

Diplomarbeit

**Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom an der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Graz**

**Retrospektive Analyse (1995-2010) hinsichtlich Wachstum,
Pubertät und psychosozialer Aspekte**

eingereicht von

Katharina Kienreich

Mat.Nr.:0433617

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer

Univ. Prof. Dr. Martin Borkenstein

Graz, Mai 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Ich möchte mich bedanken bei:

Meiner Betreuerin Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, für ihre tatkräftige Unterstützung beim Erstellen meiner Diplomarbeit. Ohne ihre großen Einsatz und ihrem Auge für Details wäre diese Arbeit nur halb so schön geworden.

Meinem Zweitbetreuer Univ. Prof. Dr. Martin Borkenstein, der mich durch seine fachliche Kompetenz und große Erfahrung maßgebend unterstützt hat.

Meinen Eltern, die mich immer unterstützt und an mich geglaubt haben. Ihr habt mir sowohl das Studium ermöglicht als auch das schönste Hobby der Welt: das Reisen. Ohne euch wäre nichts davon möglich gewesen.

Meinem Bruder Stefan, der durch sein Querdenken mein Denken immer wieder verändert. Jetzt bin ich endlich richtiger Arzt!

Meiner Tante, die mir in so vielen Lebenssituationen zur Seite gestanden ist und aus meinen „Deutschlandsberg-Zeiten“ im Studium immer eine Art Urlaub für die Seele gemacht hat.

Meinen Studienkollegen, die mich durch die Hochs und Tiefs unserer gemeinsamen Laufbahn begleitet haben, mit denen ich unzählige Abende gelernt und mindestens genauso viele gefeiert habe. Ohne euch wäre die Studienzeit nur halb so schön gewesen.

Meinen lieben Freunden. Ich danke euch allen für die vielen Stunden der Ablenkung und außerstudentischen Erlebnisse, die mir den nötigen Ausgleich zur Uni gegeben haben und mich immer wieder motiviert haben.

Meinem Partner und besten Freund Markus, der mich ohne Worte versteht, und der immer mein Ruhepol war und ist. Danke für deine Stärke, deine unendliche Geduld und deine große Hilfe auch in schwierigen Studienzeiten und dafür, dass du mich dabei auch noch immer zum Lachen bringen kannst.

Zusammenfassung

Hintergrund: Beim Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) handelt es sich um eine genetische Erkrankung, welche die Geschlechtschromosomen betrifft. UTS-Patientinnen fehlt entweder ein ganzes oder Teile eines X-Chromosoms, dies kann als reine Monosomie X in allen Körperzellen oder als genetisches Mosaik in nur einem Teil der Zellreihen auftreten. Das UTS tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1:2500 Mädchen-Geburten auf. Die betroffenen Mädchen sind kleinwüchsig und haben in der Regel eine fehlende Pubertätsentwicklung mit konsekutiver Infertilität. Des Weiteren ist das UTS mit einer Reihe von kongenitalen Organanomalien des Herzens und/oder der Nieren sowie Begleiterkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Zöliakie, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Hepatopathie assoziiert, die in der Summe zu einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität der Patientinnen führen. **Methoden:** Für den ersten, deskriptiven Teil dieser Arbeit wurden von 34 an der Endokrinologischen Ambulanz behandelten UTS-Patientinnen die einzelnen relevanten Parameter zu Genetik, Auxiologie, Begleiterkrankungen, Wachstum und Pubertät erhoben. Im zweiten Teil wurde eine Fragebogenerhebung zum psychosozialen Status der Patientinnen durchgeführt, in die alle Mädchen ab dem 14. Lebensjahr eingeschlossen waren. Der Fragebogen (siehe Anhang) wurde zu Auswertungszwecken in 4 Skalen unterteilt und mittels t-Tests auf signifikante Unterschiede in Bezug auf Demographische Angaben der Patientinnen überprüft. **Resultate:** 23% der Patientinnen tragen den Karyotyp 45,X, der Rest zeigt ein genetisches Mosaik. Die Körpergröße im Verlauf einer 10-jährigen Therapiedauer stieg von anfangs -3,12 SDS ($\pm 0,81$) auf -2,19 SDS ($\pm 0,96$), die durchschnittlich erreichte Endgröße nach Therapieende beträgt 150,6cm ($\pm 5,90$ cm). Die durchschnittliche Dosierung des Wachstumshormons beträgt über 10 Jahre GH-Therapie zwischen 0,26-0,29mg/kgKG/Woche ($\pm 0,5$ -0,6mg). Von 29 Patientinnen im Pubertätsalter zeigen 17,5% eine spontane Pubertätsentwicklung, der Rest wird mit Östrogen behandelt. 20 von 25 ausgesandten Fragebögen konnten ausgewertet werden. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede im Benachteiligungserleben Schule und Pubertät und dem Ausbildungsniveau der Eltern sowie tendenzielle Unterschiede im Benachteiligungserleben Hormontherapie und dem Alter bei Selbstinjektion. **Schlussfolgerung:** Die Verteilung der genetischen Befunde ist auffallend in Richtung Mosaik verschoben und wirft die Annahme auf, dass der Anteil der

Mosaikformen möglicherweise höher als bisher angenommen ist. Die erreichte Endlänge liegt an der 97. Perzentile für UTS-Patientinnen, allerdings liegt die GH-Dosierung unter der empfohlenen Wochendosis, eine Anpassung könnte zu weiterer Verbesserung des Längenwachstums führen. Der Anteil von Mädchen mit spontaner Pubertätsentwicklung im Grazer Kollektiv ist erfreulich hoch. Die Unterschiede bezüglich Selbstinjektion lassen annehmen, dass jüngeres Alter bei Selbstinjektion eine Belastung für die Patientinnen sein kann.

Abstract

Background: Ullrich-Turner Syndrome (UTS) is a genetic disease concerning the sex chromosomes. UTS-patients are lacking part of or one total X-chromosome, the UTS frequency is 1:2500 of female births. The girls affected are short-statured and, in most cases, do not experience puberty, which often leads to infertility. In addition, UTS is associated with a great number of congenital anomalies of the heart and/or kidneys as well as other diseases such as autoimmune thyroiditis, celiac disease, Diabetes Mellitus Type 2 or liver diseases. These conditions lead to higher morbidity and mortality of UTS-patients. **Methods:** In the first, descriptive part of this study, the relevant parameters concerning genetics, associated diseases, growth and pubertal development of 34 patients, who are/were treated in Graz, were collected and evaluated. In the second part, a questionnaire concerning psychosocial development including all patients above the age of 14 was carried out. To allow a proper evaluation, the questions were split into 4 scales and tested for differences within demographic specifications using t-tests. **Results:** 23% of our patients have the karyotype 45,X, the others have some form of mosaicism. Over a period of 10 years the average height rose from -3,12 SDS ($\pm 0,81$) to -2,19 SDS ($\pm 0,96$), the mean height achieved after finishing GH-therapy is 150,6cm ($\pm 5,90$ cm). The average weekly dose over the treatment period of 10 years is 0,26-0,29mg ($\pm 0,5-0,6$ mg). Of 29 patients in pubertal age, 17,5% entered puberty spontaneously, the others are/were treated with oestrogen. 20 of 25 questionnaires distributed could be evaluated. Significant differences occurred concerning experiences of disadvantage in school and puberty and education level of parents, as well as tendencies concerning experiences of disadvantage in hormonal treatment and age at self-injection. **Conclusion:** The genetic distribution suggests that even more patients have genetic mosaicism than previously assumed. The final height gained lies at the 97. percentile for Turner patients, although the average GH-dose is below the weekly dose recommended. An adaption may lead to an even improved gain of final height. Fortunately, the percentage of girls with spontaneous pubertal development is high. Differences concerning age at self-injection of GH lead to the assumption that younger age at self-injection seems to incriminate the patients.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Geschichtliches	3
2.2 Genetik	3
2.2.1 Entstehungswege der Mutation	4
2.2.2 Die verschiedenen Karyotypen	5
2.3 Diagnostik	7
2.3.1 Methoden	7
2.3.2 Pränatal-Diagnostik	8
2.3.3 Postnatal-Diagnostik	9
2.3.4 Screening auf Y-chromosomale Anteile	10
2.4 Klinik	10
2.4.1 Äußere Merkmale	11
2.4.2 Kongenitale Organmalformationen	13
2.4.2.1 Kardiovaskuläre Anomalien und sekundäre Erkrankungen	13
2.4.2.2 Renale und renovaskuläre Anomalien	17
2.4.3 Weitere assoziierte Erkrankungen	18
2.4.3.1 Autoimmunerkrankungen	18
2.4.3.2 Andere Erkrankungen	19
2.5 Wachstum	21
2.5.1 Ursachen	22
2.5.2 Therapie	24
2.5.3 Nebenwirkungen	25
2.5.4 Outcome	26
2.6 Pubertätsentwicklung	26

2.6.1	Ursachen	27
2.6.2	Therapie	29
2.6.3	Nebenwirkungen.....	30
2.6.4	Outcome	30
2.7	Psychosoziale Aspekte	31
2.7.1	Kognitive Defizite	31
2.7.2	Sozialstatus und Selbstwert.....	32
2.7.3	Sexualentwicklung	32
2.7.4	Weiterbetreuung erwachsener Patientinnen	33
3	Material und Methoden.....	34
3.1	Patientinnen	34
3.2	Erhobene Parameter	34
3.3	Fragebogen	36
3.4	Statistische Auswertung	37
4	Resultate	38
4.1	Allgemein Deskriptive Statistische Parameter	38
4.2	Begleiterkrankungen und Klinische Merkmale	40
4.2.1	Klinische Merkmale.....	40
4.2.2	Begleiterkrankungen.....	42
4.3	Wachstum: Therapie und Verlauf.....	45
4.4	Pubertät: Therapie und Verlauf	50
4.5	Fragebogenauswertung	52
4.5.1	Allgemeines	52
4.5.2	Skalenanalyse	54
4.5.3	Weiterbetreuung im Erwachsenenalter	55
5	Diskussion.....	57
6	Literaturverzeichnis	65
	Anhang – Fragebogen.....	73

Glossar

AGA	IgA-Antigliadin-Antikörper
Anti-TG	IgA-Antitransglutaminase-Antikörper
BAK	bikuspide Aortenklappe
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
DM	Diabetes Mellitus
EMA	IgA-Antiendomysium-Antikörper
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone
hGH	Human Growth Hormone
IE	Internationale Einheit
IGF-1	Insulin-like-Growth-Factor
IGFBP-3	Insulin-like-Growth-Factor-Binding Protein 3
JRA	Juvenile Rheumatoide Arthritis
Kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon
Mg	Milligramm
Mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
NLD	Nonverbal Learning Disability
PAPP-A	Pregnancy-associated Plasma Protein A
PAR	Pseudoautosomale Region 1
SD	Standard Deviation
SDS	Standard Deviation Score
SHOX	Short Stature Homeobox-Containing Gene
TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Non-Disjunction (modifiziert nach [15]).....	4
Abbildung 2: schematische Darstellung einer Aortenisthmusstenose neben normalen kardialen Verhältnissen [48]	14
Abbildung 3: Hufeisennierte [56]	17
Abbildung 4: Perzentile und Wachstumsgeschwindigkeitskurve, adaptiert für Ullrich-Turner-Patientinnen [81].....	22
Abbildung 5: Lokalisation des SHOX-Gens am X/Y-Chromosom [85].....	23
Abbildung 6: Entstehung von Hypogonadismus und damit verbundene Risikofaktoren (modifiziert nach [12])	27
Abbildung 7: Konzentration von Plasma-FSH bei Turner-Patientinnen [101]	28
Abbildung 8: Gründe für Zuweisung an die Endokrinologische Ambulanz	39
Abbildung 9: Größengewinn über 10 Jahre WH-Therapie.....	47
Abbildung 10: Dosis-Verlauf über die Jahre der Wachstumshormon-Therapie....	48
Abbildung 11: Wachstumsverlauf einer Patientin mit relativ frühem Therapiebeginn im 5. Lebensjahr (Karyotyp 45,X).....	49
Abbildung 12: Wachstumsverlauf einer Patientin mit relativ spätem Therapiebeginn im 11. Lebensjahr (Karyotyp mos45,X/46,XX).....	50
Abbildung 13: Flussdiagramm über den Ablauf der Befragung	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Karyotypen [5,18,19]	6
Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Karyotyp und klinischer Ausprägung (modifiziert nach [17]).....	11
Tabelle 3: Häufigkeiten der klinischen Auffälligkeiten assoziiert mit dem Ullrich-Turner-Syndrom (modifiziert nach [37]).....	13
Tabelle 4: Prävalenz von kongenitalen Herzfehlern und relative Risiken bei Ullrich-Turner-Patientinnen und Normalbevölkerung (modifiziert nach [49])	15
Tabelle 5: Vergleich mehrerer Studien mit Wachstumshormon bei Turner-Patientinnen [87–89]	24
Tabelle 6: Eckdaten zum Diagnosezeitpunkt.....	39
Tabelle 7: Häufigkeit der einzelnen klinischen Merkmale	41
Tabelle 8: Häufigkeit der einzelnen Begleiterkrankungen	42
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen den einzelnen Malformationen und dem Karyotyp	43
Tabelle 10: Therapiedauer, erreichte End-Körpergröße bzw. derzeitige Körpergröße	45
Tabelle 11: Alter, Körpergröße, Knochenalter und GH-Dosierung zu Therapiebeginn	46
Tabelle 12: Körpergröße, Knochenalter und GH-Dosierung nach 5 Jahren (Kontrolle 1).....	46
Tabelle 13: Körpergröße, Knochenalter und Dosierung nach 10 Jahren (Kontrolle 2).....	47
Tabelle 14: Erreichte Endgröße und Familiäre Zielgröße der Patientinnen mit abgeschlossener GH-Therapie.....	49
Tabelle 15: (Knochen) Alter zu Beginn der Hormonersatztherapie (in Jahren)	51
Tabelle 16: Dosierungsverlauf von Estrofem® (in mg) in 6-8 monatigen Abständen	51
Tabelle 17: Dauer bis zum Eintritt in die Menarche	51
Tabelle 18: Verteilung von Alter und derzeitiger Beschäftigung der Teilnehmerinnen.....	52
Tabelle 19: Höchste abgeschlossene Schulausbildung	52
Tabelle 20: Anzahl der Geschwister	52

Tabelle 21: Alter bei Diagnose und Selbstinjektion sowie Dauer der GH-Therapie (in Jahren)	53
Tabelle 22: Übersicht: 4 Skalen des Benachteiligungserlebens	53
Tabelle 23: Tendenzielle und signifikante Unterschiede in der Skalenanalyse	54

1 Einleitung

Beim Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) handelt es sich um eine Chromosomenmutation, welche ein X-Chromosom bei Mädchen betrifft. Dieses X-Chromosom fehlt entweder komplett oder teilweise, was entweder in allen Zelllinien auftritt oder nur einen Teil der Zelllinien betrifft, also als Mosaikform in Erscheinung tritt [1]. Die 2 häufigsten Komponenten im Symptomenkomplex des UTS sind Kleinwuchs und primäre ovarielle Insuffizienz mit fehlender Pubertätsentwicklung, in Kombination treten sie mit einer Häufigkeit von etwa 90% auf [2]. Des Weiteren gibt es eine Reihe äußerlicher klinischer Merkmale, die bei den betroffenen Mädchen in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung auftreten können. Die Ursachen dieser hochvariablen phänotypischen Ausprägung sind nicht ausreichend geklärt, obwohl in mehreren Teilbereichen ein Zusammenhang zwischen der genetischen Konstellation bzw. den betroffenen Genloci und den einzelnen Merkmalen bereits erwiesen ist [3–5].

Das UTS tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1:2000-2500 Mädchen-Geburten auf [6].

Aufgrund der Vielzahl an möglichen assoziierten Begleiterkrankungen wie angeborene Organfehlbildungen v.a. von Niere und Herz, Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, Zöliakie bzw. des erhöhten Risiko für das Auftreten gewisser Folgeerkrankungen wie Diabetes-Mellitus Typ 2, Hepatopathie oder Osteoporose, ist es gerade bei UTS-Patientinnen besonders wichtig, dass sie von Anfang an von spezialisierten Abteilungen betreut und multidisziplinär versorgt werden.

Aus diesem Grund werden die Patientinnen engmaschig an der Endokrिनologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz kontrolliert. Die Patientinnen werden während laufender Wachstumshormontherapie 3-monatlich kontrolliert; dabei werden folgende Untersuchungen durchgeführt: jährliches Röntgen der linken Hand, jährliche Labor-Kontrollen von Schilddrüsen-, Leber- und Kohlenhydratstoffwechselfparametern sowie Plasmaspiegel von IGF-1 und IGFBP-3. Des Weiteren werden die Patientinnen ab dem etwa 12. Lebensjahr auch halbjährlich an der gynäkologischen Ambulanz vorgestellt und jährlich werden die Plasmaspiegel der Geschlechtshormone kontrolliert. Ist im Rahmen der Diagnoseuntersuchungen eine Organanomalie von Herz oder Niere

festgestellt worden, werden diesbezüglich ebenfalls regelmäßig Kontrollen durchgeführt. Diese hohe Frequenz an Kontrollen ermöglicht eine gute Evaluierung der Patientinnen über die Jahre der Behandlung.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Patientinnen der Endokrinologischen Ambulanz hinsichtlich einiger krankheitsspezifischer Aspekte zu beurteilen. Angefangen vom genetischen Befund, dem Zeitpunkt der Diagnose, über die Frequenz der klinisch sichtbaren äußeren Merkmale sowie der aufgetretenen Begleiterkrankungen bis hin zu den angewandten Hormonersatztherapien - das Wachstum und die Pubertätsentwicklung betreffend - wird eine statistische Evaluierung durchgeführt. Es soll das Outcome in Bezug auf Endlängengewinn und Pubertätsentwicklung sowie die multidisziplinäre Betreuung der Patientinnen mit UTS beleuchtet und erhoben werden. Patientinnen ab dem 14. Lebensjahr werden in Bezug auf ihre Selbstwahrnehmung und ihren persönlichen Umgang mit Krankheit und Therapie sowie den weiteren Verlauf ihrer medizinischen Betreuung nach Beendigung der Betreuung durch die Endokrinologische Ambulanz befragt.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Geschichtliches

Bereits seit dem 18. Jahrhundert wurden immer wieder Frauen mit verschiedenen klinischen Zeichen des Ullrich-Turner-Syndroms (UTS) beschrieben [7].

Erstmals 1930 beschrieb Otto Ullrich, deutscher Professor für Kinderheilkunde, ein gemeinsames Auftreten von Minderwuchs, Pterygium Colli, Cubita Valga, und ausbleibender Geschlechtsentwicklung [8].

Der amerikanische Endokrinologe Henry Turner erkannte 1938 die gesammelten klinischen Merkmale als eigenes Syndrom [9], daher auch der Name Ullrich-Turner-Syndrom. Im englischen Sprachgebrauch wird vor allem der Terminus Turner-Syndrom verwendet.

Erst 1959 konnten C.E. Ford und seine Mitarbeiter die genetische Ursache des Syndroms, nämlich das Fehlen eines X-Chromosoms, sichern [10].

Zehn Jahre später wurden die ersten Mosaikformen bei Patientinnen mit klinischem Erscheinungsbild eines Ullrich-Turner-Syndroms beschrieben [11].

2.2 Genetik

Beim Ullrich-Turner-Syndrom handelt es sich um eine numerische und/oder strukturelle Chromosomenaberration eines/der Geschlechtschromosom(en), die mit einer Häufigkeit von etwa 1:2500 Geburten auftritt. Betroffene Patientinnen kommen mit einem veränderten Karyotyp auf die Welt, in welchem ein Geschlechtschromosom komplett oder teilweise verändert ist, die genaue zytogenetische Konstellation kann jedoch hochvariabel sein, auch Mosaikformen kommen häufig vor [12].

Das Ullrich-Turner-Syndrom ist die einzige lebensfähige Monosomie des Menschen, wobei erwähnt werden muss, dass bis zu 99% der Feten mit diesem Chromosomenbefund bereits intrauterin absterben bzw. etwa jeder 10. Spontanabort eine Monosomie X aufweist [1].

Diese Tatsache wirft die Frage auf, ob reine X-Monosomien überhaupt lebensfähig sind bzw. in utero bestehen bleiben, was auch schon von mehreren Autoren getan wurde [13,14]. Sie gehen davon aus, dass es bei jeder genetischen Variante des Ullrich-Turner-Syndroms einen gewissen, meist minimalen Anteil an normalen

Zelllinien gibt, ein sogenannter low-grade-mosaicism, der meist unter der Nachweisgrenze liegt bzw. in Geweben vorliegt, welche im diagnostischen Vorgang nicht erfasst wurden.

2.2.1 Entstehungswege der Mutation

Der häufigste Entstehungsweg für numerische Chromosomenmutationen ist Non-Disjunction (Abbildung 1). Diese tritt meist schon während der 1. oder 2. Reifeteilung auf und führt zu Aneuploidien, wodurch eine Tochterzelle der Oozyte bzw. Spermatozyte nur ein Geschlechtschromosom erhält. Das führt im weiteren Verlauf zur Entstehung einer monosomalen Zelllinie. Ein Chromosomenverlust kann auch durch „anaphase lag“ während der Anaphase in Meiose oder Mitose bedingt sein [3].

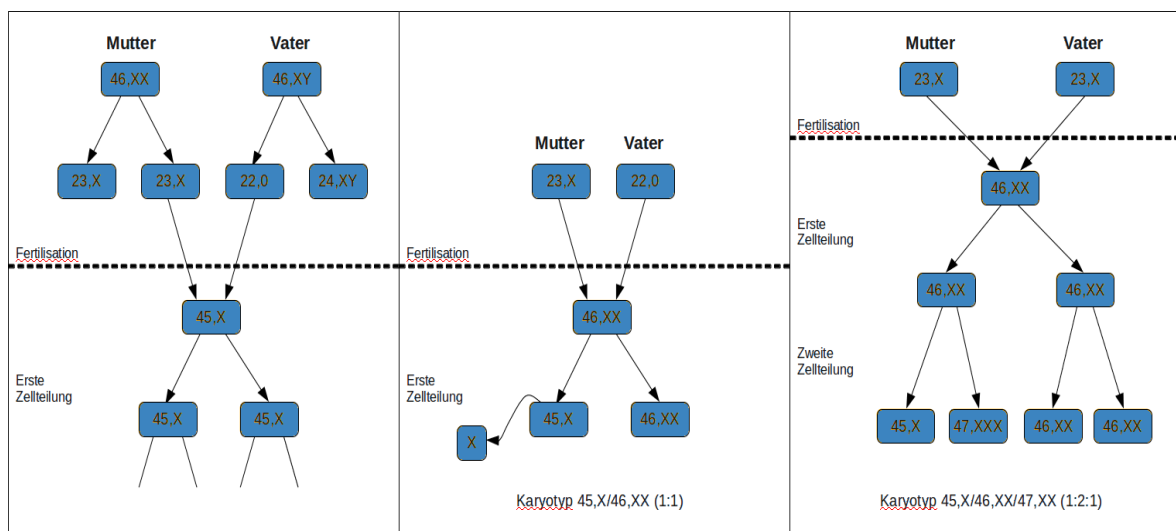


Abbildung 1: Non-Disjunction (modifiziert nach [15])

In etwa 78% der Fälle ist das maternale X-Chromosom vorhanden, daher ist hier eine Non-Disjunction in der Spermatogenese ursächlich für das Entstehen [1]. Die Mutation tritt in der Regel sporadisch und ohne Wiederholungsrisiko auf, wobei ein Auftreten bei Geschwistern in einzelnen Fällen beschrieben ist [16]. Ein Chromosomenverlust kann auch während jeder späteren Zellteilung in somatischem Gewebe auftreten (Abbildung 1), wodurch somatische Mosaikformen entstehen, bei denen neben unveränderten Zellen aneuploide Zellreihen im Körper existieren.

