

Diplomarbeit

Wachstum und Wachstumshormontherapieeffekte bei Patientinnen und Patienten mit 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese

Eine retrospektive Datenanalyse österreichischer Patientinnen und Patienten *geb. zwischen 1988 und 2014

eingereicht von

Helena Spitzer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie (AKH Wien)

Ambulanz für Endokrinologie (St. Anna Kinderspital Wien)

Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie (Medizinische Universität Graz)

unter der Anleitung von

OA Dr. Stefan Riedl

Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer

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.

Wien/Graz, am 02.05.2016

Helena Spitzer eh

Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, welche mich einerseits bei der Bearbeitung und Fertigstellung dieser Arbeit, andererseits während meines gesamten Studiums unterstützt und begleitet haben.

Ein besonderer Dank gilt dem Hauptbetreuer dieser Arbeit, Dr. Stefan Riedl. Er hat sich dieses spannende Thema für mich ausgedacht und ist mir während der Bearbeitung immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Vielen Dank für die Geduld, denn die Bearbeitung hat doch mehr Zeit in Anspruch genommen, als zunächst gedacht.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meiner Zweitbetreuerin der Medizinischen Universität Graz, Frau Priv. Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer. Sie war nicht nur hinsichtlich aller organisatorischen Belange stets eine große Hilfe für mich, sondern hatte auch immer ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Ein riesengroßes Dankeschön geht vor allem an meine Eltern. Sie waren während meiner gesamten Ausbildung von Schulzeit bis Studienende immer für mich da, haben mich stets motiviert, sich mit mir gefreut und geärgert und waren auch gemeinsam mit mir verzweifelt. Ohne der Sicherheit, dass ich mich auf ihre Unterstützung jederzeit verlassen kann, wäre vieles nicht so einfach gewesen.

Meinem Bruder Felix gilt auch ein besonderer Dank. Er war nicht nur mein großer Bruder, sondern auch mein Mitbewohner und „Wegweiser“ durchs Medizinstudium. Da er mir ein Jahr im Studium voraus war, wusste ich immer genau was auf mich zukommen wird. Er war mir eine große Hilfe und hat meine nervigen Fragen immer geduldig beantwortet. An unsere gemeinsam verbrachten Lern- und „Verzweiflungsstunden“ denke ich immer wieder gerne zurück.

Auch meinem Freund Matthias möchte ich Danke sagen. Er war während meiner gesamten Ausbildung immer an meiner Seite, hat meine Höhen und Tiefen miterlebt, mich unterstützt wo er nur konnte und war auch immer verständnisvoll, wenn ich mal wieder keine Zeit für ihn hatte, weil Prüfungen anstanden.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bei der 45,X/46,XY gemischten Gonadendysgenese handelt es sich um eine seltene Variante der Geschlechtsentwicklung (1,5 Fälle/10.000 Neugeborene), bei der es zu Abweichungen der normalen männlichen bzw. weiblichen Entwicklung der Keimdrüsen (Gonaden) und in der Folge der äußeren Geschlechtsmerkmale kommt. Durch numerische Aberration der Geschlechtschromosomen entsteht dieser genetische Mosaizismus, welcher neben zahlreichen anderen klinischen Auffälligkeiten zu einem Kleinwuchs der Betroffenen führt. In dieser Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Multi-Center-Studie (Graz, Wien, Linz, Salzburg, Innsbruck, Villach) in Österreich die Effektivität einer Wachstumshormontherapie bei diesen Patient_innen analysiert.

Methoden: Für die retrospektive Datenanalyse wurden die verfügbaren Daten aller österreichischen pädiatrischen Patient_innen mit 45,X/46,XY Gonadendysgenese, welche im Zeitraum zwischen 1988 und 2014 geboren wurden und in den unterschiedlichen endokrinologischen Spezialambulanzen in Betreuung standen bzw. stehen, erhoben. Insgesamt ergab sich ein Kollektiv von 21 Patient_innen, (9 Mädchen und 12 Knaben) welche sich im Alter zwischen dem 4. und 26. Lebensjahr befanden. Neben der Wachstumsanalyse wurden weitere Parameter wie Karyotyp, Phänotyp, Daten zur Diagnosestellung, anatomische und histologische Auffälligkeiten, Daten über den Pubertätseintritt und über durchgeführte operative Eingriffe erhoben.

Ergebnisse: Wachstumsanalyse: Die mittlere Geburtsgröße von 48,5 cm und das mittlere Geburtsgewicht von 2929 g (bei 10 von 21 Patient_innen ermittelbar) zeigten eine Differenz von -2 cm in der Geburtsgröße und -415g im Geburtsgewicht im Vergleich mit dem österreichischen Durchschnitt. Die familiäre Zielgröße betrug durchschnittlich 176,7 cm für die Knaben und 162,5 cm für die Mädchen. Eine Wachstumshormontherapie wurde bei 15 Patient_innen (71,4%) mit einer durchschnittlichen Wachstumshormondosierung von 0,26 mg/kgKG/Woche bei den Knaben, bzw. von 0,29 mg/kgKG/Woche bei den Mädchen durchgeführt. Im Geschlechtervergleich waren es 8/9 Mädchen (88,9% aller Mädchen) und 7/12 Knaben (58,3% aller Knaben). Das Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag im Mittel bei 9,1 ($\pm 2,5$) Jahren bei den Knaben und bei 10,3 ($\pm 3,2$) Jahren bei den Mädchen. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zeigten die Knaben eine durchschnittliche Größe von 121,6 cm (-2,43 SDS). Die Mädchen waren

durchschnittlich 125,2 cm (-2,87 SDS) groß. Innerhalb des ersten Therapiejahres stieg die Wachstumsgeschwindigkeit der Knaben von durchschnittlich 3,53 cm/Jahr auf 7,92 cm/Jahr, die der Mädchen von durchschnittlich 4,24 cm/Jahr auf 7,64 cm/Jahr an. Die Wachstumshormontherapie wurde bei den Knaben, nach einer mittleren Therapiedauer von 4,82 ($\pm 2,01$) Jahren im Alter von durchschnittlich 14,8 ($\pm 2,7$) Jahren beendet, während die Therapie der Mädchen nach 4,87 ($\pm 1,38$) Jahren im Alter von durchschnittlich 15,6 ($\pm 1,3$) Jahren beendet wurde.

Vier der therapierten Knaben waren zum Zeitpunkt der Datenanalyse bereits ausgewachsen und erreichten eine mittlere Endgröße von 158,6 cm ($\pm 5,38$ cm), entsprechend -2,85 SDS. Die vier ausgewachsenen Mädchen erreichten eine mittlere Endgröße von 148,9 cm ($\pm 5,23$ cm), entsprechend -3,06 SDS. Die Knaben waren somit -2,84 SDS (20,2 cm), die Mädchen um -2,14 SDS (11,6 cm) von ihrer familiären Zielgröße entfernt. Die Endgröße der untherapierten Patientin lag bei 150,8 cm (-2,63 SDS).

Nebenparameter: 50% aller männlich und 66,7 % aller weiblich aufwachsenden Patient_innen zeigten eine Mosaikkonstellation in Form von 45,X/46,XY. Die übrigen Patient_innen wiesen andere Mosaikvarianten mit strukturellen Aberrationen des Y-Chromosoms, Ringchromosomen oder auch Markerchromosomen auf. Bei 71,4 % der Patient_innen wurde die Diagnose postnatal, bei 28,6 % pränatal gestellt. 33% der Patient_innen hatten ein völlig unauffälliges Erscheinungsbild der äußeren Genitalien. Die restlichen Patient_innen zeigten Auffälligkeiten wie Hypospadie, Klitorishypertrophie, Kryptorchismus, Monorchie, Scrotum bifidum, Streak-Gonaden und rudimentäre Müller'sche Strukturen in unterschiedlichem Ausmaß. Innerhalb der 12 histologischen Befunde konnte bei 3 Patient_innen ein gemischt-ovarielles-und testikuläres Stroma nachgewiesen werden. Streak-Gonaden wurden bei 5 Mädchen und 6 Knaben beschrieben. Sowohl 45,X/46,XY Mädchen, als auch Knaben wiesen zum Teil ein Erscheinungsbild auf, welches dem des Turner-Syndroms entspricht.

Zu den durchgeführten Operationen zählten: Gonadektomien, Hypospadiekorrekturen, Orchidopexie, Klitoris-und Vaginalplastiken und Entfernungen von Müller'schen Strukturen bei Knaben. 8/8 Knaben und 1/8 Mädchen zeigten einen spontanen Pubertätseintritt. 7 gonadektomierte Mädchen erhielten eine Pubertätsinduktion mit durchschnittlich 13,11 ($\pm 1,5$) Jahren. 4 Knaben und 1 Mädchen befanden sich zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch deutlich unter dem Pubertätseintrittsalter (Knaben <12,5 Jahre, Mädchen < 10,5 Jahre), womit der Verlauf dieser noch abzuwarten bleibt.

Conclusio: Aufgrund der wenig zufriedenstellenden Ergebnisse der Wachstumshormontherapie bei unseren Patient_innen (Endgröße Mädchen: -3,06 SDS, Endgröße Knaben; -2,85 SDS), die auch in anderen Studien beobachtet wurden, ist die Sinnhaftigkeit einer Wachstumshormontherapie bei Patient_innen mit 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese sehr kritisch zu betrachten. Unsere Datenlage zu nicht therapierten Patient_innen war mit nur einer Patientin allerdings zu klein um diese für einen verlässlichen Vergleich heranziehen zu können. Sowohl Änderungen der Wachstumshormondosis, ein früherer Therapiebeginn, eine Verlängerung der Therapiedauer, als auch ein physiologisch abgestimmter einschleichender Therapiebeginn mit Östrogenen bei den Mädchen, hätten möglicherweise zu einem besseren Ergebnis des Längenwachstums unserer Patient_innen geführt.

Abstract

Background: 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis is a rare variant of diverse sex development (1,5 cases/10.000 newborns) which causes abnormal development of the gonads as well as deviations in the development of the patients' internal and external genitals. Numeric aberrations of the sex chromosomes are responsible for this genetic mosaicism, which causes short stature besides many other symptoms in the affected boys and girls. This retrospective multi-center study was done to evaluate growth and the efficacy of growth hormone treatment in patients treated in Austria.

Methods: For this retrospective data analysis, all available data of Austrian pediatric patients who were born between 1988 and 2014 with 45,X/46, XY gonadal dysgenesis and who were under specialist paediatric endocrine care were ascertained. Growth, cytogenetic, anatomic and histologic findings, the onset of puberty and data on accomplished surgery were analyzed in 21 patients (9 girls, 12 boys) aged between 4 and 26 years.

Results: Growth analysis: At birth the average height and weight in our patients was 48,5 cm and 2929 g (ascertainable in 10/21 boys and girls). Compared to the average values of newborn Austrian children, our results showed a difference of minus 2 cm in height and minus 415 g in weight. Average target height was 176,7 cm in boys and 162,5 cm in girls. 15 of 21 patients received growth hormone therapy because of short stature at a mean dose of 0,26 mg/kg/per week in boys and 0,29 mg/kg/ per week in girls. 8 of the patients treated with growth hormones were female and 7 were male. At the time of therapy onset boys were 9,1 ($\pm 2,5$) years at average and had a mean height of 121,6 cm (-2,43 SDS). Girls were 10,3 ($\pm 3,2$) years at average and had a mean height of 125,2 cm (-2,87 SDS). Within the first year of therapy there was an increase in the growth velocity in boys and girls (boys: from 3,53 cm/year to 7,92 cm/year; girls: from 4,24 cm/year to 7,64 cm/year). Mean duration of therapy was 4,82 ($\pm 2,01$) years in boys and 4,87 ($\pm 1,38$) years in girls.

At the end of therapy boys were 14,8 ($\pm 2,7$) years, whereas girls were 15,6 ($\pm 1,3$) years on average. Mean final height of growth hormone treated boys was 158,6 cm ($\pm 5,38$ cm), equivalent to -2,85 SDS. Girls treated with growth hormone achieved a mean final height of 148,9 cm ($\pm 5,23$ cm), equivalent to -3,06 SDS. Mean height loss of the boys was 20,2

cm in comparison to target height, which is equivalent to -2,84 SDS. 11,6 cm, equivalent to -2,14 SDS, was the mean height loss of girls in comparison to their target height.

The untreated adult girl achieved a height of 150,8 cm (-2,63 SDS).

Additional findings: 50% of the patients raised as boys and 66,7% of the patients raised as girls had a 45,X/46,XY karyotype. The remaining patients had some other form of mosaicism. 71,4% of the patients were diagnosed postnatally, 28,6% prenatally. The external genitals appeared normal in 33% of the patients. Hypospadias, clitoromegaly, cryptorchidism, monorchism, scrotum bifidum, streak gonads, or Mullerian structures were found in the other boys and girls. 12 histological results revealed a gonad, which included ovarian stroma as well as testicular stroma in 3 patients. Streak gonads were found in 5 girls and 6 boys. A phenotype similar to the Turner Syndrome could also be found in some of our 45,X/46,XY patients. Accomplished surgery includes: gonadectomy, hypospadias repair, orhidopexy, clitoral reduction surgery and removal of Mullerian structures in boys. 1 girl and 8 boys entered puberty spontaneously. The 7 gonadectomized girls were dependant on puberty induction therapy, which was performed at an average age of 13,11 ($\pm 1,5$) years. 4 boys and one girl were under pubertal age (boys < 12,5 years, girls < 10,5 years).

Conclusion: Because of our unsatisfactory results concerning the growth hormone therapy in our patients (boys' final height -2,85 SDS and girls' final height -3,06 SDS), which are equivalent to recent studies, it seems necessary to consider the need of a growth hormone therapy in patients with 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis. The data situation concerning untreated patients was too small (1 fully grown female patient) to make comparisons. Adjustments in the dose as well as in the therapy onset, the duration of the therapy and in the time of puberty induction in girls probably would have led to better results in our patients.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	15
2 Theoretischer Hintergrund.....	16
2.1 Genetik, Genom, Chromosomenstörungen.....	16
2.2 Entstehung eines Mosaiks.....	18
2.3 Störungen der Geschlechtsentwicklung.....	20
2.3.1 Differenzierung und Entwicklung des Geschlechts.....	20
2.3.2 Entwicklung der primären Geschlechtsorgane.....	22
2.3.3 Ebene der äußeren Geschlechtsorgane	23
2.4 Diagnostik.....	25
2.4.1 Methoden.....	25
2.4.2 Pränatale Diagnostik.....	26
2.4.3 Postnatale Diagnostik	28
2.4.4 Endokrine Diagnostik.....	29
2.5 Klinik.....	31
2.5.1 Facettenreiches Bild	31
2.5.2 Parallelen zum Turner-Syndrom	33
2.5.3 Entartung der Gonaden.....	34
2.5.4 Y-Chromosom assoziierte Auffälligkeiten.....	38
2.6 Wachstum	39
2.6.1 Allgemeines.....	39
2.6.2 Knochenalter.....	41
2.6.3 Unterschiede Knaben/Mädchen.....	41
2.6.4 Genetische Zielgröße.....	41
2.6.5 Endokrine Wachstumsregulation im Kindesalter.....	42
2.6.6 Wachstum bei 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese.....	44
2.7 Therapeutische Aspekte.....	45
2.7.1 Wachstumshormontherapie.....	45
2.7.2 Gonadenentfernung und Korrekturoperationen.....	46
2.7.3 Psychologische Aspekte der Geschlechtszuweisung.....	47
3 Material und Methoden	49
3.1 Patientinnen & Patienten	49
3.2 Erhobene Parameter	50
3.2.1 Hauptzielgröße	50
3.2.2 Nebenparameter.....	50
3.2.3 Statistische Auswertung	52

4	Ergebnisse – Resultate	53
4.1	Allgemein Deskriptive Statistische Parameter, Geburtsgröße und Geburtsgewicht, Diagnosestellung, Genetischer Befund.....	53
4.2	Wachstum: Therapie und Verlauf.....	59
4.2.1	Wachstumshormontherapie:	59
4.2.2	Therapiebeginn: Alter, Knochenalter, Größe, Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung und Pubertätsstadium.....	61
4.2.3	Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit nach dem ersten Therapiejahr	64
4.2.4	Kontrolle nach 4 Jahren Therapie: Alter, Knochenalter, Größe, Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung und Pubertätsstadium.....	65
4.2.5	Therapieende: Alter, Knochenalter, Wachstumsgeschwindigkeit, Therapiedauer, Pubertätsstadium und Endgröße	69
4.2.6	Pubertätseintritt und Pubertätswachstumsspur	76
4.3	Klinische Auffälligkeiten.....	78
4.3.1	Klinische Merkmale	81
5	Diskussion	86
6	Literaturverzeichnis	91

Glossar und Abkürzungen

DSD	Differences of sex development
bzw.	beziehungsweise
AMH	Anti-Müller-Hormon
d.h.	das heißt
SRY	Sex determining region Y
z.B.	zum Beispiel
MGD	Mixed gonadal dysgenesis, gemischte Gonadendysgenese
MRT	Magnetresonanztomographie
HCG	Humanes Choriongonadotropin
LH	Luteinisierendes Hormon
HMG	Humanes menopausales Gonadotropin
SDS	Standard Deviation Score
WH	Wachstumshormon
IGF-1	Insulin-like-growth-factor 1
GHRH	Growth hormone-releasing hormone
IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein 3
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Std.-Abweichung	Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Karyogramm eines Mannes.....	16
Abbildung 2: Mögliche Entstehungsmechanismen eines gonosomalen Mosaiks durch mitotisches postzygotisches Non-disjunctions	19
Abbildung 3: Embryonale Entwicklung und geschlechtliche Determinierung der Gonaden	21
Abbildung 4: Schema der männlichen bzw. weiblichen Geschlechtsdifferenzierung	24
Abbildung 5: Klassifizierung des intersexuellen Genitale nach Prader	33
Abbildung 6: Perzentilenkurve der Körpergröße für Mädchen und Knaben	39
Abbildung 7: Pubertätsstadien nach Tanner.....	51
Abbildung 8: Durchschnittliche Geburtsgröße und Geburtsgewicht der Mädchen und Knaben mit 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese im Vergleich zum Durchschnitt österreichischer Mädchen und Knaben.....	55
Abbildung 9: Aufschlüsselung der Gründe für die prä-bzw. postnatale Diagnosestellung von 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese beim PatientInnenkollektiv (nach Patient).....	56
Abbildung 10: Verhältnis der mit Wachstumshormon behandelten zu nicht behandelten Patientinnen und Patienten im Geschlechtervergleich	60
Abbildung 11: Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb des ersten Therapiejahres bei den Knaben & Mädchen	64
Abbildung 12: Größengewinn nach 4 Jahren Wachstumshormontherapie bei den Knaben.....	66
Abbildung 13: Größengewinn nach 4 Jahren Wachstumshormontherapie bei den Mädchen	68
Abbildung 14: Endgröße und familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Knaben nach Wachstumshormontherapie im Vergleich	71
Abbildung 15: Endgröße und familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Mädchen nach Wachstumshormontherapie im Vergleich	72
Abbildung 16: Standardabweichungen der 4 ausgewachsenen Knaben & Mädchen im Vergleich	73
Abbildung 17: Wachstumsverläufe eines therapierten Knaben und eines therapierten Mädchens.....	74

Abbildung 18: Wachstumsverlauf aller therapierten Knaben und Mädchen	75
Abbildung 19: Auffälligkeiten im Erscheinungsbild der äußeren Genitalien bei Knaben und Mädchen im Vergleich	81
Abbildung 20: Anteil an Streak-Gonaden bei den 9 Mädchen & 12 Knaben	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: : Häufigkeit von Chromosomenstörungen bei Lebendgeburten	17
Tabelle 2: Diagnosestellung nach Altersstufen	28
Tabelle 3: Untersuchungsgrund und Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 25 Patient_innen mit 45,X/46,XY-Karyotyp.....	30
Tabelle 4: Klinische Merkmale 7 weiblicher 45,X/46,XY- Patientinnen	35
Tabelle 5: Klinische Merkmale 7 weiblicher 45,X/46,XY- Patientinnen , Fortsetzung.....	35
Tabelle 6: Klinische Merkmale 18 männlicher Patienten	36
Tabelle 7: Klinische Merkmale 18 männlicher Patienten, Fortsetzung.....	37
Tabelle 8: Relevante Gene für die menschliche Wachstumsregulation.....	43
Tabelle 9: Überblick über den Karyotyp aus peripheren Lymphozyten der 21 Patient_innen	58
Tabelle 10: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium der therapierten Knaben zu Therapiebeginn	62
Tabelle 11: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium der therapierten Mädchen zu Therapiebeginn.....	63
Tabelle 12: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium nach 4 Jahren Therapie bei den Knaben.	66
Tabelle 13: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium nach 4 Jahren Therapie bei den Mädchen.	68
Tabelle 14: Therapiedauer, Alter, Knochenalter, Wachstumsgeschwindigkeit und Pubertätsstadium zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung bei den Knaben und Mädchen im Vergleich	70
Tabelle 15: Therapiedauer, Endgröße und Familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Knaben nach Wachstumshormontherapie	71
Tabelle 16: Therapiedauer, Endgröße und Familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Mädchen nach Wachstumshormontherapie.....	72
Tabelle 17: Alter der Mädchen bei Therapiebeginn mit Östrogenen: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum.....	76

Tabelle 18: Klinische Befunde der 9 weiblichen Patientinnen.....	79
Tabelle 19: Klinische Befunde der 9 weiblichen Patientinnen, Fortsetzung.....	79
Tabelle 20: Klinische Befunde der 12 männlichen Patienten.....	80
Tabelle 21: Klinische Befunde der 12 männlichen Patienten, Fortsetzung.....	80
Tabelle 22: Merkmale des Ulrich-Turner Syndroms in Prozent der GesamtpatientInnenzahl	85

1 Einleitung

Die gemischte Gonadendysgenese (Karyotyp 45,X/46,XY) zählt zu den Varianten der Geschlechtsentwicklung („differences of sex development“, DSD), wobei es sich um seltene, angeborene Abweichungen der normalen Differenzierung der Keimdrüsen sowie der geschlechtsspezifischen Ausprägung des inneren und äußeren Genitales handelt (1). 45,X/46,XY-Mosaik entstehen durch eine numerische Aberration der Geschlechtschromosomen und können zu einem breiten klinischen Erscheinungsbild führen (1). Die Häufigkeit des 45,X/46,XY Mosaikkaryotyps liegt bei 0,7- 2,8 pro 10.000 Amniozentesen in der Pränataldiagnostik, bzw. bei 1,5 Fällen pro 10.000 Neugeborenen (2). In anderen Literaturangaben geht man von einer Häufigkeit von 1:2500-7000 Neugeborenen mit gemischter Gonadendysgenese aus (3). Aufgrund der abhängig von der Mosaikverteilung variabel verminderten Fähigkeit des Hodens, Testosteron zu synthetisieren, kann ein klinisches Bild mit vorwiegend männlichem Erscheinungsbild, über intersexuelle äußere Genitalien, bis hin zu überwiegend -oder komplett- weiblichem Phänotyp auftreten. (1) Oft können bei diesen Patient_innen außerdem Merkmale des Ulrich-Turner Syndroms, verbunden mit Kleinwüchsigkeit, festgestellt werden (4). Da auch die Anti-Müller-Hormon-Sekretion (AMH) in unterschiedlichem Maß vermindert sein kann, kann man verschiedenste Konstellationen von persistierenden weiblichen inneren Strukturen (Uterus, Adnexe) finden (1). Bei phänotypisch weiblichen Patientinnen findet man meist Streak-Gonaden, teilweise mit Mischgewebe aus ovariellen und testikulären dysplastischen Anteilen (2). Bei primär männlichem Phänotyp können Kryptorchismus, Hypospadie sowie Penis- und Skrotumanomalien vorliegen (2).

