällen ist eine lebenslange Hormonersatztherapie & Betreuung notwendig.**

Wer ist von CHH betroffen und wie wird es diagnostiziert?

Wer ist von einem CHH betroffen?

Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Allerdings wird CHH öfter bei Männern diagnostiziert. Der Grund dafür ist nicht klar. Es kann aber daran liegen, dass betroffene Frauen häufig die „Pille“ verschrieben bekommen und dadurch regelmässige Monatsblutungen aufweisen, ohne dass der Verdacht auf eine zentrale Hormonstörung gestellt wird. Somit werden manche Patienten auch keinem Spezialisten für CHH / GnRH-Defizit vorgestellt.



Wie viele Menschen sind betroffen?

CHH ist sehr selten, daher ist eine genaue Schätzung schwierig. Wir gehen davon aus dass CHH ungefähr bei einem von 4'000 bis 10'000 Menschen auftritt. Das bedeutet, dass die Gesamtheit der Patienten mit CHH in Europa (um die 74'000) das Olympische Stadium in Berlin füllen würde.



Ist CHH vererbbar ?

CHH kann vererbbar sein. Das bedeutet, dass CHH **von einer Generation an die andere weitergegeben werden kann**. In manchen Fällen gibt es keine offensichtliche Familiengeschichte bezüglich Erbleiden. Dennoch wird bei ca. 50% der Patienten eine genetische Ursache gefunden. In den meisten Fällen ist es schwierig, zuversichtlich und exakt vorherzusagen, ob ein einzelner Patient den CHH an seine Kinder weitervererben wird oder nicht. Über die genetischen Ursachen bei CHH wird weiterhin viel geforscht.

Die Hälfte der Patienten haben eine bekannte genetische Ursache, die anderen nicht.



In manchen Fällen entsteht CHH erst durch die Kombination aus zwei oder mehreren Veränderungen (Mutationen) in verschiedenen Genen. Das macht es schwer herauszufinden, ob CHH an die Kinder weitervererbt werden kann. Für ein Gen, ANOS1 (KAL1), scheint eine Vorhersage einfach. Weitere Forschung ist notwendig um die Vorgänge besser zu verstehen und um die Diagnose zu erleichtern .

Wie wird CHH diagnostiziert?

CHH ist schwer zu diagnostizieren. Die Pubertät verläuft über eine weite Zeitspanne. Dies macht es manchmal sehr schwer zu entscheiden, ob bei einem Menschen eine verzögerte aber normale Pubertät oder ein CHH vorliegt, und ob eine medizinische Behandlung nötig wird. Häufige Untersuchungen des Pubertätsverlaufes sind daher notwendig. Patienten sollten immer nach einem gestörten Geruchssinn gefragt werden.



Mögliche Zeichen für das Vorliegen eines CHH sind bei:

- **Jungs** – fehlende Pubertätsmerkmale im Alter von 16 Jahren, niedrige Blutwerte für Testosteron , LH & FSH .
- **Mädchen** – fehlende Entwicklung der Brust im Alter von 14-15 Jahren und ausbleibende Monatsblutungen im Alter von 16-17 Jahren, niedrigem Östrogen, LH & FSH im Blut.
- **Weitere Tests** sind manchmal notwendig, um sicher zu gehen dass keine anderen Gründe die erniedrigten Hormonspiegel verursachen. Diese Tests beinhalten Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren (Röntgen-, Kernspintomographieaufnahmen, Ultraschalluntersuchungen).

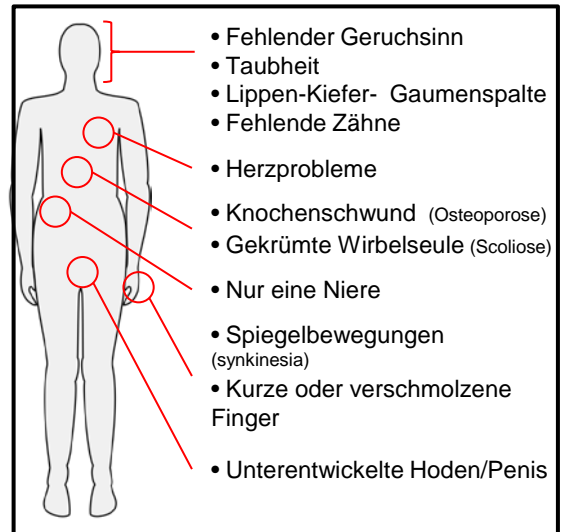
Gibt es frühe Zeichen?

Bei vielen Patienten fehlen Anzeichen auf das Vorliegen eines CHH vor dem Ausbleiben der Pubertät.

Manche Jungen weisen Auffälligkeiten auf wie einen **Mikropenis oder einen Hodenhochstand** (Kryptorchidismus).