Diese Mosaikformen treten immer postzygotisch auf, was bedeutet, dass sie nicht die Gesamtheit aller Zellen betreffen, sondern nur einen gewissen Anteil an Zelllinien. Je früher im Reifungsprozess die Mutation stattfindet, desto mehr Zelllinien sind betroffen und desto ausgeprägter ist die Mosaikvariante [1].

Strukturelle Mutationen können ebenfalls zu jedem Zeitpunkt der Meiose und Mitose entstehen, sie werden durch einen oder mehrere Brüche an den Chromosomen verursacht. Abhängig vom Ausmaß und Ort des Genverlustes führen sie zu keiner, bis hin zu einer schwerwiegenden phänotypischen Ausprägung.

2.2.2 Die verschiedenen Karyotypen

Bei numerischen Aberrationen besteht entweder eine komplette Monosomie des X-Chromosoms mit dem Karyotyp 45,X oder es handelt sich um eine Mosaikform, bei der in einem Teil der Zellen Aneuploidie besteht, andere Zelllinien des Körpers jedoch einen normalen (z.B. 45X/46,XX) oder wiederum veränderten anderen Karyotyp (z.B. 45X/46, X,i(Xq)) tragen.

Bei strukturellen Aberrationen gibt es ebenfalls eine Reihe möglicher Karyotypen, z.B. X-Deletion, Isochromosom X oder X-Ring-Chromosom [5,17].

Zur Häufigkeitsverteilung der einzelnen Karyotypen gibt es eine Vielzahl an Untersuchungen, exemplarisch hier ein Vergleich dreier Arbeiten im Zeitraum von 1996-2005. Die Zahlen beziehen sich ausschließlich auf Patientinnen, die postnatal diagnostiziert wurden und es wurden sowohl Kinder als auch erwachsene Frauen einbezogen.

Tabelle 1: Übersicht: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Karyotypen [5,18,19]

Karyotyp	Häufigkeit in %	Häufigkeit in %	Häufigkeit in %
	Sybert ⁺	Gravholt [*]	Sutton [#]
45,X	45	50,7	44,1
45,X/46,XX	13	13,5	7,2
45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX/ 48,XXXX	3	3,3	3,1
Isochromosom X-Formen	15	12,5	14,4
Deletion X	4	8,4	10,4
Ring X	6	6,5	5,2
Y-Anteile	7	5,1	
Andere	7		14,4
Gesamtzahl der Patientinnen	n= 532	n= 215	n= 97

+ Sybert, VP, McCauley, E: Turner's Syndrome. N.Engl.J.Med. 2004;351

* Gravholt, CH, Juul, S, Naeraa, RW, Hansen, J: Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. BMJ 1996 ;312

Sutton EJ et al: Turner syndrome: four challenges across the lifespan. Am. J. Med. Genet. A 2005;139A

Die phänotypische Ausprägung bzw. der Schweregrad einzelner Symptome ist zu ungeklärtem Grad abhängig vom Karyotyp und der individuellen Konstellation. Die Frage, welche Chromosomenareale und Genloci genau für die einzelnen klinischen Merkmale verantwortlich sind, bleibt nach wie vor weitgehend unbeantwortet. Es gibt einige bekannte Genlokalisationen und dementsprechende Tendenzen, jedoch keine Garantie für das (Nicht-) Auftreten der dadurch zu erwartenden Auffälligkeiten. Bei einer reinen Monosomie 45,X kommt es in der Regel zum Vollbild des Ullrich-Turner-Syndroms, zumindest die Leitsymptome Kleinwuchs und gonadale Dysgenese sind sicherlich vertreten. Darüber hinaus kann mit dem Auftreten einer größeren Anzahl „typischer“ Dysmorphiezeichen gerechnet werden [3]. Ring- und Isochromosom-Mosaikformen ähneln im Phänotyp sehr der reinen Monosomie X und sind oft klinisch nicht zu unterscheiden [20]. Mädchen mit 45,X/46,XX oder 45,X/47,XXX haben die höchste

Wahrscheinlichkeit, spontan in die Menarche einzutreten bzw. fruchtbar zu sein [21,22].

Nichtsdestotrotz sind diese Angaben oder Voraussagen im Einzelfall nicht zulässig, da der Karyotyp nicht der einzig ausschlaggebende Faktor für den effektiven klinischen Befund der Patientin zu sein scheint [5].

2.3 Diagnostik

Die Diagnose Ullrich-Turner-Syndrom wird immer in Zusammenschau von klinischem Phänotyp und genetischem Befund gestellt, sollte aber sowohl ein klinisch auffälliges Mädchen als auch einen partiellen oder totalen X-Chromosomenverlust beinhalten [20]. Dieser kann schon pränatal festgestellt werden, meist dauert es aber Jahre, bis es Anlass für eine genetische Untersuchung gibt. Die lange Latenzzeit zur Diagnosefindung betrifft meist Mädchen mit Mosaikformen, deren phänotypische Ausprägungen sehr mild sein können und die daher erst durch Wachstumsstillstand im Kleinkindalter, mit verzögerter Pubertätsentwicklung im Jugendalter oder gar erst bei wiederholten Aborten im Erwachsenenalter auffällig werden [5]. Die Prävalenz des UTS ist pränatal bedeutend höher als postnatal, was sich mit einer hohen Mortalität von Feten im 1. Trimenon erklären lässt [18,23].

2.3.1 Methoden

Die „klassische“ zytogenetische Bestimmung des Karyotypen erfolgt mittels Lymphozyten. Diese werden in einer Zellkultur zur Zellteilung angeregt, um dann, nach Fixierung und Färbung in der Metaphase, unter dem Mikroskop zugeordnet zu werden. Gerade bei strukturellen Chromosomenveränderungen ist diese Methode häufig nicht ausreichend, um ein korrektes Karyogramm zu erstellen, wodurch der Einsatz molekulargenetischer Methoden nötig wird. Fluorescence in situ hybridization (FISH) kann bei der Zuordnung von einzelnen chromosomalen Segmenten helfen [6,24].

30 Metaphasen reichen in der Regel aus, um mehr als 90% der Mosaikform zu detektieren [25].

Sollte jedoch bei negativem genetischen Befund weiterhin der dringende Verdacht auf eine Mosaikform bestehen, kann die Diagnostik auf eine größere Zellenanzahl

oder einen anderen Gewebetyp wie z.B. Fibroblasten der Haut ausgeweitet werden [5].

2.3.2 Pränatal-Diagnostik

Pränatale diagnostische Maßnahmen wie Amniocentese oder Chorionzottenbiopsie kommen meist dann zum Einsatz, wenn es im Fetalultraschall Auffälligkeiten, wie z.B. eine verdickte Nackenfalte, fetale Ödeme, zystische Hygrome, kardiale Fehlbildungen wie Aortenisthmusstenose oder Linksherzdefekte, Nierenfehlbildungen, Wachstumsretardierung, Poly- oder Oligohydramnion, gibt [5,26–29].

Des Weiteren kann es zur zufälligen pränatalen Diagnose eines auffälligen Karyogramms im Rahmen von Screeninguntersuchungen aufgrund höheren Alters der Mutter kommen, etwa bei abnormen/pathologischen Laborwerten von β -HCG, PAPP-A oder α -Fetoprotein im mütterlichen Serum [5].

Höheres Alter der Mutter per se ist jedoch kein Risikofaktor für das Auftreten von Monosomien [30].

Ein Kind mit pränataler Diagnose eines UTS mit dem Karyotyp 45,X hat, den Phänotyp betreffend, die gleiche Prognose wie ein postnatal diagnostiziertes Kind. Durch Zufall fetal diagnostizierte Mosaikformen (45,X/46,XX bzw. 45,X/46,XY) hingegen sind in 90% der Fälle postnatal klinisch unauffällig und haben keine phänotypische Ausprägung [5].

Die klinische Ausprägung des Phänotyps von Kindern mit pränataler Zufallsdiagnose ist schwächer als bei Feten, bei denen aufgrund von auffälligen Ultraschallbefunden bzw. ohnehin erst postnatal wegen klinischer Merkmale eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt und die Diagnose eines 45,X-Mosaikes gestellt wird [31,32].

In einer US-amerikanischen Studie wurden neun zytogenetisch diagnostizierte 45,X-Feten mit normalem Ultraschallbefund studiert. Sieben davon wurden lebend geboren: vier Mädchen, von denen eines klinisch typische UTS-Stigmata zeigte und drei Jungen. Diese Daten lassen auf eine gewisse Fehleranfälligkeit mit Tendenz zu falsch-positiven Ergebnissen von pränataler zytogenetischer Diagnostik schließen, daher sollten zusätzlich andere diagnostische Maßnahmen,

wie Einsatz von hochauflösendem Fetalultraschall, ergriffen werden, bevor es zur schwerwiegenden Entscheidung für oder gegen eine Schwangerschaft kommt [12,33].

Ein Großteil der Schwangerschaften, etwa 60-80%, wird nach der Diagnose eines Ullrich-Turner-Syndroms legal abgebrochen [18,34,35]. Eine europäische Multicenter-Studie konnte zeigen, dass mehr Feten (79%) aufgrund von Auffälligkeiten im Ultraschall abgetrieben werden als aufgrund eines auffälligen Karyogramm (42%) [36].

Zytogenetische Untersuchungen sollten nach der Geburt aufgrund der oben genannten Fehleranfälligkeit unbedingt wiederholt werden, um den genauen Genotyp zu sichern, und somit z.B. etwaige unerkannte Mosaikformen oder Y-chromosomale Anteile zu detektieren, bzw. da pränatal erstellte Karyogramme nicht immer nur kindliches Genmaterial enthalten müssen [20,37].

2.3.3 Postnatal-Diagnostik

Postnatal gestellte Diagnosen beruhen meist auf klinischen Auffälligkeiten, der Zeitpunkt der Diagnose kann jedoch individuell sehr variieren.

Die Prävalenz des UTS kann bei etwa 50 auf 100.000 Mädchen im kaukasischen Raum festgesetzt werden, jedoch hat Gravholt in einer dänischen Untersuchung im Zeitraum von 1973 bis 1993 eine deutliche Abweichung von nur 32 auf 100.000 Mädchen festgestellt, was auf hypothetische 18 unentdeckte UTS-Patientinnen schließen lässt. Bei einer Re-Evaluierung der Daten nach 10 Jahren war die Prävalenz auf 40 gestiegen, woraus gefolgert werden kann, dass in diesem Zeitraum weitere Patientinnen klinisch auffällig wurden und erst mit erheblicher Verzögerung als UTS-Patientinnen identifiziert werden konnten [4].

Der häufigste Grund für eine zytogenetische Untersuchung bei Neugeborenen sind Lymphödeme an Händen und Füßen (93%). Im frühen Kindesalter ist Kleinwuchs zu 82% der Schlüssel zur Diagnose [38]. Daher sollte bei jedem Mädchen, bei dem ein unklarer Kleinwuchs besteht, zwingend eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden [6]. Im jugendlichen Alter führen das Ausbleiben der Pubertätsentwicklung zur Diagnose [5].

2.3.4 Screening auf Y-chromosomale Anteile

Gravholt, Alvarez-Nava und Mazzanti konnten mittels Studien, die an einer unselektierten Auswahl von UTS-Patientinnen das Auftreten von Y-chromosomalen Anteilen mittels zytogenetischer Diagnostik untersuchten, nachweisen, dass die Prävalenz für das Auftreten von gemischter Gonadendysgenese, also einem Vorhandensein von Y-chromosomalem Material, zwischen 8-12,2% beträgt [39–41].

Ein Screening auf Y-Anteile sollte bei allen jenen Patientinnen durchgeführt werden, die ein sogenanntes Marker-Chromosom anstatt eines zytogenetisch eindeutigen zweiten Geschlechtschromosoms aufweisen oder bei klinischem Verdacht z.B. aufgrund von Maskulinisierung [5]. Ein positiver Befund auf Y-Material geht mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Gonadoblastoms in den Stranggonaden einher, welches bei etwa 12% liegt [42]. Aus diesem Grund sollte beim Vorliegen einer gemischten Keimzellenanlage frühzeitig eine laparoskopische Gonadektomie vorgenommen werden [42,43].

2.4 Klinik

In der Vergangenheit wurden Patientinnen mit UTS meist auf die „klassischen“ äußeren Körpermerkmale, wie z.B. Lymphödeme, Pterygium Colli, Cubita Valga oder tiefsitzende Ohren in Kombination mit Kleinwuchs und fehlender Pubertätsentwicklung reduziert, da frühere Studien sich vorwiegend auf diese klinischen Merkmale fokussierten. Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass diese „typischen“ äußeren Auffälligkeiten nur in etwa 50% der Fälle auch wirklich vorhanden sind [2,4].

Die heute als „klassisch“ anzusehenden Leitsymptome des UTS sind der Kleinwuchs gemeinsam mit primärer ovarieller Insuffizienz, welche, bis auf seltene Ausnahmen, in mehr als 90% der Fälle kombiniert in Erscheinung treten [2] (Tabelle 2). Da diese zwei Aspekte einen zentralen Teil dieser Arbeit darstellen und auch die großen therapeutischen Angriffsflächen bieten, werden sie später in den folgenden Kapiteln 2.5 bzw. 2.6 noch im Detail behandelt werden.

Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Karyotyp und klinischer Ausprägung (modifiziert nach [17])

Art/Ort der Chromosomen-aberration	Karyotyp	Phänotyp	Kleinwuchs	Sexueller Infantilismus	Somatische Anomalien des Syndroms
Verlust eines ganzen Chromosoms	45,X	Weiblich	+	+	+
Isochromosom für den langen X-Arm	46,X(Xq)	Weiblich	+	+	+
Deletion des kurzen X-Arms	46,X(delX)(p)	Weiblich	+ (-)	+	+ (-)
Deletion des langen X-Arms	46,X(delX)(q)	Weiblich	- (+)	+	-
Deletion beider Arme Ringchromosom X	46,Xr(X)	Weiblich	+	- oder +	+

Des Weiteren finden sich angeborene Organdefekte, vorwiegend Niere und Herz betreffend, sowie eine Reihe an assoziierten Erkrankungen wie Autoimmun-Thyreoiditis Hashimoto, Zöliakie, Diabetes Mellitus Typ 2 oder Osteoporose - um nur einige zu nennen - welche in unterschiedlicher Frequenz auftreten und auf welche in den folgenden Abschnitten noch eingegangen wird.

2.4.1 Äußere Merkmale

Es sind eine Vielzahl an Auffälligkeiten des äußeren Erscheinungsbildes beschrieben, wie Epikanthus, Ptosis, Strabismus, tiefsitzende Ohren, Ohrmuscheldysplasien, hoher Gaumenbogen, Pterygium Colli, tiefer Haaransatz, weiter Mamillenabstand, Schildthorax, Cubita Valga, Madelung'sche Deformität (sog. Bajonett-Fehlstellung), verkürztes Os Metacarpale IV, Skoliose, Hand/Fußrückenödeme, Nagelanomalien und multiple Nävuszellnävi.

Die phänotypische Ausprägung dieser Merkmale kann sehr unterschiedlich ausfallen. Sie ist zum Teil abhängig vom Karyotyp der Patientin, restlos ist die Ursache jedoch nicht geklärt. Gerade bei reinen Monosomien treten Dysmorphien in der Regel ausgeprägt auf, je nach anderen zytogenetischen Varianten, wie

Mosaikformen mit hohem Anteil an normalen Zellreihen, können diese sehr mild bis unauffällig in Erscheinung treten [3].

Strabismus und Ptosis treten bei Mädchen mit UTS mit einer Häufigkeit von etwa 20% bzw. 15% auf [5,37]. Strabismus und Hyperopie führen zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Sehschwäche [20].

Erworbene **Nävuszellnävi** treten in höherer Anzahl auf; das Risiko für die Entstehung von Melanomen scheint jedoch nicht erhöht zu sein [44,45].

Ödeme beim Neugeborenen als Residuen fetaler Lymphödeme und pränataler zystischer Hygrome verschwinden in der Regel innerhalb der ersten Lebensjahre; sie können jedoch in jedem Alter (wieder) auftreten, häufig verursacht durch die Therapie mit Wachstumshormon und/oder Östrogenen [37].

Unter Umständen sind die beschriebenen Nagelanomalien sekundäre Folge einer mechanischen Störung der Nagelbettentwicklung, verursacht durch fetale Lymphödeme [46].

Eine Beeinträchtigung im **Längenwachstum** der Röhrenknochen gilt als primäre Ursache in Bezug auf Wachstum [47], was die Patientinnen häufig stämmig wirken lässt, mit etwas untersetztem Körperbau. Die Relationen zwischen Körpergröße und Breite des Thorax sind nicht konkordant, daher imponiert der Mamillenabstand breiter, ist jedoch, wenn vermessen, meist nicht abweichend von der Normalbevölkerung. Der normale Winkel zwischen Humerus und Ulna beträgt in Supinationshaltung etwa 12°, bei UTS-Patientinnen kann dieser aufgrund von entwicklungsbedingten Abweichungen an der proximalen Ulna bis zu 30° betragen [37].

Skoliose und Kyphose treten bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Sie treten entweder aufgrund von Beinlängendifferenzen, Wirbelkörperdeformitäten wie Keilwirbel oder idiopathisch auf. Beides kann sich durch schnelles Längenwachstum verschlechtern, z.B. unter GH-Therapie [17,20,37].

Die einzelnen Merkmale sowie die am häufigsten assoziierten Erkrankungen und deren tatsächliche Häufigkeit sind in der Literatur zum Teil sehr unterschiedlich beschrieben, daher sollen die Angaben der folgenden Tabelle nur als Überblick dienen.

Tabelle 3: Häufigkeiten der klinischen Auffälligkeiten assoziiert mit dem Ullrich-Turner-Syndrom (modifiziert nach [37])

Merkmal	Häufigkeit in %
Kleinwuchs	100
Fehlende Pubertätsentwicklung	90
Infertilität	95
Strabismus	17,5
Mittelohrentzündung	73
Hörschäden	30
Ohrmuscheldysplasien	15
Hoher Gaumen	36
Pterygium Colli	25
Tiefer Haaransatz	42
Lymphödeme Hand/ Fußrücken	22
Multiple Nävuszellnävi	25
Schwere Nageldysplasien	13
Cubita Valga	47
Skoliose	12,5
Kardiovaskuläre Anomalien	55
Hypertension	7
Renale und renovaskuläre Anomalien	39
Autoimmunthyreoiditis Hashimoto	34
Hypothyreose	10
Glukoseintoleranz	40

2.4.2 Kongenitale Organmalformationen

Patientinnen mit UTS leiden häufiger an kongenitalen Organdefekten im Vergleich zur Normalbevölkerung. Am häufigsten sind Patientinnen mit dem Karyotyp 45,X davon betroffen [12].

2.4.2.1 Kardiovaskuläre Anomalien und sekundäre Erkrankungen

Die Häufigkeit kardiovaskulärer Malformationen aller UTS-Patientinnen liegt etwa zwischen 20 und 50%. Dabei sind **Aortenisthmusstenose** (Abbildung 2) und **bikuspidale Aortenklappe (BAK)** die zwei am häufigsten auftretenden Defekte [5,17].

Klinisch ist die BAK meist unauffällig, jedoch besteht eine höhere Gefahr für die Entstehung einer bakteriellen Endokarditis bzw. im weiteren Verlauf für eine Verschlechterung des klinischen Bildes im Sinne einer Klappeninsuffizienz mit Regurgitation. Des Weiteren ist ein Aortenklappendefekt häufig mit Wandveränderungen an der Aorta selbst assoziiert, was das Risiko für Aortenelongation und Aneurysmabildung bis hin zur Dissektion oder Ruptur erhöht [20].

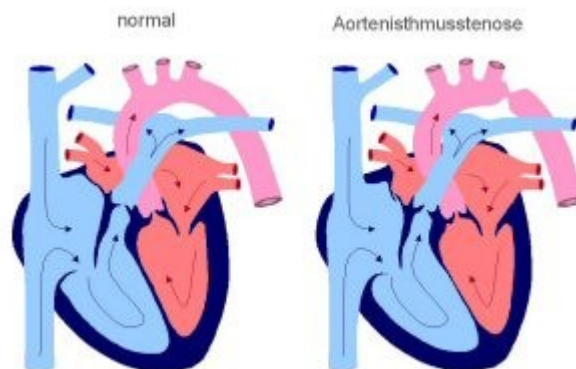


Abbildung 2: schematische Darstellung einer Aortenisthmusstenose neben normalen kardialen Verhältnissen [48]

Die in der Literatur beschriebenen Malformationen des Herzens in Assoziation mit dem UTS betreffen vorwiegend das linke Herz, es sind allerdings auch seltener Septumdefekte oder Veränderungen der Pulmonalgefäße beschrieben. Etwa 10% der Neugeborenen haben einen klinisch relevanten Befund, wie hypoplastisches Linksherzsyndrom, das unbehandelt zum Tod führt oder andere, operativ zu versorgende Defekte. Die meisten Defekte sind zwar klinisch unauffällig, führen allerdings zu einem höheren Risiko, im späteren Leben sekundäre Folgeerkrankungen zu erleiden, wie arteriellen Hypertonus oder Aortendissektion [4,5,17,20,37].

Erwachsene Patientinnen mit UTS haben eine um das vier bis fünffach erhöhte frühzeitige Mortalitätsrate, die vorwiegend aufgrund von Komplikationen durch kongenitale und (daraus) erworbene Herzerkrankungen zustande kommt. Auch die Morbidität ist erhöht [2,4].

Zu den Häufigkeiten der einzelnen Defekte eine repräsentative Tabelle aus einer italienischen Studie an 594 Turner-Patientinnen, die kardiovaskulär evaluiert wurden:

Tabelle 4: Prävalenz von kongenitalen Herzfehlern und relative Risiken bei Ullrich-Turner-Patientinnen und Normalbevölkerung (modifiziert nach [49])

	Ullrich-Turner Patientinnen %	Normalbevölkerung %	Relatives Risiko %
Kongenitaler Herzfehler	22,9	2	11,4
Bikuspide Aortenklappe	12,5	1,28	9,8
Aortenisthmusstenose	6,9	0,043	160,5
Aortenklappendefekt	3,2	0,035	91,4
Partielle Pulmonalarterielle Umkehr	2,9	0,009	320
Ostium Secundum	2,2	0,064	34,4
Ventrikelseptumdefekt	0,5	0,188	2,7
Vorhofseptumdefekt	0,2		

Die **Ursache** für die Entstehung von kongenitalen Herzdefekten bleibt weiterhin ungeklärt. Es gibt eine Reihe an Hypothesen, die aufgrund von verschiedenen Studienergebnissen entstanden sind. Es besteht eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von fetalen Lymphödemen bzw. Pterygium Colli als Residuum der lymphatischen Obstruktion und einer bikuspiden Aortenklappe und/oder Aortenisthmusstenose, was vermuten lässt, dass beiden Defekten eine Haploinsuffizienz des(der)selben X gekoppelten Gens (Gene) zugrunde liegt. Eine andere Hypothese für diesen Zusammenhang erklärt die kardialen Defekte durch die pränatal bestehenden zystischen Hygrome, die zu Abflussstörungen in den abführenden Gefäßen führen und dadurch mechanisch einen Herzdefekt herbeiführen [17,20,37].