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Genetik, Genom, Chromosomenstörungen

Der menschliche Chromosomensatz besteht aus 46 Chromosomen, wobei man 22 homologe Autosomenpaare und 2 Geschlechtschromosomen (XX-Paar, und XY-Paar), unterscheidet (5). Alle somatischen Zellen besitzen einen diploiden Chromosomensatz, während die Keimzellen haploid sind. Die Geschlechtszellen verschmelzen dann bei der Befruchtung zu einer diploiden Zelle. Ein Chromosom eines Chromosomenpaares einer diploiden Körperzelle stammt somit jeweils von der Mutter, und eines vom Vater (6). Die Chromosomen lassen sich durch ein spezifisches Bandenmuster, ihre Größe und die Lage des Centromers voneinander unterscheiden. Die Gesamtheit aller Chromosomen wird in einem Karyogramm grafisch dargestellt (7). In diesem werden die Chromosomen nach Größe, Form und Bänderungsmuster angeordnet (Abbildung 1) (6). Unter Punkt 2.4.1. wird genauer auf die Methodik der Karyogrammerstellung eingegangen.

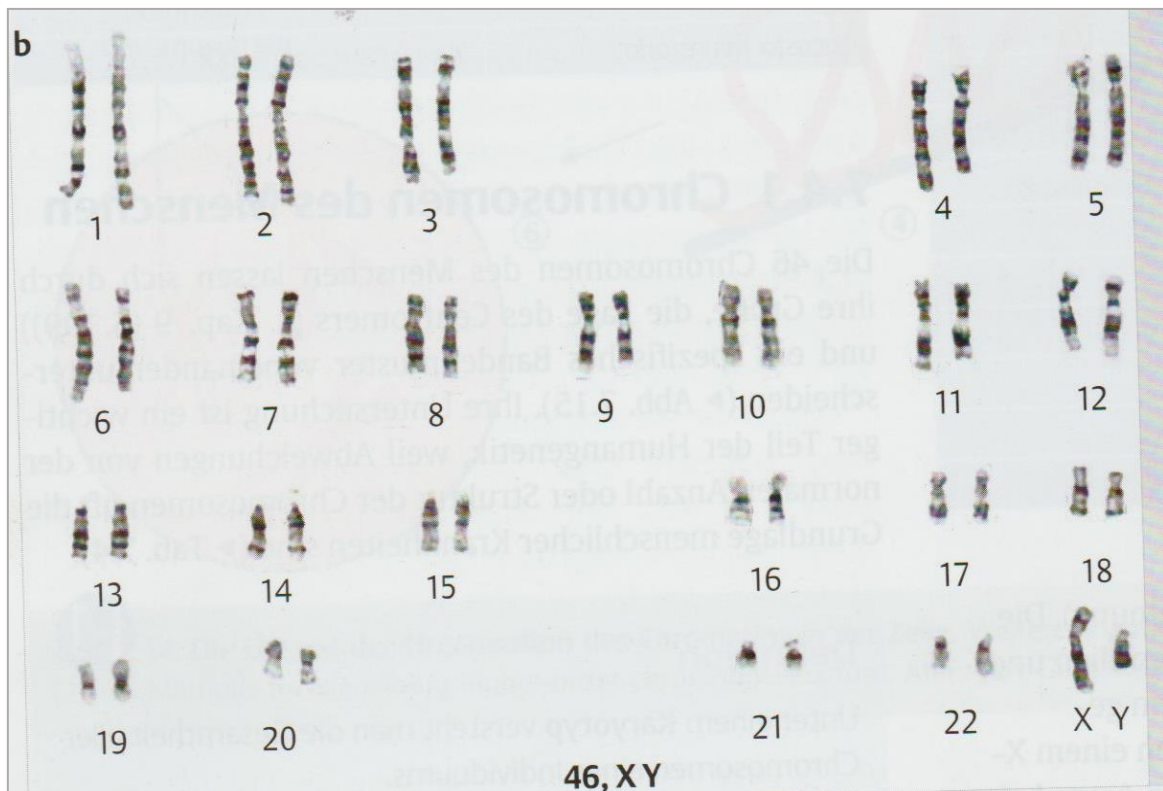


Abbildung 1: Karyogramm eines Mannes (6)

Laut dem International System for Cytogenetic Nomenclature, kurz ISCN, wird ein normaler weiblicher Chromosomensatz mit 46,XX, und ein normaler männlicher Chromosomensatz mit 46,XY beschrieben (6). Abweichungen von der normalen Anzahl oder Struktur der Chromosomen sind oft die Grundlage von Krankheiten (7).

Geht ein Chromosom, oder auch nur Teile davon verloren, so hat das Konsequenzen. Fehlt ein Autosom, so kann dies schwere Störungen der Embryonalentwicklung verursachen. Auch ein Zuviel an Chromosomen bzw. Chromosomenteilen kann Entwicklungsstörungen verursachen (7).

Chromosomenstörungen beim Menschen sind nicht selten (5). In ca. 20 % aller Konzeptionen treten Chromosomenanomalien auf, jedoch kommt es beim Großteil der betroffenen Embryonen bzw. Feten zum spontanen Abort. Nur etwa 0,5 % aller lebend geborenen Kinder weisen Chromosomenaberrationen auf (5). Man unterscheidet numerische von strukturellen Chromosomenstörungen, welche in seltenen Fällen auch gemeinsam auftreten können (5).

In Tabelle 1 wird die Häufigkeit von Chromosomenstörungen bei Lebendgeburten angegeben.

Chromosomenaberration	Häufigkeit (bei Lebendgeburten)
perizentrische Inversion	1:100
balancierte Translokation	1:500
Trisomie 21	1:700
unbalancierte Translokation	1:2000
47, XXY	1:1000 (Männer)
47, XYY	1:1000 (Männer)
47, XXX	1:1000 (Frauen)
45, X	1:2000 (Frauen)
Trisomie 18	1:3000
Trisomie 13	1:5000

Tabelle 1: : Häufigkeit von Chromosomenstörungen bei Lebendgeburten (modifiziert nach (5))

2.2 Entstehung eines Mosaiks

Die 45,X/46,XY Mosaik zählt man zu den numerischen Chromosomenaberrationen (5). Bei Chromosomenaberrationen kommt es zu einer Fehlverteilung ganzer Chromosomen, oder auch des ganzen Chromosomensatzes (6).

Es gibt unterschiedliche Mechanismen, welche zu numerischen Chromosomenstörungen führen können (5). Am häufigsten kommt der Mechanismus der Non-disjunktion vor: üblicherweise kommt es in der Meiose zur Trennung der homologen Chromosomen, und die Gameten (= Keimzellen) enthalten dadurch einen Chromosomensatz mit 23 Chromosomen, welcher haploid ist. Bei der Non-disjunktion bleiben aber zwei homologe Chromosomen zusammen und gelangen in nur eine Keimzelle, wodurch aneuploide Keimzellen mit 24 bzw. nur 22 Chromosomen entstehen. Aneuploid bedeutet, dass eine Zelle von ihrem normalen, (= euploid) Chromosomensatz abweicht. Somit entsteht nach der Befruchtung dieser Keimzellen mit einer normalen, entweder eine Zygote mit einer Monosomie oder einer Trisomie (5).

In den meisten Fällen eines 45,X/ 46,XY Mosaiks vermutet man die Ursache im Verlust des Y- Chromosoms durch Non-disjunktion bei den weiteren Zellteilungen nach einer normalen Befruchtung, also im postzygotischen Stadium (Abbildung 2) (4). Daher zählen Mosaik zu den somatischen Chromosomenveränderungen. Im Gegensatz dazu stehen die konstitutionellen Aberrationen, wo Veränderungen bereits in der befruchteten Eizelle auftreten und in allen Körperzellen nachweisbar sind. Die veränderten Chromosomen sind somit bei Mosaiken in einzelnen Geweben in unterschiedlicher Verteilung vorhanden und nicht in allen Körperzellen nachweisbar (6).

Bei gleichzeitiger Präsenz von 2 oder mehr Zellpopulationen mit unterschiedlichen Genotypen innerhalb eines Individuums, spricht man deshalb von einem „genetischem Mosaizismus“ (8).

Numerische Mosaik können entweder durch einen postzygotischen Verlust von Chromosomen („trisomy rescue“), eine „non-disjunktion“, oder auch durch einen „monosomy-rescue“ Vorgang entstehen (9). Für Mosaik mit strukturell veränderten Gonosomen stehen komplexere, häufig kombinierte meiotische und/oder mitotische Entstehungsmechanismen in Diskussion (9).

Grundsätzlich kann der Phänotyp von Patient_innen mit gonosomalen Mosaiken mit zwei oder mehreren Ziellinien unauffällig sein, oder verschiedene Abweichungen in der Geschlechtsdifferenzierung aufweisen. Vor allem der Zeitpunkt der Mosaikentstehung (d.h. der Anteil der 45,X-Zellen) und die Verteilung der Mosaikzelllinien im Körper scheinen hierbei bedeutend zu sein (6).

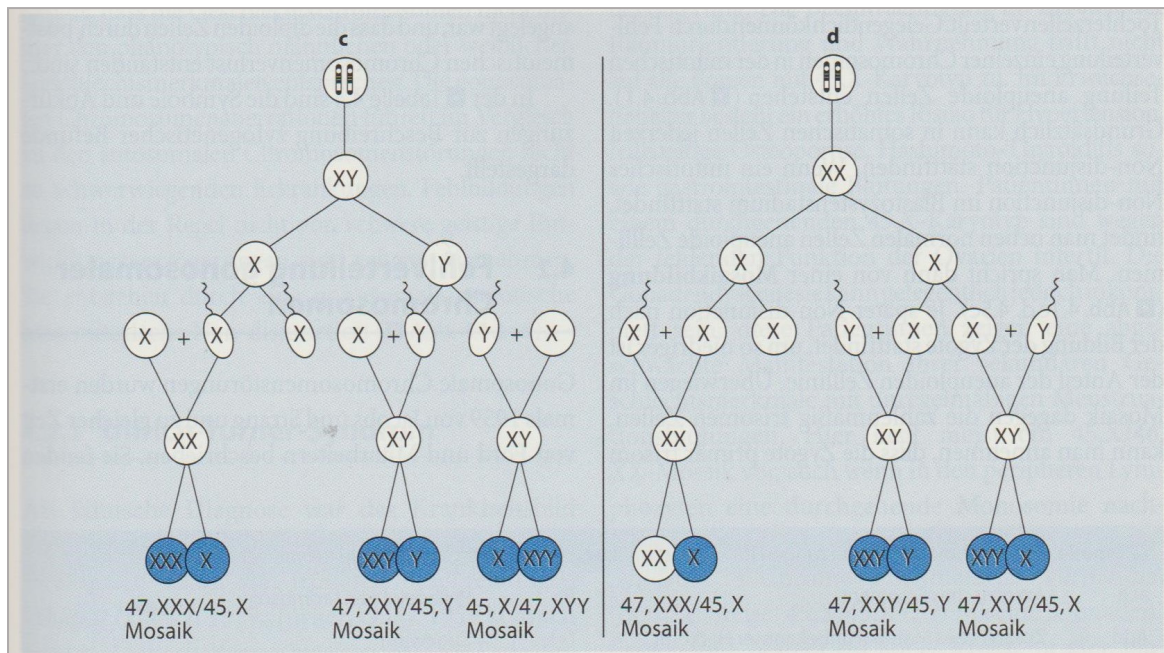


Abbildung 2: Mögliche Entstehungsmechanismen eines gonosomalen Mosaiks durch mitotisches postzygotisches Non-disjunctions (4)

2.3 Störungen der Geschlechtsentwicklung

2.3.1 Differenzierung und Entwicklung des Geschlechts

Innerhalb der ersten 12 Schwangerschaftswochen vollzieht sich embryonal die geschlechtliche Differenzierung (3).

Bei der Entwicklung des Genitalsystems spielen drei Ebenen eine wichtige Rolle:

- die Ebene der Gonade
- die Ebene der Genitalgänge und
- die Ebene der äußeren Geschlechtsorgane.

Innerhalb jeder dieser Ebenen wird ein indifferentes Stadium durchlaufen, in welchem eine Entwicklung sowohl in die männliche, als auch in die weibliche Richtung noch möglich ist (10). Die Gonadenanlagen werden deshalb auch als ontogenetisch bipotent bezeichnet (1).

Frauen bilden bei der Reifeteilung nur einen Typ von Eizellen mit jeweils einem X-Chromosom, während Männer zwei Typen von Spermien, eines mit einem X- und eines mit einem Y-Chromosom bilden (6). Wird die Eizelle durch ein Spermium befruchtet, so wird der embryonale 46,XX- oder 46,XY-Karyotyp festgelegt (1).

Beim etwa 4 Wochen alten Embryo erfolgt die Anlage der Keimdrüsen (Gonaden) als Genitaleisten zwischen Urniere und dorsalem Mesenterium (1). Die Einwanderung der Keimzellen in die Gonadenanlagen findet in der 6. Entwicklungswoche statt (10).

Auf dem Y-Chromosom liegt das SRY-Gen (= sex determining region Y, Yp11), welches als hodendeterminierender Faktor gilt, und bei 46,XY die männliche Entwicklung induziert (1,10). Neben dem SRY-Gen beeinflussen noch viele weitere Gene, welche zumeist als Transkriptionsfaktoren wirken, wie z.B. SOX 9, SF1 („steroidogenic factor“), WT1 („Wilms tumor 1 gene“), DMRT1 („doublesex and MAB3-related transcription factor 1“), oder DHH („desert hedgehog“) die Gonadenentwicklung (1,10).

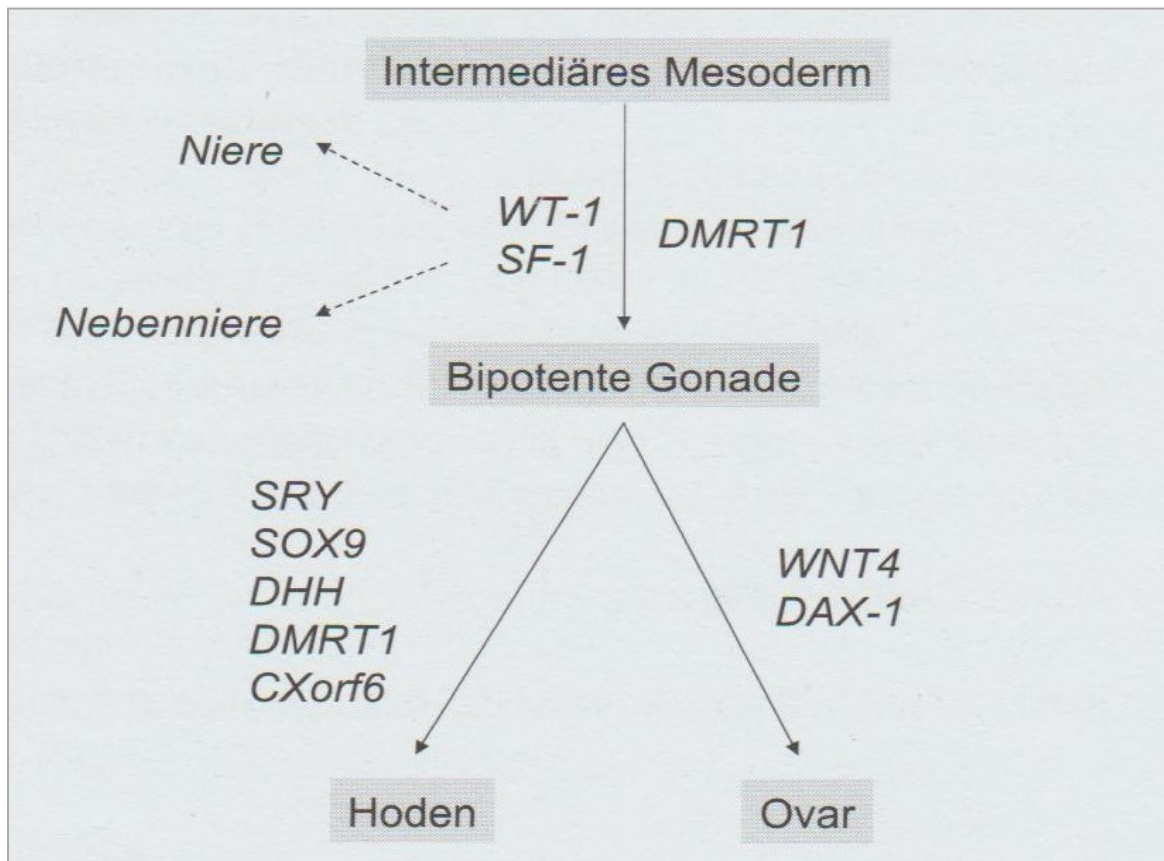


Abbildung 3: Embryonale Entwicklung und geschlechtliche Determinierung der Gonaden (1)

WNT 4 spielt beim 46,XX-Karyotyp eine essenzielle Rolle für die Entwicklung eines Ovars. WNT 4 stimuliert wiederum die Expression von DAX1, welches seinerseits SOX9 inhibiert (10). Umgekehrt wird bei 46,XY die Expression von WNT4 durch SOX9 gehemmt (3).

In Abbildung 3 wird eine Übersicht über die genannten Transkriptionsfaktoren, welche für die Ontogenese der Keimdrüsen eine wichtige Rolle spielen, gegeben.

Kommt es zu Mutationen in Genen der Gonadenentwicklung, können die empfindlichen Abläufe der Gonadendeterminierung beeinträchtigt werden und konsekutiv zu einer Gonadendysgenese als Ursache einer Variante der Geschlechtsentwicklung (DSD) führen (1).

Sobald sich die zunächst bipotenten Gonaden zu Hoden entwickeln, verläuft auch die Entwicklung des inneren und äußeren Genitale in männliche Richtung (11,12).

Damit funktionsfähige Ovarien entstehen können, werden zwei X-Chromosomen benötigt. Wenn allerdings nur ein X-Chromosom vorhanden ist, kommt es postpartal zur Rückbildung des Ovars zu einem fibrösen Strang (6).

2.3.2 Entwicklung der primären Geschlechtsorgane

Für die Entwicklung der primären Geschlechtsorgane spielen beim Mann die Wolffschen Gänge und bei der Frau die Müllerschen Gänge eine wesentliche Rolle (6). Dabei handelt es sich um 2-paarige Geschlechtsgänge, die sich in der frühen Embryogenese sowohl beim 46,XY-Karyotyp, als auch beim 46, XX-Karyotyp finden und aus welchen im Verlauf das innere männliche, bzw. weibliche Genitale entsteht (1).

Unter dem Einfluss von SRY und den oben genannten Genen differenzieren sich im Hoden Sertoli-Zellen und Leydig-Zellen, welche AMH bzw. Testosteron synthetisieren (12).

Durch das Anti-Müller-Hormon (AMH), welches etwa ab der 7. Schwangerschaftswoche in den Sertoli-Zellen des fetalen Hoden gebildet wird, wird die weitere Entwicklung der Müller-Gänge unterdrückt (1,6,12). Das Testosteron stimuliert wiederum die Wolff-Gänge zur Ausbildung von Nebenhoden, Samenleiter, Samenbläschen und Prostata (1,12).

Kommt es zu einer Sekretionsstörung des AMH, führt das zur Persistenz der Müller-Gänge beim Mann (6).

Im Gegensatz dazu kommt es durch das Fehlen der Hoden bei der normalen weiblichen Entwicklung, aber auch bei der kompletten Gonadendysgenese, zur Rückbildung der Wolffschen Gänge durch das fehlende Testosteron und zur Entwicklung von Uterus, Tuben und des oberen Anteils der Vagina aus den Müller-Gängen durch das fehlende AMH (1,12).

Im Hoden gebildetes Anti-Müller Hormon und Testosteron wirken in dieser Phase der Genitalentwicklung lokal auf die Anlage der gleichen Seite. Bei einseitigem Fehlen einer funktionsfähigen Hodenanlage, bleiben auf der betroffenen Seite die Müller-Gänge erhalten und die Wolff-Gänge, die nicht durch Testosteron in ihrer Entwicklung gestützt werden, gehen unter (13).

Selten kann es bei weiblichen Patientinnen mit normalen Ovarien und normalen sekundären Geschlechtsmerkmalen durch einen Anlagedefekt der Müller-Gänge zum Fehlen von Vagina und/oder Uterus kommen (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom, MRKHS) (6).

In Abbildung 4 wird das Schema der männlichen, bzw. weiblichen Geschlechtsdifferenzierung erläutert.

2.3.3 Ebene der äußeren Geschlechtsorgane

Wie bei den Gonaden, bzw. beim inneren Genitale, ist auch die äußere Genitalanlage des Menschen vor der 7. Schwangerschaftswoche als geschlechtlich indifferent zu betrachten (1).

Neben einer normalen Testosteronbiosynthese in den Leydig-Zellen des embryonalen Hodens, ist seine Umwandlung in das biologisch aktivere Dihydrotestosteron durch das Enzym 5- α - Reduktase sowie eine reguläre Funktion des Androgenrezeptors Voraussetzung für die Entwicklung des männlichen Genitale (1,13). Aus dem Genitalhöcker entwickelt sich der Penis, durch Fusion der Urethralfalten die Corpora cavernosa/Schwellkörper und durch Fusion der Labioskrotalwülste in der Mittellinie das Skrotum (1).