Ein Mikropenis kann in der Kindheit mit einer Hormontherapie behandelt werden. Ein Hodenhochstand sollte im ersten Lebensjahr mittels Operation korrigiert werden, um die Hodenfunktion zu erhalten.

Es gibt weitere –auch nicht durch CHH bedingte– Anzeichen, die bei manchen aber nicht allen Patienten auftreten können.



Welche Auswirkungen hat das Ausbleiben der Pubertät noch?

Die Unsicherheiten der Pubertät können für jeden Jugendlichen schwer zu bewältigen sein. Das Ausbleiben der Pubertät oder eine im Vergleich zu Altersgenossen andersartige Pubertätsabfolge kann aber auch als **psychischer Stress oder als traumatisierendes Ereignis** empfunden werden. Auch wenn das persönliche Empfinden individuell sehr unterschiedlich ist, kann dies das Hauptproblem für Patienten mit CHH sein und folgende Auswirkungen haben :

- Fehlende Selbstachtung, mangelndes Selbstvertrauen
- Besorgnis, Depression
- Schüchternheit, Schwierigkeit mit anderen zu kommunizieren
- Minderwertigkeitsgefühle
- Beziehungsprobleme

Die Störung des Geruchssinns kann das Geschmackempfinden und den Nahrungsgenuss beeinträchtigen. Manche Gase, verdorbene Speisen oder auch Körpergerüche könnten schlecht wahrgenommen werden.

Was können sie machen?

Diese Probleme sind zu bewältigen. Psychologische Beratung und Therapie können hilfreich sein.

1. **Sprechen Sie über Ihre Sorgen mit Ihrem Ärzteteam** und erklären Sie diesem, was Sie empfinden oder ob Sie eine harte Zeit durchleben. Das Team wird Sie dabei unterstützen, die beste Lösung zu finden.
2. **Suchen Sie Kontakt zu anderen Patienten**– über Internet, in online-Gruppen (Facebook, www.RareConnect.org) oder in Selbsthilfegruppen. Dort können Patienten über die Probleme reden, die für sie wichtig sind. Andere Betroffene verstehen wie es ist, mit CHH zu leben und können nützlichen Rat und notwendige Unterstützung geben.

Was sollten sie machen, um gesund zu bleiben?

Ihre Lebenserwartung sollte durch CHH nicht verkürzt sein. Es gibt vieles was Sie tun können, um gesund zu bleiben :



- Gehen Sie zu regelmäßigen Gesundheitsvorsorgen
- Nehmen Sie die verschriebenen Medikamente vorschriftsmäßig
- Ernähren Sie sich gesund
- Regelmäßige körperliche Bewegung ist wichtig
- Rauchen Sie nicht

Welche Behandlungen gibt es für CHH?



Kann man CHH heilen?

Im Moment gibt es **keine Heilung für CHH**. Es ist sehr schwer, eine genetisch bedingte Krankheit zu heilen. Laufende Forschungen versuchen herauszufinden, ob die Ausschüttung von GnRH durch den Hypothalamus wieder angeregt werden kann. Diese Forschung steht noch am Anfang, aber es gibt Hoffnung, dass dies in der Zukunft möglich sein wird.

Gibt es eine Behandlung für CHH?

Die Entwicklung der Pubertätsmerkmale, wie den Penis- und Bartwachstum bei Männern und die Brustentwicklung bei Frauen, kann durch Hormonbehandlungen beeinflusst werden



Bei Männern: **Testosteron** (in Form von Spritzen in den Muskel oder in Form von Gel oder Pflastern) ist die häufigste Behandlung. Die Therapie stimuliert das Körperlängenwachstum, eine tiefer werdende Stimme, Bartwachstum, Peniswachstum und Erektionen.



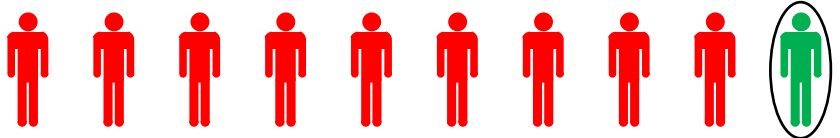
- Bei Frauen: schon eine geringe **Östrogendosis** (in Form von Pflastern oder Pillen) stimuliert das Längenwachstum und die weibliche Brust- und Figurentwicklung. Kombiniert mit Progesteron, induziert dieses Hormon die regelmäßigen Monatsblutungen.

Bei Beginn der Behandlung wird eine niedrige Dosis gewählt, die nur langsam erhöht wird. Dieses kann für diejenigen frustrierend sein, die auf eine schnelle Wirkung hoffen. Es ist aber wichtig, um ein maximales Körperwachstum (und Brustentwicklung bei Frauen) zu ermöglichen.

Für die **Fruchtbarkeitsbehandlung** gibt es weitere spezifische Methoden.