Ein weiteres großes Thema beim UTS ist das gehäufte Auftreten einer **Aortendilatation** und das damit verbundene Risiko für eine **Aortendissektion** oder Ruptur, die mit einer Inzidenz von etwa 40 pro 100.000 bei Ullrich-Turner-Patientinnen im Vergleich zu 6 auf 100.000 in der Normalbevölkerung auftritt. Auch das Alter liegt mit 35 Jahren im Median deutlich unter dem Median in der

Normalbevölkerung von 71 Jahren [50]. Die anerkannten Risikofaktoren für das Entstehen einer Aortendissektion, wie Hypertonus, vergrößerter Aortendurchmesser, kongenitale bikuspidale Aortenklappe oder Aortenisthmusstenose sind bei UTS-Patientinnen häufig vorhanden. Bei etwa 90% der Patientinnen mit bekannter Dissektion oder Ruptur war zumindest einer dieser Risikofaktoren bekannt [4,5,20].

(Äußerst selten eintretende) **Schwangerschaften** (spontan oder assistiert) sind ein weiterer Risikofaktor für eine Aortenruptur, daher muss die Risikosituation vor Beginn einer Schwangerschaft sehr genau evaluiert werden. Es sind fatale Fälle von Aortenrupturen während der Schwangerschaft bzw. postpartal beschrieben. Speziell bei Frauen mit vorbestehenden Risikofaktoren sind engmaschige Kontrollen indiziert [37,51].

Die **systemische Hypertonie** gilt in Bezug auf die Aortendilatation und -dissektion als wichtigster behandelbarer Risikofaktor, daher ist es unerlässlich, diesen frühzeitig zu detektieren und auch zu behandeln. Es existieren divergente Daten in der Literatur zu Bluthochdruck und UTS, es ist jedoch davon auszugehen, dass die Inzidenz erhöht ist und jüngere Patientinnen von Hypertonie betroffen sind als in der Normalbevölkerung [37,49,52]. Nathwani zeigte mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung, dass 30% der untersuchten Mädchen mit UTS (Altersrange 5,4-22,4 Jahre) mild hypertensive Blutdruckwerte zeigten, bzw. 50% ein abnormales Blutdruck-Tagesprofil [53].

Der chronische Östrogenmangel aufgrund einer frühzeitigen Ovarialinsuffizienz beim Ullrich-Turner-Syndrom ist ein weiterer anerkannter Risikofaktor für Herzerkrankungen. Die kardioprotektive Wirkung von Östrogenen ist hinreichend bekannt, jedoch bleibt noch ungeklärt, in welchem Ausmaß der Mangel an Östrogenen die Prognose bei Herzerkrankungen beeinflusst [12].

Das **kardiale Screening** soll zumindest EKG und Echokardiographie sowie Blutdruckmessung beinhalten. Bei unzureichender Aussagekraft sollte ein weiterführendes bildgebendes Verfahren wie CT oder MRT zur Beurteilung der Aorta durchgeführt werden. Je nach Befund müssen danach Kontrollen in adäquaten Abständen durchgeführt werden [4,12].

2.4.2.2 Renale und renovaskuläre Anomalien

Renale Auffälligkeiten sind in der Literatur mit einer Prävalenz von 30-40% beschrieben [54,55]. Man kann sie generell in drei Kategorien einteilen [37]:

1. Defekte am Sammelsystem/Nierenbecken, wie z.B. komplette oder partielle Doppelanlage des Nierenbeckens.
2. Veränderte Lokalisation/Positionierung der Niere(n) wie z.B. Hufeisenniere (Abbildung 3).
3. Fehlerhafte vaskuläre Versorgung durch vorangehende Fehlanlage oder Positionierung.

Die häufigsten mittels Ultraschall detektierten Auffälligkeiten sind Malformationen am Sammelsystem sowie doppelte Anlage des Nierenbeckens, Hufeisennieren und Malrotation oder ähnliche Fehlpositionierungen [17,37].

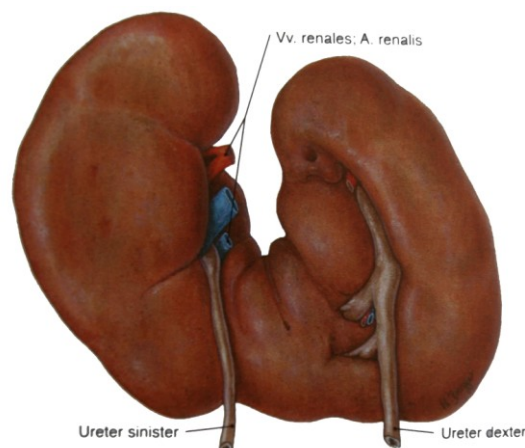


Abbildung 3: Hufeisenniere [56]
(Die distalen Nierenpole sind miteinander verschmolzen)

Obwohl die Morbidität bzw. die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von schwerwiegenden Komplikationen relativ niedrig ist, ist das Screening auf renale Anomalien unerlässlich, da diese häufiger mit rezidivierenden Harnwegsinfekten, der Entstehung von Nierensteinen und sekundärer Nierenfunktionseinschränkung aufgrund einer sogenannten stillen Hydronephrose vergesellschaftet sind [5,37] und unter Umständen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Hypertonie verbunden ist [57].

2.4.3 Weitere assoziierte Erkrankungen

Das UTS ist mit einer Reihe von Begleit- und Folgeerkrankungen assoziiert, die Morbidität ist im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich höher [12]. In einer britischen Kohortenstudie war das relative Risiko für einen vorzeitigen Tod um 4,2% erhöht, vor allem aufgrund von neurologischer, kardiovaskulärer, gastrointestinaler, respiratorischer oder urogenitaler Ereignisse [58].

Während die oben erwähnten kongenitalen Erkrankungen am häufigsten beim Karyotyp 45,X auftreten, sind gerade endokrine Erkrankungen, ischämische Herzerkrankungen, Arteriosklerose sowie Hypertonie eher auch mit anderen Karyotypen vergesellschaftet [12].

2.4.3.1 Autoimmunerkrankungen

Bei Patientinnen mit einer chromosomalen Aberration treten häufiger autoimmunologische Begleiterkrankungen auf, dies wurde auch bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom oder Trisomie 21 beobachtet [37,59]. Beim UTS sind vor allem die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto und die Zöliakie, seltener Diabetes Mellitus Typ 1, beschrieben. Im folgenden Abschnitt soll näher auf die ersten zwei Erkrankungen eingegangen werden.

Die Autoimmunthyreoiditis Hashimoto beruht auf einer chronischen Entzündung, die durch die Bildung von Autoantikörper gegen schilddrüsenspezifische Antigene und T-Lymphozyten getriggert wird, die genaue Ursache dafür ist allerdings unklar. Nach häufig beschriebener initialer Hyperthyreose geht sie in der Regel im weiteren Verlauf mit einer Hypothyreose einher. Die Prävalenz von erhöhten Antikörper-Titern (TPO-AK und/oder TG-AK) bei UTS-Patientinnen liegt bei bis zu 50% [60], wobei diese Patientinnen in der Regel klinisch unauffällig sind [20]. Etwa 15-30% der Patientinnen sind von einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto betroffen, die Inzidenz steigt mit zunehmendem Alter, die Erkrankung kann allerdings selten auch schon im Kleinkindalter bestehen [12,22,61]. Insgesamt scheint die klinische Ausprägung bei betroffenen Patientinnen geringer als in der Normalbevölkerung. Es wurde schon von Fällen berichtet, bei denen eine laborchemisch manifeste Hashimoto-Thyreoiditis diagnostiziert wurde, die Patientinnen jedoch klinisch völlig symptomlos waren [62]. Aus diesem Grund und wegen der äußerst häufigen Assoziation mit UTS

sollte regelmäßig eine Kontrolle der Schilddrüsenparameter inklusive einer AK-Bestimmung durchgeführt werden.

Die medikamentöse Therapie gleicht jener der Normalbevölkerung und sollte bei Bedarf mittels Thyroxin-Substitution eingeleitet werden.

Zöliakie

Etwa 5-6% der Patientinnen sind betroffen, damit scheint die Prävalenz der Zöliakie beim UTS im Vergleich zur Normalbevölkerung (1%) deutlich höher zu sein [63–65]. Eine schwedische Studie hat die Prävalenz von IgA-Antiendomysium-Antikörper (EMA) und IgA-Antigliadin-Antikörper (AGA) bei UTS-Patientinnen untersucht, sowie die Sensitivität eines Antikörper-Screenings. Die meisten Patientinnen mit AGA-positivem Befund zeigten keine klinischen Auffälligkeiten. Im Gegensatz dazu zeigten alle EMA-positiven Patientinnen, die biopsiert wurden, einen auffälligen Schleimhautbefund. Zumindest trifft das auf Patientinnen >2 Jahre zu [66]. Mittlerweile wird bei Screening mittels EMA und IgA-Antitransglutaminase-Antikörper (Anti-TG) getestet, welche beide eine ähnlich gute Spezifität und Sensitivität haben [6].

Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom gelten als Risikogruppe für die Entstehung von Zöliakie. Gerade um eine sog. silente Zöliakie frühzeitig zu detektieren, sollte ein Antikörper-Screening auf EMA und Anti-TG durchgeführt werden.

2.4.3.2 Andere Erkrankungen

Hepatopathie unklarer Genese ist ein weiteres Problem bei Patientinnen mit UTS. Bei einer schwedischen Studie wurden bei 80% der Patientinnen erhöhte Leberenzyme festgestellt [67]. Vor allem betroffen sind γ -GT, ALT, AST, AP. Ein klinisch manifestes Korrelat zu einer tatsächlichen Lebererkrankung ist selten zu finden, UTS-Patientinnen scheinen jedoch häufiger an Leberzirrhose zu leiden [67,68]. Eine neuere Studie untersuchte 27 Patientinnen aufgrund von dauerhaft erhöhten Leberwerten. Die Ergebnisse zeigten mehrere histologische Auffälligkeiten, wie nodulär regenerative Hyperplasie in 6 Fällen, multiple fokale noduläre Hyperplasie und Zirrhose in je zwei Fällen, sowie diskretere Befunde wie

portale Fibrose oder entzündliche Infiltrate. Die Autoren schlossen daraus, dass die Ursache kongenitaler vaskulärer Herkunft ist [69].

Otitis Media und Hörverlust:

UTS-Mädchen neigen zu rezidivierenden Otitiden, was in weiterer Folge zu einer Schallleitungsschwerhörigkeit führen kann, von der bis zu 40% der Mädchen betroffen sind [70]. Es wird angenommen, dass abnormales Wachstum des Gesichtsschädels und der Schädelbasis dazu führen, dass einerseits die Ohrmuscheln tiefer angelegt sind, andererseits das Verhältnis von Mittelohr und Eustachischer Röhre disproportional ist, was die Ansammlung von Flüssigkeit und somit sekundäre Infektion begünstigt. Die Otitiden sollten sehr konsequent therapiert werden, um das Entstehen von Schallleitungsstörungen zu verhindern. Die Häufigkeit der Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter und Wachstum ab. Es wird auch eine höhere Frequenz an zentralem Hörverlust beschrieben, jedoch scheint dieser unabhängig vom Auftreten und Häufigkeit von Ohrinfektionen zu sein, und betrifft vorwiegend ältere Patientinnen [5,20,70].

Insulinresistenz und Diabetes Mellitus Typ 2

Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom neigen im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einer verminderten Glukosetoleranz und damit einhergehender erhöhten Insulinresistenz, was vor allem die „First Phase“-Insulinantwort betrifft [71–73]. Die Stoffwechsellage kann sich im Rahmen der Wachstumshormontherapie verschlechtern; nach Beendigung der Therapie normalisieren sich die Werte allerdings wieder [71].

Das Risiko für die Entstehung eines Diabetes Mellitus Typ 2 ist um ein 4-Faches erhöht [17]. In einer Studie von Sybert entwickelten 7% der 257 Patientinnen einen therapiepflichtigen Diabetes Mellitus (vorwiegend Typ 2); der Großteil der Patientinnen war adipös [22].

Osteopenie und Osteoporose

Schon im Kindes- und Jugendalter zeigen Mädchen mit UTS eine verminderte Knochendichte. Diese Veränderungen in der Knochenstruktur sind vorwiegend nur radiologisch als „fish-net“-Struktur nachweisbar [74]. Es gibt jedoch auch Studien, die über ein erhöhtes Frakturrisiko berichten [75]; dies scheint vor allem auch bei

Frauen aufzutreten, die nicht mit Östrogenen behandelt werden und schwerwiegende osteoporotische Veränderungen entwickeln [17]

Es gibt keine Langzeitstudien zur Ursachenklärung, daher bleibt es unklar, ob die osteopenischen Veränderungen Folgen der mit dem Ullrich-Turner-Syndrom einhergehenden Skelett-Dysplasien sind oder aufgrund des chronischen Östrogenmangels entstehen. Die Behandlung mit Östrogenen scheint auf jeden Fall einen positiven Einfluss auf die Knochendichte und das Frakturrisiko zu haben [75].

2.5 Wachstum

Kleinwuchs wird bei über 95% der Patientinnen in verschiedensten Studien beschrieben. Unzureichendes Größenwachstum ist das am häufigsten beobachtete Symptom beim UTS und somit auch der häufigste Zuweisungsgrund an spezialisierte Kliniken [76]. Dieses beginnt meist schon pränatal [77,78]. UTS-Patientinnen sind zur Geburt durchschnittlich -0,7 Standardabweichungen (Standard Deviation = SD), im ersten Lebensjahr -1,6 SD und im zweiten Lebensjahr -2 SD kleiner als gesunde Mädchen im gleichen Alter [79,80]. Über 95% der Patientinnen fallen früher oder später mit dem Größenwachstum unter -2 SD ab [76]. Die Wachstumsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmendem Alter immer weiter ab, der typische Pubertäts-Wachstumsschub fehlt bei UTS-Patientinnen völlig [5,79]. Die durchschnittlich zu erwartende Größe ohne Therapie liegt etwa 20cm oder -2,6 SD unter der zu erwartenden familiären Zielgröße [12].

Lyon et.al. erstellten anhand der Daten mehrerer europäischer Zentren im Jahre 1985 Wachstumskurven für Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom, die dabei durchschnittlich erreichte Endgröße beträgt 143,1 cm [79]. In vielen Ländern wurden in der Folge angepasste Perzentilen mit entsprechendem Mittelwert und Standardabweichungen erstellt, so auch in Österreich [81] (Abbildung 4).

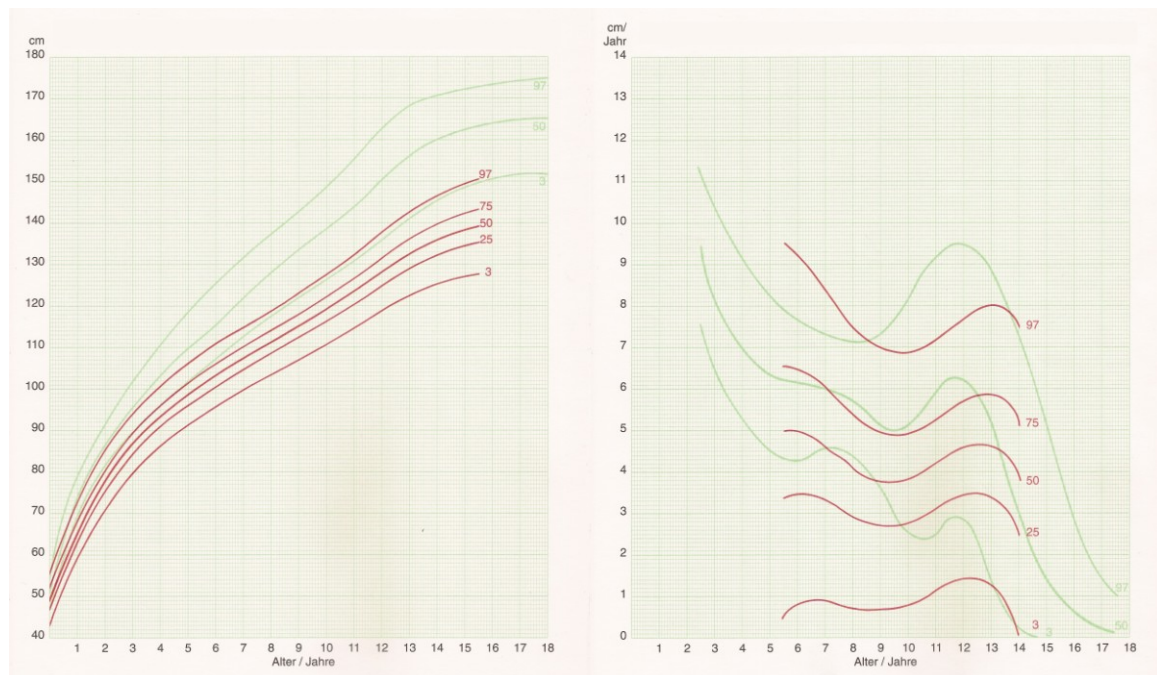


Abbildung 4: Perzentile und Wachstumsgeschwindigkeitskurve, adaptiert für Ullrich-Turner-Patientinnen [81]

2.5.1 Ursachen

Die Wachstumshormon (= human Growth Hormone (hGH)) -sekretion der Ullrich-Turner-Patientinnen ist in der Regel normal, es besteht laut Fachkonsens kein (h)GH-Mangel. Es liegen allerdings auch widersprüchliche Daten vor, die sehr wohl Veränderungen im GH-Sekretionsprofil und in der GH/IGF-1-Achse festgestellt haben, wie z.B. verringerte Bioaktivität des zirkulierenden GHs [4]. Mädchen mit UTS haben weniger nächtliche GH-Pulsationen [82]. Frauen mit UTS haben eine um 50% verringerte spontane GH-Sekretion über 24 Stunden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, was sich aber auch durch Unterschiede in der Body Composition erklären lässt [4]. Die teilweise beobachteten Veränderungen in der GH-Sekretion können sekundär durch den Mangel an Östrogen-induziertem Anstieg der Plasmaspiegel von GH und IGF-1 bedingt sein, der normalerweise während der Pubertät eintritt [17]. Aus diesem Grund ist der Serumspiegel des Gesamt-IGF-1 im Kleinkindalter noch normal, im Alter von 11-16 Jahren allerdings verringert; eine niedrigdosierte Östrogentherapie konnte die Serumspiegel von IGF-1 anheben [83].

Unter Umständen entwickelt sich aber auch über Jahre eine Form von GH-IGF-1 Resistenz, was erklären würde, warum Patientinnen mit UTS höhere GH-Dosen brauchen, als andere Patientengruppen, die eine GH-Therapie aufgrund von Wachstumshormonmangel benötigen [4]. Auch ein frühzeitiger Schluss der

Epiphysenfugen kommt bei UTS-Patientinnen nicht als Ursache in Frage, da das Knochenalter in der Regel im Vergleich zum chronologischen Alter retardiert ist [4]. Sicher ist in jedem Fall, dass der richtige Einsatz einer GH-Therapie zu einer signifikanten Wachstumsverbesserung führen kann [2]. Ein frühzeitig begonnenes und in regelmäßigen Abständen sowie ausreichend aufdosiertes Therapieschema kann einen erheblichen Endlängengewinn herbeiführen.

Als genetische Ursache für vermindertes Wachstum konnte bisher nur das sogenannte SHOX-Gen identifiziert werden, das sich an der Pseudoautosomalen Region 1 (PAR 1) des X- oder Y-Chromosoms befindet und der X-Inaktivierung entkommt [84].

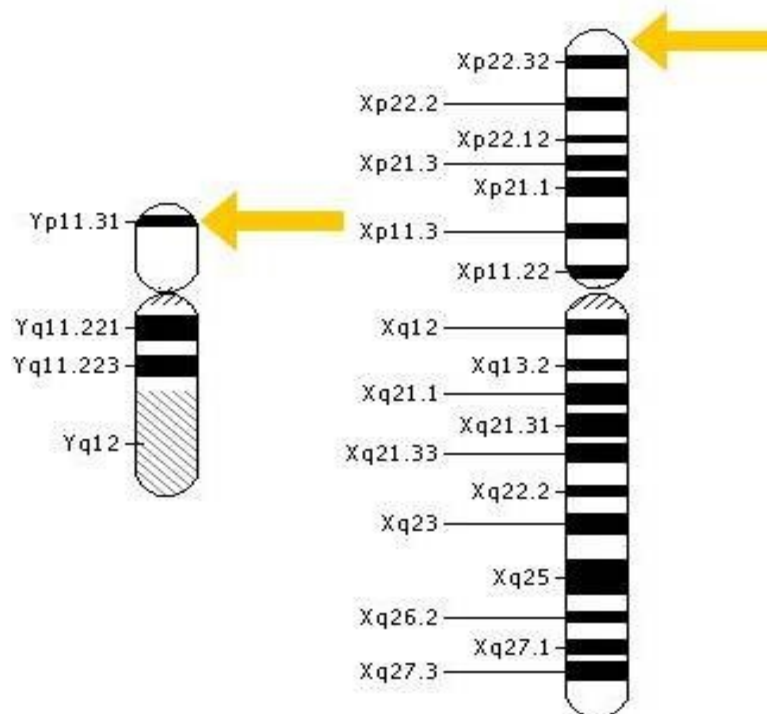


Abbildung 5: Lokalisation des SHOX-Gens am X/Y-Chromosom [85]

Eine Mutation am SHOX-Gen konnte auch beim Léri-Weill-Syndrom (= Dyschondrosteosis) als genetische Ursache identifiziert werden, das mit mehreren, auch beim UTS auftretenden Veränderungen, wie mesomel disproportioniertem Kleinwuchs und Madelung'scher Deformität einhergeht [6]. Haploinsuffizienz dieses Gens führt zu einer eingeschränkten skelettalen Entwicklung sowie einem gestörtem Längenwachstum der Röhrenknochen [2], kann jedoch nicht alle Veränderungen beim UTS erklären und kommt daher nicht als alleinige Ursache für gestörtes Wachstum in Frage [86]. Es muss weitere Gründe geben, die es noch zu erforschen gilt.

2.5.2 Therapie

In verschiedenen Studien zum Einfluss von Wachstumshormon auf das Wachstum bei UTS-Patientinnen gibt es in der Regel die Conclusio, dass man den Endgrößengewinn positiv beeinflussen kann. Die einzelnen Outcomes variieren dennoch. In folgender Tabelle ein Vergleich von drei Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns (Tabelle 5). Aus Kanada kam die erste randomisierte Studie mit einer untherapierten Kontrollgruppe. Die mit GH-therapierte Gruppe erreichte eine Endgröße von 149cm, die Kontrollgruppe 142cm [87]. Die US-amerikanische Studie führte ein Follow-Up ihrer Patientinnen durch, im Durchschnitt erreichten die Patientinnen eine Endlänge von 148,3cm [88]. Die holländische Studie arbeitete mit 3 verschiedenen Dosierungsschemata. Alle drei Gruppen erhielten im ersten Jahr 0,045mg/kgKG/d, ab dem zweiten Jahr erhielt Gruppe A weiterhin dieselbe Dosis, Gruppen B und C wurden auf 0,0675mg/kgKG/d gesteigert. Im dritten Jahr wurde die Dosierung in Gruppe C weiter auf 0,09mg/kgKG/d gesteigert [89].

