

Ullrich-Turner-Syndrom

Geschlechtsreifung und Kinderwunsch

DAGMAR L'ALLEMAND

Das Ullrich-Turner-Syndrom beruht auf einer Chromosomenaberration, der Fehlanlage von Teilen oder des gesamten zweiten X-Chromosoms. Gegenstand des folgenden Beitrags sind die Geschlechtsentwicklung der betroffenen Mädchen und die Möglichkeiten, Kinder zu bekommen.

Wachstum

Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) sind von Geburt an kleiner als gleichaltrige Kinder. Dies liegt daran, dass das zweite Geschlechtschromosom fehlt. Auf ihm liegt das SHOX-Gen (Short Stature Homeobox Gene), welches für ein normales Wachstum doppelt vorhanden sein muss. Nicht nur der Kleinwuchs bereitet den Mädchen mit UTS Kummer. Oft als noch belastender wird empfunden, dass sie später oder gar nicht in die Pubertät kommen. Ausserdem fehlt der Pubertätswachstumsschub bei Mädchen mit Turner-Syndrom; dadurch wird der Kleinwuchs noch deutlicher, und die Mädchen sehen im Vergleich zu Gleichaltrigen noch jünger aus.

Normale innere und äussere Geschlechtsorgane bei Mädchen mit UTS

Grundsätzlich entwickeln sich die inneren und äusseren Geschlechtsorgane bei Mädchen mit UTS normal. Das heisst, sie haben wie alle Frauen eine Gebärmutter, Scheide und Eierstöcke. Diese Entwicklung ist durch das weibliche Geschlechtschromosom, das X-Chromosom (*Abbildung 1*), so programmiert. Für die vollständige Geschlechtsentwicklung braucht es aber, neben 46 ungeschlechtlichen Chromosomen, zwei X-Chromosomen. Für Mädchen ergibt sich somit normalerweise ein Karyotyp (Anzahl aller Chromosomen) 46 XX. Wenn, wie beim UTS, ein X-Chromosom fehlt (45 X0, Monosomie) oder eines unvollständig oder falsch gebaut ist (z.B. 46 X, Xqi), bilden sich die ursprünglich normal angelegten Eierstöcke bis zum Ende der Kindheit zurück. Dabei sollten die Eierstöcke ab dem zehnten Lebensjahr eigentlich weibliche Geschlechtshormone, Östrogene, bilden. Ohne die Östrogene, aus den zu Narbengewebe degenerierten Eierstöcken («Streak»-Gonaden), kann die weibliche Entwicklung nicht weitergehen.

Es gibt auch in den verschiedenen Geweben Mischformen von normalen weiblichen und 45-X0-Zelllinien, so genannte «Mosaik». Je mehr Material vom zweiten X-Chromosom vorhanden ist, desto weiter geht die Geschlechtsreifung. Dementsprechend gibt es Mädchen mit Turner-Syndrom, die eine ganz normale Pubertät durchmachen, aber als erwachsene Frauen nicht mehr genug weibliche Hormone haben, andere Mädchen, die nur eine rudimentäre Brustentwicklung haben, welche dann zum Stillstand kommt (im Mittel 12% der Mädchen, 8–50% je

Merk-sätze

- Bei Mädchen mit UTS bilden sich die ursprünglich normal angelegten Eierstöcke bis zum Ende der Kindheit zurück.
- Die betroffenen Mädchen bilden immer zu wenig Östrogen für einen Eisprung. Progesteron wird praktisch niemals produziert.
- Unter einer Hormon-Ersatzbehandlung sind Regelblutung und Geschlechtsfunktionen normal.
- Nur ganz wenige Frauen werden spontan schwanger. Die Wahrscheinlichkeit steigt durch In-vitro-Fertilisation nach Kryokonservierung der Oozyten.
- Oft kommt es zu Komplikationen in der Schwangerschaft, weshalb die Frauen besonders betreut werden müssen. Die Missbildungsrate der Nachkommen ist hoch, weshalb eine entsprechende frühzeitige Diagnostik empfohlen wird.

nach Chromosomenmosaik), und solche, bei denen ohne Massnahmen von aussen keine Pubertät beginnt. Die Scham- und Axillarbehaarung wächst bei Mädchen mit UTS übrigens immer, denn die dafür verantwortlichen Hormone stammen aus den Nebennierenrinden. Manche Mädchen haben in ihrem Karyotyp zudem noch Anteile von Y-Chromosomen, die eigentlich eine männliche Entwicklung

