



Havanna, 13. bis 17. November 2019

Ich bin immer noch voller Eindrücke, die ich von der 10. Internationalen PWS-Konferenz in Cuba mitgenommen habe. Havanna hat mich berührt, weil die Schönheit der spanischen Kolonialbauten noch überall sichtbar ist. Viele Häuser wurden dank der UNESCO renoviert, trotzdem verfallen immer noch viele reihenweise. Der Aussenhandel ist praktisch zum Erliegen gekommen, im Hafen verkehrt kein einziges Schiff und die Geschäfte sind völlig leer. Ironischerweise sind es die alten amerikanischen Oldtimer, Chevrolets und Buicks, die den Einwohnern durch Taxifahrten das beste Einkommen ermöglichen.

Alle drei Jahre findet die Konferenz der IPWSO (Internationale PWS-Vereinigung) statt. Neben dem wissenschaftlichen Teil gibt es Vorträge für Eltern, seit neuerer Zeit wurde noch eine Konferenz der Betreuer angegliedert. Bei der diesjährigen Konferenz kamen 500 Delegierte aus 43 Ländern.

Aus der Schweiz waren Michael Pethe, der stellvertretende Wohnheimleiter von Surava und Deborah Barks vom Vorstand der Prader-Willi-Vereinigung Schweiz anwesend. Vom PEZZ waren Chris Fritz und ich als Mitglied des wissenschaftlichen Boards (Clinical and Scientific Advisory Board, CSAB) in Cuba. Das CSAB trifft sich einmal monatlich über Skype. In diesem Gremium haben wir auch das wissenschaftliche Programm diskutiert, organisiert und die Redner eingeladen. In diesen Skype-Calls fokussieren wir immer wieder auf die grossen Wissenslücken, die beim Prader-Willi-Syndrom noch bestehen und ein Themenkreis war die Substitution von Sexualhormonen, Pubertät, Sexualität und Fertilität.

Weil wir im PEZZ einiges dazu publiziert haben und auf eine grosse Erfahrung zurückblicken können, wurde ich gebeten, einen entsprechenden Event zu organisieren. In diesem Newsletter möchte ich Euch eine Zusammenfassung von unserem Beitrag an der 10. PWS-Konferenz in Havanna geben.

Mit herzlichen Grüssen
Prof. Dr. med. Urs Eiholzer

Roundtable on gonadal function, puberty, sexuality and fertility in people with PWS.



Unser „Roundtable on gonadal function, puberty, sexuality and fertility in people with PWS“ war gleich die erste Veranstaltung in Cuba und war aus einer Not geboren, da mir immer wieder auffiel, dass es keine einheitlichen Standards zur Substitution von Sexualhormonen bei PWS gibt. Noch schlimmer, wir wissen nicht einmal, wie diese Frage in den verschiedenen Zentren und Ländern gehandhabt wird.

Jeder Arzt macht es anders. Viele Betroffene, Kinder, Jugendliche und Erwachsene wurden bisher nicht entsprechend behandelt und damit verpassten viele auch die Chance, richtig erwachsen zu werden. Man hatte vor allem bei den Knaben und Männern Angst, dass vorhandene Aggressionen verstärkt werden könnten. Bei Mädchen und Frauen gehen die Bedenken der Eltern eher in Richtung, wie kommt unsere Tochter mit der Menstruation zurecht.

Zum besseren Verständnis: Viele PWS-Betroffene haben eine Unterfunktion von Hoden, resp. Ovarien, welche zum einen die Folge einer ungenügenden Stimulation aus dem Hypothalamus und zum anderen durch eine genuine Störung der Hoden, resp. der Ovarien zustande kommt. Diese Unterfunktion ist wissenschaftlich relativ gut beschrieben. Solche Störungen findet man auch isoliert bei Menschen, die sonst gesund sind. In diesen Fällen ist die Behandlung standardisiert. Es geht darum, die Hormone möglichst zu normalisieren, mit dem Ziel einer normalen Pubertätsentwicklung sowie einer Normalisierung der von den Geschlechtshormonen abhängigen Stoffwechselfvorgänge.