Bei manchen Leuten ist eine Behandlung des CHH nur vorübergehend notwendig, d.h. sie produzieren nach Beendigung der Hormontherapie einen ausreichenden GnRH Hormonspiegel. Das wird „**Reversal (Umkehr)**“ genannt. Wir verstehen die Gründe dafür noch nicht und können es im Einzelfall nicht voraussehen. **Die Gonadenachse bleibt aber weiterhin störungsanfällig**. Daher ist es wichtig auch nach einem „Reversal“ regelmäßige Untersuchungen durchführen zu lassen.

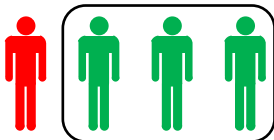
Ungefähr einer von 10 (10%) Patienten mit CHH haben eine Umkehr



Kann eine Person mit CHH fruchtbar werden?

Ja, der CHH ist eine behandelbare Form von Unfruchtbarkeit. Für die Mehrheit - aber nicht für alle - Menschen mit CHH kann mit einer speziellen Hormontherapie der Kinderwunsch erfüllt werden.

Fruchtbarkeit: Eine Behandlung ist bei etwa 3 von 4 Patienten (75%) erfolgreich



Männer: es kann bis zu zwei Jahre dauern um Spermien zu entwickeln

Frauen: in manchen Fällen ist ein Eisprung nach ein paar Monaten möglich.

- Die spezialisierte Fruchtbarkeitsbehandlung besteht entweder aus Hormon-Spritzen, die mehrere Male pro Woche notwendig sind, oder mittels einer tragbaren Pumpe (wie bei der Diabetesbehandlung).
- Fruchtbarkeitsbehandlungen benötigen eine intensive Betreuung von erfahrenen Spezialisten (Reproduktionsendokrinologen)
- selten ist eine künstliche Befruchtung wie die **In-vitro-Fertilisation (IVF)** notwendig.

Welche Risiken bestehen bei Nichtbehandlung eines CHH ?

Während Testosteron und Östrogen keine lebenswichtigen Hormone sind, kann deren Fehlen jedoch einen ernsthaften Einfluss auf die **Gesundheit, sexuelle Funktion und Lebensqualität** haben.

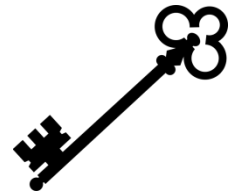
Bei Männern & Frauen

- Grösseres Risiko für **Osteoporose („Knochenschwund“)** – die Knochendichte ist vermindert und es besteht somit ein erhöhtes Risiko, Knochenbrüche zu erleiden. Wenn CHH nicht behandelt wird, kann Osteoporose eine Person jeden beliebigen Alters treffen. Manche Menschen mit CHH brauchen daher eine zusätzliche Behandlung einer Osteoporose.
- **Verringerte sexuelle Funktion und Lust** sind das Ergebniss von erniedrigten Hormonspiegeln.
- **Müdigkeit, Hoffnungslosigkeit und Depression** können bei nichtbehandelten Patienten auftreten.

Männer ohne Behandlung haben ausserdem ein erhöhtes Risiko, Probleme wie das metabolische Syndrom oder einen Diabetes zu entwickeln. **Diese Risiken können durch die Behandlung vermindert werden.**

Schlüsselpunkte:

- CHH ist eine seltene Krankheit, verursacht durch einen Mangel an GnRH
- CHH verursacht eine ausbleibende oder unvollständige Pubertätsentwicklung und kann zu Unfruchtbarkeit führen
- CHH sollte Ihre Lebenserwartung nicht verkürzen
- CHH ist schwierig zu diagnostizieren
- Viele Patienten werden erst in den späten Pubertätsjahren oder als junge Erwachsene diagnostiziert.
- Anders als bei vielen seltenen Krankheiten ist eine Behandlung möglich
- Eine lebenslange Behandlung und regelmässige Arztbesuche sind notwendig
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um zu entscheiden, welche Behandlung für Sie persönlich am besten ist
- Eine Behandlung zu unterbrechen oder zu beenden kann negative Auswirkungen auf Ihre Gesundheit und Ihr Wohlbefinden haben.
- Fruchtbarkeitbehandlung ist in den meisten Fällen mit einer speziellen Hormontherapie möglich
- Sie könnten CHH an Ihre Kinder vererben, daher ist eine genetische Beratung empfohlen
- CHH ist für manche Menschen psychologisch schwer zu bewältigen
- Sie können Unterstützung bei Gesundheitsdienstleistern und Patientengruppen finden



Hilfreiche Referenzen

<http://www.nature.com/nrendo/journal/v11/n9/full/nrendo.2015.112.html>

Hilfreiche Websites

http://www.gnrhnetwork.eu/hhn_home/hhn-patients_familles_qnrh_deficiency_kallmann_syndrome/hhn-onlinesupportgroups.htm

<https://www.rareconnect.org/en/community/kallmann-syndrome>

<https://www.facebook.com/KallmannSyndrome/>