Ullrich-Turner-Syndrom

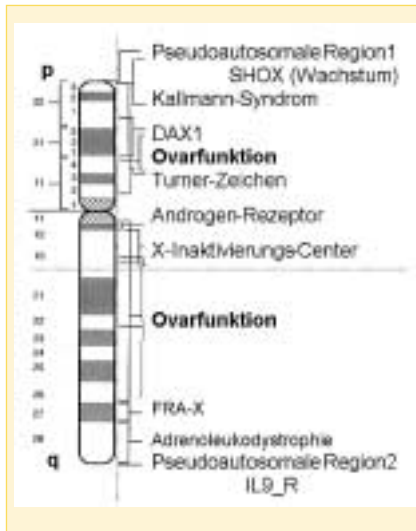


Abbildung 1: X-Chromosom, davon zwei für die weibliche Entwicklung

einleiten und zu Auffälligkeiten der äusseren Geschlechtsorgane und zu Keimdrüsentumoren führen können. Beides wird meist im Kleinkindesalter operiert.

Steuerung der Pubertät und weiblicher Zyklus

In der Zirbeldrüse des Gehirns (Corpus pineale), die wie eine innere Uhr funktioniert, wird die Pubertät bei allen Mädchen mit zirka zehn Jahren ausgelöst – auch bei Mädchen mit einem UTS. Zu diesem Zeitpunkt setzt die Wirkung der geschlechtsdrüsenstimulierenden Hormone in der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) ein. Es sind dies das LTH (luteotropes Hormon), welches die Hormonproduktion der Ovarien und das Wachstums des eigentlichen Eierstocks fördert, und das FSH (follikelstimulierendes Hormon), welches die Eizellen und ihre Umgebung zur Reifung bringt. Die von den Eierstöcken gebildeten weiblichen Hormone sind Östrogene und Progesteron (Gelbkörperhormon). Durch ein kompliziertes Zusammenspiel aller vier Hormone kommt es zu einem Eisprung (Abbildung 2). Zurück bleibt die Eihülle (Gelbkörper). Mädchen mit Turner-Syndrom bilden vielleicht noch ein wenig Östrogene, letztlich aber immer zu wenig für einen Eisprung. Progesteron wird praktisch niemals produziert.

Die Östrogene werden benötigt für beziehungsweise bewirken:

- Brustwachstum
- Wachstum der inneren Geschlechtsorgane
- Erhöhung der Knochendichte
- Senkung der Blutfette
- Schutz vor Herzinfarkt
- Weibliche Fettverteilung.

Progesteron wird benötigt für:

- Abbau der Gebärmutter Schleimhaut und normale Blutungen
- Schwangerschaftserhalt.

Fehlen die Ovarialhormone, schüttet die Hirnanhangsdrüse verstärkt gonadenstimulierende Hormone aus: LTH und FSH. An der Höhe dieser beiden Hormone kann man den Mangel an Hormonen und Eizellen ablesen.

Hormonersatzbehandlung

Die fehlenden Hormone müssen ersetzt werden:

- Bei Mädchen ab einem Alter beziehungsweise einer Knochenreife von elf (10–12) Jahren, zum Beispiel mit Östrogenen
 - Progynova-Tropfen
 - Äthinylöstradiol-Tabletten (speziell niedrige Dosierung)
 - Östro- oder Divigel-Creme
 - Estraderm-Pflaster, o.a.
- Zwei bis drei Jahre später durch Zugabe eines Progesteron-Derivats, damit es zu normalen Regelblutungen und einem Schutz vor Gebärmutterkrebs kommt: zum Beispiel
 - OestroTabs plus cyclic, Femoston 1/10, 2/10
 - Cyclo-Progynova
 - eine normale Anti-Baby-Pille (Vorsicht bei Frauen mit Bluthochdruck, Thrombosen oder Lebererkrankungen).

Leider erhalten nur 75 Prozent der Frauen mit einem UTS eine Hormonersatzbehandlung, obwohl sicher mehr eine benötigen würden! Unter der Hormonersatzbehandlung sind Regelblutung, Geschlechtsfunktion und Geschlechtsverkehr normal.