PWS-Betroffene werden erst seit wenigen Jahren etwas grossflächiger mit den fehlenden Geschlechtshormonen behandelt. Jedoch nicht mit einer normalen Dosis, sondern meist mit deutlich geringeren Dosen als Menschen, die kein PWS haben.

Facts! ♂

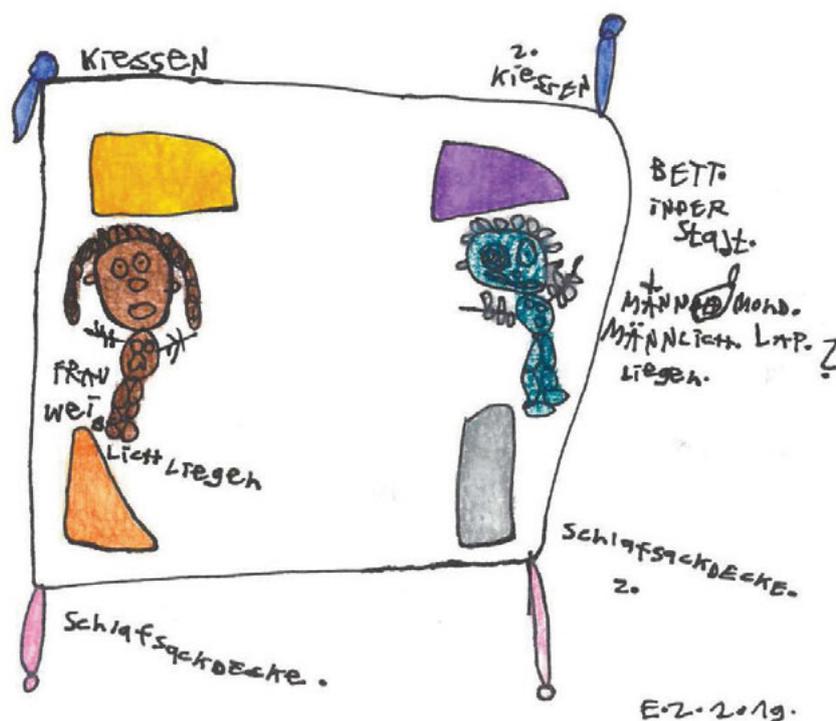
Männer mit PWS haben einen primären und/oder zentralen Hypogonadismus und daher einen niedrigen Testosteronspiegel. Die Knochenreifung stoppt bei Knaben oft zwischen 13-14 Jahren, die Pubertätsentwicklung bleibt unvollständig, die Hoden bleiben klein, es findet kein pubertärer Wachstumsschub statt. Ein normaler Mann mit niedrigem Testosteronspiegel würde sofort Testosteron erhalten, um seinen Testosteronspiegel zu normalisieren.

Das ist bei Jugendlichen und Männern mit PWS nicht der Fall, viele erhalten keine Substitution oder nur unzureichende Dosen. Warum? Hauptursache ist wohl die Angst vor einem erhöhten Aggressionsverhalten. Wissenschaftlich gesehen gibt es jedoch keine eindeutigen Hinweise auf eine Zunahme des aggressiven Verhaltens bei der Testosteronsubstitution.

Facts! ♀

Die meisten Frauen mit PWS haben einen primären und/oder zentralen Hypogonadismus. Der Mangel an Östrogen ist relativ, da Östrogen auch im Fettgewebe entsteht. Vaginale Blutungen treten auf, aber nicht regelmässig und meist kommt es nicht zu einem richtigen Zyklus. Die Mehrheit zeigt eine Brustentwicklung, aber auch das hat mit der erhöhten Fettmasse zu tun.

Aber: Viele PWS-Frauen hätten gerne zumindest während einiger Zeit eine Menstruation wie andere Frauen. Einige PWS-Frauen berichten, dass sie Geschlechtsverkehr hatten. Einige wenige sind fruchtbar (4 protokollierte Schwangerschaften).