Tabelle 5: Vergleich mehrerer Studien mit Wachstumshormon bei Turner-Patientinnen [87–89]

	Anzahl der Patientinnen	Dosierung mg/kgKG/W.	Endgröße (cm)	Größengewinn (cm)	Therapiedauer (Jahre)
Kanada*	154	0,3	149	7,2	5
USA (NCGS)⁺	622	0,33	148,3	6,4	3,7
Holland[#]	68	0,3-0,63	A: 158,8 B: 161 C: 162,3	A: 12,5 B: 14,5 C: 16	7

* The Canadian Growth Hormone Advisory Committee : Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner Syndrome : results of the Canadian Randomized Controlled Trial. J. Clin. Endo.Metab. 2005 ; 90

+ Plotnick L et al : Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. Pediatrics 1998 ; 102

Sas TC et al: Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. J.Clin Endo.Metab. 1999 ;84

Wachstumshormon ist seit mehr als 20 Jahren für die Therapie beim UTS zugelassen. Die empfohlene Dosis beträgt 0,375mg/kgKG/Woche bzw. 4-5µg/kgKG/Tag. Es ist am effizientesten, wenn es täglich abends subkutan

verabreicht wird [90]. Der IGF-1-Plasmaspiegel der Patientin steigt durch die GH-Therapie. Er sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden und kann zur Dosiskontrolle herangezogen werden [90]. Individuelle Größenprädiktionsmodelle können hilfreich sein [91]. Es wurde bisher kein „perfektes“ Alter gefunden, um mit der Therapie zu beginnen. Davenport konnte allerdings zeigen, dass schon ab einem Alter von neun Monaten ein eindeutiger Benefit durch die Therapie erlangt wird [92]. Es wird empfohlen, die GH-Therapie spätestens dann einzuleiten, wenn die Patientin mit der Körpergröße unter -2 SD abfällt [17].

Bei Patientinnen mit ausgeprägtem Kleinwuchs bzw. sehr spätem Diagnosezeitpunkt kann eine Kombination mit anabolischen Steroiden wie Oxandrolon in Erwägung gezogen werden [93]. Die Dosierung von 0,05 mg/kgKG/d sollte allerdings nicht überschritten werden, da dies zu einer Virilisierung und Leberenzymerrhöhung führen kann. [20])

Die Beendigung der GH-Therapie sollte dann stattfinden, wenn das Knochenalter >14 Jahre bzw. die Wachstumsgeschwindigkeit <2cm/Jahr beträgt, da dann kein weiteres signifikantes Längenwachstums mehr zu erwarten ist [90].

2.5.3 Nebenwirkungen

Die Therapie mit GH ist an sich als sehr sicher einzustufen, bekannte Nebenwirkungen wie intrakranielle Hypertension (= Pseudotumor Cerebri), Epiphysiolysis Capitis Femoris oder Skoliose treten bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom jedoch vergleichsweise häufiger auf als bei anderen mit Wachstumshormon behandelten Patientengruppen [94]. Beobachtete Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel, wie höhere Nüchtern-Blutzuckerwerte und erhöhte Insulinresistenz infolge erhöhter Insulinsekretion, sinken nach Beendigung der Therapie wieder, bleiben jedoch häufig über den Ausgangswerten vor der Therapie [95].

Bedenken bezüglich einer linksventrikulären Hypertrophie, wie sie bei Patienten mit Akromegalie beobachtet wird, die eine pathologische GH-Überproduktion aufgrund eines Hypophysenadenoms aufweisen [96], haben sich nicht bestätigt. Es wurde weder eine Größenveränderung des linken Ventrikels noch des Blutdrucks der Patientinnen beobachtet [89].

2.5.4 Outcome

Der Größengewinn durch adäquate Wachstumshormontherapie ist erheblich. Jedoch spielen eine Vielzahl an Faktoren, wie die Größe der Eltern, die Körpergröße bei Therapiebeginn, der Zeitpunkt und die Dauer der Therapie sowie die Dosierung des Wachstumshormons mit. Der Therapieerfolg korreliert positiv mit der familiären Zielgröße und der Größe bei Diagnose sowie der Wachstumshormondosis [20].

Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Patientinnen, die über 18 Monaten eine GH-Therapie erhalten hatten, bei ihrer allgemeinen Selbsteinschätzung, ihrem Auftreten und im Umgang mit Gleichaltrigen (Peer-Relationships) besser abschnitten als Mädchen aus der unbehandelten Kontrollgruppe [97].

2.6 Pubertätsentwicklung

Nachdem das SRY-Gen nicht vorhanden ist, entwickeln sich normale Ovarien, durch die Abwesenheit eines zweiten funktionstüchtigen X-Chromosoms durchleben diese jedoch eine frühzeitige Follikelatresie sowie Apoptose und verlieren somit ihre Funktionstüchtigkeit [2,5]. Eine Abnahme der Keimzellanzahl beginnt häufig schon ab dem 2. Trimenon in utero [12]. Die Funktionsfähigkeit der Ovarien nimmt allerdings nicht wie bei gesunden Frauen über einen Zeitraum von 30 bis 50 Lebensjahren ab, sondern geht schon innerhalb weniger Lebensmonate oder -jahre verloren [37]. Die beschleunigte Degeneration der Eierstöcke führt zu frühzeitiger ovarieller Insuffizienz, es entstehen funktionsuntüchtige sogenannte Streak-Gonaden, die in spindelförmig angeordnetes Bindegewebe umgebaut werden [17]. Daraus resultiert ein hypergonadotroper Hypogonadismus mit Östrogeninsuffizienz und konsekutiver Infertilität in über 95% der Fälle [4,12].

30% der Patientinnen machen zwar eine in irgendeiner Form pubertätsverbundene Veränderung durch, wie eine teilweise Entwicklung sekundärer Geschlechtsorgane; 2-5 % treten sogar spontan in die Menarche ein [98]. Für Mädchen mit 45,X/46,XX oder 45,X/47,XXX ist die Wahrscheinlichkeit für einen Eintritt in die Menarche am höchsten. In den meisten Fällen schreitet die ovarielle Fehlfunktion dennoch weiter fort und führt zu Infertilität [5,22]. Sehr distale Xp-Deletionen sind theoretisch auch mit einer normalen Ovarialfunktion vereinbar - dies ist allerdings keine Garantie für das Ausbleiben von Fehlfunktionen [99,100].

Nichtsdestotrotz benötigen 90% der Patientinnen eine Hormonersatztherapie, um in die Pubertät einzutreten und eine Entwicklung sekundärer Geschlechtsorgane durchzumachen [5].

Klinisch zeigt sich im entsprechenden Alter eine fehlende Entwicklung der sekundären Geschlechtsorgane. Im Ultraschall fallen ein kleiner, unreifer Uterus sowie Streak-Gonaden auf. Der Hormonstatus eines Mädchens mit UTS entspricht dem einer postmenopausalen Frau: erhöhte FSH- und LH-Werte sowie verminderte Östrogenwerte [17].

Folgende Abbildung soll den mannigfaltigen Einfluss von Hypogonadismus auf den Gesamtorganismus darstellen:

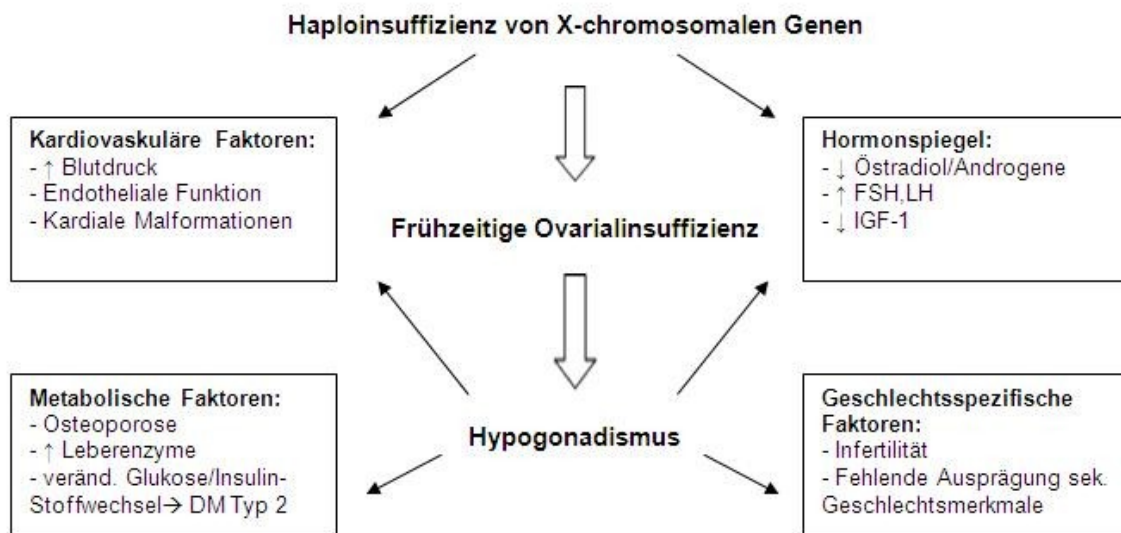


Abbildung 6: Entstehung von Hypogonadismus und damit verbundene Risikofaktoren (modifiziert nach [12])

2.6.1 Ursachen

p- und q-Arm des X-Chromosoms enthalten wichtige Gene für die Ovarialfunktion. Aneuploidie führt unter Umständen nur zu einer verminderten Anzahl und Funktionsuntüchtigkeit sowie verringerten Überlebenschance von Eizellen [5]. Eine gesicherte Ursache für den frühzeitigen Untergang funktionstüchtiger Follikel und damit einhergehender Infertilität gibt es nicht, unter Umständen ist die Meiose der aneuploiden Oozyten durch die Haploinsuffizienz gewisser X-abhängiger Gene gestört [2]. Die genauen Genregionen müssen erst identifiziert werden.

Erhöhte Spiegel von Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierendem Hormon (LH) sind bei Kleinkindern (2-5 Jahre) und ab dem Zeitpunkt des Pubertätsbeginns (etwa ab dem 11. Lebensjahr) vorhanden. Dazwischen normalisieren sich die Gonadotropinwerte kurzzeitig. Ab dem Jugendalter haben unbehandelte Patientinnen den Hormonspiegel einer gesunden postmenopausalen Frau [12,101]. Conte hat die FSH-Spiegel von 58 UTS-Patientinnen beurteilt und diesen biphasischen Verlauf der Plasmaspiegel entdeckt (Abbildung 7) [101].

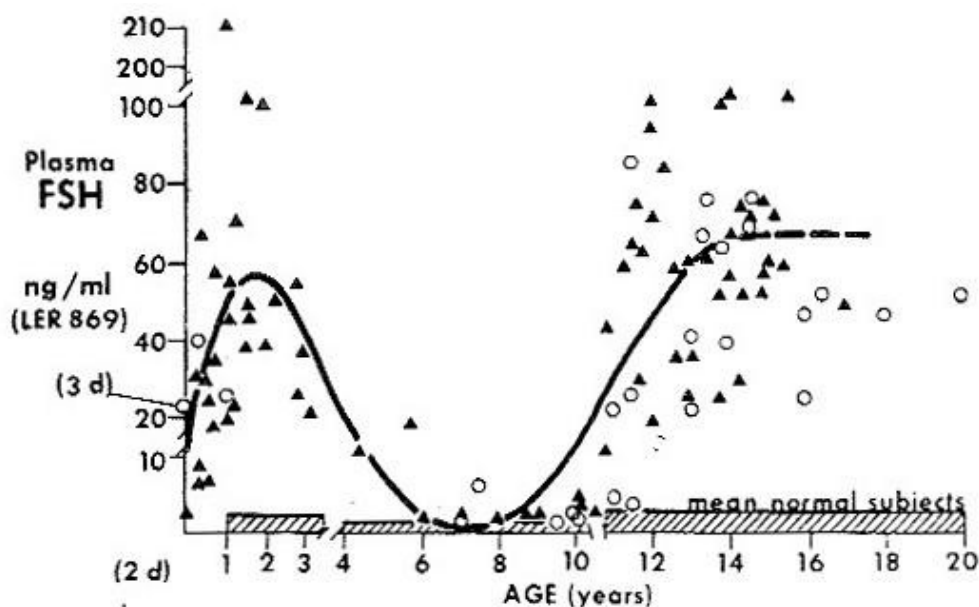


Abbildung 7: Konzentration von Plasma-FSH bei Turner-Patientinnen [101]

▲ FSH-Werte von Turner-Patientinnen mit dem Karyotyp 45,X; ○ FSH-Werte von Mosaik-Patientinnen oder Mädchen mit strukturellen X-Veränderungen. Die schraffierten Bereiche sind Normalwerte.

Ein möglicher Androgenmangel ist am Ende der Pubertät oder im Erwachsenenalter vorhanden bzw. laborchemisch nachweisbar. Gravholt konnte bei erwachsenen UTS-Patientinnen eine Verminderung des Androgenspiegels um 25-40% im Vergleich zu gesunden Frauen desselben Alters nachweisen [102]. Aufgrund der (noch) ausreichenden Androgenproduktion über die Nebenniere kommt es in der Regel zur Entstehung von axillärer und pubischer Schambehaarung, allerdings kann die fehlende Androgenproduktion der Ovarien auf lange Sicht zu einem Mangel führen. Dieser hat einen negativen Einfluss auf Knochendichte, metabolische Faktoren und Libido. Eine Ersatztherapie mit niedrig dosiertem Testosteron wurde in einer doppelblinden, randomisierten Pilotstudie durchgeführt, jede Gruppe erhielt je ein Jahr Testosteron und ein Jahr Placebo. Es

zeigten sich positive Ergebnisse auf Fettstoffwechsel und Knochendichte ohne relevante Nebenwirkungen [103].

2.6.2 Therapie

Früher wurde eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen weitest möglich hinausgezögert, um ein maximales Outcome bei der Wachstumshormontherapie und dem Größengewinn zu erreichen [4]. Das führte allerdings dazu, dass bei den Patientinnen häufig erst im sehr späten Jugendalter mit der Pubertätsinduktion begonnen wurde. Mittlerweile weiß man, dass ein früherer Beginn mit Östrogensatz ab dem etwa 12. Lebensjahr - in physiologischen Niedrigdosierungen - keinen negativen Einfluss auf die Endgröße hat, wenn die GH-Therapie frühzeitig und in ausreichender Dosierung begonnen wurde [104]. Das Knochenalter sollte jedoch älter als 11 Jahre sein, damit man keine Beeinträchtigung im Größenwachstum verursacht [17]. Somit kann die Pubertätsinduktion mittels Hormonersatz zu einem physiologischen Zeitpunkt begonnen werden, was gerade aus psychologischer Sicht vorteilhaft für die Patientinnen ist [105].

Bei fehlender Pubertätsentwicklung und entsprechendem Hormonprofil (erhöhte Plasma-FSH und -LH-Spiegel) sollte eine Therapie etwa ab dem 12. Lebensjahr eingeleitet werden, je nach individueller Situation des Mädchens [2,4,12]. Man verabreicht konjugiertes β -Östradiol niedrigdosiert (0,2-0,3mg/d) mit langsamer Dosissteigerung bis zum Eintritt in die Menarche. Nach Eintritt der Durchbruchblutung oder nach 2-3 Jahren Monotherapie muss ein Gestagen dazu verabreicht werden [4,12,20,37]. Diese Kombinationstherapie ermöglicht einerseits einen physiologischeren Zyklusablauf und senkt andererseits das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms [5,17]. Der Therapieerfolg sollte regelmäßig mittels klinischer Beurteilung der Pubertätsstadien nach Tanner [106,107], sonographischer Beurteilung der Uterusgröße und Bestimmung von Knochenalter und Plasma-Hormonspiegel kontrolliert werden [12].

Die Hormonersatztherapie soll dauerhaft bis zum Alter der natürlichen Menopause durchgeführt werden, um sekundäre Geschlechtsmerkmale und Feminisierung zu erhalten, einen Zyklus aufrechtzuerhalten und um osteoporotische Veränderungen zu verhindern [108]. Die benötigten Dosisäquivalente, um den physiologischen

Östrogenspiegel einer jungen, gesunden Frau zu erreichen, sind: 2mg/d oral verabreicht; 0,1mg/d transdermal appliziert oder 2,5mg/Monat per Injektion [20].

2.6.3 Nebenwirkungen

Eine langfristige Östrogentherapie kann das Risiko für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Rosenwaks hat bei 46 Patientinnen mit Langzeit-Hormonersatztherapie Endometriumbiopsien durchgeführt. Histologische Veränderungen wurden nur bei Patientinnen festgestellt, deren Gesamtöstrogendosis >2500mg betrug; deren Therapiedauer >7Jahre war, und die >1,25mg/d Östrogen verabreicht bekamen. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen histologischen Auffälligkeiten und der erhaltenen Gesamtdosis sowie der Gesamtdauer der Therapie mit Östrogenen [109]. Es wurde auch eine Erhöhung von Leberenzymen unter Hormonersatztherapie beobachtet [110].

2.6.4 Outcome

Bei Einleitung einer Hormonersatztherapie zum richtigen Zeitpunkt im Leben der Patientin kann ein nahezu physiologischer Ablauf der Pubertät und der Entwicklung sekundärer Geschlechtsorgane erreicht werden. Durch den Ausgleich des Östrogenmangels kann eine Reihe von Risikofaktoren, die durch den Hypogonadismus entstehen, minimiert werden [12]. Wenn die Therapie rechtzeitig und konsequent langfristig durchgeführt wird, kann sowohl der Blutdruck als auch das Osteoporoserisiko gesenkt und eine Verbesserung der Kohlenhydratstoffwechsellage herbeigeführt werden [37,111].

Im Zusammenhang mit sexueller Entwicklung und in Bezug auf die häufig zu erwartende Infertilität ist eine gute und rechtzeitige Aufklärung und dahingehende Betreuung der Patientinnen essentiell [2].

Spontane Fruchtbarkeit ist äußerst selten bei Frauen mit UTS, es gibt allerdings einige wenige beschriebene Schwangerschaften, die vor allem bei Frauen mit Mosaikformen mit einer 46,XX-, 47,XXX-Zellreihe oder sehr distalen Xp-Deletionen auftreten [21]. Die Annahme, dass Patientinnen mit Y-Anteil in ihrem Chromosomensatz unfruchtbar seien, liegt nahe, allerdings gibt es auch bei

Frauen mit dieser genetischen Konstellation einzelne berichtete Schwangerschaften [20].

In manchen Ländern ist eine Eizellenspende erlaubt, es wurden schon mehrere erfolgreiche Schwangerschaften ausgetragen. Allerdings ist eine Schwangerschaft bei UTS-Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen verbunden. Bei künstlichen Befruchtungen sollte daher immer eine vorherige Risikoevaluierung stattfinden sowie engmaschige gynäkologische und kardiologische Kontrollen während der Schwangerschaft durchgeführt werden [37,51]. Eine Zukunftsvision scheint die Kryopräservierung eigener Eizellen bei noch funktionstüchtigen Ovarien zu sein. Hreinsson führte in einer Studie laparoskopische Entnahmen von Ovarialgewebe bei adoleszenten UTS-Patientinnen durch, um dieses anschließend mittels Kryopräservierung zu konservieren. Er konnte zeigen, dass 8 von 10 Mädchen Follikel in ihrem Ovarialgewebe aufwiesen [112]. Seither wurden nur vereinzelte weitere Versuche in diese Richtung unternommen [113].

2.7 Psychosoziale Aspekte

In der Vergangenheit wurde angenommen, dass Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom, ähnlich wie bei anderen chromosomalen Defekten wie der Trisomie 21, eine geistige Retardierung aufweisen. Das Risiko dafür ist zwar für Patientinnen mit Ring-Chromosom oder Marker-Chromosom am größten, dennoch ist der Großteil der UTS-Patientinnen vollkommen normal entwickelt [22]. Sie weisen lediglich häufiger Defizite in gewissen kognitiven Teilbereichen auf (siehe Kapitel 2.7.1).

Koexistente psychiatrische Erkrankungen treten mit einer Häufigkeit von bis zu 10% auf, am häufigsten leiden UTS-Patientinnen unter Depressionen und Angststörungen betroffen. Andere ernsthafte psychiatrische Erkrankungen treten nicht häufiger auf als in der Normalbevölkerung [5,114].

2.7.1 Kognitive Defizite

Der neurokognitive Phänotyp von UTS-Patientinnen weist Defizite in diversen Teilbereichen auf. Allgemein gesprochen weisen Mädchen und Frauen mit UTS verringerte visuell-räumliche und visuell-perzeptuelle Fähigkeiten sowie eine

Beeinträchtigung in motorischen und exekutiven Fähigkeiten, im nonverbalen Gedächtnis und in ihrer Aufmerksamkeitsfähigkeit auf [115-117]. Es lassen sich vier interaktive Funktionsbereiche einteilen, in denen Defizite bestehen: visuell-räumliche Organisation, Probleme in der sozialen Wahrnehmung, Schwierigkeiten bei Problemlösung, zB. im mathematischen Bereich, sowie motorische Defizite [20,118]. Der Phänotyp ähnelt einem von Harnadek und Rourke beschriebenen neurokognitivem Zustandsbild, der Nonverbal Learning Disability (NLD) [119]. Menschen mit NLD haben zusätzlich ein höheres Risiko für beeinträchtigte Anpassungsfähigkeit an neue Umgebungssituationen und verringerte soziale Kompetenz sowie für das Entstehen von Angst und Depression, was auch für UTS-Patientinnen beschrieben ist.

Erwachsene UTS-Patientinnen sind häufig unter ihrem Bildungsniveau angestellt, nichtsdestotrotz haben viele Frauen eine erfolgreiche berufliche Karriere [5].

2.7.2 Sozialstatus und Selbstwert

Mädchen mit UTS haben allgemein ein niedrigeres Selbstwertgefühl als vergleichbare Gleichaltrige und sind weniger sozial integriert. Ängstlichkeit und Unreife im Vergleich zu anderen Jugendlichen ist häufig. Kleinwuchs und äußere klinische Merkmale scheinen dabei das Selbstwertgefühl, die soziale Anpassung bzw. die Lebensqualität allerdings nicht negativ zu beeinflussen [120].

Frauen mit UTS zeigen einen signifikant höheren Level an Schüchternheit und Ängstlichkeit in Bezug auf Sozialkontakte sowie ein reduziertes Selbstwertgefühl im Vergleich zu gesunden Frauen mit physiologischer Menstruation, aber ähnlich wie andere Frauen mit frühzeitiger Ovarialinsuffizienz. Dies lässt folgern, dass Unfruchtbarkeit und die Erfahrung der Ovarialinsuffizienz einen negativen Einfluss auf soziale Fähigkeiten haben [121].

Erwachsene UTS-Patientinnen haben in der Regel weniger Sozialkontakte als andere Frauen, sind aber in der Regel mit ihrem Lebensstil zufrieden und fühlen sich nicht sozial isoliert [122].