Ein weibliches äußeres Genitale mit Klitoris, Labia minora und majora bildet sich dann aus den indifferenten Genitalanlagen, wenn Testosteron, die 5- α - Reduktase, oder die reguläre Funktion des Androgenrezeptors fehlen (13). Aus dem Genitalhöcker entwickelt sich hierbei die Klitoris, während sich die Labioskrotalwülste zu den großen Labien differenzieren.

Die geschlechtliche Differenzierung ist nach der 12. Schwangerschaftswoche abgeschlossen. Kommt es während dieser Zeit zu einer Störung der Androgenwirkung, so führt dies zur Ausbildung eines intersexuellen Genitales (12). Das morphogenetisch sensitive Zeitfenster für die androgenabhängigen Verschmelzungsvorgänge in der genitalem Mittellinie endet nach der 12. Schwangerschaftswoche (1).

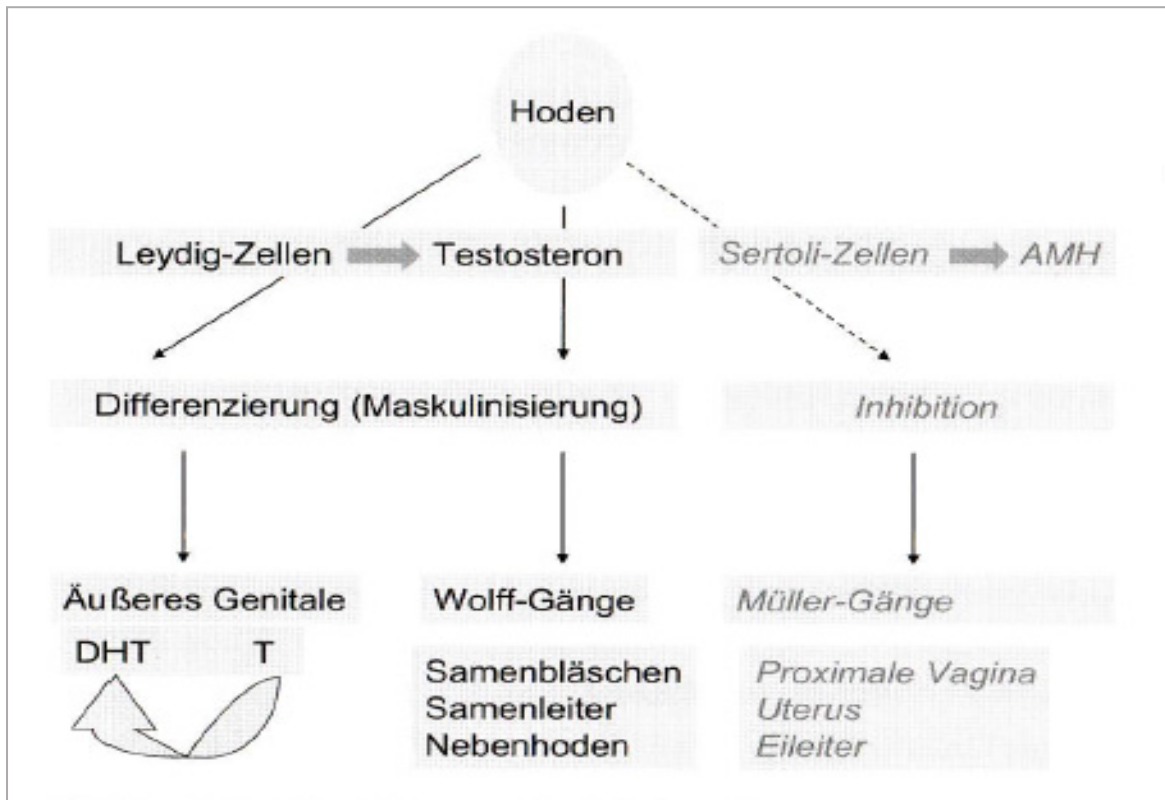


Abbildung 4: Schema der männlichen bzw. weiblichen Geschlechtsdifferenzierung (1)

2.4 Diagnostik

2.4.1 Methoden

Für Routineuntersuchungen menschlicher Chromosomen verwendet man in der Regel Lymphozyten, welche aus heparinisiertem Blut gewonnen werden und erstellt aus den Chromosomen ein Karyogramm (6). Da sich die Mehrheit der Chromosomen in der mitotischen Ruhephase befindet, werden sie zunächst durch spezielle Techniken stimuliert und schließlich nach bestimmten Färbungs- und Fixierungsvorgängen als Metaphase-Chromosomen analysiert (6). Innerhalb des Karyogramms werden die Chromosomen dann nach Größe, Form, Lage des Zentromers (akrozentrisch, submetazentrisch, metazentrisch) und Bandenmuster sortiert und in 7 Chromosomengruppen (A,B,C,D,E,F,G) unterteilt (Abbildung 1) (5).

Um eine bessere Auflösung der Chromosomenstruktur zu erzielen, verwendet man die Methode der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FiSH), wodurch sich unterschiedliche DNA-Bereiche der 23 paternalen und maternalen Chromosomen anfärben lassen (7).

FiSH wird beispielsweise zum Nachweis von SRY bzw. bei konkretem Verdacht auf eine Veränderung eines anderen bestimmten DNA- Abschnitts angewendet (14).

90% der Mosaik können in einem Routinekaryogramm mit 30 Metaphasen in der Regel nachgewiesen werden (15). Dabei kommt es vor allem darauf an, wie viele Zellen aus der entsprechenden Zelllinie isoliert werden können (16).

Falls durch die Lymphozytenkulturen keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann und trotzdem der Verdacht auf ein chromosomales Mosaik bestehen bleibt, kann entweder die zu untersuchende Zellzahl erhöht werden, oder es können zusätzlich andere Gewebe, z.B. Fibroblasten der Haut untersucht werden (16).

2.4.2 Pränatale Diagnostik

Die pränatale sonographische Diagnostik ist heutzutage die wichtigste nicht-invasive Methode um mögliche chromosomale Aberrationen des Fetus festzustellen (17). Hierbei orientiert man sich an sogenannten „Softmarkern“, welche für sich keine relevante Pathologie darstellen, allerdings ein Hinweis auf das Vorliegen einer Chromosomenaberration sein können (17).

Sonographische Abweichungen wie z.B.: intrauterine Wachstumsretardierung, Fehlbildungen, Poly-oder Oligohydramnion, fetales Nackenödem oder ein hyperechogener Darm, können ein Hinweis für eine chromosomale Störung sein (5).

Zu den invasiven Methoden der Pränataldiagnostik zählen Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Plazentabiopsie und Chordozentese (Nabelschnurpunktion), welche vor allem dem Gewinn von genetischem Material dienen (5). 45,X /46,XY-Mosaikkonstellationen können entweder anhand von Blutproben, Amniozentese oder Chorionzottenbiopsien nachgewiesen werden (18).

Laut einer Studie mit 512 Teilnehmerinnen, nahmen Frauen ab 35 Jahren am öftesten pränataldiagnostische Maßnahmen in Anspruch, da mit steigendem Alter der Mutter auch das Risiko, insbesondere für chromosomale Störungen, steigt (19). Der Großteil der Studienteilnehmerinnen ließ sich durch erweiterte pränataldiagnostische Untersuchungen abklären, weil bei gynäkologischen Voruntersuchungen eine Verdachtsdiagnose gestellt wurde (20). Die größte Gruppe der pathologischen fetalen Befunde stellten chromosomale Anomalien, gefolgt von körperlichen Fehlbildungen und ZNS- Anomalien dar (19).

Chang et al. fanden in einer Untersuchung von 92 pränatal diagnostizierten Fällen von 45,X/ 46, XY Mosaiken heraus, dass über 90% der Patient_innen nach der Geburt ein normales, männliches Genitale aufwiesen (20).

45,X/46,XY -Patient_innen können aber auch ein sehr variables klinisches Bild zeigen (vgl. Kapitel 5.2.1) (2).

Mit 5-11 %, bzw. laut einer anderen Studie mit 27% bleibt dennoch ein signifikant erhöhtes Risiko für abnormale Gonadenentwicklung, bzw. für das Auftreten des gesamten klinischen Spektrums der gemischten Gonadendysgenese beim Kind bestehen (2,20).

Die genetische Beratung betroffener Eltern, welchen im Zuge einer pränatalen Untersuchung ein Mosaik-Karyotyp ihres Kindes diagnostiziert wird, stellt deshalb eine besondere Herausforderung dar (4).

Die Unsicherheit im pränatalen Umgang mit dem 45,X/46,XY Gonosomenmosaik ist das Resultat von früheren Einschätzungen und Literaturangaben, welche hauptsächlich anhand von nachgeburtlich erfassten zytogenetischen Befunden bei Patient_innen mit auffälligem Phänotyp getroffen wurden (2).

Viele systematische Studien konnten mittlerweile allerdings die frühere, oftmals ungünstige Einschätzung relativieren (2).

Wird in der Schwangerschaft ein 45,X/46,XY Karyotyp entdeckt, so folgen üblicherweise weitere Ultraschalluntersuchungen innerhalb der 16.-22. Schwangerschaftswochen zur Beurteilung von Herz-, Nieren-, Genitalentwicklung und körperlicher Entwicklung. Bei Bedarf kann dieses Organscreening auch wiederholt werden, um Klarheit über das Wachstum des Kindes zu erlangen (18).

Eine Prognose von pränatal diagnostizierten 45,X/46,XY-Mosaiken ist weiterhin als schwierig einzustufen, da für eine bessere Beurteilbarkeit Langzeitstudien, die alters- und entwicklungsabhängige Auffälligkeiten sowie Wachstumsretardierungen erfassen, nötig wären (2).

2.4.3 Postnatale Diagnostik

Tabelle 2 liefert einen Überblick über die Symptome bei Erstvorstellung zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Geschlecht	Neugeborene	Kindesalter	Jugendliche	Erwachsene
Knaben und Mädchen	intersexuelles Genitale (eventuell asymmetrisch)	Wachstumsstörungen Kleinwuchs Turner Merkmale	Kleinwuchs, verzögerter Pubertätseintritt, Hormonelle Ebene: Verminderter Testosteronanstieg im HCG-Test, hypergonadotroper Hypogonadismus	
Knaben	Kryptorchismus Hypospadie Mikrogenitale			Fertilitätsstörungen
Mädchen			Ausbleiben der Menarche und Brustentwicklung (=Thelarche)	

Tabelle 2: Diagnosestellung nach Altersstufen (modifiziert nach (1,18))

Die Konstellation aus asymmetrischer Virilisierungsstörung im Sinne eines Intersexgenitale in Zusammenhang mit persistierenden Müller-Derivaten, welche sonographisch festgestellt werden, gibt den klinisch klarsten Hinweis auf eine Gonadendysgenese (1).

Des Weiteren muss eine gemischte Gonadendysgenese (MGD) bei männlichen Neugeborenen mit Hypospadie, Mikrogenitale- oder bei Kryptorchismus in die Differentialdiagnose miteinbezogen werden. Auch ein verzögerter Pubertätsbeginn bei Jugendlichen, bzw. Fertilitätsstörungen bei Männern können hinweisgebend für ein Gonosomenmosaik sein (18).

Gelegentlich wird die Diagnose einer 45,X/46,XY Gonadendysgenese auch aufgrund von Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, die für ihr Alter unterdurchschnittlich klein sind, bzw. wegen anderen Turner-Merkmalen gestellt (18).

Im pubertätsreifen Alter kann es bei weiblich aufwachsenden Individuen mit MGD zum Ausbleiben der Menarche und der Brustentwicklung kommen (1).

Zur Abklärung unklarer anatomischer Verhältnisse kann eine MRT-Untersuchung des Abdomens, eine Vaginoskopie mit Zystoskopie, oder auch eine Genitografie bei betroffenen Mädchen und Knaben hilfreich sein (1).

2.4.4 Endokrine Diagnostik

Ein verminderter Testosteronanstieg im HCG-Test, sowie ein hypergonadotroper Hypogonadismus im pubertätsreifen Alter, stellen hormonelle diagnostische Parameter bei männlich aufwachsenden Kindern dar (1). HCG (=Humanes Choriongonadotropin) stimuliert, wie auch das LH, die Leydig Zellen im Hoden zur Testosteronsekretion. Die Verabreichung von HCG ermöglicht somit die Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Keimdrüsen. Sind die Leydig Zellen normal funktionsfähig, so kommt es zum Anstieg des Testosterons zumindest in den unteren männlichen Normalbereich bzw. auf das doppelte des Ausgangswerts. Bei fehlendem Anstieg liegt ein primärer Hypogonadismus, bzw. eine Anorchie vor. Ein Anstieg lässt an einen sekundären/zentralen Hypogonadismus, eine Pubertas tarda, oder auch an einen Kryptorchismus (bei Fragestellung Anorchie) denken (21). Inhibin B und AMH als Marker der Sertoli-Zellfunktion dienen als weitere hormonelle diagnostische Parameter (1).

Bei weiblich aufwachsenden Kindern mit Verdacht auf MGD gibt der HMG-Test (=Human Menopausal Gonadotropin) einen Hinweis für ovarielles Gewebe (1).

Die klinische Befundkonstellation ermöglicht im Zusammenhang mit dem 45,X/46,XY Karyotyp oder seiner Varianten die Diagnosestellung bzw. Einschätzung der Ausprägung (1).

Tabelle 3 gibt einen Überblick einer Studie über die Gründe für eine Untersuchung, bzw. über den Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 25 untersuchten Patient_innen.

Patient Nummer	Geschlecht (m/w)	Diagnosestellung	Grund für Diagnosestellung
1	m	pränatal	erhöhte Nackentransparenz
2	m	pränatal	mütterliches Alter
3	m	pränatal	positiver Triple-Test (α -Fetoprotein, HCG, unkonjugiertes Estradiol)
4	m	pränatal	mütterlicher Wunsch
5	m	pränatal	-
6	m	bei Geburt	abnorme Genitalien
7	m	bei Geburt	abnorme Genitalien
8	m	bei Geburt	abnorme Genitalien
9	m	bei Geburt	abnorme Genitalien
10	m	bei Geburt	abnorme Genitalien
11	m	10 Jahre	Wachstumsretardierung
12	m	11 Jahre	Wachstumsretardierung, verzögerte Pubertät
13	m	17 Jahre	Wachstumsretardierung
14	m	22 Jahre	verminderte Virilisierung
15	m	28 Jahre	Infertilität
16	m	33 Jahre	Infertilität
17	m	47 Jahre	Infertilität
18	m	49 Jahre	Infertilität
19	w	pränatal	mütterliches Alter
20	w	bei Geburt	abnorme Genitalien
21	w	bei Geburt	abnorme Genitalien
22	w	2 Jahre	-
23	w	4 Jahre	Wachstumsretardierung
24	w	6 Jahre	Wachstumsretardierung
25	w	15 Jahre	Wachstumsretardierung

Tabelle 3: Untersuchungsgrund und Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 25 Patient_innen mit 45,X/46,XY-Karyotyp (1-18: männlich, 19-25: weiblich)(modifiziert nach (30))

2.5 Klinik

2.5.1 Facettenreiches Bild

Aufgrund des unterschiedlichen Verhältnisses der Zelllinien zueinander, lassen sich drei phänotypische Gruppen unterscheiden (22):

- 1) Die eine Gruppe der 45,X/46,XY-Patient_innen zeigt einen mehr weiblichen Phänotyp mit somatischen Ausprägungen des Turner-Syndroms, Streak-Gonaden und Derivaten der Müller-Gänge.
- 2) Die andere Gruppe zeigt einen männlichen Phänotyp mit Hoden und einer äußeren Genitalentwicklung, die von penoskrotaler Hypospadie bis hin zu normaler männlicher Ausprägung reicht. Das innere Genitale kann unauffällig männlich sein, oder eine Unterentwicklung der Wolffschen Strukturen bzw. Residuen der Müllerschen Strukturen aufweisen (3,22,23).
- 3) Funktionslose Gonaden mit eventuell teils ovarieller Histologie auf einer Seite und ein dysplastischer Hoden auf der anderen Seite, gemäß einer asymmetrischen oder gemischten Gonadendysgenese, sind ebenfalls charakteristisch für dieses Krankheitsbild und kann man zur dritten Gruppe zählen (3,22). Obwohl ein Hoden vorliegt, kommt es nur zur inkompletten Virilisierung, sodass das gesamte Spektrum der Intersexfehlbildungen des äußeren Genitales in dieser Gruppe gefunden werden kann (24). Der Hoden ist im Vergleich zum Ovar histologisch recht normal aufgebaut, kann aber auch dysgenetisch mit undifferenzierten Keimzellen, und entsprechendem Malignitätsrisiko behaftet sein (22,24).

Einige Studien konnten allerdings zeigen, dass trotz eines normal männlichen Phänotyps, ein 45,X/46,XY Mosaik mit abnormaler Gonadenentwicklung, Infertilität, niedrigen Testosteronwerten und Azoospermie in Verbindung steht (3). Trotzdem scheint die Leydig-Zellfunktion bei den meisten 45,X/46,XY Knaben aufrechterhalten zu sein, denn ein spontaner Pubertätseintritt wird häufig beobachtet (25).

Die Klassifizierung und Beschreibung eines uneindeutigen (intersexuellen) äußeren Genitales erfolgt in 5 Stadien nach Prader (26, 27). Hierbei wird ein phänotypisch weibliches Genitale mit Klitorishypertrophie als Prader I kategorisiert, während eine

Labienfusion mit fehlender Vagina und ausgeprägter Klitorishypertrophie mit „männlich“ mündender Harnröhre als Prader V eingestuft wird (Abbildung 5) (27).

Häufige Begleitaneomalien bei 45,X/ 46,XY-Patient_innen sind (3):

- Kleinwuchs
- Pterygium colli
- tiefer Haaransatz
- Ohrdysplasie
- Ptose
- fischmaulähnliche Mundform
- Mikrognathie
- Schildthorax
- Lymphödem an Händen und Füßen

Trotz der zahlreichen phänotypischen Ausprägungen dieses Krankheitsbildes, ist es vor allem auch im Zuge der pränatalen Aufklärung wichtig zu erwähnen, dass die psychomotorische Entwicklung dieser Patient_innen meist normal verläuft (28).

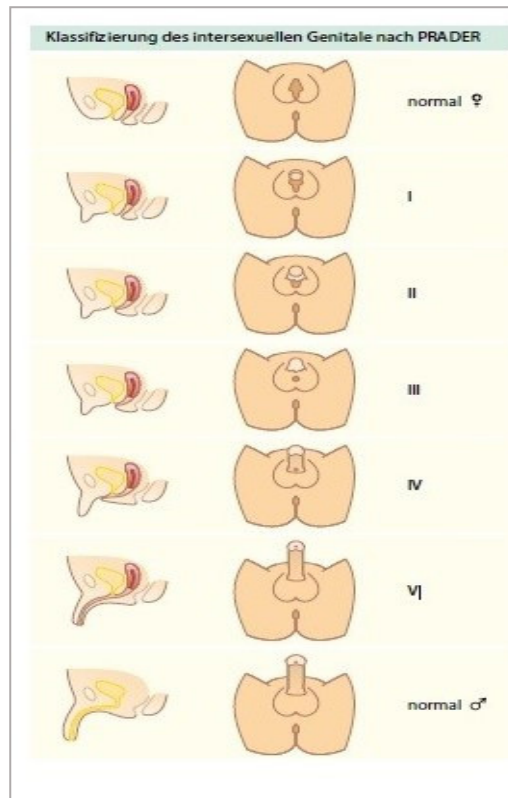


Abbildung 5: Klassifizierung des intersexuellen Genitale nach Prader: adaptiert nach Dietrich K. Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Verlag 2007

2.5.2 Parallelen zum Turner-Syndrom

Tosson et al. gingen in ihrer Studie davon aus, dass 45,X/46, XY- Kinder aufgrund des Vorhandenseins einer Zelllinie wie beim Turner-Syndrom, auch in Bezug auf Komorbiditäten Ähnlichkeiten zu den Turner-Syndrom Patientinnen aufweisen (29).

Zu den Turner Auffälligkeiten zählen neben Kleinwuchs, Pterygium colli, inversem Haaransatz, Brachymetakarpie des 4. und 5. Fingers und cubitus valgus, auch Anomalien der Organsysteme. Hier werden neben Herzfehlern, am häufigsten Aortenisthmusstenose und Ventrikelseptumdefekte, und Nierenanomalien wie Hufeisennieren, auch endokrine Störungen, Autoimmunerkrankungen, Schwerhörigkeit und Sehstörungen beschrieben (18,29).

Auch Lernschwierigkeiten und autistische Wesenszüge können beim Turner-Syndrom auftreten (18).

Obwohl die gemischte Gonadendysgenese häufig als Variante des Turner-Syndroms in Diskussion steht, ist allein anhand der Chromosomen eine deutliche Unterscheidung zu treffen. Beim Turner Syndrom fehlt ein X-Chromosom entweder komplett oder teilweise in einigen Zellen bzw. ist wegen einer strukturellen Variante inaktiv, sodass sich der Embryo aufgrund des Fehlens von AMH und Testosteron in weibliche Richtung entwickelt, während bei 45,X/46,XY –Patient_innen mit (mehr) weiblichem Phänotyp die Symptomatik durch Untervirilisierung aufgrund des teilweisen Fehlens des Y-Chromosoms verursacht wird (29). Aus diesem Grund sollte das 45,X/46,XY Syndrom laut Tosson et al. auch als eigenes Syndrom angesehen werden, aber dennoch unter Berücksichtigung der Ähnlichkeiten zum Turner-Syndrom, ähnlich wie dieses evaluiert bzw. regelmäßig kontrolliert werden (29).

2.5.3 Entartung der Gonaden

Ist eine Uterusanlage vorhanden, der Phallus wenig entwickelt und liegen die Gonaden intraabdominell, entscheidet man sich häufig (60%) für eine weibliche Geschlechtszuordnung (23). Die frühzeitige Entfernung der Gonaden dient in diesen Fällen dazu, um einerseits unerwünschten pubertären Virilisierungserscheinungen, ausgelöst durch eine endokrine Restfunktion der dysgenetischen Gonaden, entgegenzuwirken, andererseits um das relevant erhöhte Entartungsrisiko zu minimieren (1,23).

Für die Entstehung sogenannter Gonadoblastome (Keimzelltumoren) wird ein Risiko zwischen 7% und in anderen Beobachtungen sogar bis zu 30% angegeben (1,16).