Warum soll man Geschlechtshormone geben?

Stellen wir uns die Frage, warum Geschlechtshormone substituiert werden sollten, dann ist die Antwort aus endokrinologischer Sicht einfach: Hormonspiegel sollten normalisiert werden. Normal ist gut!

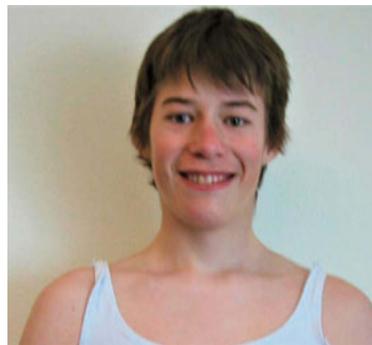
Die Natur hat sich für ein Pubertätsalter zwischen 11 bis 16 Jahre entschieden. Die Pubertät folgt auf die Kindheit und daher ist ein Substitutionsbeginn in dieser Zeit physiologisch angebracht. Wenn bei Knaben im normalen Pubertätsalter mit der Substitution begonnen wird, dann stellt sich später auch nicht mehr die Frage, ob bei ihm im Erwachsenen die Substitution mit Geschlechtshormonen begonnen werden soll. Es ist sicher nicht normal, mit einer Testosteronbehandlung die Pubertät erst im Alter von 48 Jahren anzustossen.

Es geht aber auch um den Wunsch, gleich sein zu wollen wie die anderen. Es betrifft das Aussehen, weg vom „Babyface“ hin zu einem Gesicht und Körper eines Mannes, einer Frau. Auch findet während der Pubertätsjahre eine psychische Reifung statt, die z. B. die Loslösung vom Elternhaus ermöglicht. Und nicht zuletzt wirken sich die Geschlechtshormone positiv auf die Muskelmasse, Kraft, Aktivitätsverhalten und Knochendichte aus.

Vor der Pubertät



Nach der Pubertät



Warum soll man Geschlechtshormone NICHT substituieren?

Man könnte auch sagen, PWS ist eine Art ausgewogener Mikrokosmos – wenn wir versuchen an der einen Stelle zu schrauben, könnte ein anderes Problem auftauchen (z. B. eine Puberta Praecox oder eine Beschleunigung des Knochenalters durch die Wachstumshormonbehandlung). Abwägen sollte man auf jeden Fall,

- wenn die Gefahr für eine psychotische Entgleisung besteht oder bei akuten Psychosen.
- wenn Eltern und Betreuer im Heim starke Bedenken haben.
- wenn Bedenken bestehen, dass es zu einer stärkeren Zunahme der Fettleibigkeit kommt.
- oder wenn klar keine Menstruation gewollt ist.

Wissenschaftliches Questionnaire.

Um besser zu verstehen, was sich auf der Welt in dieser Hinsicht tut, haben wir einen 4-seitigen Fragebogen entworfen und diesen an ca. 80 PWS-Spezialisten um die Welt geschickt. Die Fragen bezogen sich auf den Zeitpunkt des Beginns der Substitution, Art und Weise, Dosierung und Erfahrungen. Zurück kamen 29 Antworten aus 20 fernen Ländern, darunter China, Neuseeland, Australien, Afrika. In Havanna habe ich in einem Vortrag die Studienlage und das bisherige Wissen zu dem Thema zusammengefasst.

Ergebnisse aus dem Questionnaire.

Knaben und Männer: In 60% der teilnehmenden Zentren werden heute über 80% der 16- und 30-Jährigen mit Testosteron behandelt. Begonnen wird die Behandlung, wenn die Betroffenen zwischen 13 und 20 Jahren alt sind.

Mädchen und Frauen: In 40% der teilnehmenden Zentren werden heute über 80% der 16- und der 30-Jährigen mit Östrogenen behandelt. Begonnen wird die Behandlung meist wenn die Betroffenen zwischen 11 und 20 Jahren alt sind.