2.7.3 Sexualentwicklung

Adoleszente UTS-Patientinnen haben eine typisch weibliche sexuelle Selbstwahrnehmung. Sie erleben später als Gleichaltrige die großen Eckpunkte in

der Sexualentwicklung, machen später und seltener sexuelle Erfahrungen [122]. UTS-Patientinnen sind in der Regel weniger sexuell aktiv – unter Umständen hat der relative Androgenmangel im Erwachsenenalter einen negativen Einfluss auf die Libido [120].

2.7.4 Weiterbetreuung erwachsener Patientinnen

Die regelmäßige und fachgerechte Weiterbetreuung der Patientinnen im Erwachsenenalter ist ein wichtiges Anliegen. Gerade in Bezug auf die Hormonersatztherapie sowie bei Patientinnen, die von angeborenen Malformationen oder assoziierten Erkrankungen betroffen sind, sollte eine ausreichende Betreuung gewährleistet sein. Dies ist allerdings häufig nicht der Fall.

3 Material und Methoden

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse aus bereits erhobenen Daten aller Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom durchgeführt, dazu wurden Daten aus den Ambulanzkarten und elektronischen Krankenakten herangezogen.

Im zweiten Teil wurde eine Fragebogenerhebung mit betroffenen Patientinnen ab dem 14. Lebensjahr durchgeführt, bei der sie über ihren Umgang mit der Erkrankung, ihre Selbstwahrnehmung sowie ihre psychosoziale Entwicklung und Weiterbetreuung befragt wurden (siehe Fragebogen im Anhang).

Für die Durchführung dieser Arbeit wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt, welcher ein positives Votum erhielt.

3.1 Patientinnen

Erhoben wurden Daten von 34 Patientinnen, die unter regelmäßigen Kontrollen an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung sind/waren. Die älteste Patientin ist heute 26 Jahre alt, die jüngste 8 Jahre alt.

Es wurden alle Patientinnen eingeschlossen, die seit 1995 in regelmäßiger Behandlung an der Kinderklinik sind bzw. waren. Bei den älteren Patientinnen, die schon länger in Betreuung waren, wurde die Erhebung weiter in die Vergangenheit ausgedehnt, um wichtige Eckdaten zu erhalten.

3.2 Erhobene Parameter

Die Informationen wurden aus den einzelnen Ambulanzkarten sowie aktuellere Daten ab dem Jahr 2004 auch aus den elektronischen Krankenakten entnommen.

Es wurden folgende Parameter erhoben:

Genetik: Unterteilung zwischen Mosaik oder Monosomie X, Vorhandensein eines Y-chromosomalen Anteils.

Diagnose: Zeitpunkt, Alter bei Diagnose, Grund für die Zuweisung.

Auxiologie: Gestationsalter, Geburtsgewicht(in kg) und Geburtsgröße (in cm), Größe (in kg bzw. SDS) sowie Gewicht (in cm bzw. SDS) bei Erstvorstellung, Knochenalter (in Monaten/Jahren).

Die Körpergröße wurde mittels digitalem Ulmer-Stadiometer in Zentimetern gemessen; bei Kindern <2 Jahren in liegender, bei Kindern >2 Jahren in aufrecht stehender Position.

Das Gewicht wurde mittels jährlich kalibrierten Waagen in Kilogramm gemessen. Als Normalwertreferenz wurden Perzentilen nach Prader [123], als Turnerperzentilen Referenzperzentilen nach Häusler [81] verwendet.

Der BMI wird folgendermaßen berechnet: kg / m^2 .

Für den BMI wurden Kromeyer-Hauschild-Perzentilen als Referenz herangezogen [124].

Übergewicht wurde definiert als Gewicht zwischen der 90.-97.Perzentile nach Prader; Adipositas als Gewicht > 97.Perzentile nach Prader [123].

Klinische Auffälligkeiten: Häufigkeit der einzelnen äußeren Merkmalen.

Begleiterkrankungen: Frequenz von kongenitalen Organanomalien von Herz und Nieren; Autoimmunerkrankungen wie Zöliakie, Autoimmunthyreoiditis Hashimoto sowie anderen assoziierten Erkrankungen wie Diabetes Mellitus Typ 2; Lebererkrankungen. Zeitpunkt und Alter bei Diagnose; Therapiemaßnahmen.

Diabetes-Screening: jährliche Kontrollen von Nüchtern-Blutzucker und HbA1c ab dem 10.Lebensjahr. Bei adipösen Patientinnen zusätzlich Durchführung eines oralen Glukose-Toleranztests.

Wachstumshormontherapie: Zeitpunkt des Therapiebeginns und Therapiedauer. Familiäre Zielgröße*; Größe, Gewicht, Knochenalter, Alter und Dosierung von GH bei Therapiebeginn. Verläufe von Größe, Knochenalter und Dosierung der GH-Therapie in 5-Jahresabständen bis zur erreichten Endgröße am Ende der Therapie bzw. derzeit erreichten Größe.

* Die Familiäre Zielgröße errechnet sich aus mütterlicher und väterlicher Körpergröße.

Körpergröße Mutter + Körpergröße Vater

- 6,5 = Familiäre Zielgröße [6]

2

Pubertät: Bei spontaner Pubertätsentwicklung und Menarche Zeitpunkt und Alter beim Eintritt der Menarche. Ansonsten: Zeitpunkt und Alter, Pubertätsstadium nach Tanner [106,107] sowie Dosierung der Östrogensubstitution bei Beginn der Therapie. (Östrogenpräparat Estrofem® = Estradiol Hemihydrat).

Pubertätsstadien und Dosierung von Estrofem® in 6-8 Monatsabständen. Dauer der Therapie, Zeitpunkt der Menarche, Zeitpunkt der Umstellung auf duale Therapie.

Beim Bearbeiten der Daten mussten in folgenden Bereichen Anpassungen gemacht werden. Vor dem Jahre 2004 wurde die Dosierung der GH-Therapie in Internationalen Einheiten (IE) angegeben. Um eine lückenlose Auswertung zu ermöglichen, wurden die IE in Milligramm umgerechnet (1IE=0,33mg); damit konnten mg/kgKG/Woche berechnet werden, die dann zum Vergleich herangezogen wurden.

Da die Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihres Lebens mit der GH-Therapie begonnen haben (je nach Diagnosezeitpunkt bzw. Wachstumsverlauf), erfolgte eine dementsprechende individuelle Evaluierung der Wachstumsparameter. Aus diesem Grund ist eine Messung der durchschnittlichen Körpergröße nicht zielführend; da die Patientinnen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ihres Lebens mit der GH-Therapie begonnen haben. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde der jeweilige Standard Deviation Score (SDS) berechnet. Dieser errechnet sich folgendermaßen:

$$SDS = (Messwert - Mittelwert der Bevölkerung) / Standardabweichung$$

Die Berechnungen wurden unter Zuhilfenahme eines elektronischen Berechnungswerkzeugs (SGA-Kalkulator, vertrieben von Novo Nordisk®) durchgeführt. Dieses Programm berechnet den SDS mit den Referenzwerten der Schweizer Vergleichsstudie von Prader [123].

3.3 Fragebogen

Alle Patientinnen ab dem 14. Lebensjahr wurden in die Fragebogenevaluierung eingeschlossen. Das waren 25 Patientinnen. Sie wurden telefonisch oder im Rahmen einer ambulanten Kontrolle kontaktiert und um ihre freiwillige Teilnahme gebeten. Bei Interesse wurde ihnen ein Fragebogen zugesandt bzw. ausgehändigt, sowie eine Einverständniserklärung, um die Erlaubnis der statistischen Weiterverarbeitung der Daten einzuholen. Bei den minderjährigen Patientinnen wurde eine zweite Einverständniserklärung für den/die Erziehungsberechtigte ausgehändigt.

Der Fragebogen setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Im ersten Teil werden demographische Daten zur Teilnehmerin, ihrer Familie, dem Verlauf ihrer GH-Therapie und der weiterführenden medizinischen Versorgung nach Beendigung der Betreuung durch die Endokrinologische Ambulanz abgefragt.

Der zweite Teil besteht aus 19 Items, die anhand einer 5-stufigen Ratingskala von „Trifft völlig zu“ bis „Trifft überhaupt nicht zu“ zu beantworten sind. Die Items wurden, um eine bessere weitere Analyse durchführen zu können, zu vier Skalen zusammengefasst: „Benachteiligungserleben Familie“, „Benachteiligungserleben Schule“, „Benachteiligungserleben Pubertät“ sowie „Benachteiligungserleben Hormontherapie“.

3.4 Statistische Auswertung

Die Bearbeitung und Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Microsoft Excel 2010® und SPSS PASW 18®. Für die deskriptive Statistik wurden je nach Verteilung Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstände berechnet. Bei der Fragebogenauswertung wurden, nach Überprüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, t-Tests zur Analyse angewandt. Alle Tests wurden mit einer Sicherheit von 95% durchgeführt; p-Werte $<0,05$ werden demnach als signifikant beurteilt.

4 Resultate

4.1 Allgemein Deskriptive Statistische Parameter

Die 34 in die Datenanalyse eingeschlossenen Patientinnen sind heute zwischen 8 und 26 Jahre alt. Die Anzahl der behandelten Patientinnen entspricht in etwa der errechneten **Häufigkeit des UTS** bezogen auf die durchschnittliche Geburtenrate der letzten 15 Jahre (rund 5270 Mädchen-Geburten pro Jahr in der Steiermark). Demnach müssten in der Steiermark jährlich etwa 2,1 Mädchen mit einem Ullrich-Turner-Syndrom geboren werden, innerhalb der letzten 15 Jahre also rund 32 Mädchen.

Bei 6 Patientinnen (18%) wurde die **Diagnose** Ullrich-Turner-Syndrom pränatal gestellt, bei den restlichen 28 (82%) kam es postnatal zur Diagnosestellung. Das durchschnittliche Alter dieser 28 postpartal diagnostizierten Patientinnen war 7,5 Jahre ($\pm 5,2$ Jahre). Die jüngste Patientin war 1 Tag alt, die Älteste war 17 Jahre alt (Tabelle 6).

Bei 19 Patientinnen ist das **Gestationsalter** zur Geburt bekannt, es war im Mittel bei 39.SSW ($\pm 1,64$ SSW.). Die mittlere **Geburtsgröße** lag bei 47,8cm ($\pm 2,47$ cm) und das **Geburtsgewicht** bei 2785g (± 504 g).

Den **genetischen Befund** betreffend wurde bei 8 Patientinnen ein **Karyotyp 45,X** diagnostiziert (23,5%), davon wurde bei 2 Patientinnen pränatal die Diagnose gestellt.

Bei den restlichen 26 Patientinnen wurde eine **Mosaikform** diagnostiziert, bei 4 Patientinnen prä-, bei den restlichen 22 Mädchen postpartal. Davon hatten 30,5% den Karyotyp 45X/46,X,Xq, 23% zeigten den Karyotyp 45X/46,XX, 19% hatten einen Y-Anteil in ihrem Karyogramm; 28% hatten andere Mosaikvarianten.

Bei allen 5 Patientinnen mit **Y-Chromosomenanteil** in ihrem Karyogramm wurde eine laparoskopische Entfernung der Gonaden durchgeführt; bei einer Patientin zeigte sich histologisch ein Gonadoblastoma in situ.

Die durchschnittliche **Körpergröße bei Diagnose** war 100,6cm ($\pm 32,5$ cm). Das sind durchschnittlich -2,48SDS ($\pm 1,20$ SDS). Von sämtlichen postnatal diagnostizierten Patientinnen zeigten 82% einen deutlichen **Kleinwuchs** mit einem SDS von -2 oder niedriger. Das **Knochenalter** zum Zeitpunkt der Diagnose war durchschnittlich um 13,6 Monate (± 8 Monate) retardiert.

Die **Familiäre Zielgröße** beträgt im Durchschnitt 162,3cm ($\pm 5,27$ cm).

Tabelle 6: Eckdaten zum Diagnosezeitpunkt

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung
Chronologisches Alter (Jahre)	0	15,42	7,51	9,58	5,24
Knochenalter retardiert um (Monate)	0	30	13,6	12	7,95
Größe (cm)	46,0	144,8	100,6	103,2	32,46
Größe (SDS)	-3,81	0,80	-2,48	-2,72	1,20

Gründe für die Zuweisung an die Endokrinologische Ambulanz waren: Kleinwuchs (41%), Therapiebeginn mit GH bei schon gestellter Diagnose (17,5%), Beratung (14,5%) – meist bei pränatal gestellter Diagnose, verzögerte Pubertätsentwicklung (6%), Hypothyreose (6%), Lymphödeme (3%) und andere (fragliche Intersexualität, psychomotorische Retardierung, Dystrophie, Macrocephalus) (12%).

Folgende Grafik soll einen Überblick über die Verteilungshäufigkeit der einzelnen Zuweisungsgründe geben:

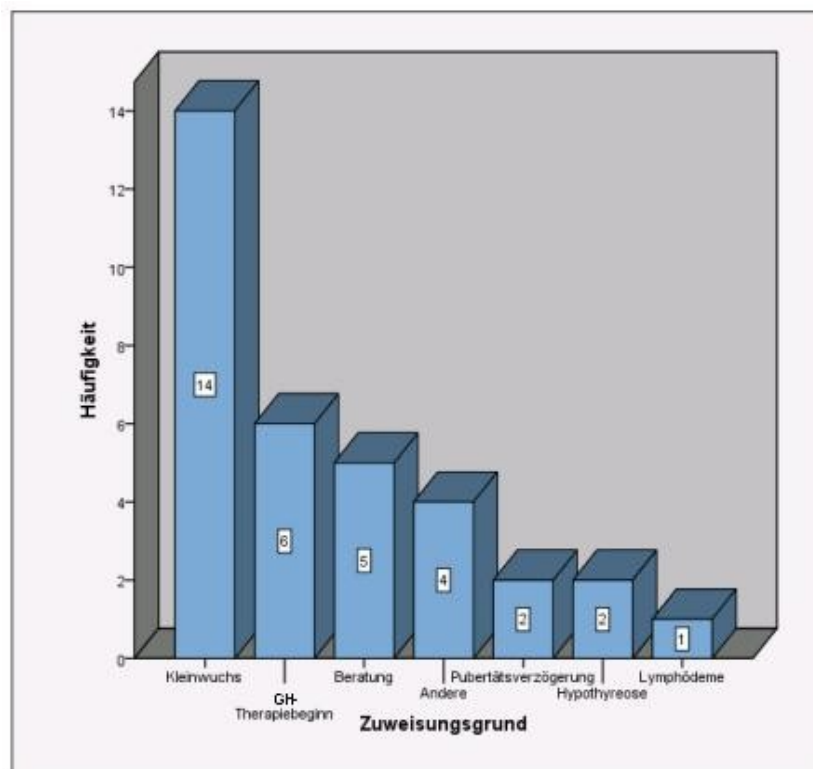


Abbildung 8: Gründe für Zuweisung an die Endokrinologische Ambulanz

4.2 Begleiterkrankungen und Klinische Merkmale

Es wurde die Frequenz der häufigsten klinischen Merkmale sowie der assoziierten Erkrankungen beim UTS analysiert. Die folgenden zwei Tabellen sollen einen Überblick geben, von welchen klinischen Auffälligkeiten bzw. (Begleit-) Erkrankungen die einzelnen Patientinnen betroffen sind (Tabellen 7 und 8).

4.2.1 Klinische Merkmale

Die häufigsten beobachteten klinischen Auffälligkeiten der Patientinnen waren ein weiter Mamillenabstand und multiple Nävuszellnävi (bei je 41%); Cubita Valga und tiefsitzende Ohren (bei je 35%); ein hoher Gaumen (bei 30%) sowie Epikanthus (bei 23,5%). Des Weiteren wurde bei je 18% ein Schildthorax und/oder Lymphödeme; bei je 11,5% Nagelanomalien, ein tiefer Haaransatz und/oder ein Pterygium Colli beobachtet. Je 6% der Patientinnen wiesen einen Hypertelorismus und/oder Ohrmuscheldysplasien auf.

Tabelle 7: Häufigkeit der einzelnen klinischen Merkmale

Patientin	Karyotyp 45,X0	Cubita Valga	Tief-sitzende Ohren	hoher Gaumen	NZN	Schild-thorax	weiter Mamilen-abstand	tiefer Haar-ansatz	Lymph-ödeme	Hyper-telorismus	Epikanthus	Ohrmuschel-dysplasie	Nagel-anomalien	Pterygium Colli
1	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
3	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
4	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
5	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
6	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
8	nein	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
9	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein
10	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
11	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
12	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
13	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
14	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
15	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein
16	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
17	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
18	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
19	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
20	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
21	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
22	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
23	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
24	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja
25	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
26	nein	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
27	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
28	ja	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein
29	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
30	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
31	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein
32	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
33	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
34	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Summe	24	12	12	10	14	6	14	4	6	2	8	6	4	4

4.2.2 Begleiterkrankungen

Tabelle 8: Häufigkeit der einzelnen Begleiterkrankungen

Patientin	Karyotyp 45,X0	Schilddrüse	Zöliakie	Herz	Niere	Ohren	Leber	Skoliose	Adipositas	DM Typ 2
1	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
2	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
3	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein
4	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
5	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
6	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
7	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
8	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
9	ja	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
10	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
11	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein
12	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
13	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
14	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
15	nein	nein	V.a.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
16	nein	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
17	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
18	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
19	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
20	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
21	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
22	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
23	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
24	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein
25	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein
26	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
27	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
28	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
29	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
30	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein
31	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
32	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
33	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
34	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Summe	24	11	1	14	11	5	1	5	5	0

Herzerkrankungen: 14 (41%) Patientinnen haben echokardiographisch nachgewiesene kardiale Auffälligkeiten; davon sind 6 Patientinnen von mehr als einer kardialen Anomalie betroffen. Es gibt folgende pathologischen Befunde: je 3 bikuspidale Aortenklappen, valvuläre Aortenstenosen, Aortendilatationen und Aorteninsuffizienzen - welche allerdings hämodynamisch unbedeutend sind.

Des Weiteren leiden 2 Patientinnen an einer Aortenisthmusstenose, wovon eine im 1. Lebensjahr operiert wurde.

Außerdem haben je 2 Patientinnen einen Persistierenden Ductus Arteriosus und ein Persistierendes Foramen Ovale, 1 Mädchen weist einen Atrialen Septumdefekt auf.

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen den einzelnen Malformationen und dem Karyotyp

	45,X	Mosaik
Herz		
Bikuspide Aortenklappe (n=3)	1	2
Aortenisthmusstenose (n=2)	1	1
Vavuläre Aortenstenose (n=3)	1	2
Aortendilatation (n=3)	1	2
Aorteninsuffizienz (n=3)	1	2
Persistierender Ductus Arteriosus (n=2)	1	1
Persistierendes Foramen Ovale (n=2)	0	2
Atrialer Septumdefekt (n=1)	0	1
Niere		
Hufeisenniere (n=2)	1	1
Komplette Doppelnieren (n=5)	1	4
Inkomplette Doppelnieren (n=4)	2	2

Nierenerkrankungen: 11 (32,5%) der Mädchen zeigen nach sonographischer Untersuchung ein oder mehrere renale Auffälligkeiten.

5 Patientinnen haben eine komplette Doppelnieren. Von diesen Patientinnen weist ein Mädchen zusätzlich eine beidseitige Mehrgefäßversorgung auf, bei einer dieser Patientinnen wurde eine Nephrektomie durchgeführt. Ein Mädchen hat zusätzlich eine beidseitige Hydronephrose.

4 Patientinnen weisen eine inkomplette Doppelnieren auf, bei einer dieser Patientinnen sind beide Nierenbecken betroffen und zusätzlich geringgradig fehlrotiert.

2 Patientinnen leiden an einer Hufeisenniere, eine davon mit beidseitiger Hydronephrose.

Schilddrüse: 11 (32,5%) Patientinnen zeigten Schilddrüsenauffälligkeiten, davon werden 9 Patientinnen medikamentös mit Thyroxin behandelt. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose betrug 9,9 Jahre ($\pm 6,37$ Jahre).

2 Patientinnen zeigen eine latente Hypothyreose, wovon eine den Karyotyp 45,X hat.

9 Patientinnen (26,5%) haben eine Autoimmunthyreoiditis Hashimoto, 2 dieser Patientinnen weisen ein Karyogramm 45,X auf. Eine dieser Patientinnen fiel primär beim Neugeborenen-Screening mit einer Hypothyreose auf und erhielt bis zum 2. Lebensjahr eine Substitutionstherapie. Im 10. Lebensjahr wurde sie erneut auffällig durch positive Antikörper und der Entwicklung einer Hashimoto-Thyreoiditis.

Zöliakie: 1 Patientin hat eine manifeste, mittels Dünndarmbiopsie diagnostizierte Zöliakie. Die Diagnose wurde im Alter von 15 Jahren aufgrund klinischer Auffälligkeiten und Dystrophieabklärung gestellt, noch bevor die Diagnose UTS bekannt war.

Eine weitere Patientin (im Alter von 8 Jahren) hatte vor einem Jahr im Rahmen der Screeninguntersuchung minimal erhöhte positive EMA-Antikörper, diese sind aber wieder rückläufig. Klinisch ist sie allerdings völlig unauffällig.

Diabetes Mellitus Typ 2: Keine unserer Patientinnen zeigt eine Störung im Kohlenhydratmetabolismus.

Ohren: 5 Patientinnen (15%) zeigen Auffälligkeiten die Ohren betreffend; bei 4 dieser Patientinnen wurden rezidivierende Otitiden diagnostiziert; 1 Mädchen leidet an beidseitiger Hörschwäche.

Strabismus: 3 Patientinnen (9%) zeigen einen Strabismus.

Adipositas: 4 Mädchen (12%) leiden an Übergewicht mit einem durchschnittlichen BMI von 29. 1 Patientin ist adipös mit einem BMI von 33.

Skoliose: 5 Patientinnen (15%) haben eine Skoliose entwickelt – alle Mädchen erhielten eine Wachstumshormontherapie. 2 Patientinnen tragen den Karyotyp 45,X, 3 Mädchen haben ein genetisches Mosaik. Nach durchschnittlich 5 Jahren GH-Therapie mussten 2 Mädchen in weiterer Folge 5 bzw. 9 Jahre mittels Mieder versorgt werden.

Leber: 1 Mädchen weist rezidivierend erhöhte Leberenzym Spiegel unklarer Genese auf. Sie hat den Karyotyp 45,X.

Juvenile Idiopathische Arthritis: 1 Patientin mit dem Karyotyp 45,X ist von einer juvenilen rheumatoiden Arthritis betroffen. Sie hat Beugekontrakturen in beiden Kniegelenken und eine Endgröße von nur 136cm erreicht.

4.3 Wachstum: Therapie und Verlauf

Bei 31 Patientinnen (91%) wurde eine Wachstumshormontherapie eingeleitet. Eine der untherapierten Patientinnen zeigte auch ohne GH-Therapie ein zufriedenstellendes Wachstum mit einem SDS von derzeit -1,92. Bei den anderen 2 war von Patientenseite keine Therapie erwünscht, sie liegen momentan bei einem durchschnittlichen SDS von -2,54. Alle drei Patientinnen zeigen ein genetisches Mosaik.