Dieses Risiko ist außerdem mit dem Vorhandensein eines Y-Chromosoms in den Gonaden assoziiert (1).

Ein Screening (Durchflusszytometrie und DNA-Hybridisierung) auf Y-chromosomale Anteile der Gonaden sollte bei 45,X/46,XY MGD deshalb unbedingt durchgeführt werden (16).

Bei Knaben wird dazu geraten, einen deszendierten Hoden, welcher Testosteron produziert, allerdings keine Fertilität garantiert, zu erhalten, da in diesen bislang keine Tumoren festgestellt werden konnten. Das gilt aber nicht für einen Bauchhoden (24).

Zu den unterschiedlichen klinischen Ausprägungen, einige repräsentative Tabellen (Tabelle 4,5,6,7) aus einer dänischen Studie an 25 45,X/46,XY-Patient_innen (18 männlich, 7 weiblich), die anhand von retrospektiven Datenanalysen evaluiert wurden :

Patientin Nr.	Skrotale Fusion	Mikropenis	Urethralöffnung	Rechte Gonade	Linke Gonade	Uterus
1	ja	ja	perineal	abdominal	abdominal	ja
2	ja	nein	perineal	abdominal	inguinal	ja
3	nein	nein	perineal	inguinal	inguinal	ja
4	nein	ja	perineal	abdominal	abdominal	ja
5	nein	nein	perineal	abdominal	inguinal	ja
6	nein	ja	perineal	abdominal	abdominal	ja
7	nein	ja	perineal	abdominal	abdominal	ja

Tabelle 4: Klinische Merkmale 7 weiblicher 45,X/46,XY- Patientinnen aus Lindhardt Johansen et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function-a retrospective longitudinal study (modifiziert nach (30))

Patientin Nr.	Eileiter Rechts/Links	Nebenhoden Rechts/Links	Samenleiter Rechts/Links	Turner Merkmale renal, kardial, Otitis media, Hypothyreose
1	nein/nein	nein/nein	nein/nein	nein
2	-/-	-/-	-/-	nein
3	ja/ja	-/-	-/-	nein
4	ja/ja	nein/nein	nein/nein	renal, kardial
5	ja/ja	-/-	-/-	nein
6	-/-	-/-	-/-	Otitis
7	-/-	-/-	-/-	Otitis, Hypothyreose

Tabelle 5: Klinische Merkmale 7 weiblicher 45,X/46,XY- Patientinnen , Fortsetzung

Patient Nr.	Skrotale Fusion	Mikropenis	Urethralöffnung	Rechte Gonade	Linke Gonade	Uterus
1	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	ja
2	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
3	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
4	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
5	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
6	ja	nein	perineal	skrotal	skrotal	ja
7	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
8	ja	nein	perineal	nicht vorhanden	inguinal	ja
9	nein	nein	perineal	inguinal	nicht vorhanden	nein
10	ja	ja	penile Hypospadie	inguinal	inguinal	ja
11	ja	ja	normal	inguinal	skrotal	-
12	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
13	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
14	ja	ja	normal	skrotal	inguinal	-
15	ja	ja	normal	inguinal	skrotal	-
16	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
17	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-
18	ja	ja	normal	skrotal	skrotal	-

Tabelle 6: Klinische Merkmale 18 männlicher Patienten aus Lindhardt Johansen et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function-a retrospective longitudinal study (modifiziert nach (30))

Patient Nr.	Eileiter Rechts/Links	Nebenhoden Rechts/Links	Samenleiter Rechts/Links	Turner Merkmale renal, kardial, Otitis media, Hypothyreose
1	nein/nein	-/-	-/-	nein
2	-/-	-/-	-/-	nein
3	-/-	-/-	-/-	nein
4	-/-	-/-	-/-	nein
5	-/-	-/-	-/-	nein
6	nein/nein	-/-	-/-	renal
7	-/-	-/-	-/-	renal, kardial, Otitis
8	ja/ja	-/-	nein/ja	nein
9	ja/ja	nein/nein	nein/nein	kardial
10	nein/nein	-/-	ja/ja	nein
11	-/-	ja/-	-/-	nein
12	-/-	-/-	-/-	nein
13	-/-	-/-	-/-	nein
14	-/-	-/-	-/-	nein
15	-/-	-/-	-/-	nein
16	-/-	-/-	-/-	nein
17	-/-	-/-	-/-	nein
18	-/-	-/-	-/-	nein

Tabelle 7: Klinische Merkmale 18 männlicher Patienten, Fortsetzung

2.5.4 Y-Chromosom assoziierte Auffälligkeiten

Es wird davon ausgegangen, dass ungefähr 50 % der 45,X/46,XY-Patient_innen zusätzlich ein strukturell abnormes Y-Chromosom aufweisen (18). Teile des Y-Chromosoms können hierbei entweder fehlen, oder es sind zusätzliche Kopien eines anderen Stücks vorhanden.

Am häufigsten kommt ein sogenanntes dizentrisches bzw. isodizentrisches Y-Chromosom in Verbindung mit einer 45,X Zelllinie vor. Hierbei kann der Phänotyp weiblich (am häufigsten), männlich, oder nicht eindeutig einzustufen sein (18).

Kommt es zum Fehlen von Teilen des langen (Yq) Arms des Y-Chromosoms, besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Infertilität, wenn die sog. AZF-Region (Azoospermiefaktor-Genregion) davon betroffen ist (5, 18).

Zu den strukturell abnormalen Y-Chromosomen zählen auch die Ringchromosomen. Diese entstehen durch zwei Brüche in beiden Chromatiden eines Chromosoms, indem die Bruchflächen der terminalen Enden miteinander verschmelzen und somit zur Bildung eines geschlossenen Ringes führen (5). Wenn auch die Hoden meist normal deszendiert sind, kommt es bei Vorhandensein eines Ringchromosoms am häufigsten zu Beeinträchtigungen der Körpergröße und Spermienproduktion. Auch Herz- und Nierenfehlbildungen sind relativ häufig und Vorsorgeuntersuchungen aufgrund eines erhöhten Gonadoblastomrisikos unbedingt durchzuführen (18).

Es bleibt festzustellen, dass die Effekte und Auswirkungen des 45,X/46,XY-Mosaiks, unabhängig von der Form des Y-Chromosoms, generell schlecht vorherzusagen sind (18).

2.6 Wachstum

2.6.1 Allgemeines

Wachstum kann als ein Prozess der Zellvermehrung und Zellvergrößerung, gefolgt von kontrolliertem Zelltod angesehen werden (1).

Zur Beurteilung des Wachstums werden in der Pädiatrie sogenannte Perzentilenkurven verwendet (Abbildung 6). Innerhalb dieser werden Größe und Gewicht in Bezug auf das Normkollektiv (3.-97. Perzentile) dargestellt (14). Bis zum Ende des 2. Lebensjahres wird die Körperlänge im Liegen, danach wird die Größe im Stehen gemessen.

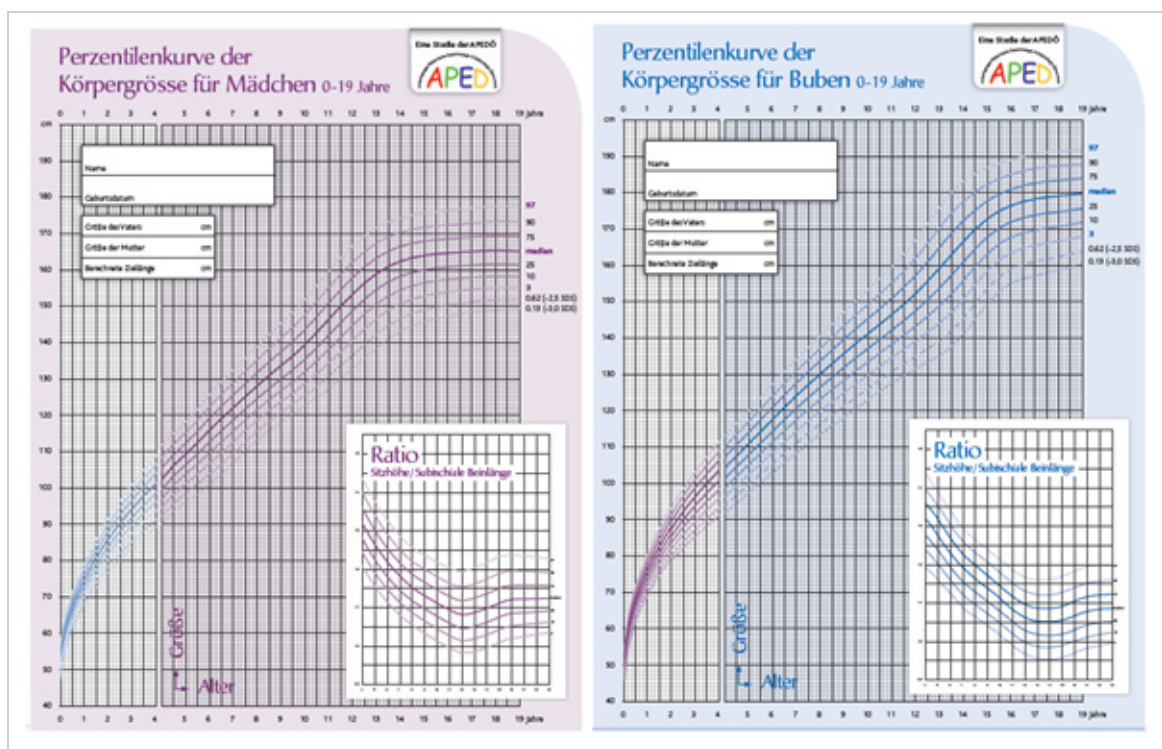


Abbildung 6: Perzentilenkurve der Körpergröße für Mädchen und Knaben (Österreichische Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie-AG, APEDÖ-AG modifiziert nach (48))

Neben den Perzentilenkurven spielt auch der Standard Deviation Score (SDS) eine wichtige Rolle in der Beurteilung des Wachstums, um Messwerte unabhängig von Alter und Geschlecht vergleichen zu können. Der SDS lässt sich rechnerisch folgendermaßen ausdrücken:

$SDS = \frac{\text{Größe des Kindes} - \text{mittlere Größe für das Alter}}{1 \text{ Standardabweichung für das Alter}}$
Definitionsgemäß wird der Bereich von +/- 2 SDS als Normbereich angesehen (31).

Die genaue Bestimmung grundlegender Wachstumsparameter wie Größe, Gewicht und Kopfumfang ist Bestandteil der Untersuchung eines Kindes (13). Vor allem die Beurteilung des Wachstumsverlaufs ist in der Pädiatrie besonders bedeutend.

Kreuzt die individuelle Wachstumskurve den normalen Perzentilenverlauf nach unten, wenn z.B. der Wert zunächst im Bereich der 50., später auf der 25. und schließlich unter der 10. Perzentile liegt, liegt eine Wachstumsstörung vor (14).

Außerdem ist es wichtig, eventuell vorliegende klinische Symptome, ein dysproportioniertes Wachstum (erhöhter Sitzhöhe/ Beinlänge-Quotient) und die Größe der Eltern in die Beurteilung einzubeziehen (14). Liegt die Körpergröße unter der 3. Perzentile (= -2 SDS), so spricht man definitionsgemäß von Kleinwuchs (14).

Nach der Geburt nimmt die Geschwindigkeit des Längenwachstums stetig ab, zwischen dem 4.-11. Lebensjahr rechnet man mit einer Zunahme von 5-7 cm pro Jahr (13,14). Als Folge der ansteigenden Sekretion von androgenen Nebennierensteroiden, kann es mit 6-7 Jahren zu einem kleinen Wachstumsschub kommen (midgrowth spurt) (32). In der Pubertät erreicht die Wachstumsgeschwindigkeit dann ein erneutes Maximum während des Pubertätswachstumsspurts, wo die restlichen ca. 15% der Endgröße gewonnen werden (33).

Das kindliche Wachstum kann laut ICP-Modell von Karlberg in 3 Phasen unterteilt werden:

- Die **Infancy**-Komponente: innerhalb dieser Phase, welche in den ersten drei Lebensjahren stattfindet, wächst das Kind rapide.
- Die **Childhood**-Komponente: schon im ersten Lebensjahr beginnt diese lang wirksame Wachstumsphase, in welcher eine stetig langsam abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit charakteristisch ist.
- Die **Puberty**-Komponente: nach dieser Phase ist das menschliche Wachstum schließlich beendet.

Unterschiedliche Faktoren beeinflussen diese Phasen wesentlich.

Bei normaler Schilddrüsenfunktion stellt die Ernährung innerhalb der Infancy-Phase den dominierenden Faktor dar, während innerhalb der Childhood-Phase dem Wachstumshormon (WH) die größte Bedeutung zugeschrieben wird (1,32).

Sexualhormone, in Kombination mit dem WH sind die wesentlichen Faktoren innerhalb der pubertären Wachstumsphase (1).

2.6.2 Knochenalter

Einen weiteren diagnostischen Parameter für die Beurteilung des Wachstums bzw. von Wachstumsstörungen, stellt das Knochenalter dar (13). Es bestehen enge Zusammenhänge zwischen Wachstum und Knochenreifung (34). Das Knochenalter wird durch Röntgenbildaufnahmen der linken Hand anhand der Verknöcherung von distalem Radius, Ulna, Handwurzel und Fingerknochen beurteilt. Mittels spezieller Atlanten wird das Alter der Knochen nach der Bestimmungsmethode nach Greulich und Pyle oder Tanner et al. durch den Vergleich mit Bildern zur Normalentwicklung bestimmt (14). Anhand der Größe und dem Knochenalter sind Pubertätszeitpunkt und die Erwachsenengröße relativ gut voraussagbar (34). Die sexuelle Reifung und das Wachstum sind nicht eng an das chronologische Alter, sondern in höherem Maße mit der Knochenreife assoziiert (13).

2.6.3 Unterschiede Knaben/Mädchen

Bis zum Pubertätsbeginn (Mädchen durchschnittlich 10,5, Knaben durchschnittlich 12,5 Jahre) sind Mädchen und Knaben ungefähr gleich groß. Durch das längere präpubertäre Wachstum, den ausgeprägteren pubertären Wachstumsschub und das insgesamt längere Wachstum der Knaben, ergibt sich die Differenz in der Erwachsenengröße (Männer = Frauen + 13 cm) (13).

Mädchen gelten in der Regel mit 16 Jahren, Knaben mit 18 Jahren als ausgewachsen (13). Nicht nur im Pubertäts-Wachstumsschub, sondern auch im Knochenalter sind Mädchen den Knaben um 2 Jahre voraus (34).

2.6.4 Genetische Zielgröße

Anhand der Körpergröße der Eltern lässt sich die sog. genetische Zielgröße ermitteln (35).

Zielgröße = [(Körpergröße Vater in cm + Körpergröße Mutter in cm) / 2] ± 6,5 cm
(für Knaben +6,5 cm, für Mädchen – 6,5 cm) (14).

Für die Bewertung des kindlichen Wachstums ist die Betrachtung der kindlichen Größe im Verhältnis zur Zielgröße sehr wichtig (13).

2.6.5 Endokrine Wachstumsregulation im Kindesalter

Neben Ernährung und hormonellen Faktoren wie Schilddrüsenhormon wird das Wachstum ab dem Kindesalter durch das Zusammenspiel von Wachstumshormon und dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor IGF-1 („insulin-like-growth-factor-1“) reguliert. (1, 30, 36).

Wachstumshormon wird vom Hypophysenvorderlappen pulsatil ausgeschüttet (1). Dieser Prozess wird vom hypothalamischen GHRH und Somatostatin moduliert (37).

Der Wachstumshormonrezeptor GHR („growth hormone receptor“) stellt die Bindungsstelle für das Wachstumshormon dar und wird in zahlreichen Geweben exprimiert. Nach der Bindung vom Wachstumshormon an seinen Rezeptor, werden verschiedene intrazelluläre Signalwege aktiviert, wodurch die Bildung von IGF-1 v.a. in der Leber stimuliert wird (1). Im Serum liegt das Protein IGF-1 fast vollständig an das IGFBP-3 Protein, welches ebenfalls in der Leber gebildet wird, gebunden vor (36). Der Serumspiegel des IGF-1 wird vom Wachstumshormon reguliert (1).

IGF-1 und IGFBP-3 bilden gemeinsam mit einem weiteren Protein (acid-labile-subunit, ALS) einen ternären Komplex. Über den IGF-1-Rezeptor werden die Wirkungen von IGF-1 und IGF-2 (für fetales Wachstum verantwortlich) vermittelt.

Das End-und Zielorgan des Körperwachstums stellt schließlich der Knochen, bzw. genauer, die Wachstumsfuge dar (1). Dort kommt es zur klonalen Vermehrung und Differenzierung von Chondroblasten (1,36). Neben der IGF-1- Achse sind auch zahlreiche weitere Gene an der Regulation des menschlichen Wachstums beteiligt. Tabelle 8 gibt einige dieser wieder.

GHRH	JAK2
Ghrelin	STAT5
Somatostatin	PTPN11
SOX3	IGF1
HESX-1	IGFBP3
LHX3/4	ALS
PROP-1	IGF2
PIT-1	IGFR
GHRHR	IGFR2
GH-1	SHOX
Somatostatin-R	FGFR3
GHR	COL2A1

Tabelle 8: Relevante Gene für die menschliche Wachstumsregulation (modifiziert nach (1))

In der Pubertät spielt für das Wachstum auch das Östrogen, welches die Wachstumshormonsekretion stimuliert, eine wichtige Rolle. Das kann man sowohl bei Knaben, wo sich Östradiol über periphere Aromatisierung von Testosteron bildet, als auch bei Mädchen durch direkte Bildung in den Ovarien, sehen. Zudem haben Sexualsteroiden vom Wachstumshormonsystem unabhängige Wirkungen auf die Epiphysenfugen. Bei beiden Geschlechtern führen Östrogene schließlich zum knöchernen Verschluss der Epiphysen, und somit zur Beendigung des Größenwachstums (13). Ein Fortbestehen eines Sexualhormonmangels, wie es beim Hypogonadismus der Fall ist, kann deshalb dazu führen, dass ein Verschluss der Epiphysenfugen nicht erfolgen kann und daraus ein eunuchoider Hochwuchs resultiert (1).

2.6.6 Wachstum bei 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese

Einige 45,X/46,XY Patient_innen sind entweder bereits von Geburt an eher klein, andere werden durch langsames Wachstum in der Kindheit auffällig. Kleinwüchsigkeit ist zum Teil mit dem partiellen Verlust eines Wachstumsgens (SHOX-Gen), das am kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert ist, assoziiert (18).

Es gibt Hinweise darauf, dass Mädchen mit einem 45,X/46,XY Mosaik öfters kleinwüchsig sind und insgesamt kleiner sind als Knaben mit derselben Chromosomenaberration (18).

Abhängig von der beeinträchtigten Gonadenfunktion bleibt bei einem Großteil der Kinder der Pubertätswachstumsschub aus (18).

Lindhardt Johansen et al. sahen in ihrer Studie an 25 Patient_innen (davon 3/18 Knaben und 4/7 Mädchen mit WH Therapie) eine mittlere Standardabweichung für die Körpergröße von -2.0 aller Knaben und von -2.2 aller Mädchen (30).

Bei Mädchen, die ohne erklärbare Ursache kleinwüchsig sind, wird routinemäßig ein Screening mit dem Verdacht auf Turner Syndrom durchgeführt, während eine Chromosomenuntersuchung laut Rosa RFM et al. bei Knaben oft unterbleibt. Deshalb gehen sie auch davon aus, dass 45,X/46,XY bei Knaben unterdiagnostiziert ist (38). Aus diesem Grund wird auch empfohlen bei Knaben, die aus ungeklärter Ursache kleinwüchsig sind, routinemäßige Karyotyp Bestimmungen durchzuführen (25).

2.7 Therapeutische Aspekte

2.7.1 Wachstumshormontherapie

In unterschiedlichen Studien wird davon ausgegangen, dass 45,X/46,XY- Patient_innen von einer Therapie mit Wachstumshormon profitieren (30,38).

Zwar wird angenommen, dass eine Wachstumshormontherapie nur in pharmakologischen Dosen erfolgversprechend ist, trotzdem liegen zu diesem Thema kontroverse Daten vor (39,40). In einer französischen Studie, welche an 20 männlichen 45,X/46,XY Patienten durchgeführt wurde, konnte festgestellt werden, dass eine Therapie mit Wachstumshormon keinen signifikanten Unterschied zur untherapierten Kontrollgruppe in Bezug auf die Endgröße ergab (39). Die Datenlage ist äußerst beschränkt, was die Erstellung eines optimalen Therapiekonzepts für diese PatientInnengruppe sehr schwierig macht (40). Möglicherweise können durch höhere Dosen des Wachstumshormons und durch einen möglichst frühen Therapiebeginn bessere Erfolge diesbezüglich erzielt werden (39). Ein nachhaltiger Therapieeffekt ist mit einer Wachstumsgeschwindigkeit oberhalb des 97. Perzentils der entsprechenden Altersgruppe im ersten Therapiejahr assoziiert (1). Appliziert wird das Wachstumshormon einmal täglich subkutan mittels eines Pens (41).

2.7.1.1 Risiken der Wachstumshormontherapie

Es ist obligat, Kinder vor und unter Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon sorgfältigen Kontrolluntersuchungen zu unterziehen (42). Zu den beschriebenen Risiken der Wachstumshormontherapie zählen:

- Idiopathischer Hirndruck (Pseudotumor cerebri)
- Epiphyseolysis capitis femoris v.a. bei übergewichtigen Patient_innen (spontane Hüftkopflösung) und
- Auftreten einer Insulinresistenz (1,42).

Daten aus verschiedensten Studien haben gezeigt, dass kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Malignoms bzw. für die Entstehung einer Leukämie im Zusammenhang mit einer Wachstumshormontherapie besteht (1,42).

Andererseits wurde in epidemiologischen Studien der allgemeinen, unbehandelten Bevölkerung eine Assoziation zwischen erhöhten IGF-1-Serumkonzentrationen und der

Inzidenz von Malignomen gefunden. Deshalb sollte das Wachstumshormon so dosiert werden, dass die IGF-1-Serumspiegel im altersgemäßen Referenzbereich liegen (1). Die häufigsten Nebenwirkungen die unter einer Wachstumshormontherapie beschrieben werden sind: Kopfschmerzen, Ödeme, Steifheit der Gelenke, Gelenks- und Muskelschmerzen und auch Hautirritationen im Bereich der Injektionsstelle (1,43). Zusätzlich zur Wachstumshormongabe werden gelegentlich auch sogenannte Pubertätsbremsen, (GnRH-Analoga, ev. Antiandrogene, Aromatasehemmer oder Östrogenrezeptor-Blocker) verabreicht, um einen vorzeitigen Epiphysenverschluss und damit die Beendigung des Wachstums zu verhindern (41). Insgesamt ist die Wachstumshormontherapie als besonders sicheres Therapieverfahren einzustufen (42).