Schwangerschaften bei Turner-Syndrom

Obwohl die Eizellen bei den meisten UTS-Mädchen bis zirka zum zehnten Lebensjahr verschwinden, werden 2 bis 4 Prozent der Frauen mit Turner-Syndrom von allein schwanger! Da das Chromosomen-Verteilungsmuster in den Eierstöcken die Fruchtbarkeit bestimmt, kann man anhand des im Blut festgestellten Karyotyps nicht ganz sicher vorhersagen, ob eine Frau mit Turner-Syndrom einmal ohne äussere Hilfe Kinder bekommen kann. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist umso grösser, je altersgerechter und vollständiger die Pubertät von allein abläuft und je normaler die Spiegel von FSH und LTH sind. Frauen mit UTS haben aus mehreren Gründen Risikoschwangerschaften:

- Seitens der Mutter kann bei einem Herzfehler eine Herzinsuffizienz oder eine Erweiterung der Hauptschlagader (Aortendissektion) auftreten

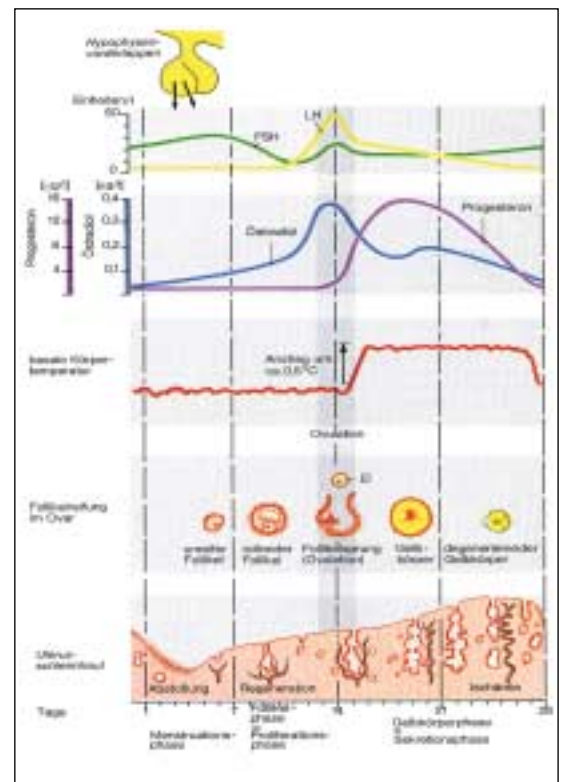
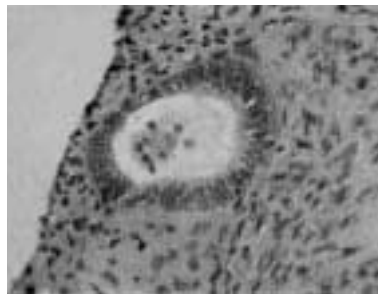


Abbildung 2: Menstruationszyklus (aus: S. Silber-nagel, Thieme, 1983)

Ullrich-Turner-Syndrom



Primärfollikel bei UTS



Sekundärfollikel bei UTS

Abbildung 3: (Hreinsson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87: 3618, 2002)

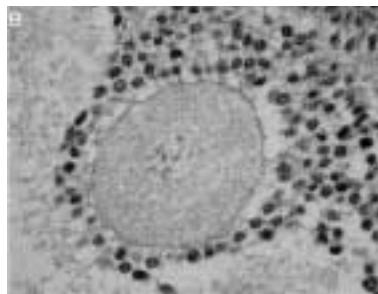


Abbildung 3: Tertiärfollikel und darin (rechts vergrößert) die Eizelle bei UTS, im Reagenzglas gezüchtet (Hreinsson, J. Clin. Endocrinol. Metab. 87: 3618, 2002)

- Fehlgeburten treten bei 30 bis 50 Prozent der Schwangerschaften auf
- Seitens des Kindes sind chromosomale Veränderungen relativ häufiger als bei anderen Schwangerschaften. Man kann sie jedoch durch eine vorgeburtliche Untersuchung erfassen (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese).
- Angeborene Fehlbildungen wie Herz- und Nierenfehler sind häufiger, weswegen Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft sehr wichtig sind. Eine Schwangerschaft bei Frauen mit UTS lässt sich mit äusserer Hilfe ermöglichen. Dies kann grundsätzlich geschehen durch Anzuchten eines Embryos im Reagenzglas und Einpflanzen in die Gebärmutter – unter Hormongabe zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft (In-vitro-Fertilisation bei Turner-Syndrom). Folgende Varianten kommen in Frage:

1. Oozyten-(Eizellen)-Spende

- Befruchtung im Labor mit Samen des

Partners und Eizellen, die von fremden Frauen oder Frauen aus der Familie stammen.