18 Patientinnen haben seither die Therapie beendet und ihre Endgröße erreicht. Diese beträgt im Mittel 150,6cm ($\pm 5,90$ cm) und liegt somit an der 97. Perzentile für UTS-Patientinnen und an der 3. Perzentile für gesunde Mädchen. Diese Berechnung wurde ein 2.Mal unter Ausschluss der Patientin mit JRA durchgeführt, da diese aufgrund ihrer Erkrankung eine massive Einbuße der Endlänge von nur 136cm zu verzeichnen hat.

Die durchschnittliche Dauer der Therapie bei den 18 Patientinnen mit abgeschlossener GH-Therapie betrug 8 Jahre ($\pm 3,6$ Jahre).

Die restlichen 13 Patientinnen sind weiterhin in Behandlung mit Wachstumshormon.

Die durchschnittliche Gesamtgröße aller Patientinnen zum Erhebungszeitpunkt beträgt 144,7cm ($\pm 11,57$ cm).

Tabelle 10: Therapiedauer, erreichte End-Körpergröße bzw. derzeitige Körpergröße

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Therapiedauer (Jahre)	1,42	13	8,03	3,61
End-Körpergröße* (cm)	136	159,5	150,6	5,90
End-Körpergröße° (cm)	141	159,5	151,5	4,77
Derzeitige Körpergröße+ (cm)	112,5	159,5	144,7	11,57

*durchschnittliche Körpergröße aller Patientinnen mit abgeschlossener GH-Therapie

° Endlängenberechnung unter Ausschluss der Patientin mit JRA

+ durchschnittliche Körpergröße aller Patientinnen zum Erhebungszeitpunkt

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen bei Therapiebeginn lag bei 8,15 Jahre ($\pm 3,71$ Jahre). Das Knochenalter war dabei um durchschnittlich 14,5 Monate

(±13 Monate) retardiert. Die Größe betrug durchschnittlich 112,3cm (±18,90cm), das entspricht in SDS -3,12 (±0,81 SDS).

Die mittlere GH-Dosierung zu Therapiebeginn betrug 0,29mg/kg/Woche (±0,06mg).

Tabelle 11: Alter, Körpergröße, Knochenalter und GH-Dosierung zu Therapiebeginn

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter (Jahre)	4	15,25	8,15	3,71
Körpergröße (cm)	89,0	144,8	112,29	18,91
SDS	-4,83	-0,87	-3,12	0,81
Differenz Knochenalter zu chronologischem Alter (Monate)	-36	30	-14,5	13
Dosierung (mg/kg/Woche)	0,14	0,48	0,29	0,06

Nach 5 Jahren Therapie mit WH bleiben noch 26 Patientinnen; die restlichen 4 haben in dieser Zeit die Therapie bereits beendet. Die mittlere Körpergröße betrug 133,6cm (±12,67cm); der durchschnittliche SDS der Körpergröße betrug -1,99 (±1,15 SDS). Die Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter betrug durchschnittlich -8,8 Monate. Die mittlere Dosierung zum Zeitpunkt der 5-Jahreserhebung betrug 0,26mg/kg/Woche (±0,05mg).

Tabelle 12: Körpergröße, Knochenalter und GH-Dosierung nach 5 Jahren (Kontrolle 1)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Körpergröße (cm)	112,5	156,7	133,58	12,67
SDS	-4,14	-0,21	-1,99	1,15
Differenz Knochenalter zu chronologischem Alter (Monate)	-36	4	-8,84	9,00
Dosierung (mg/kg/Woche)	0,16	0,36	0,26	0,05

Zum Zeitpunkt der 2. Kontrolle (also nach 10 Jahren Therapiedauer) waren noch 11 Patientinnen in Behandlung. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 148,3cm (±6,1cm); das sind -2,19 SDS (±0,96 SDS). Die mittlere Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter betrug 15,5 Monate (±9,6 Monate). Die Dosierung betrug im Mittel 0,28mg/kg/Woche (±0,05mg).

Tabelle 13: Körpergröße, Knochenalter und Dosierung nach 10 Jahren (Kontrolle 2)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Körpergröße (cm)	136,0	155,0	148,3	6,09
SDS	-3,85	-1,36	-2,19	0,96
Differenz Knochenalter zu chronologischem Alter (Monate)	-36	-5	15,5	9,6
Dosierung (mg/kg/Woche)	0,22	0,37	0,28	0,05

Die folgende Abbildung zeigt noch einmal den Verlauf des Größenwachstums. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wird die Größe hier in SDS dargestellt.

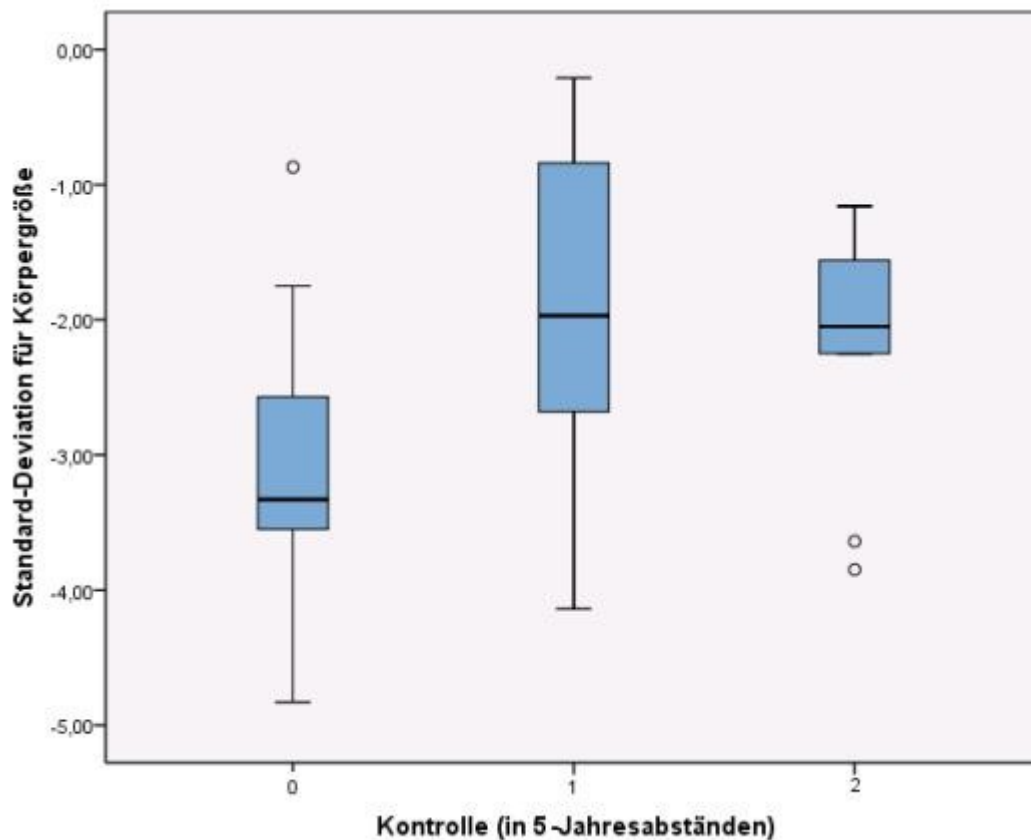


Abbildung 9: Größengewinn über 10 Jahre WH-Therapie

Man sieht einen deutlichen Anstieg des Körpergrößen-SDS zwischen Therapiebeginn und Kontrollpunkt 1 nach fünf Jahren. Innerhalb der folgenden fünf Jahre nimmt der Größengewinn nicht mehr merklich zu, bleibt aber auf demselben Niveau bei einem SDS von durchschnittlich -2,19.

Auf Abbildung 10 sieht man die durchschnittliche Dosierung über den Verlauf der Therapiedauer im Überblick.

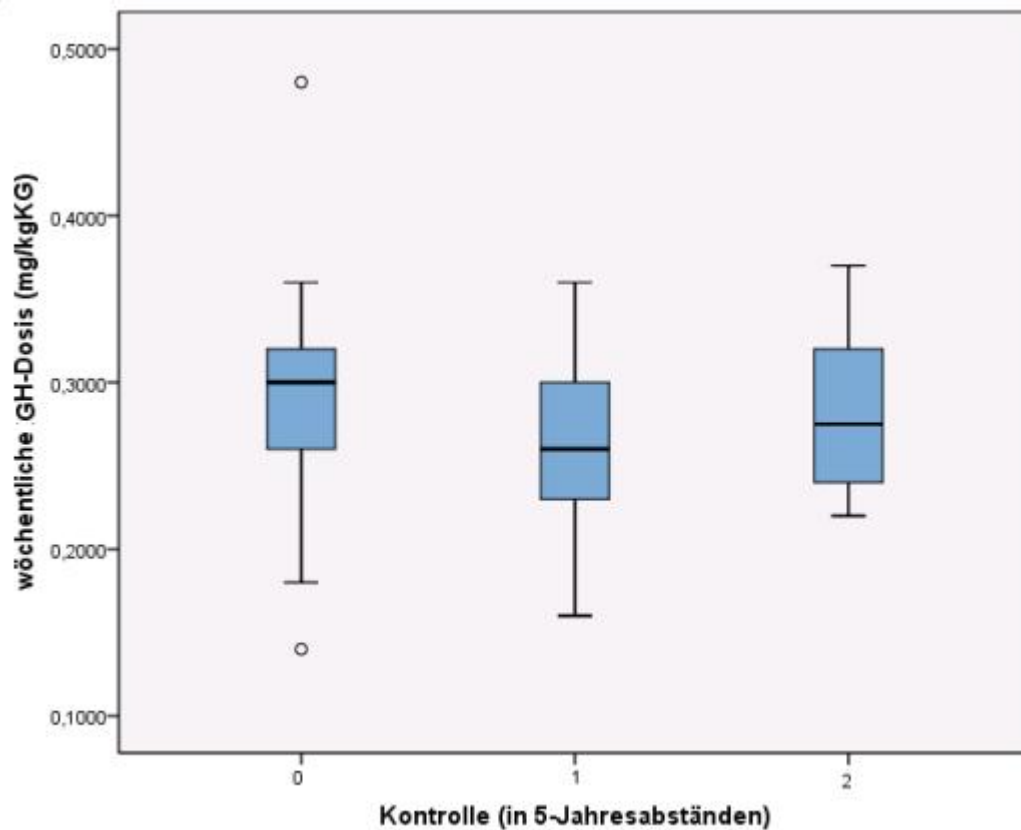


Abbildung 10: Dosis-Verlauf über die Jahre der Wachstumshormon-Therapie

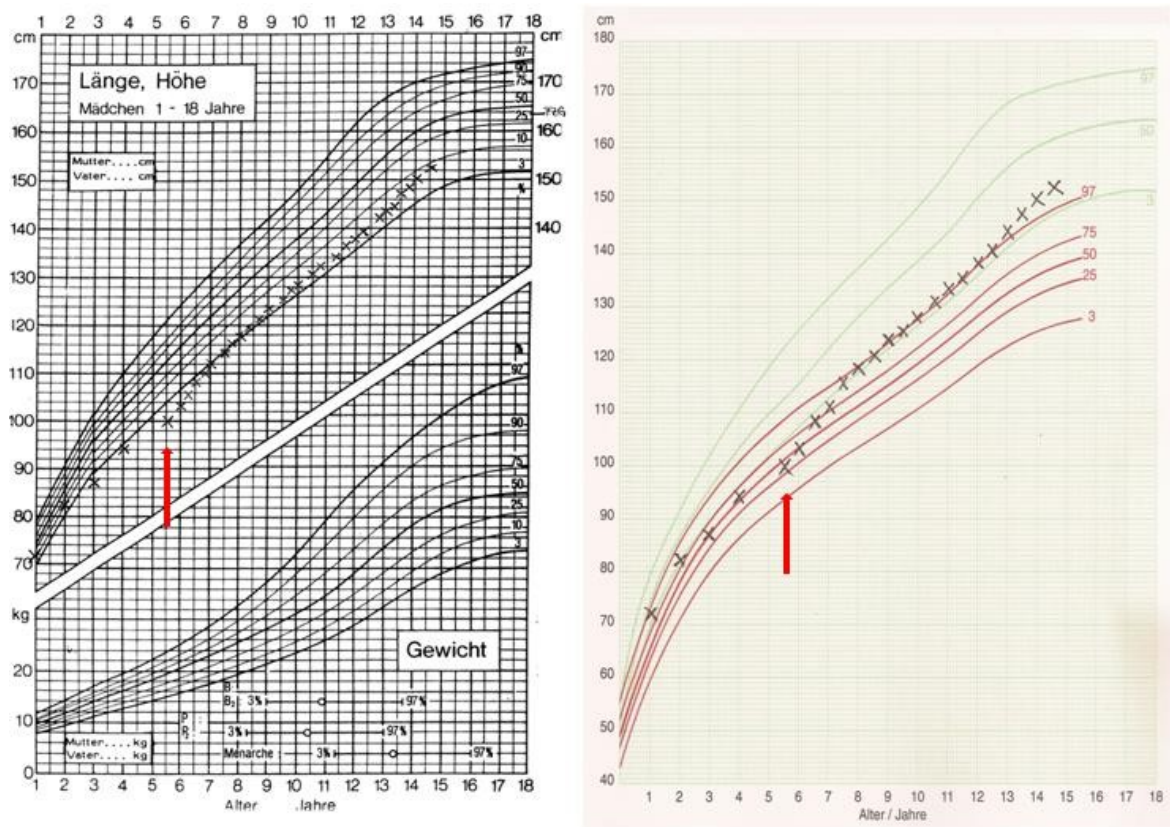
Zu Beginn der Therapie ist diese bei durchschnittlich 0,29mg/kgKG ($\pm 0,06$ mg) in der Woche, nimmt aber bis zur Kontrolle fünf Jahre später merklich ab auf 0,26mg/kgKG/Woche ($\pm 0,05$ mg). Nach weiteren fünf Jahren nimmt die wöchentliche Dosierung wieder annähernd den Ursprungswert zu Therapiebeginn an.

Wie schon oben erwähnt, erreichen die Mädchen nach abgeschlossener Wachstumshormontherapie durchschnittlich eine Endgröße von 150,65cm ($\pm 5,90$ cm). Die durchschnittliche Familiäre Zielgröße dieser Mädchen beträgt 163,5cm ($\pm 4,34$ cm). Das macht eine Differenz von durchschnittliche 13,1cm ($\pm 6,9$ cm) aus (Tabelle 14).

Tabelle 14: Erreichte Endgröße und Familiäre Zielgröße der Patientinnen mit abgeschlossener GH-Therapie

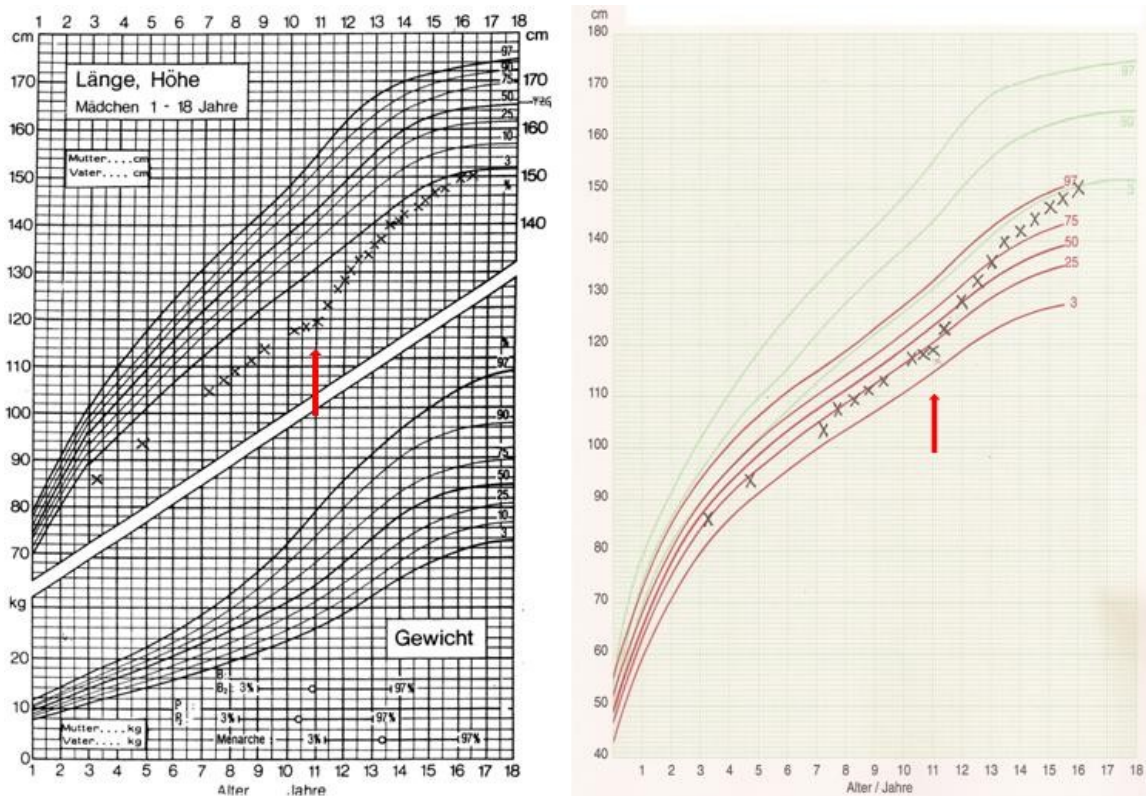
	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Endgröße (cm)	136	159,5	150,6	5,90
Familiäre Zielgröße (cm)	155	170,5	163,5	4,34
Endgröße (SDS)	-3,81	0,80	-2,48	1,19
Familiäre Zielgröße (SDS)	-1,61	1,04	-0,17	0,79

Anschließend hier noch Wachstumsverläufe von zwei Patientinnen, die zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten mit der GH-Therapie begonnen haben, zum Vergleich dargestellt.



Die roten Pfeile zeigen den Zeitpunkt des Therapiebeginns
Die Familiäre Zielgröße dieser Patientin beträgt 163,5cm

Abbildung 11: Wachstumsverlauf einer Patientin mit relativ frühem Therapiebeginn im 5. Lebensjahr (Karyotyp 45,X)



Die roten Pfeile zeigen den Zeitpunkt des Therapiebeginns
 Die Familiäre Zielgröße dieser Patientin beträgt 165,5cm

Abbildung 12: Wachstumsverlauf einer Patientin mit relativ spätem Therapiebeginn im 11. Lebensjahr (Karyotyp mos45,X/46,XX)

4.4 Pubertät: Therapie und Verlauf

29 Patientinnen sind älter als 11 Jahre und daher in einem entsprechenden Alter für Pubertätsentwicklung bzw. einen Beginn der Hormonersatztherapie zur Pubertätsinduktion. Sie wurden daher mindestens schon einmal einer gynäkologischen Untersuchung unterzogen. 5 der Patientinnen im Pubertätsalter (17%) zeigten eine spontane Pubertätsentwicklung und sind auch spontan in die Menarche eingetreten. Alle diese Patientinnen weisen ein genetisches Mosaik auf. Von den 24 Mädchen ohne spontane Pubertätsentwicklung haben 7 Mädchen den Karyotyp 45,X und 16 Mädchen weisen Mosaikformen auf. 19 Patientinnen erhielten/erhalten eine Therapie mit Östrogenen (Estrofem®) per oral; davon wurden mittlerweile 9 Patientinnen auf eine zyklische Kombinationstherapie mit Östrogen und Progesteron umgestellt. Von den restlichen 5 Patientinnen ist ein Teil nicht mehr an der Ambulanz in Behandlung, bei den anderen Mädchen wird mit der Therapie noch zugewartet.

Das Alter zu Beginn der Hormonersatztherapie beträgt im Mittel 14,3 Jahre (± 2 Jahre). Das Knochenalter ist zu diesem Zeitpunkt um 15 Monate retardiert und beträgt 12,75 Jahre ($\pm 1,2$ Jahre) (Tabelle 14).

Tabelle 15: (Knochen) Alter zu Beginn der Hormonersatztherapie (in Jahren)

	Chronologisches Alter	Knochenalter
Mittelwert	14,32	12,74
Median	13,33	12,87
Std.-Abweichung	2,06	1,16
Minimum	12,08	11,00
Maximum	18,33	15,25

Als Startdosis wurde durchschnittlich 0,53mg Östrogen ($\pm 0,49$ mg) verabreicht. Die Patientinnen wurden in etwa 6-8 monatigen Abständen zur Verlaufskontrolle und Dosisanpassung wiedereinberufen. Die mittlere Dosissteigerung betrug 0,38mg (Tabelle 15).

Tabelle 16: Dosierungsverlauf von Estrofem® (in mg) in 6-8 monatigen Abständen

	Therapie- beginn	1.Kontrolle	2. Kontrolle	3.Kontrolle
Mittelwert	0,53	1,00	1,20	1,67
Median	0,30	0,60	1	2
Std.-Abweichung	0,49	0,69	0,42	0,52
Minimum	0,10	0,30	1	1
Maximum	2,0	2,0	2	2
Dosissteigerung (Mittelwert)		+ 0,47	+ 0,2	+ 0,47

Bei 12 Patientinnen ist der Zeitraum von Beginn der Therapie bis zum Auftreten der 1. Regelblutung und Eintreten in die Menarche dokumentiert. Dieser beträgt durchschnittlich 23 Monate ($\pm 12,8$ Monate). (Tabelle 16)

Tabelle 17: Dauer bis zum Eintritt in die Menarche

Dauer	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Monate	4	43	22,9	12,85
Jahre	0,33	3,6	1,9	1,07

4.5 Fragebogenauswertung

4.5.1 Allgemeines

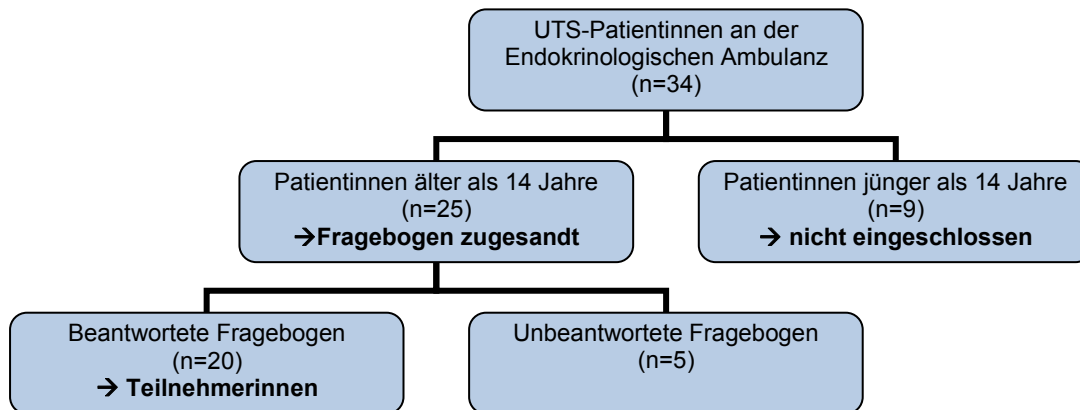


Abbildung 13: Flussdiagramm über den Ablauf der Befragung

Demographie: Die Auswertung der Fragebögen konnte bei 20 von 25 möglichen Patientinnen durchgeführt werden. Im folgenden Abschnitt eine kurze Übersicht über die demographischen Angaben der Patientinnen.