2.7.2 Gonadenentfernung und Korrekturoperationen

Da das Risiko für die Entwicklung maligner Keimzelltumoren bei 45,X/46,XY Mosaiken mit bis zu 30% als relativ hoch gilt, wird vor allem bei XY-Mädchen bei Diagnosestellung eine möglichst rasche beidseitige Gonadektomie empfohlen (44, 45). Dabei gilt, dass das Risiko umso höher ist, je undifferenzierter das Gonadengewebe ist (44). Trotzdem bleibt das individuelle Risiko sehr schwer einschätzbar. Da eine Gonadektomie endgültig ist, sollten pro und kontra sorgfältig abgewogen werden (44).

Verzichtet man auf eine präventive Gonadektomie, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen auf jeden Fall indiziert (46). Dazu zählen neben der körperlichen Untersuchung auch Laborkontrollen, Sonographie der Gonaden und die Bestimmung der Serum Tumor Marker (25).

Vor der Entscheidung für eine Gonadenentfernung sollte auch die Möglichkeit diagnostischer Biopsien bedacht werden (44). Laparoskopische Operationstechniken werden bei Patient_innen mit gemischter Gonadendysgenese häufig angewendet, da es sich um minimal invasive Verfahren handelt.

Bei entsprechendem auffälligem histopathologischen Befund kann die Gonadenentfernung durchgeführt werden (47).

Werden die Gonaden komplett entfernt, ist eine Hormonsubstitution zur Pubertätsinduktion dann in jedem Fall notwendig (48). Mädchen erhalten zur Pubertätsinduktion Östrogene und nach der Menarche Östrogen-Gestagen-Präparate zur Langzeittherapie. Knaben erhalten eine intramuskuläre, oder transdermale Testosterongabe (46).

Chirurgische Eingriffe, insbesondere geschlechtszuweisende bzw. -vereindeutigende Verfahren, müssen immer von Überlegungen betreffend Funktion, Fertilität und Prävention einer möglichen Gonadenentartung getragen werden (41). Man unterscheidet Feminisierungsplastiken (Vaginalplastik, Vulvoplastik, Labienplastik) von Maskulinisierungsoperationen (Hypospadie-Operationen, Verlagerung der Hoden ins Skrotum, Aufrichtung des Phallus) (1, 46,48). Klitorisreduktionsplastiken sollten möglichst vermieden werden (44,46). Hypospadie-Operationen (=Harnröhrenplastik) bei Knaben werden üblicherweise innerhalb der ersten Lebensjahre durchgeführt. Bei einem zusätzlich vorhandenen Mikropenis erfolgt gelegentlich zuvor noch eine Androtherapie (48). Insgesamt versucht man genitale Korrekturoperationen und Gonadektomien nur in zwingenden Gründen bzgl. des Kindeswohls vor der Pubertät durchzuführen (46).

2.7.3 Psychologische Aspekte der Geschlechtszuweisung

Wird ein Kind mit intersexuellem Genitale geboren, besteht meist von Seiten der Eltern, der Wunsch nach baldiger Eindeutigkeit (44). Die Beratung und Betreuung der Patient_innen, die mit intersexuellem Genitale geboren werden ist hochkomplex und sollte deshalb von einem interdisziplinären Team aus Kinderendokrinologen, Kinderchirurgen- oder Kinderurologen, Psychologen, Kinder- und Jugendpsychiatern sowie Gynäkologen, Genetikern und Medizinethikern erfolgen (1,13,44).

Eine möglichst gute familiäre und gesellschaftliche Adaptation mit hoher Lebensqualität und die Aussicht einer sexuellen und reproduktiven Funktionsfähigkeit, sind ausschlaggebend für eine Geschlechtszuordnung (46).

Die Geschlechtszugehörigkeit kann man nicht als eindimensionale Eigenschaft ansehen, denn sie wird auf verschiedensten Ebenen (chromosomal, gonadal, genital, zerebral, sozial usw.) unterschieden, welche in komplexer Interaktion miteinander stehen (27).

Da ältere DSD-Betroffene immer wieder darüber klagen, dass sie im frühen Kindesalter ohne eigene Einwilligung operativen Maßnahmen zur Angleichung an ein Geschlecht unterzogen wurden, welches sie selbst nicht gewählt hätten, kommt es nach und nach zu einem Umdenken (44).

Martinerie et al. konnten in ihrer Studie an 20 männlichen 45,X/46,XY Patienten allerdings sehen, dass sich keiner der Betroffenen eine Umorientierung des Geschlechts wünschte. Jedoch fanden sie heraus, dass nur 50% mit ihrem äußeren Erscheinungsbild zufrieden waren, was aber vor allem auf die geringe Körpergröße der Betroffenen zurückgeführt werden konnte (39).

Der deutsche Ethikrat empfiehlt, alle Maßnahmen, die für eine Geschlechtsangleichung in die männliche oder weibliche Richtung nötig sind so lange aufzuschieben, bis die Betroffenen fähig sind selbst mitzuentcheiden (44).

Allerdings muss bedacht werden, dass Eltern sowohl in europäisch, als auch nahöstlich traditionell geprägten Kulturen es in der Mehrzahl der Fälle nicht akzeptieren werden, ihr Kind so lange in einem „Zwischenraum der Geschlechter“ aufwachsen zu lassen, bis diese sich selbst für oder gegen eine Zuordnung (und daraus möglicherweise folgende medizinische Eingriffe) entscheiden können (27).

Dass das Kind genau über sämtliche therapeutische Schritte aufgeklärt wird, und ihm nichts verschwiegen werden darf, wird als enorm wichtig angesehen. Bei der gemischten Gonadendysgenese liegt zusätzlich auch die Empfehlung vor, möglichst geschlechtsneutrale Namen für das Kind zu wählen und die Entwicklung der Geschlechtsidentität genau zu beobachten. Gegebenenfalls ist ein Überdenken der Geschlechtszuweisung indiziert (44).

Neben einer umfangreichen, schnellstmöglichen Diagnostik, interdisziplinärer Zusammenarbeit von Expertenteams, einer kontinuierlichen Begleitung der Betroffenen durch qualifizierte Ärzte und Ärztinnen und Psychologen und Psychologinnen, ist es besonders wichtig der Tabuisierung des „Intersex-Themas“ weiterhin durch vermehrte Aufklärungsarbeit entgegenzuwirken (27).

3 Material und Methoden

Ziel dieser Arbeit ist es, das Wachstum bzw. die Effekte einer Therapie mit Wachstumshormon sowohl bei männlichen, als auch weiblichen österreichischen pädiatrischen Patient_innen mit der Chromosomenaberration 45,X/46,XY zu analysieren. Hierzu wurde eine retrospektive Datenanalyse anhand der elektronischen Patientenakten und/oder der Ambulanzkarten durchgeführt.

Um mit der Datenanalyse beginnen zu können, standen zunächst einige formelle Schritte an. Da es sich um eine multicenter-Studie handelt, mussten insgesamt 8 Ethikanträge (Medizinische Universität Graz, Medizinische Universität Wien, St. Anna Kinderspital Wien, Franz-Josef-Spital mit Gottfried von Preyer'schem Kinderspital Wien, Landes-Frauen- und Kinderklinik Linz, Universitätsklinik Salzburg, Universitätsklinik Innsbruck, Landeskrankenhaus Villach) verfasst werden, welche allesamt, teilweise im Zuge verkürzter Verfahren, ein positives Votum (Ethiknummer: 26-475 ex 13/14-Ethikkommission Medizinische Universität Graz) erhielten. Zusätzlich war es nötig jedes Zentrum persönlich aufzusuchen um vor Ort die Datenerhebung durchzuführen.

3.1 Patientinnen & Patienten

Die PatientInnenzahl wurde im Vorfeld durch eine Fragebogenerhebung ermittelt, welche im Auftrag der APEDÖ (Österreichische Arbeitsgruppe für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie) von Herrn OA Dr. Stefan Riedl durchgeführt wurde.

Aufgrund der Angaben ging man von ungefähr 40 Betroffenen aus, welche in den unterschiedlichen österreichischen endokrinologischen Spezialambulanzen in Betreuung standen bzw. teilweise auch heute noch stehen. Letztendlich konnten Daten von insgesamt 21 Patient_innen (12 männlich, 9 weiblich) analysiert werden.

Eingeschlossen wurden alle Patient_innen welche im Zeitraum von 1988 bis 2014 geboren wurden. Die älteste Patientin ist heute 26 Jahre alt, der jüngste Patient ist männlich und 4 Jahre alt.

3.2 Erhobene Parameter

3.2.1 Hauptzielgröße

Wachstum: Die Hauptzielgröße dieser Arbeit ist die Wachstumsanalyse von mit Wachstumshormon therapierten, im Vergleich zu nicht-therapierten 45,X/46,XY Patient_innen. Anhand unterschiedlicher Parameter sollte die Effektivität einer Wachstumshormontherapie bei 45,X/46,XY Patient_innen ermittelt werden.

Hierbei wurde die Geburtsgröße (in cm), das Geburtsgewicht (in g) und die Größe (in cm bzw. SDS) bei Erstvorstellung bzw. im Verlauf, erhoben. Auch die genetische Zielgröße (=Target height) wurde bei allen Patient_innen, sofern Informationen diesbezüglich vorhanden waren, errechnet. Einen für die Auswertung ebenfalls wichtigen Parameter stellte das Knochenalter der Patient_innen dar.

Die Körpergröße wurde bei Kindern < 2 Jahren im Liegen und bei Kindern > 2 Jahren im Stehen gemessen. Als Referenz zum Normalwert wurden die APEDÖ-Perzentilenkurven, sowie die entsprechenden SDS nach Gleiss A. et al. herangezogen (49).

Wachstumshormontherapie: Bei Kindern, die unter Wachstumshormontherapie stehen bzw. standen, wurden der Zeitpunkt des Therapiebeginns und die Therapiedauer ermittelt. Außerdem wurden Größe (in cm und SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Alter und Dosierung des Wachstumshormons sowohl bei Therapiebeginn, als auch im Verlauf (4-Jahres Kontrolle) bis zur erreichten Endgröße bzw. der derzeitigen Größe ermittelt.

3.2.2 Nebenparameter

Genetik: Bei allen Patient_innen wurde der Karyotyp erfasst.

Phänotyp: Es wurde ermittelt, ob die Betroffenen einem männlichen bzw. weiblichen Erscheinungsbild zugeordnet wurden.

Diagnose: Unterschieden wurde zwischen pränataler und postnataler Diagnosestellung. Teilweise konnte auch der Vorstellungsgrund bzw. die präsentierende Symptomatik erfasst werden.

Anatomie/ Histologie: Die individuell unterschiedlichen anatomischen Variationen dieses Krankheitsbildes und Virilisierungserscheinungen wurden dokumentiert. Auch wichtige histologische Befunde wurden, sofern Biopsien stattgefunden haben, erfasst.

Turner Auffälligkeiten: Bei allen Patient_innen wurde erfasst, ob Auffälligkeiten welche dem Erscheinungsbild des Ulrich-Turner- Syndroms entsprechen, vorhanden sind oder nicht.

Pubertät: Es wurde erfasst, ob ein spontaner Pubertätseintritt stattgefunden hat oder nicht. Pubertätsstadien wurden nach Tanner in 5 Stadien untergliedert (50). Außerdem wurde ermittelt, ob Östrogen-bzw. Testosteronsubstitutionen zur Pubertätsinduktion angewendet wurden.




Merkmal	Bezeichnung	Kurzbeschreibung	Skizze
PH ... pubic hair Pubesbehaarung ♀♂	PH1	kein Unterschied zur Umgebung	
	PH2	spärliche wenig pigmentierte glatte Haare an Labia majora bzw um Peniswurzel	
	PH3	dunkler, gekräuselt, aus Distanz erkennbar	
	PH4	wie Erwachsene, geringe Ausdehnung, noch nicht dreieckförmig	
	PH5	Erwachsene, horizontale Begrenzung oben, Übergang auf Oberschenkelinnenseite	
	PH6	Erwachsene, Ausbreitung entlang Linea alba	
B ... breast Brust ♀	B1	kein Drüsenkörper palpabel, nur Kontur der Mamille sichtbar	
	B2	Drüsenkörper ≤ Areola tastbar leichte Erhebung sichtbar	
	B3	Drüsenkörper > Areola, fließende Kontur zwischen Areola und Brustkörper	
	B4	Erwachsene, Kontur der Areola abgehoben	
	B5	Erwachsene, abgerundete Kontur	
G ... genital Genitale ♂ (in Skizze mit entsprechendem PH-Stadium)	G1	präpubertal, Hodenvolumen ≤ 3ml	
	G2	Testes etwas vergrößert, Skrotalhaut gefältelt	
	G3	Testes+Penis größer	
	G4	Penis größer, Kontur der Glans erkennbar	
	G5	Testes+Penis Erwachsener	

Abbildung 7: Pubertätsstadien nach Tanner. Available at: http://www.docs4you.at/Content.Node/Spezialbereiche/Endokrinologie_und_Diabetes/Informationsbroschüre_Pubertaetsentwicklung_Arzt.pdf

Operationen: Analysiert wurde, ob und welche Operationen (Gonadenentfernungen, Operationen zur Geschlechtsrekonstruktion etc.) bei den Patient_innen durchgeführt wurden.

3.2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden sowohl anamnestische, klinische, als auch Wachstumsdaten des PatientInnenkollektivs herangezogen.

Folgende Einschlusskriterien wurden für die Analyse angewandt:

- Österreichische pädiatrische Patient_innen zwischen 0 und 26 Jahren (geboren zwischen 1988 und 2014)
- Karyotyp 45,X/46, XY bzw. Varianten

Nach Anonymisierung der PatientInnendaten erfolgte die statistische Auswertung der Ergebnisse und die Datenverarbeitung mittels Microsoft Excel 2013 ®.

Für numerische Daten wurden, abhängig von der Verteilung, Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Quartile berechnet.

4 Ergebnisse – Resultate

4.1 Allgemein Deskriptive Statistische Parameter, Geburtsgröße und Geburtsgewicht, Diagnosestellung, Genetischer Befund

In die Datenanalyse wurden 21 Patient_innen eingeschlossen (12 männlich, 9 weiblich). Der jüngste männliche Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung (02/2015) 4, der älteste 25 Jahre alt. Die jüngste weibliche Patientin war 11, die älteste 26 Jahre alt.

Geburtsgröße und Geburtsgewicht:

Knaben:

Bei 7 der 12 männlichen Patienten konnte die Geburtsgröße und das Geburtsgewicht ermittelt werden. Im Mittel betrug die **Geburtsgröße** der männlichen Patienten **46,9 cm** ($\pm 2,89\text{cm}$) und das **Geburtsgewicht** **2647g** ($\pm 570\text{g}$).

Unter den 7 Knaben waren zwei, welche in der 35. bzw. der 36. Schwangerschaftswoche geboren wurden und somit als Frühgeborene eingestuft werden können. Die restlichen 5 Knaben wurden in der 38., 39., 40. (2 Knaben), bzw. der 41. Schwangerschaftswoche geboren.

Ermittelt man ausschließlich die Geburtsgröße bzw. das Geburtsgewicht aller **reif** geborenen Knaben ($>37.$ SSW), so ergibt sich eine durchschnittliche Größe von **48,6 cm** ($\pm 1,01\text{cm}$) und ein durchschnittliches Gewicht von **2898 g** ($\pm 484\text{g}$) (Abbildung 7).

Bezug zu Perzentilen:

Bezieht man sich auf die Perzentilenkurven für die Körpergröße bei Geburt nach Mayer, Voigt und Schmitt (50), so liegen die beiden frühgeborenen Knaben 1 cm unterhalb bzw. auf der 3. Perzentile.

Zwei der reifgeborenen Knaben liegen auf der 10., einer zwischen 10.- und 25. Perzentile und einer auf der 25. Perzentile. Ein Knabe, welcher in der 40. Schwangerschaftswoche geboren wurde kommt mit seiner Geburtsgröße von 47 cm unterhalb der 3. Perzentile zu liegen.

Bezogen auf die Perzentilenkurven für das Körpergewicht bei Geburt (51) liegen die beiden frühgeborenen Knaben auf der 3. bzw. zwischen 3.-und 10. Perzentile, die reifgeborenen kommen allesamt zwischen 3.-und 75. Perzentile zu liegen. Lediglich der

eine Knabe, welcher auch mit der Geburtsgröße unterhalb der 3. Perzentile liegt, kommt auch mit seinem Geburtsgewicht von 2150 g unterhalb dieser zu liegen.

Vergleich mit österreichischen Neugeborenen:

Die durchschnittliche Geburtsgröße und das durchschnittliche Geburtsgewicht österreichischer Knaben liegen bei 50,8 cm bzw. bei 3408 g (51).

Die Knaben unseres PatientInnenkollektivs sind somit um **2,2 cm kleiner** und wiegen um **510 g weniger** als der Durchschnitt der neugeborenen österreichischen Knaben.

Mädchen:

Die Geburtsgröße und das Geburtsgewicht war bei 5 der 9 weiblichen 45,X/46, XY Patientinnen dokumentiert. Die mittlere Geburtsgröße lag bei **48,4 cm** ($\pm 1,62$ cm), das mittlere Geburtsgewicht bei **2960g** (± 244 g) (Abbildung 7). Alle fünf Mädchen wurden reif geboren (38., 40., 40., 41., 42. Schwangerschaftswoche).

Bezug zu Perzentilen:

Bezogen auf die Perzentilenkurven für die Körpergröße bei Geburt nach Mayer, Voigt und Schmitt (51), lagen alle Mädchen im Bereich zwischen der 3.- und 50. Perzentile.

Ein ähnliches Bild ergab sich nach dem Vergleich mit den Perzentilen für das Körpergewicht bei Geburt: bis auf ein Mädchen, welches mit seinem Geburtsgewicht von 2580 g unter der 3. Perzentile zu liegen kam, befanden sich alle im Bereich zwischen der 10.-und 25. Perzentile.

Vergleich mit österreichischen Neugeborenen:

Im Vergleich zu den neugeborenen österreichischen Mädchen, welche eine durchschnittliche Größe von 50,1 cm und ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 3276 g aufweisen (51), zeigt sich bei unseren Patientinnen eine **Differenz** von **-1,7 cm** in der Körpergröße und von **-316 g** im Gewicht.

Knaben und Mädchen:

Insgesamt ergaben sich bei den reifgeborenen Knaben und Mädchen (5 Knaben und 5 Mädchen) ein durchschnittliches Geburtsgewicht von **2929 g** und eine Geburtsgröße von **48,5 cm**.

Auch hier fällt auf, dass unsere Patient_innen um **2 cm kleiner** und um **415 g leichter** sind als der österreichische Durchschnitt (50,5 cm mittlere Geburtsgröße, 3344 g mittleres Geburtsgewicht) (51).

Die folgenden Grafiken sollen einen Überblick über die durchschnittlichen Geburtsgrößen und das durchschnittliche Geburtsgewicht unserer Patient_innen, im Vergleich zu den österreichischen Neugeborenen geben (Abbildung 8):

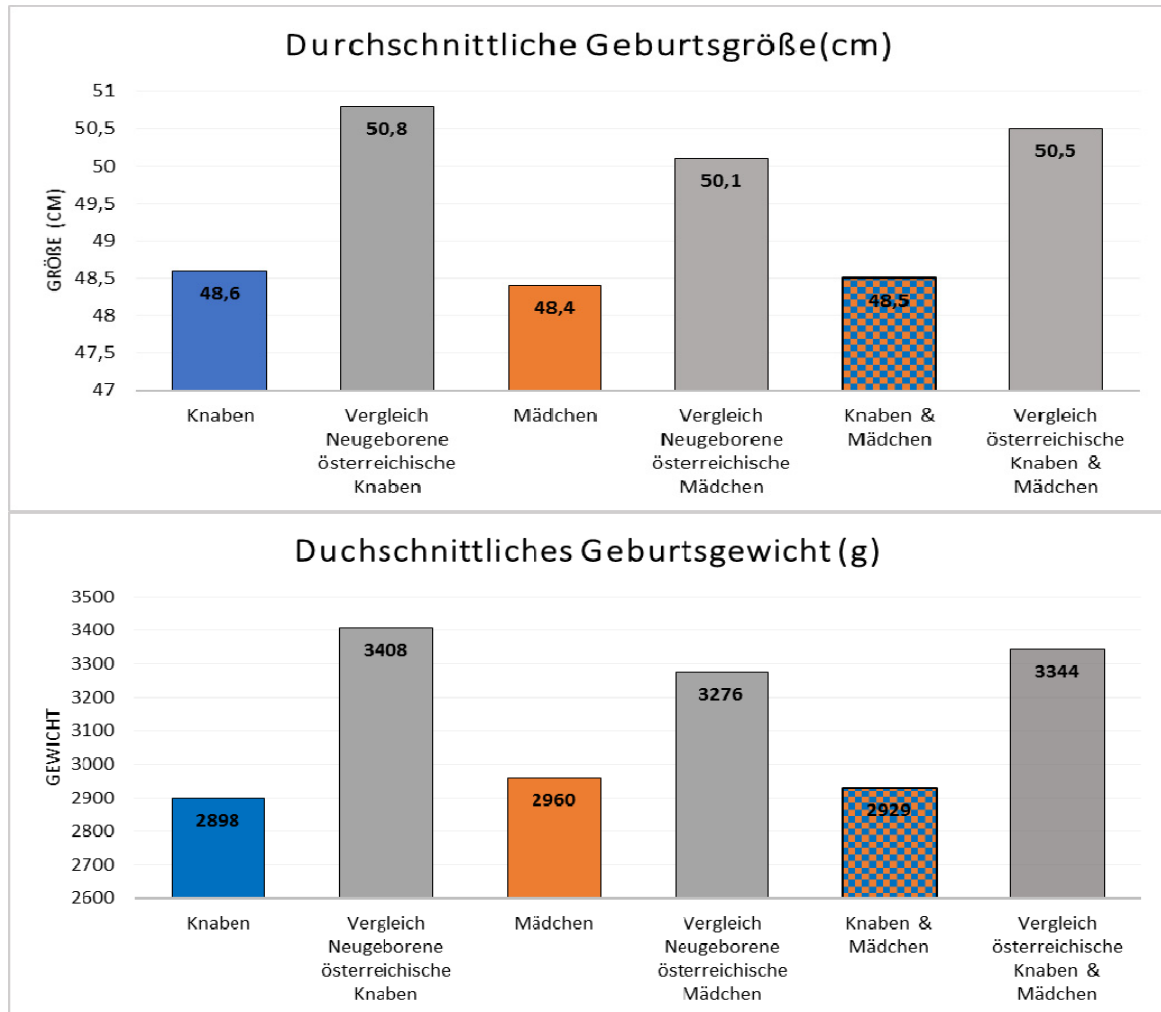


Abbildung 8: Durchschnittliche Geburtsgröße und Geburtsgewicht der Mädchen und Knaben mit 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese im Vergleich zum Durchschnitt österreichischer Mädchen und Knaben (modifiziert nach (51))

Diagnosestellung:

Bei 15 Patient_innen (8 männlich, 7 weiblich, entspricht 71,4% der Patient_innen) erfolgte die Diagnosestellung postnatal. Bei 6 Patient_innen (4 männlich, 2 weiblich, entspricht 28,6% der GesamtpatientInnenzahl) wurde die Diagnose pränatal gestellt.