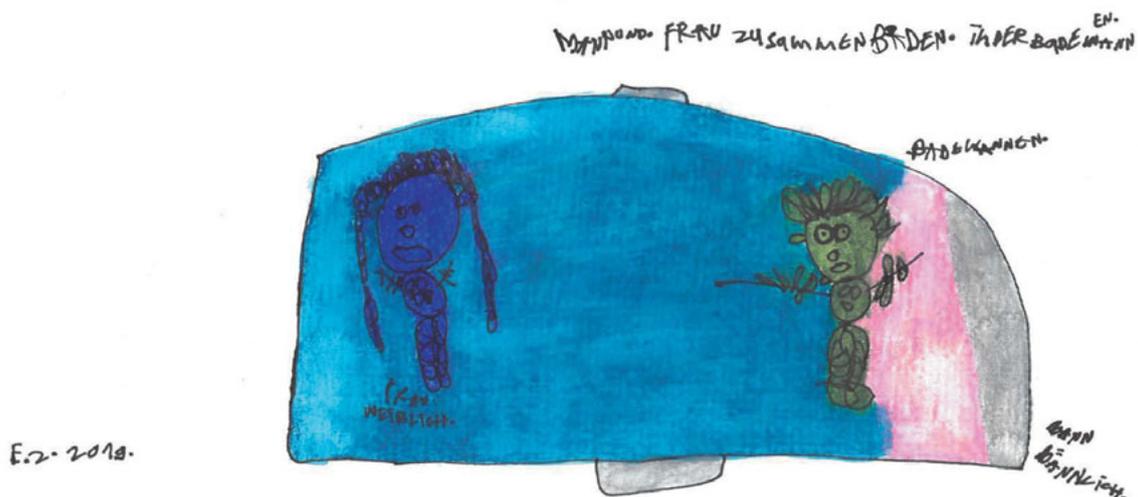
Ausnahmen gibt es bei beiden Geschlechtern: je nach IQ, nach dem Ausmass einer Verhaltensauffälligkeit, wenn die Gefahr für eine psychotische Entgleisung besteht oder selbstverständlich bei akuten Psychosen und in Abhängigkeit der Meinung von Eltern und Betreuern im Heim. Wenn im Pubertätsalter begonnen wird, hängt der Entscheid meist vom Verlauf der Pubertätsentwicklung (Verlangsamung/Stopp der Pubertätsentwicklung) und von der Knochendichte ab. Bei einem Beginn der Substitution im Erwachsenenalter geht es meist um die Knochendichte, resp. um die Gefahr einer Osteoporose.

Eine weiteres Thema betraf die Dosis: Die Hälfte der Männer erhält nur die halbe Dosis oder weniger, die andere Hälfte 3/4 der Dosis oder mehr. Das ist bemerkenswert. Es bedeutet, dass die Dosis nicht von den Problemen eines PWS-Betroffenen abhängt, sondern hauptsächlich davon, in welchem Zentrum er behandelt wird. Last but not least – fast alle machen gute Erfahrungen mit der Behandlung mit Geschlechtshormonen!

Es zeigt sich, dass wir noch besser definieren müssen:

1. In welchem Alter die Substitution mit Geschlechtshormonen beginnen soll und mit welcher Dosis.
2. Substitution in jedem Fall oder nur wenn sich im Verlauf ein Pubertätsstillstand abzeichnet.
3. Wie wichtig ist die Gefahr der Osteoporose für diesen Entscheid?
4. Die Bedeutung des IQs für eine solche Behandlung.
5. Wie sehr sollen auffälliges Verhalten und/oder Aggressionen den Entscheid beeinflussen?

Diese Ergebnisse aus den Fragebögen wurden am Roundtable vorgestellt und diskutiert. Eine vertiefte Analyse mit Publikation werden wir im PEZZ zusammen mit dem CSAB und der IPWSO bald an die Hand nehmen und im Weiteren dann auch weltweit gültige Guideline erarbeiten und publizieren.