Tabelle 18: Verteilung von Alter und derzeitiger Beschäftigung der Teilnehmerinnen

Alterskategorien	14-18 Jahre	19-24 Jahre	Älter als 24 Jahre	
	13	5	2	
Derzeitige Beschäftigung	Schule	Lehre	Studium	Berufstätigkeit
	7	2	2	9

Tabelle 19: Höchste abgeschlossene Schulausbildung

	Pflichtschule	Matura	(Fach-) Hochschule	Keine
Teilnehmerin	18	2	-	-
Mutter	15	1	3	1
Vater	16	1	3	-

Tabelle 20: Anzahl der Geschwister

	Keine	Eine	Zwei	>Zwei
Schwester(n)	9	9	-	2
Bruder (Brüder)	8	7	5	-

Tabelle 21: Alter bei Diagnose und Selbstinjektion sowie Dauer der GH-Therapie (in Jahren)

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter bei Diagnose	0	17	7,14	5,23
Therapiedauer	1	12	5,36	3,38
Alter bei Selbst- injektion	6	17	11,17	2,24

Items: Zur Auswertung der einzelnen Items wurden diese, wie schon im Kapitel Methoden erwähnt, zu 4 Skalen zusammengefasst, die das jeweilige Benachteiligungserleben umfassen.

Tabelle 22: Übersicht: 4 Skalen des Benachteiligungserlebens

Skala	Mittelwert	Median	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum
Familie	4,52	4,50	0,62	3	5
Schule	3,81	3,70	0,78	2,2	5
Pubertät	3,65	3,83	0,90	2	5
Therapie	4,50	4,71	0,44	3,71	5

Skala Familie: Benachteiligungserleben Familie; Skala Schule: Benachteiligungserleben Schule; Skala Pubertät: Benachteiligungserleben Pubertät; Skala Therapie: Benachteiligungserleben Hormontherapie
Mittelwert und Std.-Abweichung beziehen sich auf folgende Antwortmöglichkeiten: 1= Trifft völlig zu, 2= trifft eher zu, 3= trifft teilweise zu, 4= trifft eher nicht zu, 5= trifft überhaupt nicht zu

Einige Auffälligkeiten, die bei der Auswertung der einzelnen Fragen aufgefallen sind, sollen hier noch erwähnt werden.

Skala Familie: 70% der Patientinnen haben nicht oder kaum das Gefühl, aufgrund ihrer Erkrankung im Mittelpunkt ihrer Familie zu stehen. 85% der Teilnehmerinnen geben an, kaum oder gar nicht anders als ihre Geschwister behandelt zu werden.

Skala Schule: 85% der Teilnehmerinnen hatten kaum oder gar nicht das Gefühl, anders als Schulkollegen behandelt zu werden; es ergab sich kein Unterschied zu Schulkolleginnen.

Skala Pubertät: 3 der Teilnehmerinnen brauchen keine Östrogensersatztherapie, da sie spontan in die Menarche eingetreten sind. Immerhin 47% der Teilnehmerinnen hatten das Gefühl, nicht interessant für das andere Geschlecht zu sein.

Skala Hormontherapie: 100% der Patientinnen sind froh, die GH-Therapie gemacht zu haben. 90% der Teilnehmerinnen geben an, durch das tägliche

Spritzen vom Wachstumshormon überhaupt nicht in der Freizeit eingeschränkt (gewesen) zu sein.

4.5.2 Skalenanalyse

Die Überprüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test bei den zu bearbeiteten Skalen ergab keine signifikante Abweichung, daher konnte eine weitere Analyse mittels t-Tests durchgeführt werden.

Es wurde überprüft ob derzeitiges Alter, Alter bei Diagnose, Dauer der GH-Therapie, Alter bei Selbstinjektion, das Vorhandensein von Schwester/Bruder (oder nicht) sowie die höchste abgeschlossene Ausbildung der Teilnehmerin, der Mutter und des Vaters einen Einfluss auf die Beantwortung der einzelnen Skalen hat und ob sich zwischen den gebildeten Kategorien signifikante Unterschiede ergeben.

Tabelle 23: Tendenzielle und signifikante Unterschiede in der Skalenanalyse

Skala Familie				
	Derzeitiges Alter	14-18 Jahre	> 18 Jahre	p-Wert
	Mittelwert (±Std.-Abweichung)	4,21 (±0,68)	4,9 (±0,22)	0,058
Skala Schule				
	Eltern	Pflichtschule	Matura/ Hochschule	p-Wert
	Mittelwert (±Std.-Abweichung)	4,01 (±0,66)	3 (±0,78)	0,016
Skala Pubertät				
	Eltern	Pflichtschule	Matura/ Hochschule	p-Wert
	Mittelwert (±Std.-Abweichung)	3,99(±0,72)	2,66 (±0,82)	0,008
Skala Hormontherapie				
	Schwester	Keine	1 oder mehr	p-Wert
	Mittelwert (±Std.-Abweichung)	4,30 (±0,45)	4,66 (±0,37)	0,09
	Alter bei Selbstinjektion	<12 Jahre	>12 Jahre	p-Wert
	Mittelwert (±Std.-Abweichung)	4,70 (±0,37)	4,32 (±0,46)	0,075

Mittelwert und Std.-Abweichung beziehen sich auf die Antworthäufigkeiten in der Ratingskala von 1=Trifft völlig zu bis 5= Trifft überhaupt nicht zu.

Benachteiligungserleben Familie: In Bezug auf Familie fühlen sich die jüngeren Teilnehmerinnen (zw. 14-18 Jahren) tendenziell benachteiligter als die älteren Teilnehmerinnen ($p=0,058$).

Benachteiligungserleben Schule/Pubertät: Die Angaben zur Ausbildung der Eltern waren von der Verteilung her ident, wurden daher von *Vater* und *Mutter* zu *Eltern* zusammengefasst.

Kinder von Eltern mit höherer abgeschlossener Schulausbildung (Matura/Hochschule) fühlen sich in Bezug auf Schule ($p=0,016$) und Pubertät ($p=0,08$) benachteiligter als Kinder von Eltern mit Pflichtschulausbildung. Diese Unterschiede sind als signifikant anzusehen. Die höchste abgeschlossene Schulausbildung der Teilnehmerinnen hingegen hat keinen signifikanten Unterschied ergeben.

Benachteiligungserleben Hormontherapie: Tendenzuell fühlen sich Patientinnen, die vor dem 12. Lebensjahr mit der Selbstinjektion des Wachstumshormons begonnen haben, in Bezug auf die Hormontherapie benachteiligter, als Mädchen, die sich erst ab dem 12. Lebensjahr oder später das Wachstumshormon selbst verabreicht haben ($p=0,075$).

Die Patientinnen ohne Schwester fühlen sich in Bezug auf die Hormontherapie tendenziell ($p=0,09$) weniger benachteiligt als Patientinnen, die eine oder mehrere Schwestern haben. Im Gegensatz dazu ergab sich weder eine Tendenz noch ein signifikanter Unterschied, ob die Teilnehmerinnen Brüder oder keine Brüder als Geschwister haben.

Wie schon oben erwähnt ergaben sich bezüglich eigener Ausbildung in keiner Skala Unterschiede zwischen Pflichtschulabsolventinnen oder Maturantinnen. Auch in Bezug auf das Alter bei Diagnose und die Dauer der Wachstumshormontherapie ergaben sich bei keiner Skala signifikante Unterschiede.

4.5.3 Weiterbetreuung im Erwachsenenalter

15 von 20 Patientinnen (75%) geben an, in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle zu sein. Davon sind 2 Patientinnen bei ihrem(r) Hausarzt/-ärztin, 4 Patientinnen bei einem(r) Facharzt/-ärztin und die restlichen 9 in einem Krankenhaus in Behandlung.

4 Patientinnen (20%) suchen öfters jährlich eine(n) Arzt/Ärztin auf, 14 Patientinnen (70%) gehen 1x jährlich zu einer Kontrolle, 2 Patientinnen (10%) sind nur alle 2 Jahre oder seltener in ärztlicher Kontrolle.

16 Patientinnen sind bei einem(r) gynäkologischen Facharzt/-ärztin in Behandlung; 2 Patientinnen sind regelmäßig bei einem(r) Internisten/in und jeweils 1 Patientin ist bei je einem(r) dermatologischen, einem(r) orthopädischen und bei einem(r) ophthalmologischen Facharzt/-ärztin in regelmäßiger Kontrolle.

5 Diskussion

Das Ullrich-Turner-Syndrom ist hinsichtlich einiger Teilbereiche, wie assoziierte Erkrankungen oder Therapien, eine relativ gut untersuchte Erkrankung, es gibt allerdings immer noch mehrere ungeklärte Aspekte. Gerade den Einfluss des Karyotyps auf die Ausprägung der einzelnen Merkmale und assoziierten Erkrankungen betreffend, konnte bisher nur bezüglich weniger Bereiche ein spezifischer Genlocus identifiziert werden.

In der Grazer Stichprobe konnte eine sehr breite Datenerhebung und -analyse durchgeführt werden, die in vielerlei Hinsicht der aktuellen Datenlage entspricht, jedoch fallen mehrere abweichende Aspekte auf, die hier erläutert werden sollen. Sie lassen allerdings ob der geringen Fallzahl nur bedingt Vermutungen bzw. Hypothesen zu.

Die Inzidenz der Erkrankung ist mit etwa 1:2500 Mädchengeburten angegeben [6]. Berechnet man diese für die Steiermark auf die letzten 15 Jahre, müssten demnach etwa 32 UTS-Patientinnen geboren worden sein. Das entspricht somit relativ genau den 34 Patientinnen, die in diesem Zeitraum an der Endokrinologischen Ambulanz in Graz in Behandlung waren. Daher ist davon auszugehen, dass ein hoher Prozentsatz der Mädchen mit UTS in der Steiermark bereits diagnostiziert worden ist.

Der Diagnosezeitpunkt der Patientinnen variiert sehr stark. Abgesehen von den sechs pränatal diagnostizierten Fällen sind immerhin fünf Mädchen erst nach dem Kleinkindalter bzw. sechs sogar erst nach dem 12. Lebensjahr einer Abklärung zugeführt worden, die zu einer Diagnose geführt hat. Die Verzögerung der Diagnosestellung bleibt weiterhin ein Problem [18]. Der Empfehlung, bei einem Mädchen mit ungeklärtem Kleinwuchs ein Karyogramm zur Abklärung durchzuführen [6], scheint noch immer nicht lückenlos Folge geleistet zu werden. Bei einigen dieser Mädchen mag zwar der äußerliche Befund sehr diskret sein, dennoch zeigen alle eine deutlich verringerte Körpergröße. Daher ist es gerade hinsichtlich der Korrelation zwischen frühzeitigem GH-Therapiebeginn und besserem Outcome der Endgröße [104] schade, dass den Patientinnen durch eine verspätete Diagnose wertvolle Zentimeter genommen werden, da der rechtzeitige Beginn der Therapie verzögert wird.

Die Verteilung der genetischen Befunde in unserem Kollektiv weicht von der in der Literatur beschriebenen ab. Es wird etwa von 45-50% Monosomien gesprochen [5,18,19,125]. Bei den Grazer Patientinnen weisen nur 23,5% der Patientinnen den Karyotyp 45,X auf, die restlichen Patientinnen zeigen eine Mosaikform. Die Stichprobe ist zu klein, um auf haltbare Zusammenhänge zu schließen, jedoch kann man die Vermutung anstellen, dass die Häufigkeit von Mosaikformen möglicherweise noch viel höher ist als bisher angenommen. Die Theorie, dass ohnehin alle lebend geborenen Patientinnen mit UTS eine Mosaik-Zelllinie unterschiedlichsten Ausmaßes in sich tragen, da reine Monosomien per se nicht lebensfähig sind, wurde schon von einigen Autoren aufgestellt [13,14]. Unter dem Gesichtspunkt, dass das UTS die einzige lebensfähige Monosomie des Menschen ist, kann man diesbezüglich weitere Spekulationen anstellen, ob diese Monosomie überhaupt existiert. Diese Fragestellung lässt sich allerdings in der Praxis niemals mit 100-prozentiger Sicherheit überprüfen, da gerade eine geringgradige Mosaikzellreihe vor allem in somatischen Zellen unmöglich auszuschließen ist.

Bei allen 5 betroffenen Patientinnen mit identifiziertem Y-Anteil in ihrem Karyogramm wurde frühzeitig eine entsprechende operative Entfernung der Gonaden durchgeführt. Die strenge Indikationsstellung zur beidseitigen Gonadektomie ist unter dem Gesichtspunkt des erhöhten Risikos zur Entartung – dies ist mit 12% angegeben – als sinnvoll anzusehen [42]. Interessant wäre die Fragestellung, inwieweit das entfernte Keimzellgewebe zum Zeitpunkt der Operation noch zumindest teilweise funktionstüchtige Ovarialzellen beinhaltet und ob diese nach histologischer Dignitätsprüfung konserviert werden könnten, um so eine eventuell später gewünschte Schwangerschaft dieser Patientinnen zu ermöglichen. Es wurde bisher noch kein entsprechender Fall in der Literatur beschrieben.

Die Häufigkeitsverteilung der äußeren Merkmale ist sehr schwer zu beurteilen. Oft ist es untersucherabhängig, inwieweit die Ausprägung einzelner Merkmale wahrgenommen und beschrieben wird. An der Endokrinologischen Ambulanz gibt es eine eigens dafür angefertigte interne Checkliste, um bei Erstvorstellung sämtliche Auffälligkeiten zu beurteilen. Diese Dokumentation muss konsistent und evtl. von zwei Untersuchern parallel oder getrennt voneinander durchgeführt werden, um somit eine aussagekräftige und weitgehend lückenlose Beurteilung zu

erzielen. Gerade hinsichtlich des genetischen Einflusses auf die phänotypische Ausprägung lassen sich kaum Prädiktionen machen, da es bis dato noch keine einheitlichen Erkenntnisse zu diesen Zusammenhängen gibt.

Die Verteilung der kongenitalen Herz- (41%) und Nierenerkrankungen (32,5%) deckt sich mit den Häufigkeiten, die in der Literatur beschrieben sind, sowohl was die absolute Zahl als auch die Verteilung der einzelnen Malformationen betrifft [17,54,55]. Die Screening-Untersuchungen bei Diagnose scheinen gut organisiert und effizient zu sein. 100% der Grazer Patientinnen wurden kardial und nephrologisch gescreent.

26,5% der Mädchen und Frauen sind von einer Autoimmunthyreoiditis Hashimoto betroffen, 2 weitere Mädchen weisen eine latente Hypothyreose auf. Damit liegt das Grazer Kollektiv am oberen Rand der Häufigkeit von bis zu 30%, die in der Literatur zur Autoimmunthyreoiditis Hashimoto beschrieben ist [22]. Man hat bei Follow-Up-Studien gesehen, dass das Auftreten einer Schilddrüsenauffälligkeit mit zunehmendem Alter weiter zunimmt [61,126]. Die älteste Patientin in unserem Kollektiv ist erst 26 Jahre alt, daher kann man damit rechnen, dass die Zahl der Patientinnen mit Autoimmunthyreoiditis Hashimoto möglicherweise noch weiter steigt.

Besonders auffallend ist eine Patientin, die von einer juvenilen rheumatoiden Arthritis (JRA) betroffen ist. Aufgrund dieser Begleiterkrankung hat sie eine massiv verringerte Endgröße von lediglich 136cm. Die Assoziation dieser Erkrankung mit dem UTS ist selten beschrieben, Zulian et.al. haben bei einer Multicenterstudie aus 28 Rheumazentren weltweit aber immerhin 18 Fälle mit UTS aus geschätzten 15 000 JRA-PatientInnen gefunden [127].

Die von einer Skoliose betroffenen Patientinnen an der Endokrinologischen Ambulanz wurden alle mit Wachstumshormon behandelt, ob dies in einem direkten Zusammenhang steht, bleibt allerdings offen. Die durchschnittliche GH-Dosierung dieser Mädchen liegt mit 0,27mg/kgKG/Woche sogar niedriger als beim Gesamtkollektiv. Die beiden Mädchen, die eine Miederversorgung benötigten, hatten bis zum Auftreten skoliotischer Veränderungen eine GH-Therapiedauer von bereits 5 Jahren. In der Literatur wird kein oder ein indirekter Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Skoliose oder Kyphose und der Wachstumshormontherapie beschrieben, die Skoliose aber als häufige Begleiterscheinung beim UTS [128-130]. Sicher ist, dass engmaschige Kontrollen

unbedingt durchgeführt werden müssen, um etwaige Veränderungen im Stützapparat frühzeitig zu erkennen und eingreifen zu können.

Keine der Patientinnen zeigt eine diabetische Stoffwechsellaage. Gerade unter dem Gesichtspunkt einer beschriebenen veränderten Body Composition und eines erhöhtem BMIs bei UTS-Patientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung [131], ist eine strenge Kontrolle der Kohlenhydratstoffwechsellaage besonders wichtig, da diese Faktoren zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Glukoseintoleranz oder diabetischen Stoffwechsellaage führen können. Auch hinsichtlich beschriebener laborchemischer Veränderungen aufgrund der GH-Therapie ist ein besonderes Augenmerk auf den Kohlenhydratstoffwechsel essentiell [95]. (Dies scheint bei den Grazer Patientinnen gut zu funktionieren.)

Die Wachstumshormontherapie wird/wurde bei 31 von 34 Patientinnen durchgeführt. Bei einer der nichttherapierten Patientinnen war das Wachstum auch ohne Therapie zufriedenstellend, derzeit liegt sie bei einem SDS von -1,92. Bei den anderen 2 Patientinnen wurde keine Therapie gewünscht, sie liegen derzeit bei einem durchschnittlichen SDS von -2,54. Alle 3 untherapierten Patientinnen zeigten ein genetisches Mosaik.

Es fällt auf, dass die durchschnittliche Wochendosis von der empfohlenen Dosierung abweicht [90]. Im Therapieverlauf nimmt diese von 0,29mg/kgKG/Woche zu Therapiebeginn auf 0,26mg/kgKG/Woche nach 5 Jahren ab. Diese Entwicklung entspricht dem häufig beschriebenen Problem, dass die GH-Therapie unterdosiert wird [90]. Ein Grund für diese Unterdosierung könnte die Angst vor der Entwicklung von Nebenwirkungen wie Skoliose oder diabetogener Stoffwechsellaage sein. Diese Bedenken stehen aber kaum in Relation zum entstehenden Endgrößenverlust durch insuffiziente GH-Dosierung. Es ist davon auszugehen, dass der Therapieerfolg noch weiter verbessert werden könnte, wenn die wöchentliche GH-Dosis erhöht und an die empfohlene Dosierung von 0,375mg/kgKG/Woche angenähert würde [90].

Die durchschnittlich erreichte Endgröße von 150,6cm ($\pm 5,9$ cm) oder -2,48 SDS ($\pm 0,79$ SDS) bei einer Therapiedauer von 8 Jahren ($\pm 3,61$ Jahre) ist gut mit den Ergebnissen der KIGS-Erhebung zu vergleichen, die in über 50 Ländern bei Patientinnen mit GH-Therapie stattfindet. Bei einer Zahl von 1.146 UTS-

Patientinnen wurde eine durchschnittliche Endgröße von -2,3 SDS ($\pm 1,1$ SDS) erreicht, bei einer Therapiedauer von 7,1 Jahren ($\pm 2,2$ Jahre) [125].

Bei der Analyse fiel eine Patientin mit massiv verringerter Endgröße von nur 136cm auf. Diese Einbuße kommt sicherlich aufgrund ihrer Zweiterkrankung, einer juvenilen rheumatoiden Arthritis, zustande. Daher wurde zusätzlich eine Zweitberechnung der erreichten Endgröße ohne diese Patientin durchgeführt, was zu einer Veränderung der durchschnittlichen Endgröße auf 151,5cm ($\pm 4,77$ cm) oder -2,08 SDS ($\pm 0,80$ SDS) führt. Somit reiht sich das Grazer Kollektiv gut ein, was die Endgröße und Therapiedauer angeht. Allerdings steht die Frage im Raum, ob durch eine effizientere Therapie im Sinne einer Dosiserhöhung der Endgrößengewinn noch weiter verbessert werden könnte.

Bei fünf Patientinnen, das sind 15% des Gesamtkollektivs, kam es zu einer spontanen Pubertätsentwicklung. Dies überschreitet bei weitem die Angaben in der Literatur [98]. Allesamt weisen sie ein genetisches Mosaik auf, was der Datenlage entspricht, dass Mädchen mit 45,X/46,XX oder 45,X/47,XXX bzw. sehr distalen Xp-Deletionen am ehesten eine spontane Pubertätsentwicklung haben [5,22,99,100]. Diese erfreuliche Abweichung ist schwer zu erklären, sie lässt sich am ehesten als zufällige Erscheinung aufgrund der geringen Fallzahl interpretieren.

Die restlichen 24 Patientinnen im entsprechenden Alter mussten mit einer Hormonersatztherapie beginnen, um eine Pubertätsentwicklung zu induzieren. Das durchschnittliche Alter dabei lag bei 14,3 Jahren ($\pm 2,0$ Jahre), der Median bei 13,3 Jahren. Die durchschnittliche Östrogendosierung zu Therapiebeginn betrug 0,53mg; der Median lag bei 0,3mg. Die Diskrepanz zwischen Median und Mittelwert lässt sich durch 4 Patientinnen mit sehr spätem Diagnosezeitpunkt erklären, was zu einer Verschiebung in der Altersverteilung geführt hat. Ihre Pubertätsinduktion wurde zugunsten der GH-Therapie so weit wie möglich nach hinten verschoben, um das Maximum an Größengewinn herauszuholen. Nach dem Ausbleiben eines weiteren signifikanten Längengewinns wurden sie mit einer relativ hohen Startdosierung von 1mg Estrofem® behandelt, um somit schnell eine Pubertätsentwicklung und den Eintritt in die Menarche zu erreichen. Dies scheint ob der Risikofaktoren in Bezug auf die Entstehung von endometrialen

Schleimhautveränderungen nur begrenzt vertretbar, die ab einer Tagesdosis >1,25mg entstehen können [109].

Bei der Auswertung der einzelnen Fragen fiel auf, dass 85% der Teilnehmerinnen sich kaum oder gar nicht anders als Schulkolleginnen und Schulkollegen behandelt fühlen, hierbei ergab sich also kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

100% der Teilnehmerinnen sind froh, die GH-Therapie zu machen (gemacht zu haben), 90% fühl(t)en sich nicht oder nur kaum in ihrer Freizeit beeinträchtigt. Die Patientinnen scheinen demnach einen deutlichen Benefit durch die GH-Therapie wahrzunehmen.

Bei der Skalenanalyse der Fragebogenauswertung fiel auf, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsgrad der Eltern und dem Benachteiligungserleben Schule und Pubertät gibt. Je höher die Eltern ausgebildet sind, desto mehr fühlen sich die Patientinnen in diesen Bereichen benachteiligt. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur noch nicht behandelt, bietet also Raum für weitere Untersuchungen.

In Anbetracht der geringen Fallzahl lassen auch die tendenziellen Ergebnisse in Bezug auf Anzahl der Schwester, Alter bei Selbstinjektion und derzeitiges Alter Schlüsse zu, da bei einer repräsentativeren Stichprobe mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit eine Signifikanz erreicht werden würde.