- Rechtslage: Diese Methode ist in der Schweiz nicht zugelassen, wohl aber in den Niederlanden, Italien und anderen Ländern.
- Ein weiteres Problem kann das Recht des Kindes auf Identifizierung der biologischen Mutter sein.

2. Einfrieren der eigenen Oozyten (Eizellen) mit Teilen der Ovarien (Kryokonservierung)

Bei erwachsenen, gesunden Frauen ist es möglich, Eizellen in fertig gereiften Follikeln (Tertiärfollikel, *Abbildung 3*) oder Teile vom Eierstock einzufrieren, aufzubewahren und bei Kinderwunsch weiterzuzüchten und zu befruchten. Bei Mädchen mit Turner-Syndrom müssten allerdings die Eizellen noch vor der Pubertät herausgenommen werden, weil nach dem zehnten Lebensjahr meist keine Eizellen mehr vor-

handen sind. Vor der Pubertät ist aber nur das Einfrieren von Eierstock-Gewebe möglich. Die darin enthaltenen Eizellen befinden sich in unreifen Follikeln (Primär- und Sekundärfollikel bei UTS, *Abbildung 3*). Die Zucht der Eizelle im Reagenzglas (*Abbildung 4*) aus einem unreifen Follikel und ihre Befruchtung hat bisher weltweit nur einmal bei einem gesunden Mädchen funktioniert.

In einer schwedischen Arbeitsgruppe wurden bei zehn Mädchen mit UTS im Alter von 13 bis 15 Jahren Teile von Eierstöcken mit unreifen Follikeln entnommen, um sie für eine vielleicht später mögliche Befruchtung aufzubewahren, wenn die Fortschritte der Medizin das dereinst zulassen (Hreinsson JCEM 8/2002). Voraussetzung für den Gewinn von Follikeln waren genügend Eizellen in den Eierstöcken. Dabei zeigte sich:

1. Die Zahl der Eizellen hängt eher nicht vom Karyotyp ab
2. Die Zahl der Eizellen ist umso höher, je niedriger der FSH-Spiegel liegt
3. Mädchen mit vielen Eizellen zeigten auch ohne Hormongabe eine altersentsprechende Brustentwicklung
4. Ein Zusammenhang zwischen Lebensalter und Eizelldichte lässt sich nicht darstellen.

Zum aktuell üblichen Vorgehen bei der Kryokonservierung und In-vitro-Fertilisation gehören:

- Ultraschall, um Follikelzysten zu erkennen
- Laparoskopie mit Teilresektion beider Ovarien oder Entnahme eines Ovars
- Histologie, um die Zahl der Primordial-, Primär- und Sekundärfollikel zu bestimmen
- Kryokonservierung unter unvermeidbarem Verlust von 70 bis 80 Prozent der Eizellen beim Auftauen
- Reifung in vitro, also in Zellkultur, wo die Zucht bis zum Sekundärfollikel möglich ist.

Die Rate des Anwachsens des befruchteten Eies beziehungsweise Embryos (Implantationsrate), liegt normalerweise bei lediglich 17 Prozent.

Ullrich-Turner-Syndrom

Wie also ist die In-vitro-Fertilisation nach Kryokonservierung bei UTS zu beurteilen? Sicher ist: Die Komplikationsrate der Schwangerschaften ist hoch und macht eine besondere Betreuung erforderlich. Die kindliche Fehlbildungsrate ist ebenfalls hoch, weswegen eine vorgeburtliche Diagnostik erfolgen muss. Die Eizell- oder Eierstock-Teilentnahme bei jungen Patientinnen sollte vor dem FSH-Anstieg erfolgen, also im Alter von neun bis zwölf

Jahren. Bei diesen Mädchen ist eine volle Aufklärung und Einwilligung erforderlich, was die psychische Belastung, die wegen des Kleinwuchses und der unvollständigen Pubertätsentwicklung besteht, noch weiter verstärken kann. In Zukunft sind jedoch Verbesserungen der gynäkologischen Betreuung und der reproduktionsmedizinischen Techniken und damit mehr Schwangerschaften bei Frauen mit UTS zu erwarten. ●

*PD Dr. med. Dagmar l'Allemand
Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
E-Mail:
dagmar.lallemand@gd-kispi.sg.ch*

Interessenkonflikte: keine