Das zweite Thema unseres Roundtables: Fertilität und Sexualität.

Fertilität. Erfahrungsgemäss sprechen PWS-Betroffene von romantischen Gefühlen und vom Kuschneln, aber echte Sexkontakte sind wohl eher selten. Wahrscheinlich auch seltener bei PWS-Männern als bei PWS-Frauen. Bei Männern wurde noch nie über Fruchtbarkeit berichtet und bei Frauen weiss man bisher von vier Schwangerschaften weltweit.

Es gibt einen Bericht über eine 34-jährige Frau mit PWS (Deletion 15q). Sie hatte sehr spät ihre erste Menstruation (21 Jahre), später aber angeblich eine "normale" Periode. Als sie 27 Jahre alt war, hat man bei einer Untersuchung (da sie plötzlich so viel an Gewicht zugenommen hatte) festgestellt, dass sie mit einem 7-monatigen Fötus schwanger ist. Es war bis dahin nicht bekannt, dass sie sexuell aktiv war. Ohne Wissen ihrer Familie hatte sie ein Kind gewollt und einen Mann gefunden, der eines zeugte. Ihr Kind, ein Junge, kam durch Kaiserschnitt zur Welt und eine Genotypisierung für Angelman-Syndrom und PWS war negativ. Der Junge wird hauptsächlich von seiner Grossmutter aufgezogen. Drei weitere, aber unveröffentlichte Fälle von Frauen (mit Deletion 15q und UPD 15), die ein Kind hatten, sind bekannt. Es scheint, dass Unfruchtbarkeit bei Frauen mit PWS kein einheitliches Merkmal ist und die Aufklärung und Diskussion über Verhütung immer auch ein Teil der Behandlung sein sollte.

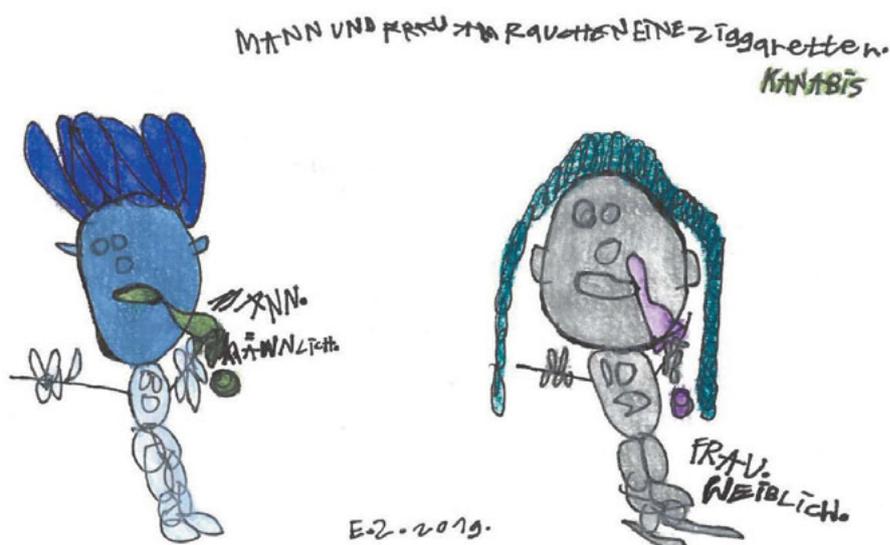
Sexualität. Das Thema Sexualität erwies sich als schwierig. Vor allem, weil wir gar keine Ahnung haben, was in einem Bett passiert, in welchem ein Mensch mit Prader-Willi-Syndrom zusammen mit einem Partner liegt. Wir wissen oft nicht genau, wie wir die Aussagen von Betroffenen einstufen können, was diese eigentlich wirklich bedeuten und wie glaubhaft diese sind. Wenn man sich vergegenwärtigt, was PWS-Betroffene für ein Körperschema haben oder eben nicht haben, dann ist es schwierig mit ihnen über Systeme zu sprechen, die schon völlig „normale“ Erwachsene überfordern. Und das, obwohl „normale“ Ehepaare genau verstehen, wie ein männlicher Körper und ein weiblicher Körper aussieht und funktioniert. Und genau letzteres ist bei den meisten Patienten mit Prader-Willi-Syndrom nicht der Fall. Weil dies ein Verständnis für räumliche Verknüpfungen und zeitliche Funktionen voraussetzt. Sexualität sollte beim PWS nicht durch eine mögliche Schwangerschaft belastet sein. Deshalb ging es bei der Diskussion des Roundtables auch um Fragen zur Antikonzeption. Ein weiteres grosses Thema, nämlich die Frage des Missbrauchs, wurde besonders nach der Sitzung intensiv diskutiert.