Die folgenden beiden Grafiken bieten einen Überblick über die Gründe der prä- und postnatalen Diagnosestellungen (Abbildung 9):

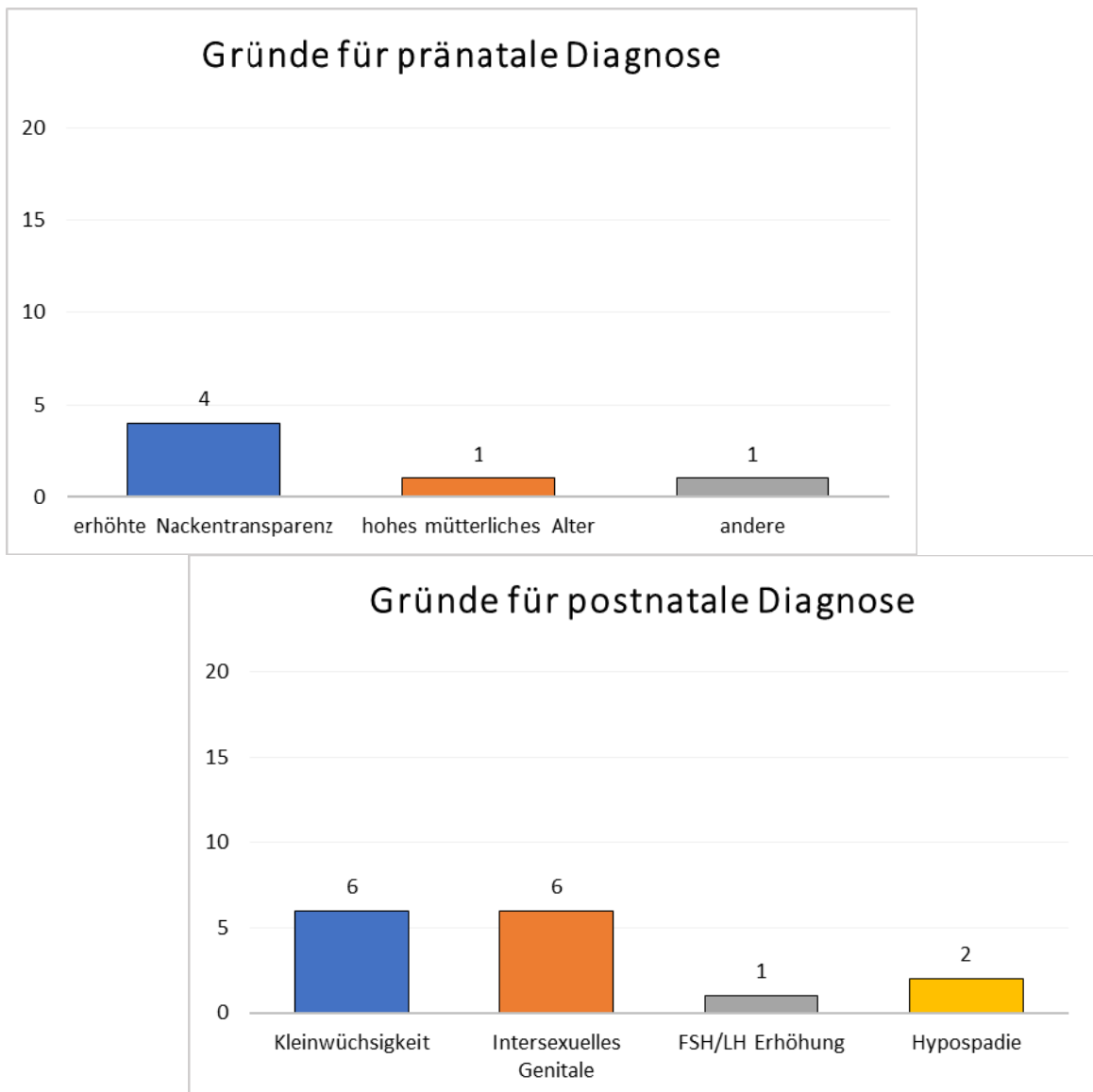


Abbildung 9: Aufschlüsselung der Gründe für die prä-bzw. postnatale Diagnosestellung von 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese beim PatientInnenkollektiv (nach Patient)

4 der Patient_innen mit der Chromosomenaberration (je 2 männlich und 2 weiblich) wurden aufgrund einer erhöhten Nackentransparenz im Ultraschall anhand von pränataldiagnostischen Methoden ermittelt. Dies entspricht 19,1%.

Die pränatale Diagnose erfolgte bei je einer Patientin aufgrund eines hohen mütterlichen Alters, bzw. aus anderen Gründen.

Der Grund der Diagnosestellung war bei 6 der 15 postnatal diagnostizierten Fälle der Kleinwuchs bzw. eine Wachstumsverzögerung. Dies entspricht 28,6% aller Patient_innen. Bei einem Patienten lag zunächst der Verdacht auf familiären Kleinwuchs vor.

Bei 28,6% war der Grund der postnatalen Diagnosestellung ein Intersexuelles äußeres Genitale (4 männliche Patienten, 2 weibliche Patientinnen).

Bei einer Patientin wurde die Diagnose aufgrund stark erhöhter FSH und LH Werte im Zuge eines Krankenhausaufenthaltes gestellt.

Bei 2 männlichen Patienten war eine Hypospadie der Grund für die postnatale diagnostische Abklärung.

Genetischer Befund:

Im genetischen Befund wurde bei 6 der 12 männlichen Patienten (50%) eine Mosaikkonstellation in Form von 45,X/46,XY festgestellt. Bei einem Betroffenen wurde das Vorhandensein eines Ringchromosoms im Karyotyp festgestellt (46,X,r(Y)(p11q11)/45X/-Y).

Bei den weiblichen Patientinnen zeigten 6 (66,7%) die 45,X/46,XY Konstellation mit unterschiedlichen Anteilen der X0, bzw. der XY Zelllinien in ihrem Karyotyp. Die übrigen 3 Mädchen und 5 Knaben wiesen andere Mosaikvarianten mit strukturellen Aberrationen des Y-Chromosoms oder auch Markerchromosomen auf (Tabelle 9).

Männliche Patienten	Weibliche Patientinnen
45,X/46,XY	45,X[80]/46, XY[20]
45,X[50]/46,XY[50]	45,X[10]/46,XY[90]
45,X[34]/46,XY[66]	45,X[40]46,XY[60]
45,X[67]/46,XY[33]	45,X[60]/46,XY[40]
45,X[41]/46,XY[59]	45,X[82]/46,XY[18]
45,X[9]/46,XY[91]	45,X[12]/46,XY[88]
45,X[12],46,XYq-	45,X/46,X,+mar/46,XY
46,X[27],X0[25], X+Y Chromosom in fraglicher Strukturaberration	45,X[42]/46,XY[1]/47,XXX[57]
45,X[9]/46,X,idic(Y)(q11.2)	Turner Syndrom-Variante
46,X,r(Y)(p11q11)/und 10% 45X/-Y	
45/X inv(x)(p21?,q27)/0[70];46X inv (x)(p21?,q27)/Y[30]	
46,x,+mar.ish X (DXZ1+), i(Y)(q10)(SRY++,DYZ3+)	

Tabelle 9: Überblick über den Karyotyp aus peripheren Lymphozyten der 21 Patient_innen. Die Zahlenangaben entsprechen dem Prozentsatz der Verteilung in den ausgezählten Mitosen

4.2 Wachstum: Therapie und Verlauf

Die familiäre Zielgröße konnte bei 19 Patient_innen (10 männlich, 9 weiblich- sowohl therapierte als auch nicht therapierte Patient_innen) berechnet werden. Sie betrug im Mittel **176,7 cm** (± 4 cm) für die Knaben und **162,5 cm** ($\pm 3,9$ cm) für die Mädchen. Die durchschnittliche Größe der Mütter betrug 164,4 cm und die der Väter 174,7cm.

4.2.1 Wachstumshormontherapie:

Eine Therapie mit Wachstumshormon wurde bei 15 Patient_innen durchgeführt. Dies entspricht 71,4% der gesamten Patient_innen.

Im Geschlechtervergleich waren es insgesamt 8/9 Mädchen (88,9% der Mädchen) und 7/12 Knaben (58,3% der Knaben), bei welchen eine Wachstumshormontherapie eingeleitet wurde (Abbildung 10).

5 Knaben und 1 Mädchen erhielten keine Therapie mit Wachstumshormon (Abbildung 10). Insgesamt blieben somit 28,6% aller Patient_innen ohne Therapie. Die Entscheidung gegen eine Therapie wurde beim Großteil dieser Patient_innen durch ein noch zuwartendes Verhalten begründet. Nur bei je einer Patientin und einem Patienten fiel die Entscheidung auf Wunsch der Eltern gegen eine Therapie aus.

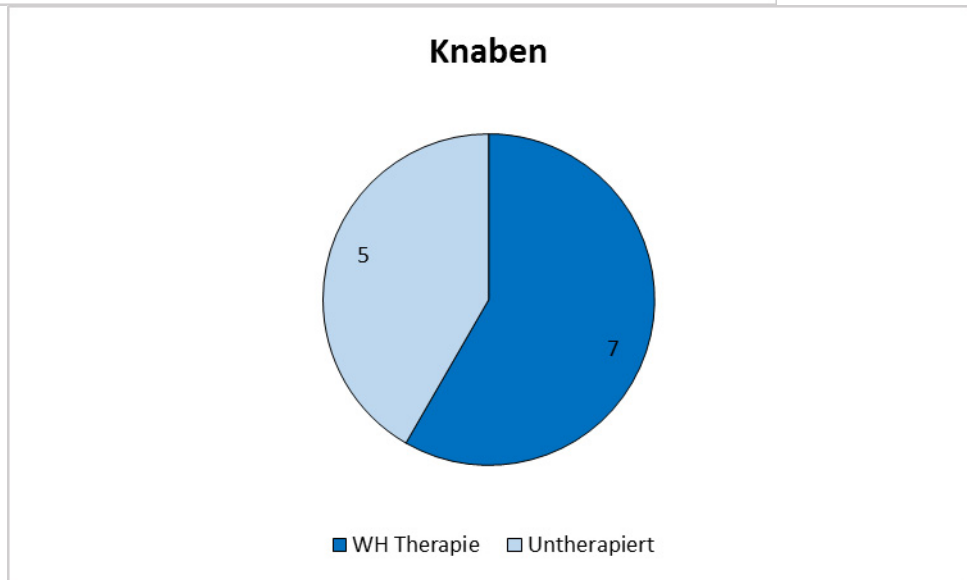
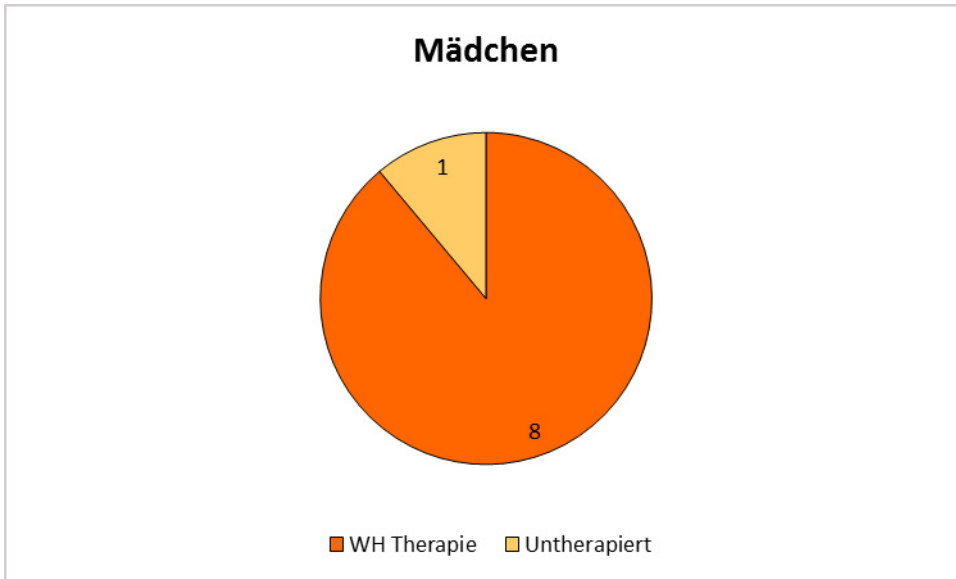


Abbildung 10: Verhältnis der mit Wachstumshormon behandelten zu nicht behandelten Patientinnen und Patienten im Geschlechtervergleich

4.2.2 Therapiebeginn: Alter, Knochenalter, Größe, Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung und Pubertätsstadium

Da die Patient_innen je nach Diagnosestellung und Wachstumsverlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Wachstumshormontherapie begonnen haben, wurde aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der sog. Standard Deviation Score (SDS) als Messgröße verwendet. Dieser wurde individuell für jede Patientin und jeden Patienten berechnet.

Als Referenzwert zur Berechnung des jeweiligen SDS wurden die Perzentilen der österreichischen Arbeitsgruppe für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (APEDÖ) verwendet (49).

Knaben:

- **Alter:** Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die Knaben durchschnittlich **9,1** ($\pm 2,5$) **Jahre** alt. Der Median lag bei 9,66 Jahren (Tabelle 10).
- **Knochenalter:** Das Knochenalter (bei 5 von 7 therapierten Knaben eruierbar) lag im Mittel bei **8,6** ($\pm 2,9$) **Jahren**.
- **Körpergröße:** Die Körpergröße betrug im Mittel **121,6 cm**. Somit war diese zu Therapiebeginn durchschnittlich um **-2,43 SDS** verringert.
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit im Jahr vor Therapiebeginn betrug **3,53 cm/Jahr**.
- **Wachstumshormon Dosis:** Die Wachstumshormondosierung lag im Mittel bei **0,26 mg/kgKG/Woche**, entsprechend **37 μ g/kgKG/Tag**.
- **Pubertätsstadium:** Die Stadien der Pubertätsentwicklung waren bei 5 der 7 therapierten Knaben dokumentiert. 4/5 Knaben waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in einem präpubertären Entwicklungszustand (Genitalstadium G 1 nach Tanner (52)) (Abbildung 10). Einer der fünf Knaben zeigte bereits eine beginnende Pubertätsentwicklung, entsprechend G2 nach Tanner.

In Tabelle 10 werden die Daten der Knaben zum Zeitpunkt des Therapiebeginns dargestellt.

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Std. Abweichung
Alter (Jahre)	5,92	13,16	9,66	9,14	2,5
Knochenalter (Jahre)	5,5	13,2	9,0	8,6	2,9
Körpergröße bei WH Start (cm)	104	142,2	122,6	121,57	12,57
Körpergröße bei WH Start (SDS)	-2,84	-1,73	-2,38	-2,43	0,36
Wachstumsgeschwindigkeit vor WH Start (in cm/Jahr)	1,8	5,6	3,33	3,53	1,29
Dosierung (mg/kgKG/Woche)	0,18	0,46	0,23	0,26	0,09
Pubertätsstadium	4/5: präpubertär, 1/5: G2 (Tanner)				

Tabelle 10: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium der therapierten Knaben zu Therapiebeginn

Mädchen:

- **Alter:** Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die Mädchen durchschnittlich **10,3** ($\pm 3,2$) **Jahre** alt (Tabelle 11).
- **Knochenalter:** Das Knochenalter (bei 7 von 8 therapierten Mädchen eruierbar) lag im Mittel bei **9,5** ($\pm 4,0$) **Jahren**.
- **Körpergröße:** Die Körpergröße betrug im Mittel **125,2 cm**. Diese war zu Therapiebeginn somit um **-2,87 SDS** verringert. Der Median der Körpergröße lag bei **125,6 cm**.
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Die Wachstumsgeschwindigkeit im Jahr vor Therapiebeginn konnte bei 6 von 8 Mädchen ermittelt werden und betrug durchschnittlich **4,24 cm/Jahr**.
- **Wachstumshormon Dosis:** Die Wachstumshormondosierung lag im Mittel bei **0,29 mg/kgKG/Woche**, entsprechend **41 μ g/kgKG/Tag**.

- **Pubertätsstadium:** Die Stadien der Pubertätsentwicklung waren bei 7 der 8 therapierten Mädchen dokumentiert. 6/7 Mädchen waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns in einem präpubertären Entwicklungszustand, entsprechend B1 nach Tanner (53). Eines der 7 Mädchen wies schon ein fortgeschrittenes Pubertätsstadium (B4) zum Zeitpunkt des Therapiebeginns auf.

In Tabelle 11 werden die Daten der Mädchen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns dargestellt.

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Std. Abweichung
Alter (Jahre)	5,75	14,5	10,79	10,31	3,22
Knochenalter (Jahre)	2,75	13,5	11,8	9,5	4,0
Körpergröße bei WH Start (cm)	103,5	141,7	125,6	125,23	13,46
Körpergröße bei WH Start (SDS)	-4,19	-1,63	-2,94	-2,87	0,77
Wachstumsgeschwindigkeit vor WH Start (in cm/Jahr)	2,66	5,2	4,47	4,24	0,99
Dosierung (mg/kgKG/Woche)	0,20	0,34	0,30	0,29	0,04
Pubertätsstadium	6/7: präpubertär, 1/7: B4 (Tanner)				

Tabelle 11: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium der therapierten Mädchen zu Therapiebeginn

4.2.3 Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit nach dem ersten Therapiejahr

Nach einem Jahr Therapie konnte die Wachstumsgeschwindigkeit der Knaben von durchschnittlich 3,53 cm auf **7,92 cm** ansteigen. Bei den Mädchen zeigte sich ein Anstieg von durchschnittlich 4,24 cm auf **7,64 cm** (Abbildung 11).

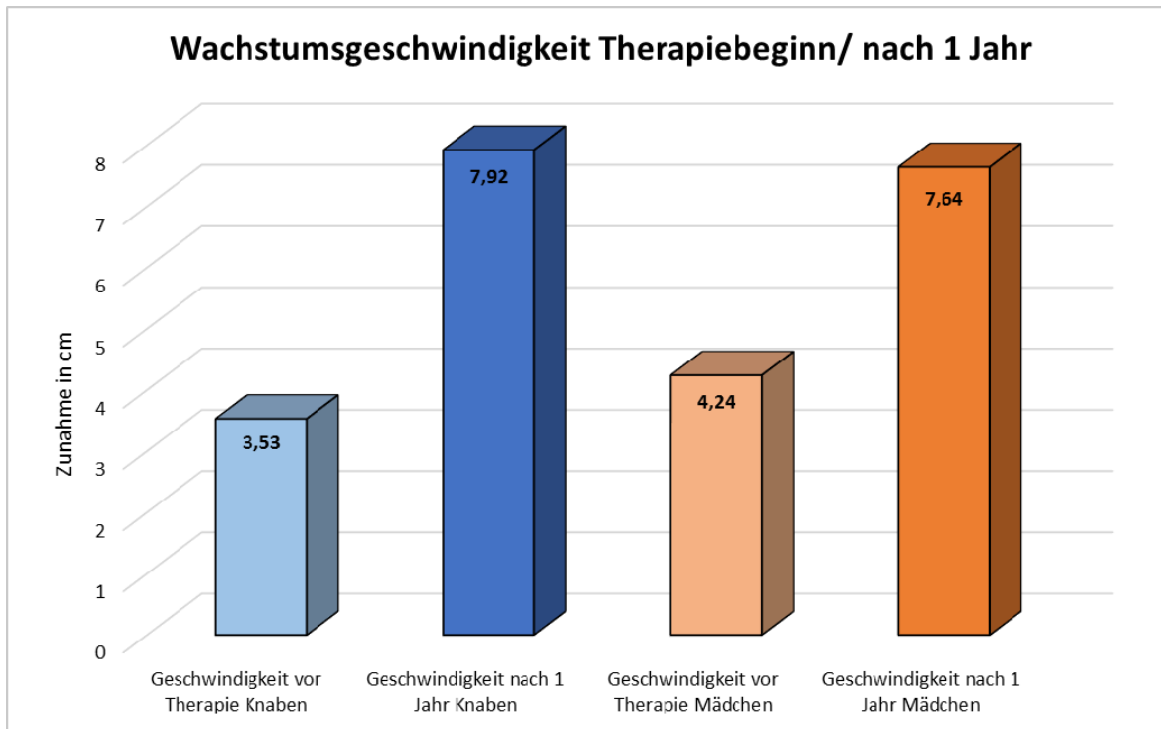


Abbildung 11: Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit innerhalb des ersten Therapiejahres bei den Knaben & Mädchen

4.2.4 Kontrolle nach 4 Jahren Therapie: Alter, Knochenalter, Größe, Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung und Pubertätsstadium

Knaben:

Der Wachstumsfortschritt nach 4 Jahren Therapie konnte bei 5 der ursprünglich 7 therapierten Knaben ermittelt werden. Zwei wurden erst weniger als 4 Jahre therapiert (Tabelle 12).