Teilnehmerinnen, die eine Schwester haben, fühlen sich in Bezug auf Hormontherapie tendenziell mehr benachteiligt als die Mädchen/Frauen ohne Schwester. Das könnte unter Umständen damit zusammenhängen, dass die Patientinnen am Beispiel ihrer Schwester(n) sehen, dass man es als gesunde(s) Mädchen/Frau weniger beschwerlich hat als mit der täglichen GH- und Östrogensersatztherapie. Dies würde auch erklären, warum dieses Benachteiligungserleben nur bei Teilnehmerinnen mit Schwestern besteht, und nicht bei Teilnehmerinnen, die Brüder haben.

Mädchen, die sich vor dem 12. Lebensjahr das Wachstumshormon selbst verabreichen, fühlen sich in Bezug auf Hormontherapie tendenziell benachteiligter als die, die es erst ab dem 12. Lebensjahr tun. Man könnte daraus schließen, dass die jüngeren Mädchen darunter leiden bzw. dadurch eine negative Assoziation mit der Therapie im Allgemeinen bilden. Wäre das der Fall, müsste man die

momentane Tendenz, den Mädchen das Spritzen so früh wie möglich beizubringen, nochmals überdenken. Die Angaben im Fragebogen lassen allerdings nur eine Beurteilung hinsichtlich der Selbstinjektion zu, keine in Bezug auf Injektion per se. Zur Überprüfung einer diesbezüglichen Hypothese müsste eine Untersuchung an einer ausreichend großen Stichprobe mit größerem Augenmerk auf alle Aspekte der Injektion von GH durchgeführt werden, um eine Konsequenz daraus zu ziehen.

Das tendenziell stärkere Benachteiligungserleben von jüngeren Teilnehmerinnen in Bezug auf Familie könnte durch das jüngere Alter per se und die damit verbundene, tendenziell noch größere Unreife erklärt werden. Es ist davon auszugehen, dass das Benachteiligungserleben mit zunehmendem Alter und damit einhergehendem Reifungsprozess im Verlauf des Erwachsenwerdens abnimmt.

Was die ärztliche Weiterbetreuung im Erwachsenenalter angeht, gibt es ein erfreuliches Ergebnis von 75%, die angeben, in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle aufgrund ihrer Grunderkrankung zu sein. Dazu muss gesagt werden, dass all jene Patientinnen, die diese Angabe nicht gemacht haben, trotzdem einen Facharzt angegeben haben, den sie 1x pro Jahr aufsuchen. Insgesamt geben sogar 85% einen Facharzt an, der sie regelmäßig behandelt.

Zusammengefasst kann man sagen, dass eine Weiterbetreuung der Patientinnen nach Beendigung der Behandlung durch die Endokrinologische Ambulanz zum größten Teil gesichert ist.

Zukünftig wäre es sicherlich von Vorteil, wenn man bezüglich der einzelnen klinischen Auffälligkeiten und assoziierten Erkrankungen besser über die Zusammenhänge zu den einzelnen verantwortlichen Genloci Bescheid wüsste. Somit könnte man frühzeitig prognostische Aussagen machen sowie präventive Maßnahmen ergreifen, wenn individuelle Risikoprofile für gewisse Begleiterscheinungen vorab bekannt wären.

Die Verteilung der genetischen Befunde und die Ergebnisse in der Fragebogenauswertung geben Anlass zu weiteren Untersuchungen. Speziell was das Benachteiligungserleben Hormontherapie und das Alter bei Selbstinjektion angeht, wäre eine weitere Evaluierung interessant, da dies eine veränderbare

Variable ist, wohingegen ja die anderen Einflussfaktoren auf das Benachteiligungserleben bei der Hormontherapie nicht beeinflussbar sind.

Abschließend kann man sagen, dass die Zahl der behandelten Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom in der Steiermark der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit annähernd entspricht. Auch die Betreuung der UTS-Patientinnen hinsichtlich Wachstum und Pubertät sowie die Erfassung von assoziierten Begleiterkrankungen und Risikofaktoren funktioniert äußerst gut, und eine Weiterbetreuung der Patientinnen ist in den meisten Fällen gesichert. Dadurch kann davon ausgegangen werden, dass den Patientinnen eine den Umständen entsprechend bestmögliche Lebensqualität bereitet wird.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Buselmaier W. Humangenetik. 4th ed. Berlin: Springer; 2006.
- [2] Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm. Res* 2009;71 Suppl 1:52–6.
- [3] Eysselein V, Stolecke H. Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters: Mit 98 Tabellen. 3rd ed. Berlin [u.a.]: Springer; 1997.
- [4] Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur. J. Endocrinol* 2004;151:657–87.
- [5] Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N. Engl. J. Med* 2004;351:1227–38.
- [6] Lentze MJ. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis : mit 473 Tabellen. 3rd ed. Heidelberg: Springer; 2007.
- [7] Stahnke N. Ullrich-Turner-Syndrom und Noonan-Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2004;152:517–27.
- [8] Ullrich O. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen 1930; *Zeitschrift für Kinderheilkunde*:271–6.
- [9] Turner HH. A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus. *Endocrinology* 1938;23:566–74.
- [10] Ford CE, Jones KW, Polani PE, Almeida JC de, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959;1:711–3.
- [11] Fraccaro M, Lindsten J, Mannini A, Scappaticci S, Tiepolo L. Stability of abnormal karyotypes in cell culture. *Hereditas* 1969;62:105–15.
- [12] Hjerrild BE, Mortensen KH, Gravholt CH. Turner syndrome and clinical treatment. *Br. Med. Bull* 2008;86:77–93.
- [13] Fernández R, Méndez J, Pásaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Hum. Genet* 1996;98:29–35.
- [14] Held KR, Kerber S, Kaminsky E, Singh S, Goetz P, Seemanova E et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? *Hum. Genet* 1992;88:288–94.
- [15] Häusler G., HAverkamp F. Ullrich-Turner-Syndrom: Information für Eltern, Betroffene und Fachpersonal. 04th ed.; 2008.
- [16] Dunlap DB, Aubry R, Louro JM. The occurrence of the 45X Turner's syndrome in sisters. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1972;34:491–7.
- [17] Williams RH, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia, St. Louis, Mo: Saunders; MD Consult LLC; 2003.
- [18] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996;312:16–21.
- [19] Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am. J. Med. Genet. A* 2005;139A:57–66.
- [20] Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2007;92:10–25.
- [21] Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. *J. Med. Genet* 2002;39:217–20.
- [22] Sybert VP. Turner Syndrome. In: Cassidy S, Allanson J, editors. *Management of Genetic Syndromes*. p. 459–84 .

- [23] Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum. Genet* 1983;64:24–7.
- [24] Knippers R. *Molekulare Genetik*. 9th ed. Stuttgart ;, New York: G. Thieme; op. 2006.
- [25] Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am. J. Hum. Genet* 1977;29:94–7.
- [26] Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC, van Vugt JMG. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:14–21.
- [27] Nicolaidis KH, Azar G, Sniijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal. Diagn. Ther* 1992;7:123–31.
- [28] Nicolaidis KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat. Diagn* 2002;22:308–15.
- [29] Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S. A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol* 2003;188:1016–20.
- [30] Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M. Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1980;1:167–9.
- [31] Koeberl DD, McGillivray B, Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome. *Am. J. Hum. Genet* 1995;57:661–6.
- [32] Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics* 2004;114:640–4.
- [33] Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, J Sandlin C, Wang S. Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat. Diagn* 2002;22:105–10.
- [34] Christian SM, Koehn D, Pillay R, MacDougall A, Wilson RD. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: a trend over time. *Prenat. Diagn* 2000;20:37–40.
- [35] Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality). *Prenat. Diagn* 1999;19:808–12.
- [36] Baena N, Vigan C de, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín M et al. Turner syndrome: Evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am. J. Med. Genet* 2004;129A:16–20.
- [37] Sperling M. *Pediatric endocrinology*: Saunders/Elsevier; 2008.
- [38] Sävendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J. Pediatr* 2000;137:455–9.
- [39] Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000;85:3199–202.
- [40] Alvarez-Nava F, Soto M, Sánchez MA, Fernández E, Lanes R. Molecular analysis in Turner syndrome. *J. Pediatr* 2003;142:336–40.

- [41] Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am. J. Med. Genet. A* 2005;135:150–4.
- [42] Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr. Rev* 2006;27:468–84.
- [43] Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr. Rev* 2002;23:120–40.
- [44] Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br. J. Cancer* 1996;73:1156–9.
- [45] Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol* 2004;50:767–76.
- [46] Bachrach LK. Routine monitoring in bone mineral density is not warranted in patients with Turner Syndrome. In: Saenger P, Pasquino AM, editors. *Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century*. p. 267–73 .
- [47] Park E. Body shape in Turner's syndrome. *Hum. Biol* 1977;49:215–23.
- [48] de, www.ukaachen. Aortenisthmusstenose [UK-Aachen]; 2011 [cited 2011 Apr 1]. Available from:
URL:<http://www.ukaachen.de/go/changelanguage?ID=4209001&DV=2&COMP=page&NAVID=4209001&NAVDV=2>.
- [49] Mazzanti L, Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J. Pediatr* 1998;133:688–92.
- [50] Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;16:430–6.
- [51] Karnis MF, Zimon AE, Lalwani SI, Timmreck LS, Klipstein S, Reindollar RH. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil. Steril* 2003;80:498–501.
- [52] Elsheikh M, Casadei B, Conway GS, Wass JA. Hypertension is a major risk factor for aortic root dilatation in women with Turner's syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2001;54:69–73.
- [53] Nathwani NC, Unwin R, Brook CG, Hindmarsh PC. Blood pressure and Turner syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2000;52:363–70.
- [54] Chang P, Tsau YK, Tsai WY, Tsai WS, Hou JW, Hsiao PH et al. Renal malformations in children with Turner's syndrome. *J. Formos. Med. Assoc* 2000;99:796–8.
- [55] Lippe B, Geffner ME, Dietrich RB, Boechat MI, Kangarloo H. Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. *Pediatrics* 1988;82:852–6.
- [56] Sobotta J, Putz R, Pabst R. *Sobotta Anatomie des Menschen, der komplette Atlas in einem Band*. 22nd ed. München ;, Jena: Elsevier Urban & Fischer; op. 2007.
- [57] Carvalho AB, Guerra Júnior G, Baptista MTM, Faria APM de, Marini SHVL de, Guerra ATM. Cardiovascular and renal anomalies in Turner syndrome. *Rev Assoc Med Bras*;56:655–9.
- [58] Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, Alberman E, Beral V, Daker M et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann. Hum. Genet* 2001;65:177–88.

- [59] Salmon MA, Ashworth M. Association of autoimmune disorders and sex-chromosome anomalies. *Lancet* 1970;2:1085–6.
- [60] Ivarsson SA, Ericsson UB, Nilsson KO, Gustafsson J, Hagenäs L, Häger A et al. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1995;84:63–5.
- [61] Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005;15:1061–6.
- [62] Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:909–12.
- [63] Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002;87:5495–8.
- [64] West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003;52:960–5.
- [65] Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin. Exp. Immunol* 2009;156:205–10.
- [66] Ivarsson SA, Carlsson A, Bredberg A, Alm J, Aronsson S, Gustafsson J et al. Prevalence of coeliac disease in Turner syndrome. *Acta Paediatr* 1999;88:933–6.
- [67] Sylvén L, Hagenfeldt K, Bröndum-Nielsen K, Schoultz B von. Middle-aged women with Turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. *Acta Endocrinol* 1991;125:359–65.
- [68] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:147–58.
- [69] Roulot D, Degott C, Chazouillères O, Oberti F, Calès P, Carbonell N et al. Vascular involvement of the liver in Turner's syndrome. *Hepatology* 2004;39:239–47.
- [70] Stenberg AE, Nylén O, Windh M, Hultcrantz M. Otological problems in children with Turner's syndrome. *Hear. Res* 1998;124:85–90.
- [71] Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, Gerdes LU, Christiansen E, Schmitz O et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998;21:1062–70.
- [72] Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1991;72:832–6.
- [73] Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, Pellacani A, Forabosco A, Landi L et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype. *Eur. J. Pediatr* 1988;148:64–8.
- [74] Bercu BB, Kramer SS, Bode HH. A useful radiologic sign for the diagnosis of Turner's syndrome. *Pediatrics* 1976;58:737–9.
- [75] Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L. Osteoporosis and fractures in Turner syndrome—importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1999;51:497–502.

- [76] Rosenfeld RG. Turner Syndrome- Growth Hormone Therapy. In: Ranke MB, Price DA, Reiter E.O., editors. Growth Therapy in Pediatrics: 20 years of KIGS. p. 326–31 .
- [77] Park E, Bailey JD, Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome. *Pediatr. Res* 1983;17:1–7.
- [78] Ranke MB, Stubbe P, Majewski F, Bierich JR. Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1988;343:22–30.
- [79] Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch. Dis. Child* 1985;60:932–5.
- [80] Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. Turner syndrome: a pattern of early growth failure. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:118–21.
- [81] Haeusler G, Schemper M, Frisch H, Blümel P, Schmitt K, Plöchl E. Spontaneous growth in Turner syndrome: evidence for a minor pubertal growth spurt. *Eur. J. Pediatr* 1992;151:283–7.
- [82] Ghizzoni L, Lamborghini A, Ziveri M, Volta C, Panza C, Balestrazzi P et al. Pulsatile growth hormone release in Turner's syndrome and short normal children. *Acta Endocrinol* 1990;123:291–7.
- [83] Cuttler L, van Vliet G, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1985;60:1087–92.
- [84] Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat. Genet* 1997;16:54–63.
- [85] US National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health & Human Services. SHOX - short stature homeobox - Genetics Home Reference; 2011 [cited 2011 Apr 18]. Available from: URL:<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHOX>.
- [86] Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX: growth, Léri-Weill and Turner syndromes. *Trends Endocrinol. Metab* 2000;11:227–30.
- [87] The Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner Syndrome: results of the Canadian Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2005;90:3360–6.
- [88] Plotnick L, Attie KM, Blethen SL, Sy JP. Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998;102:479–81.
- [89] Sas TC, Muinck Keizer-Schrama SM de, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1999;84:4607–12.
- [90] Dörr H, Ranke M. Therapie mit Wachstumshormon bei Ullrich-Turner-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010;158:63–70.
- [91] Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000;85:4212–8.

- [92] Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2007;92:3406–16.
- [93] Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, Brasel JA, Burstein S, Cara JF et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height. *J. Pediatr* 1998;132:319–24.
- [94] Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2008; 93(2):344–51.
- [95] van Pareren YK, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Stijnen T, Sas TCJ, Drop SLS. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002; 87(12):5442–8.
- [96] Springer Lexikon Medizin. Berlin: Springer; 2004.
- [97] Rovet J, Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low-dose ethinyl oestradiol in children with Turner syndrome. The Canadian Growth Hormone Advisory Group. *Horm. Res* 1993; 39 Suppl 2:60–4.
- [98] Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1997; 82(6):1810–3.
- [99] Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y et al. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86(11):5498–508.
- [100] Zinn AR, Ross JL. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF). *Semin. Reprod. Med* 2001; 19(2):141–6.
- [101] Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1975; 40(4):670–4.
- [102] Gravholt CH, Svenstrup B, Bennett P, Sandahl Christiansen J. Reduced androgen levels in adult turner syndrome: influence of female sex steroids and growth hormone status. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1999; 50(6):791–800.
- [103] Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12):4820–7.
- [104] van Pareren YK, Muinck Keizer-Schrama SMPF de, Stijnen T, Sas TCJ, Jansen M, Otten BJ et al. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2003; 88(3):1119–25.
- [105] Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2001; 86(5):1936–41.
- [106] Tanner JM. Growth at adolescence: With a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. 2d. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
- [107] Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch. Dis. Child* 1976; 51(3):170–9.

- [108] Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA. The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12(10):971–7.]
- [109] Rosenwaks Z, Wentz AC, Jones GS, Urban MD, Lee PA, Migeon CJ et al. Endometrial pathology and estrogens. *Obstet Gynecol* 1979; 53(4):403–10.
- [110] Albareda MM, Gallego A, Enríquez J, Rodríguez JL, Webb SM. Biochemical liver abnormalities in Turner's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(9):1037–9.
- [111] Högler W, Briody J, Moore B, Garnett S, Lu PW, Cowell CT. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004; 89(1):193–9.
- [112] Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, Borgström B, Rasmussen C, Lundqvist M et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002; 87(8):3618–23.
- [113] Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL et al. Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum. Reprod* 2008; 23(2):336–9.
- [114] Cardoso G, Daly R, Haq NA, Hanton L, Rubinow DR, Bondy CA et al. Current and lifetime psychiatric illness in women with Turner syndrome. *Gynecol. Endocrinol* 2004; 19(6):313–9.
- [115] Bender BG, Linden MG, Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities. *Am. J. Med. Genet* 1993; 48(3):169–73.
- [116] Romans SM, Stefanatos G, Roeltgen DP, Kushner H, Ross JL. Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes. *Am. J. Med. Genet* 1998; 79(2):140–7.
- [117] Haberecht MF, Menon V, Warsofsky IS, White CD, Dyer-Friedman J, Glover GH et al. Functional neuroanatomy of visuo-spatial working memory in Turner syndrome. *Hum Brain Mapp* 2001; 14(2):96–107.
- [118] Ross J, Zinn A, McCauley E. Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6(2):135–41.
- [119] Harnadek MC, Rourke BP. Principal identifying features of the syndrome of nonverbal learning disabilities in children. *J Learn Disabil* 1994; 27(3):144–54.
- [120] Carel J, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome—influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 91(8):2972–9.
- [121] Schmidt PJ, Cardoso GMP, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006; 295(12):1374–6.
- [122] Pavlidis K, McCauley E, Sybert VP. Psychosocial and sexual functioning in women with Turner syndrome. *Clin. Genet* 1995; 47(2):85–9.
- [123] Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 1989; 52:1–125.
- [124] Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß, H. C et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter

- Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149(8):807–18.
- [125] Ranke MB, Lindberg A. Turner Syndrome within KIGS including an Analysis of 1146 Patients Grown Near Adult Height. In: Ranke MB, editor. *Growth hormone therapy in pediatrics: 20 years of KIGS ; 33 tables*. Basel, Freiburg, Br, Paris, London, New York, Bangalore, Bangkok, Singapore, Tokyo, Sydney: Karger; 2007.
- [126] El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2005; 90(4):2131–5.
- [127] Zulian F, Schumacher HR, Calore A, Goldsmith DP, Athreya BH. Juvenile arthritis in Turner's syndrome: a multicenter study. *Clin. Exp. Rheumatol*; 16(4):489–94.
- [128] Kim JY, Rosenfeld SR, Keyak JH. Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome. *J Pediatr Orthop*; 21(6):765–6.
- [129] Elder DA, Roper MG, Henderson RC, Davenport ML. Kyphosis in a Turner syndrome population. *Pediatrics* 2002; 109(6):e93.
- [130] Ricotti S, Petrucci L, Carenzio G, Klersy C, Calcaterra V, Larizza D et al. Prevalence and incidence of scoliosis in Turner syndrome: a study in 49 girls followed-up for 4 years. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2011.
- [131] Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S, Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-insulin-like growth factor axis aberrations in adult Turner's syndrome, with important modulations by treatment with 17 beta-estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1997; 82(8):2570–7.

Anhang – Fragebogen

Allgemeine Informationen

- Alter:
 - 14-18 Jahre
 - 19-23 Jahre
 - 24 Jahre oder älter
- Derzeitige Beschäftigung/ Beruf: _____
- Höchste abgeschlossene Schulausbildung:
 - Pflichtschule
 - Matura
 - FH/Universität
- Höchste abgeschlossene Schulbildung der Mutter:
 - Pflichtschule
 - Matura
 - FH/Universität
- Höchste abgeschlossene Schulbildung des Vaters:
 - Pflichtschule
 - Matura
 - FH/Universität
- Anzahl der Geschwister: _____ Bruder(Brüder) / _____ Schwester(n)
- Alter bei Diagnose: _____
- Behandlung mit Wachstumshormon
 - JA
 - NEIN

Falls JA:

- Wie viele Jahre machst du die Wachstumshormontherapie schon? _____
- Wie alt warst du, als du Dir die Spritzen selbst verabreicht hast? _____

Wenn du nicht mehr in regelmäßiger Betreuung an der Endokrinologischen Ambulanz bist:

- Bist du in regelmäßiger ärztlicher Kontrolle wegen deiner Grunderkrankung?
 - JA
 - NEIN

Falls JA:

- Bei welchem Arzt?
 - Hausarzt
 - Facharzt/Spezialist
 - Krankenhaus
- Wie häufig gehst du zu einem Facharzt/Fachärztin?
 - öfters jährlich
 - 1x pro Jahr
 - alle 2 Jahre oder seltener
- Zu welchem (z.B. Frauenarzt, Kardiologe, Nierenfacharzt)? _____

Bei folgenden Fragen bitte die jeweils zutreffende Antwortmöglichkeit ankreuzen.
(siehe Beispiel).

Beispiel:	Trifft Völlig zu	Trifft eher zu	Trifft teilweise zu	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
Ich gehe von Montag bis Freitag in die Schule.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Und jetzt geht's los! Bitte die zutreffende Antwort ankreuzen:

	Trifft Völlig zu	Trifft eher zu	Trifft teilweise zu	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
1. In meiner Familie stehe ich wegen meiner Krankheit im Mittelpunkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich werde anders behandelt als meine Geschwister. (mein Bruder/meine Schwester).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich habe das Gefühl, dass meine Schwester(n) Vorteile mir gegenüber hat (haben).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich habe das Gefühl, dass mein(e) Bruder(Brüder) Vorteile mir gegenüber hat(haben).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trifft Völlig zu	Trifft eher zu	Trifft teilweise zu	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
5. Ich habe (hatte) das Gefühl, anders als meine gleichaltrigen Freundinnen/Schulkolleginnen zu sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich fühle (fühlte) mich in der Klasse anders behandelt als meine Schulkollegen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich fühle (fühlte) mich in der Klasse anders behandelt als meine Schulkolleginnen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich mach(t)e in der Schule kein Geheimnis aus meiner Krankheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Nur meine engsten FreundInnen wissen über mich und meine Krankheit Bescheid.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Trifft Völlig zu	Trifft eher zu	Trifft teilweise zu	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
10. Ich fühle (fühlte) mich nicht wohl, wenn ich mich vor/nach dem Turnen vor meinen Schulkolleginnen umziehen muss(te).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich bin (war) neidisch, wenn ich die anderen Mädchen in der Klasse sehe (sah).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich bin (war) für die Buben in meiner Klasse interessant. Sie schenk(t)en mir Aufmerksamkeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Mich stört es, dass ich täglich Tabletten nehmen muss.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Trifft Völlig zu	Trifft eher zu	Trifft teilweise zu	Trifft eher nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
14. Ich bin froh, dass ich die Wachstumshormontherapie mache (gemacht habe.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Das (fast) tägliche Spritzen schränkt(e) mich in meiner Freizeit ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich kann (konnte) wegen meiner Therapie nicht alle Dinge machen, die ich gerne erleben würde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Die Wachstumshormontherapie belastet mich (hat mich belastet).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Wenn ich nochmal entscheiden könnte, wäre ich lieber kleiner, als täglich spritzen zu müssen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Meine Erwartungen an die Hormontherapie haben sich erfüllt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>