Zusammenfassung weiterer interessanter Vorträge.

Es wurden im Verlaufe dieses Kongresses naturgemäss viele Vorträge gehalten und wir Spezialisten konnten voneinander wiederum sehr viel lernen. Bei vielen Vorträgen ging es aber hauptsächlich um Forschungsfragen, welche noch weit von einem konkreten Einfluss auf das Leben der einzelnen Betroffenen entfernt sind, wie zum Beispiel Fortschritte in der Genetik. Bei den Vorträgen über neue Medikamentenversuche scheint mir nur das Oxytocin wirklich interessant zu sein. Man weiss, dass das Oxytocin und sein Schwesterhormon das Vasopressin so etwas wie die Basis-Gefühlsebene zwischen Liebe und Aggression regulieren. Oxytocin scheint eher für mehr Nähe zu stehen und Vasopressin eher für mehr Aggressivität. Oxytocin, welches bisher in der medizinischen Wahrnehmung hauptsächlich für die Wehen bei der Geburt verantwortlich war, wird heute auch mit Verliebtheit und Nähe und auch mit der Regulation des Appetits in Verbindung gebracht. Wenn man das liest und hört, dann passt dieses Hormon gut zum Prader-Willi-Syndrom und könnte einiges erklären und bei richtiger Anwendung auch vieles verbessern. Die Risiken sind aber enorm, wenn man in ein System eingreift, welches Nähe und Aggression regeln könnte und insbesondere, wenn man nicht genau weiss, wie das System funktioniert und in welche Richtung man etwas beeinflusst. Im Weiteren ist völlig unklar, ob das Niveau des Systems beispielsweise in den ersten Lebensmonaten weitgehend festgelegt wird. Wegen der Risiken erfolgen diese Studien in genau definierten Kriterien. Es ist nicht damit zu rechnen, dass in den nächsten Jahren Oxytocin bald einmal als neues Wundermittel auf den Markt kommt.

Eine Forschungsgruppe in Sydney, welche von einem Schweizer Arzt und Freund Alexander Viardot geleitet wird, studiert, ob beim Prader-Willi-Syndrom chronische Entzündungen die Darm-Hormone dermassen beeinflussen könnten, dass dies den vermehrten Hunger erklären könnte.

Einige Vorträge wurden zum Thema Skoliose gehalten, wobei ich denke und dies auch durch die Vorträge bestätigt wurde, dass wir hier in der Schweiz mit Spezialisten gut versorgt sind, welche auch etwas von PWS verstehen.



Ein weitgehend neues Thema war das Altern von PWS-Betroffenen und die damit verbundenen besonderen Bedürfnisse und Risiken. Und selbstverständlich ging es bei den verschiedenen Vorträgen auch um psychische Auffälligkeiten bis hin zu Psychosen, wobei man sagen muss, dass auch auf diesem Gebiet leider noch kein Durchbruch geschafft wurde.



Eric Zimmermann, Grafiker
unseres Bildzeichens für die
Veranstaltung.



Urs Eiholzer,
Michael Pethe,
Deborah Barks,
Alexander Viardot,
Chris Fritz.