- **Alter:** Nach 4 Jahren waren die Knaben durchschnittlich **12,66** ($\pm 2,27$) **Jahre** alt.
- **Knochenalter:** Das Knochenalter (bei 4 von 5 Knaben eruiert) lag im Mittel bei **12,5** ($\pm 2,6$) **Jahren**.
- **Körpergröße:** Die Körpergröße der 5 Knaben betrug im Mittel **144,1 cm**. Diese war nach 4 Jahren Therapie somit noch um **-1,84 SDS** ($+0,77$ SDS) verringert (Ausgangsgröße $-2,61$ SDS). Der Median der Körpergröße lag bei 146,4 cm. Im Mittel haben die Knaben innerhalb der ersten 4 Therapiejahre 26,5 cm Körpergröße dazugewonnen.
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Die Wachstumsgeschwindigkeit nach 4 Therapiejahren betrug im Durchschnitt **6,15 cm/Jahr** bei den 5 Knaben. Im Vergleich zur Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr (7,64 cm/Jahr) zeigt sich eine Abnahme um $-1,49$ cm.
- **Wachstumshormon Dosis:** Die Wachstumshormondosierung lag im Mittel bei **0,27 mg/kgKG/Woche**. Es zeigte sich keine wesentliche Änderung der Dosis ($0,26$ mg/kgKG/Woche auf $0,27$ mg/kgKG/Woche) innerhalb der ersten 4 Therapiejahre.
- **Pubertätsstadium:** Die Pubertätsentwicklung (bei 4 von 5 Knaben dokumentiert) zeigte bei 2 Knaben keinen Fortschritt innerhalb der ersten 4 Therapiejahre (G1 nach Tanner (52)). Bei einem Knaben zeigte sich ein deutlicher Pubertätsfortschritt von G 1 auf G 4-5, während ein Knabe nach 4 Jahren Therapie dem Stadium G 3 zugeordnet wurde.

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Std. Abweichung
Alter (Jahre)	10,0	15,58	13,58	12,66	2,27
Knochenalter (Jahre)	10,0	16,0	12,0	12,5	2,6
Körpergröße nach 4 Jahren Therapie (cm)	130,6	156,5	146,4	144,1	10,63
Körpergröße nach 4 Jahren Therapie (SDS)	-2,55	-1,29	-1,76	-1,84	0,43
Wachstumsgeschwindigkeit nach 4 Jahren (in cm/Jahr)	3,06	7,8	7,0	6,15	1,78
Dosierung (mg/kgKG/Woche)	0,18	0,46	0,25	0,27	0,1
Pubertätsstadium	2/4: präpubertär, 1/4: G4-5 (Tanner), 1/4: G3 (Tanner)				

Tabelle 12: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium nach 4 Jahren Therapie bei den Knaben.

Abbildung 12 zeigt eine deutliche Zunahme der Körpergröße zwischen Kontrollpunkt 1 (Zeitpunkt des Therapiebeginns) und Kontrollpunkt 2 (nach 4 Jahren Therapie).

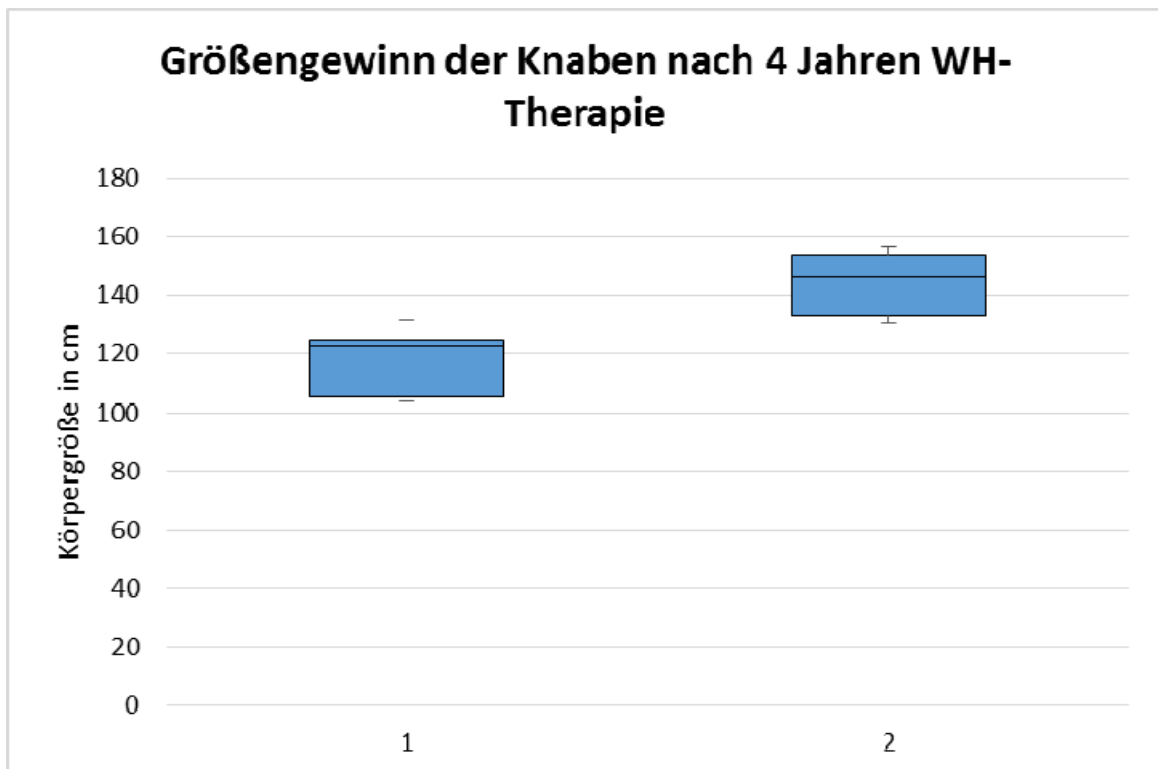


Abbildung 12: Größengewinn nach 4 Jahren Wachstumshormontherapie bei den Knaben

Mädchen:

Der Wachstumsfortschritt nach 4 Jahren Therapie konnte bei 5 der ursprünglich 8 therapierten Mädchen ermittelt werden. Die anderen drei Patientinnen befanden sich zum gewählten Kontrollzeitpunkt erst 3 Jahre unter Wachstumshormontherapie (Tabelle 13).

- **Alter:** Nach 4 Jahren waren die Mädchen durchschnittlich **12,56** ($\pm 2,79$) **Jahre** alt.
- **Knochenalter:** Das Knochenalter (bei 3 von 5 therapierten Mädchen eruiert) lag im Mittel bei **12,5** ($\pm 1,2$) **Jahren**.
- **Körpergröße:** Die Körpergröße der 5 Mädchen betrug im Mittel **141,28 cm**. Diese war nach 4 Jahren Therapie somit noch um **-1,76 SDS** (+ 0,82 SDS) verringert (Ausgangsgröße -2,58 SDS). Der Median der Körpergröße lag bei 140,95 cm. Im Mittel haben die Mädchen innerhalb der ersten 4 Therapiejahre 22,4 cm Körpergröße dazugewonnen.
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Die Wachstumsgeschwindigkeit nach 4 Therapiejahren betrug im Durchschnitt **4,92 cm/Jahr**. Im Vergleich zur Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr (7,4 cm/Jahr) zeigt sich eine Abnahme um -2,48 cm.
- **Wachstumshormon Dosis:** Auch bei den Mädchen zeigte die Wachstumshormondosierung innerhalb der ersten 4 Therapiejahre keine wesentliche Änderung (von 0,29 mg/kgKG/Woche auf **0,28 mg/ kgKG/Woche**).
- **Pubertätsstadium:** Die Pubertätsentwicklung zeigte bei drei Patientinnen keinen Fortschritt (B 1 nach Tanner (53)). Bei einer Patientin zeigte sich ein Fortschritt der Brustentwicklung von B 1 auf B 3 (nach Pubertätsinduktion). Eine Patientin zeigte ebenfalls nach Pubertätsinduktion eine Brustentwicklung entsprechend B 2-3 nach Tanner.

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Std. Abweichung
Alter (Jahre)	9,75	17,58	11,16	12,56	2,79
Knochenalter (Jahre)	11,0	14,0	12,5	12,5	1,2
Körpergröße nach 4 Jahren Therapie (cm)	129	152,3	140,95	141,28	7,77
Körpergröße nach 4 Jahren Therapie (SDS)	-2,47	-0,91	-1,68	-1,76	0,61
Wachstumsgeschwindigkeit nach 4 Jahren (in cm/Jahr)	1,96	6,2	5,72	4,92	1,60
Dosierung (mg/kgKG/Woche)	0,25	0,32	0,28	0,28	0,03
Pubertätsstadium	3: B1 (Tanner), 1: B3 (Tanner), 1: B2-3 (Tanner)				

Tabelle 13: Alter, Knochenalter, Körpergröße (cm), Körpergröße (SDS), Wachstumsgeschwindigkeit, Wachstumshormondosierung (mg /kgKG/ Woche) und Pubertätsstadium nach 4 Jahren Therapie bei den Mädchen.

Abbildung 13 zeigt eine deutliche Zunahme der Körpergröße zwischen Kontrollpunkt 1 (Zeitpunkt des Therapiebeginns) und Kontrollpunkt 2 (nach 4 Jahren Therapie).

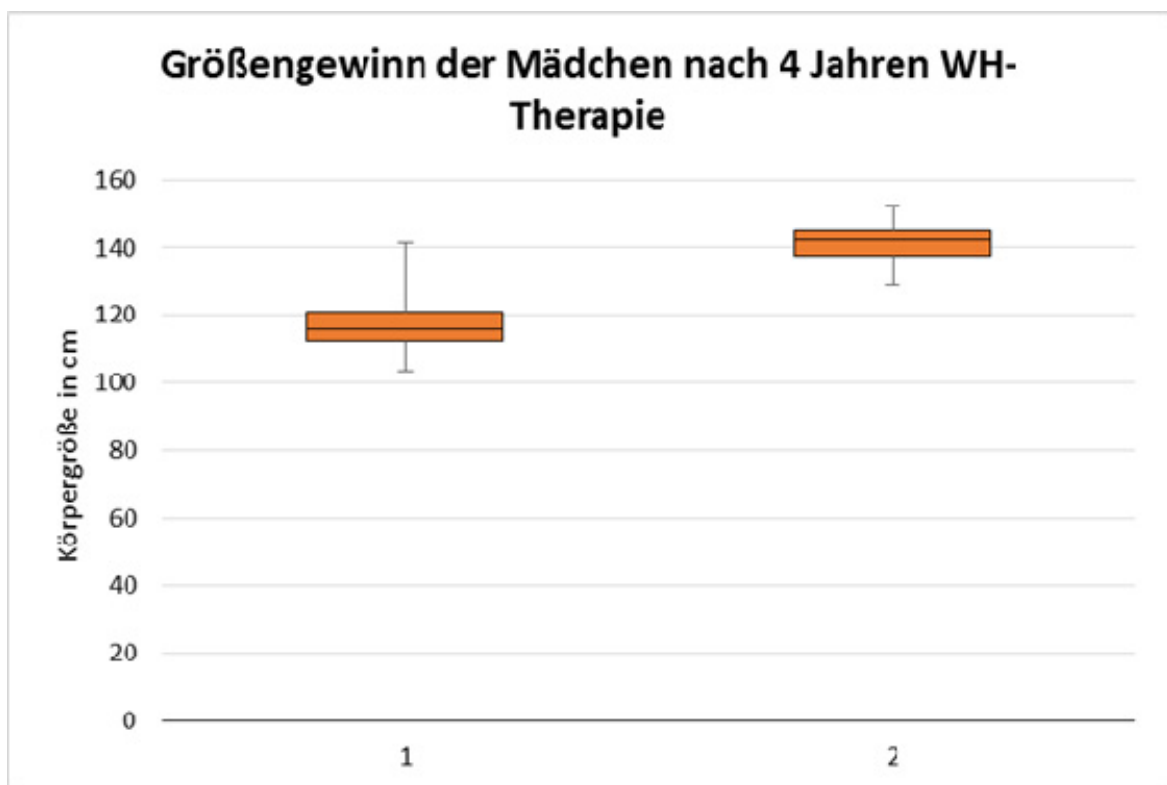


Abbildung 13: Größengewinn nach 4 Jahren Wachstumshormontherapie bei den Mädchen

4.2.5 Therapieende: Alter, Knochenalter, Wachstumsgeschwindigkeit, Therapiedauer, Pubertätsstadium und Endgröße

- 11 Patient_innen (6 Mädchen, 5 Knaben) hatten die Wachstumshormontherapie zum Zeitpunkt der Datenanalyse bereits beendet. Das entspricht 73,3 % aller therapierten Patient_innen. 4 Mädchen und 4 Knaben haben ihre Endgröße erreicht.
- **Alter:** Das Alter der **Knaben** lag zum Zeitpunkt der Beendigung der Wachstumshormontherapie im Mittel bei **14,8 ($\pm 2,7$) Jahren**. Die **Mädchen** waren durchschnittlich **15,6 ($\pm 1,3$) Jahre** alt.
- **Knochenalter:** Zum Zeitpunkt des Therapieendes war das durchschnittliche Knochenalter der **Knaben** (bei 4 von 5 Knaben eruierbar) **15 ($\pm 2,69$) Jahre** und bei den **Mädchen** (bei 5 von 6 Mädchen eruierbar) **15 ($\pm 0,81$) Jahre**.
- **Wachstumsgeschwindigkeit:** Die Wachstumsgeschwindigkeit im letzten Jahr vor der Therapiebeendigung betrug bei den Knaben noch durchschnittlich **2,95 cm/Jahr** und bei den Mädchen **2,02 cm/Jahr**.
In die Berechnung wurden alle Patient_innen (6 Mädchen, 5 Knaben), welche die Wachstumshormontherapie beendet haben eingeschlossen.
Einer der Knaben zeigte zum Zeitpunkt der letzten Dokumentation unter WH Therapie im Alter von 10 Jahren noch eine Wachstumsgeschwindigkeit von 7 cm/Jahr. Der tatsächliche Zeitpunkt des Therapieendes konnte bei ihm allerdings aufgrund von fehlender Compliance nicht festgestellt werden, somit wurde der Zeitpunkt 3 Monate nach der letzten Verschreibung des Wachstumshormons als Therapieende angenommen.
- **Therapiedauer:** Die Knaben wurden durchschnittlich **4,82 ($\pm 2,01$) Jahre** mit Wachstumshormon therapiert. Bei den Mädchen ergab sich eine durchschnittliche Therapiedauer von **4,87 ($\pm 1,38$) Jahren**. 4 Patient_innen befinden sich noch in Behandlung mit Wachstumshormon. Die durchschnittliche Therapiedauer der 4 bereits ausgewachsenen Knaben betrug **4,89 ($\pm 1,54$) Jahre**, die der 4 ausgewachsenen Mädchen **3,64 ($\pm 1,21$) Jahre**.
- **Pubertätsstadium:** Die Pubertätsentwicklung (bei 4 von 5 Knaben mit beendeter Wachstumshormontherapie dokumentiert) war bei 3 Knaben zum Zeitpunkt des

Therapieendes bereits abgeschlossen (G 5 nach Tanner (52)). Ein Knabe zeigte immer noch ein präpubertäres Erscheinungsbild entsprechend G1 nach Tanner. Dabei handelt es sich um den o.g. Knaben.

Je 2 der 6 Mädchen zeigten zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung ein Pubertätsstadium entsprechend dem Stadium B2, B3, und B4 nach Tanner (53).

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die erhobenen Parameter zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung bei den Knaben und Mädchen.

	Knaben	Mädchen
Therapiedauer (Jahre)	4,82 ($\pm 2,01$)	4,87($\pm 1,38$)
Alter (Jahre)	14,8 ($\pm 2,7$)	15,6 ($\pm 1,3$)
Knochenalter (Jahre)	15 ($\pm 2,34$)	15 ($\pm 0,81$)
Wachstumsgeschwindigkeit im Jahr vor Therapiebeendigung	2,95 cm/Jahr	2,02 cm/Jahr
Pubertätsstadium	3/4: G5 (Tanner), 1/4: präpubertär	je 2/6: B2, B3, B4 (Tanner)

Tabelle 14: Therapiedauer, Alter, Knochenalter, Wachstumsgeschwindigkeit und Pubertätsstadium zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung bei den Knaben und Mädchen im Vergleich

- **Endgröße Knaben:** Wie in Tabelle 15 ersichtlich, erreichen die Knaben nach abgeschlossener Wachstumshormontherapie durchschnittlich eine Endgröße von **158,6 cm** ($\pm 5,38$ cm), entsprechend **-2,85 SDS**. Der Median der erreichten Endgröße liegt bei 157,3 cm. Die Differenz zur errechneten familiären Zielgröße (bei 3 von 4 Knaben eruierbar) beträgt 20,2 cm (-2,84 SDS) (Abbildung 14).

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Std. Abweichung
Therapiedauer (Jahre)	2,8	6,4	5,17	4,89	1,54
Endgröße (cm)	152,8	167	157,3	158,6	5,38
Endgröße (SDS)	-3,54	-1,8	-3,04	-2,85	0,68
Familiäre Zielgröße (cm)	178	179,5	179	178,8	0,62

Tabelle 15: Therapiedauer, Endgröße und Familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Knaben nach Wachstumshormontherapie

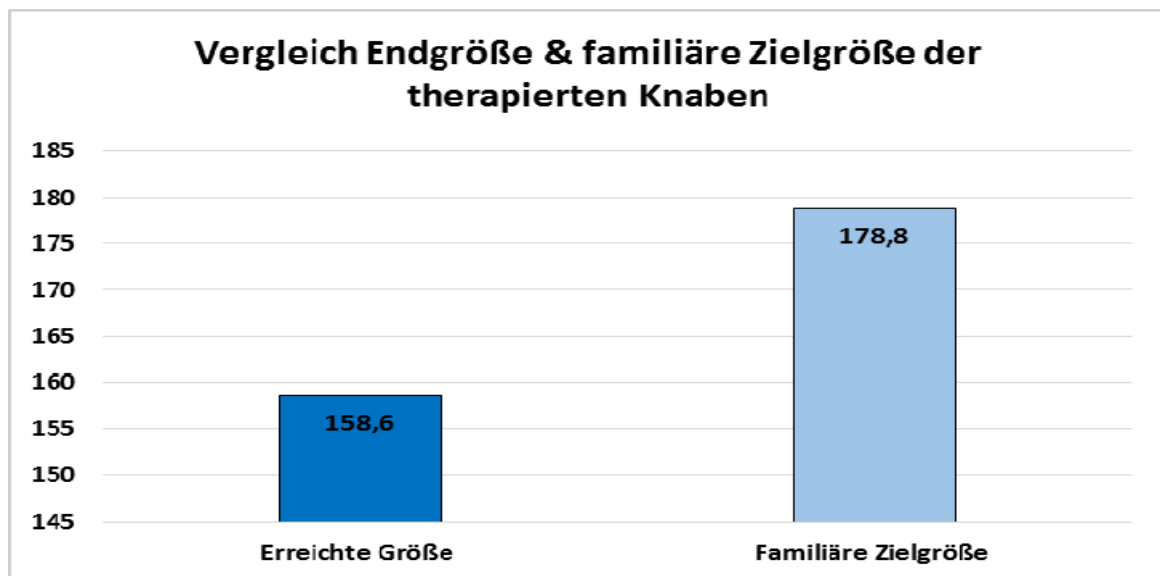


Abbildung 14: Endgröße und familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Knaben nach Wachstumshormontherapie im Vergleich

- **Endgröße Mädchen:** Wie in Tabelle 16 ersichtlich, erreichen die Mädchen nach abgeschlossener Wachstumshormontherapie durchschnittlich eine Endgröße von **148,9 cm** ($\pm 5,23$ cm), entsprechend **-3,06 SDS**. Der Median der erreichten Endgröße liegt bei 151,4 cm. Die Differenz zur errechneten familiären Zielgröße beträgt 11,6 cm (-2,14 SDS) (Abbildung 15).

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Std. Abweichung
Therapiedauer (Jahre)	2,6	5,6	3,21	3,64	1,21
Endgröße (cm)	140	152,9	151,4	148,9	5,23
Endgröße (SDS)	-4,71	-2,22	-2,65	-3,06	0,98
Familiäre Zielgröße (cm)	155,5	165,5	160,5	160,5	3,54

Tabelle 16: Therapiedauer, Endgröße und Familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Mädchen nach Wachstumshormontherapie

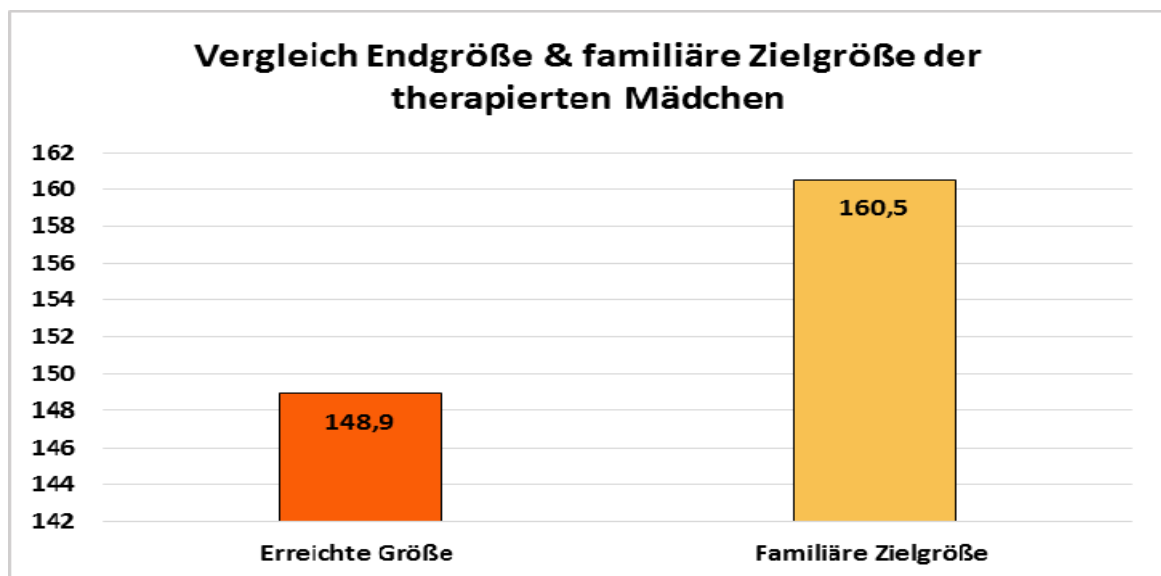


Abbildung 15: Endgröße und familiäre Zielgröße der ausgewachsenen Mädchen nach Wachstumshormontherapie im Vergleich

- **Endgröße der nicht therapierten Patient_innen:**

Die Endgröße der nicht therapierten Patient_innen konnte nur bei einer Patientin ermittelt werden, da die restlichen fünf Patient_innen ohne Therapie ihre Endgröße zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erreicht hatten. Die Endgröße der unbehandelten weiblichen Patientin betrug **150,8 cm (-2,63 SDS)**. Im Vergleich zum Median der therapierten Mädchen (151,4 cm) ergibt sich hier eine Differenz von 0,6 cm. Geht man vom Mittelwert (148,9 cm) aus, so ist die nicht therapierte Patientin um 1,9 cm größer als die therapierten.

Abbildung 16 zeigt die Standardabweichungen vor der Wachstumshormontherapie bzw. der 4 ausgewachsenen Knaben und Mädchen.

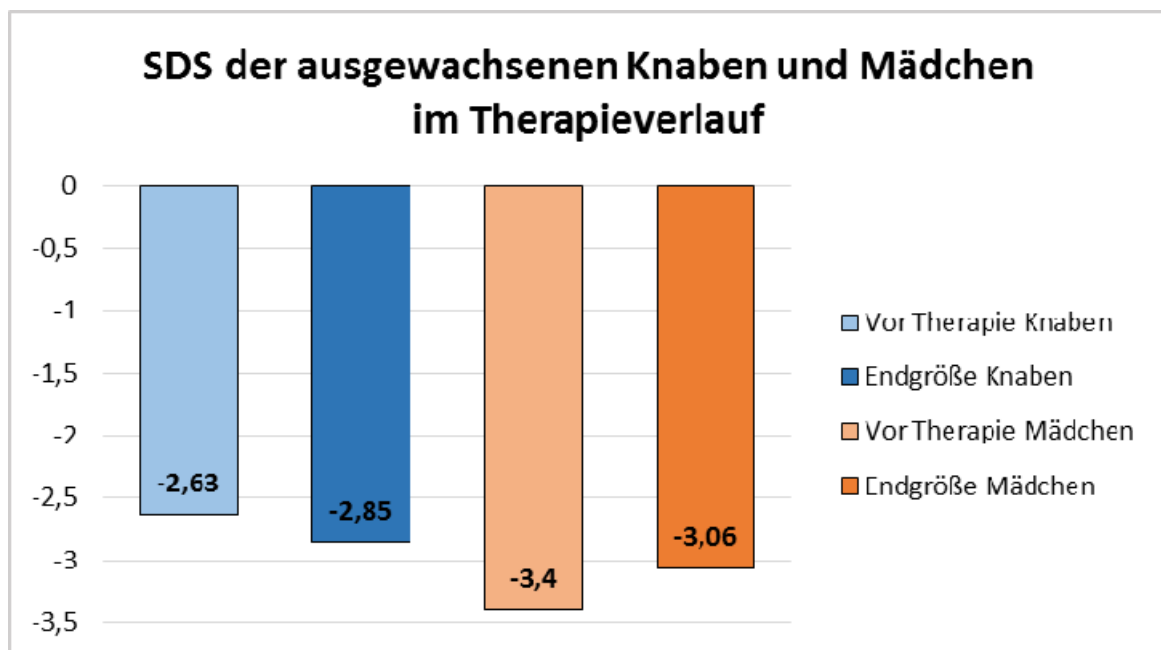


Abbildung 16: Standardabweichungen der 4 ausgewachsenen Knaben & Mädchen im Vergleich

In Abbildung 17 sieht man noch die Wachstumsverläufe eines Knaben und eines Mädchens, welche zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Therapie begonnen haben und die genetische Zielgröße nicht erreicht haben. Abbildung 18 zeigt die Wachstumsverläufe aller therapierten Knaben und Mädchen.

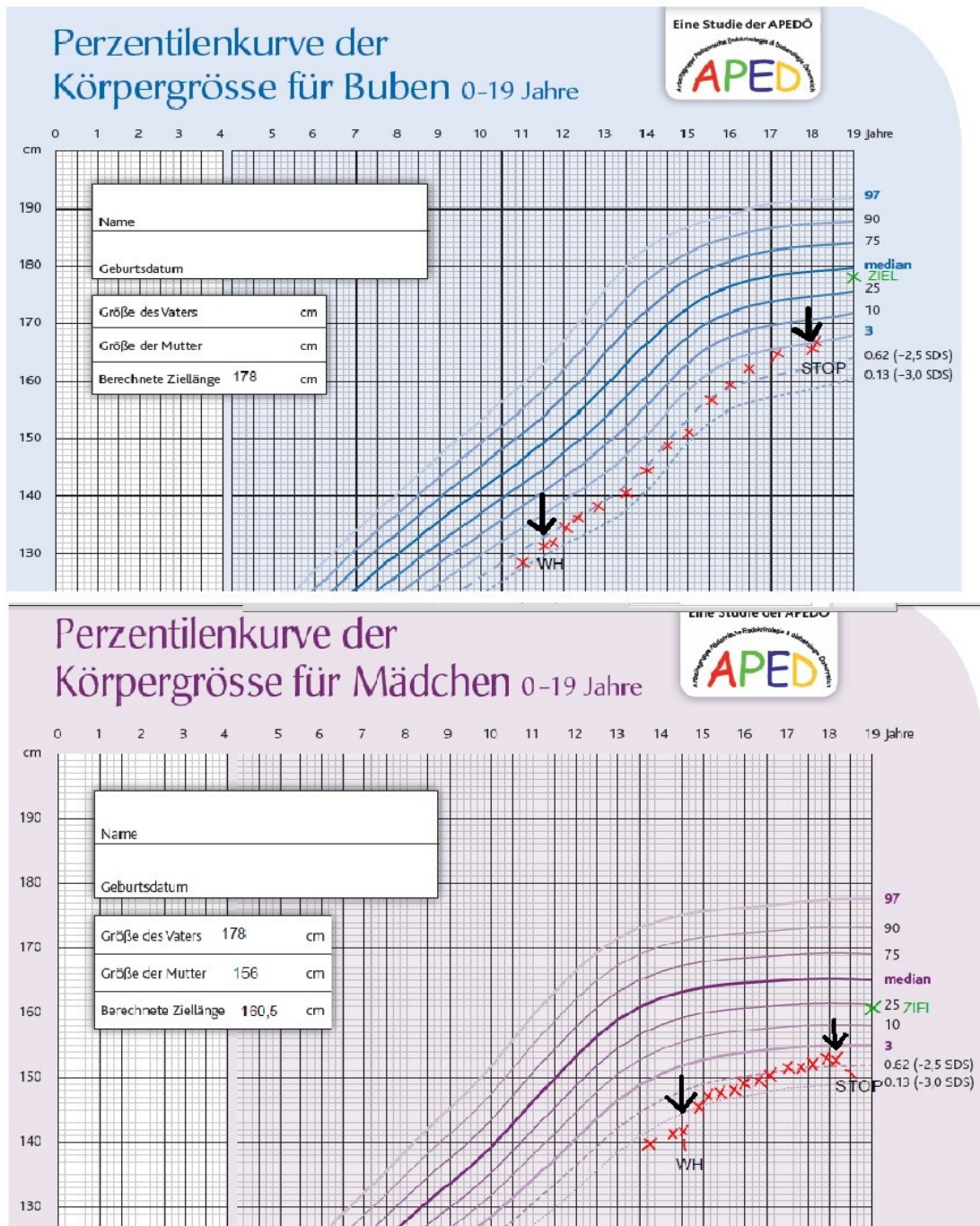


Abbildung 17: Wachstumsverläufe eines therapierten Knaben und eines therapierten Mädchens

Die schwarzen Pfeile zeigen jeweils den Start und das Ende der Wachstumshormontherapie. Die familiäre Zielgröße des Knaben wäre 178 cm, die des Mädchens 160,5 cm. Die Zielgröße ist mit einem grünen Kreuz markiert.

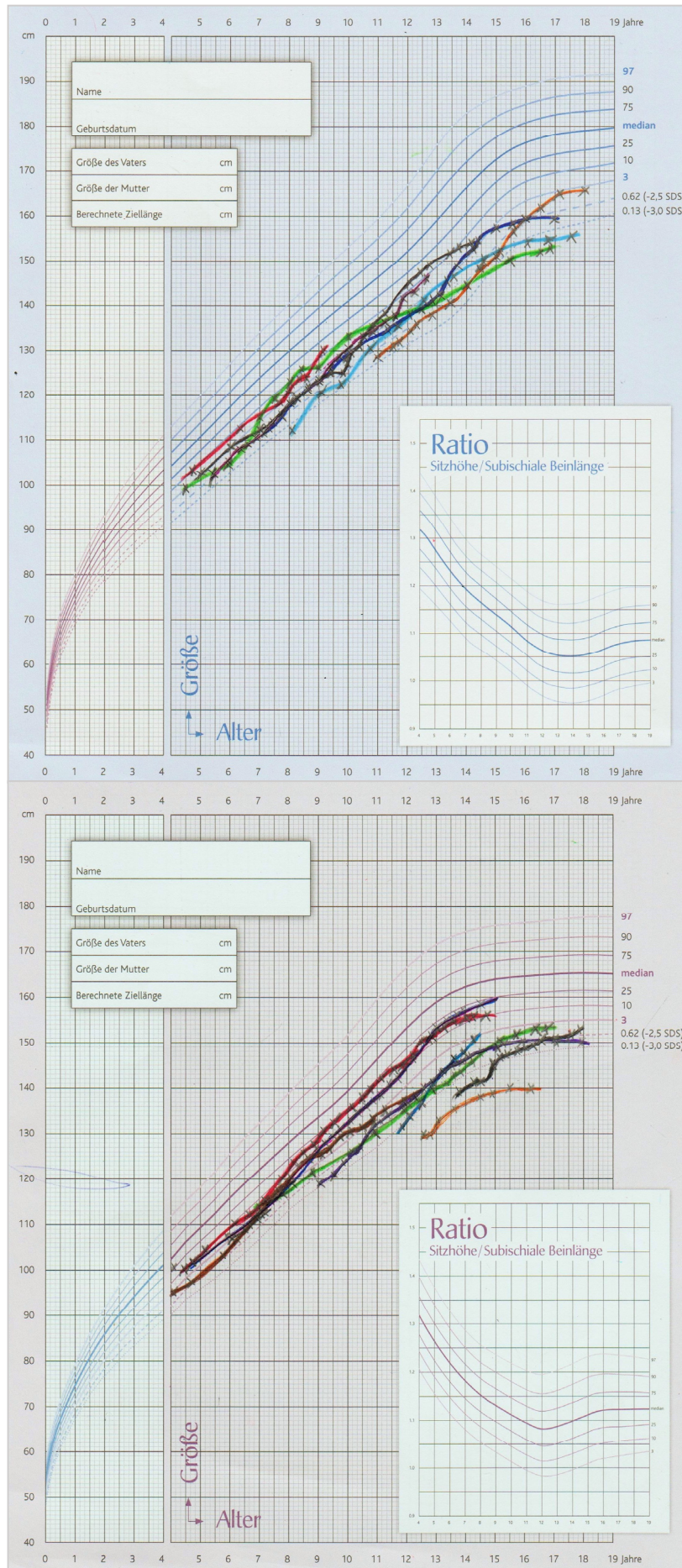


Abbildung 18: Wachstumsverlauf aller therapierten Knaben und Mädchen (oben: Knaben, unten: Mädchen)

4.2.6 Pubertätseintritt und Pubertätswachstumsspur

Knaben:

Alle 8 Knaben, welche sich im pubertätsreifen Alter (>12,5 Jahre) befanden zeigten einen spontanen Eintritt in die Pubertät. Das Pubertätseintrittsalter konnte bei 5 (mit Wachstumshormon therapierten) Knaben ermittelt werden und betrug durchschnittlich **11,46 Jahre** ($\pm 0,88$ Jahre). Bei 4/12 Knaben bleibt eine spontane Pubertätsentwicklung noch abzuwarten, da das derzeitige Alter dieser noch deutlich unter dem Pubertätseintrittsalter für Knaben (12,5 Jahre) liegt.

Mädchen:

7 von 8 Mädchen (87,5%) im pubertätsreifen Alter (>10,5 Jahre) zeigten keinen spontanen Pubertätseintritt und erhielten eine Hormonersatztherapie (bei 6 Mädchen fand zuvor jedoch eine Gonadektomie statt-siehe Kapitel 4.3).

Das durchschnittliche Alter bei Beginn einer Östrogentherapie/Pubertätsinduktion war **13,11 Jahre** ($\pm 1,5$ Jahre) (Tabelle 17).

Zwei der 7 mit Östrogenen behandelten Mädchen wurden mittlerweile auf eine zyklische Kombinationstherapie aus Östrogenen und Progesteron umgestellt.

Eines der insgesamt 9 Mädchen zeigte mit 11,5 Jahren noch keine Pubertätszeichen, allerdings wurde mit dem Beginn einer Östrogentherapie noch zugewartet.

Eines der 8 pubertätsreifen Mädchen zeigte eine ganz normale Pubertätsentwicklung und hatte spontan im 15. Lebensjahr die Menarche.

Insgesamt zeigten somit 8 Knaben und 1 Mädchen einen spontanen Pubertätseintritt.

	Chronologisches Alter (in Jahren)
Mittelwert	13,11
Median	12,33
Std.Abweichung	1,5
Minimum	11,92
Maximum	15,83

Tabelle 17: Alter der Mädchen bei Therapiebeginn mit Östrogenen: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum

Pubertätswachstumsspur:

Knaben:

Aufgrund fehlender Daten der Mädchen, konnte der Pubertätswachstumsspur nur bei den Knaben ermittelt werden (Daten von 3 von 4 ausgewachsenen Knaben eruiert).

Für die Ermittlung des Wachstumsspurts mussten diese zumindest eine 3 Jahre andauernde Pubertät aufweisen. Es zeigte sich eine Zunahme der Körpergröße vom Zeitpunkt des Pubertätsbeginns (mit durchschnittlich 11,62 Jahren) bis zum Erreichen der Endgröße um **21,14 cm**.

4.3 Klinische Auffälligkeiten

Die folgenden Tabellen sollen einen Überblick über die klinischen Auffälligkeiten und der einzelnen 45,X/46,XY- Patient_innen, welche in die Datenauswertung eingeschlossen wurden, geben (Tabelle 18- Tabelle 21):

Patientin Nr./Geschlecht	Alter (in Jahren)	Äußere Genitalien	Gonaden-Lokalisation
1 / W	14,5	Labijum maj.dext: häutiges Anhangsgebilde Labia minora: Synechien, rudimentär, Klitoris: unauffällig	L: abdominal R: abdominal
2 / W	14,5	Labia majora + Labia minora + Klitoris: unauffällig	L: abdominal R abdominal
4 / W	22,3	Klitorishypertrophie	?
5 / W	16,4	unauffällig	abdominal
6 / W	26,2	unauffällig	R: abdominal
8 / W	22,4	unauffällig	L: inguinal R: inguinal
9 / W	15,2	unauffällig	L: abdominal R: abdominal
11 / W	11,5	Labia minora: Synechien, geringe Klitorishypertrophie, Urethramündung am Beckenboden	L: abdominal R: abdominal
12 / W	17,3	Klitorishypertrophie, Labia minora rudimentär, Urethramündung am Beckenboden	L: abdominal R: abdominal

Tabelle 18: Klinische Befunde der 9 weiblichen Patientinnen (W: weiblich, Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 02/2015, L: Links, R: Rechts, ?: keine Angabe)

Patientin Nr./Geschlecht	Gonaden-Typ	Müller'sche Strukturen	Ulrich-Turner Merkmale
1 / W	L: rudimentäre Gonade -entfernt R: Gonadenrest (Hoden- & Nebenhodengewebe) -entfernt	Uterus + Tube rechts keine Vagina	Kleinwuchs
2 / W	L: Streakgonade, Tube + Drüsenstrukturen Ductus efferentes testis -entfernt R: Streakgonade (ovarielles Rindenstroma + Leydig Zellen)	Uterus (rudimentär)+ Vagina	Kleinwuchs, weiter Mamillenabstand
4 / W	?	Uterus, Adnexe nicht eindeutig abgrenzbar	Kleinwuchs, Dysplastische Nävi gesamter Körper
5 / W	?	Uterus, Ovarien nicht eindeutig abgrenzbar	Kleinwuchs, Pterygium colli, tiefer Ohransatz, kurzer 5.Finger
6 / W	R: Ovar strangförmig (lt. Sono)	Uterus infantil, re Ovar nicht eindeutig differenzierbar	Kleinwuchs, kurzer Hals, aufwärtsstehende Lidachsen, breiter Thorax
8 / W	L: Streakgonade, rudimentäre Ovarien -entfernt R: Streakgonade, rudimentäre Ovarien -entfernt	Uterus rudimentär, Vagina, Tube regelrecht	Kleinwuchs, Doppelnieren rechts
9 / W	L: Streakgonade (Tube + Ovaräquivalent ohne Keimzellen) -entfernt R: Streakgonade (Tube + Ovaräquivalent ohne Keimzellen) -entfernt	Uterus + Vagina	Kleinwuchs, tiefer Ohransatz, Pigmentnävi, weiter Mamillenabstand Schildthorax, Cubita valga, Aortenisthmusstenose
11 / W	L: Streakgonade (Tube + Ovar)-entfernt R: Streakgonade (Tube + Ovar) -entfernt	Uterus + Vagina	Kleinwuchs, Doppelnieren rechts, weiter Mamillenabstand, Pterygium colli, Fußrückenödeme
12 / W	L: Streakgonade (Ovariellles Stroma + Hodentubuli) -entfernt R: Streakgonade (Ovariellles Stroma + Hodentubuli) -entfernt	Uterus + Vagina	keine

Tabelle 19: Klinische Befunde der 9 weiblichen Patientinnen, Fortsetzung

Patient Nr./Geschlecht	Alter (in Jahren)	Äußere Genitalien	Gonaden-Lokalisation
3/ M	18,7	penoscrotale Hypospadie	R: abdominal L: scrotum
7/ M	9,3	Phimose, Präputiale Adhäsion, Vorhauthypertrophie	R + L: scrotum
10/ M	13	unauffällig	L: scrotum R: scrotum/inguinal
13/ M	14,7	penoscrotale Hypospadie, Scrotum bipartitum-rechts hypoplastisch Penisoid (1cm) mit Preputialschürze und Chordee	L: scrotum R: inguinal
14/ M	3,9	Penis stark gekrümmt, Mikropenis, penile Hypospadie, Scrotum bifidum, Kryptorchismus rechts + links	L: inguinal R: inguinal
15/ M	14,7	Kryptorchismus rechts + links, verkleinerte Hoden rechts + links	L: inguinal R: inguinal
16/ M	21,7	penoscrotale Hypospadie, Kryptorchismus rechts	L: abdominal R: inguinal
17/ M	17,5	unauffällig	L: scrotum R: scrotum
18/ M	20,3	Monorchie, linker Hoden fehlend	R: scrotum
19/ M	25,3	perineale Hypospadie	L: scrotum R: scrotum
20/ M	4,3	Monorchie, linker Hoden fehlend	L: abdominal R: scrotum
21/ M	12,7	Mikrophallus, perineale Hypospadie IV, nicht fusionierte Labioskrotalfalten	? R: inguinal

Tabelle 20: Klinische Befunde der 12 männlichen Patienten (M: männlich, Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung 02/2015, L: Links, R: Rechts, ?: keine Angabe)

Patient Nr./Geschlecht	Gonaden-Typ	Müller'sche Strukturen	Ulrich-Turner Merkmale
3/ M	R: Streakgonade -entfernt L: Hoden (mit Sertolizellen)	Tube + Adnexstruktur	Kleinwuchs
7/ M	R+L: Hoden (unauffälliges Parenchym lt.Sono)	keine	Kleinwuchs, multizystische dysplastische Niere links
10/ M	L: Hoden (unauffälliges Parenchym lt.Sono) R: Gleithoden (unauffälliges Parenchym lt.Sono)	keine	Kleinwuchs
13/ M	L: Hoden R: Streakgonade (Ovarielles + testikuläres Stroma) - entfernt	Uterusrudiment, Vaginalrudiment, tubuläre Strukturen	Kleinwuchs
14/ M	L: Streakgonade (Hodenparenchym ohne Leydigzellen) R: Hydatide oder ?	Uterusrudiment, 2 Ligamenta Rotunda, Vaginalrudiment	keine
15/ M	L: Hoden (lt. Sono) R: Hoden (lt. Sono)	keine	keine
16/ M	L: Streakgonade (Ovarielles Stroma) -entfernt R: Hoden (wenig Leydigzellen)	Uterus, Adnexe links	Kleinwuchs, Doppelnieren links, Ohrendysmorphie, Pigmentnävi, Vierfingerfurche an beiden Händen
17/ M	L: Hoden (unauffälliges Parenchym lt.Sono) R: Hoden (unauffälliges Parenchym lt.Sono)	keine	Cubitus valgus, Brachymetacarpie
18/ M	R: Hoden (unauffälliges Parenchym)	keine	keine
19/ M	L: Hoden (unauffälliges Parenchym lt. Sono) R: Hoden (unauffälliges Parenchym lt. Sono)	keine	Kleinwuchs, Cubitus valgus, Pigmentnävi
20/ M	L: Streakgonade (Adnexe + ovarähnliches Gebilde) R: Hoden (unauffälliges Parenchym)	Adnexe, Ovarrudiment	keine
21/ M	L: Streakgonade (dysgenetisches Hodengewebe ohne ovarielle Anteile) R: Hoden (unauffälliges Parenchym + Tubuli seminiferi + Spermatozoen)	Uterus bicornis, Vaginalrudiment	Kleinwuchs

Tabelle 21: Klinische Befunde der 12 männlichen Patienten, Fortsetzung

4.3.1 Klinische Merkmale

Äußere Genitalien:

Das Erscheinungsbild der äußeren Genitalien, war bei 5/9 weiblichen und 2/12 männlichen Patient_innen völlig unauffällig. Insgesamt waren somit bei 33,3% der Patient_innen (7/21) von der äußeren Beurteilung der Genitalien keine Abweichungen im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung erkennbar.

6/12 der männlichen 45,X/46,XY Patienten zeigten eine Hypospadie, während bei 2/9 der Mädchen eine Mündung der Urethra am Beckenboden beobachtet wurde.

Des Weiteren wurden eine Klitorishypertrophie (bei 3/9 Mädchen), ein Kryptorchismus (bei 3/12 Knaben), eine Monorchie (bei 2/12 Knaben), ein Scrotum bipartitum bzw. ein Scrotum bifidum, oder nicht fusionierte Labioskrotalfalten (bei 3/12 Knaben) bei der Inspektion der äußeren Genitalien der Patient_innen beschrieben (Abbildung 19).

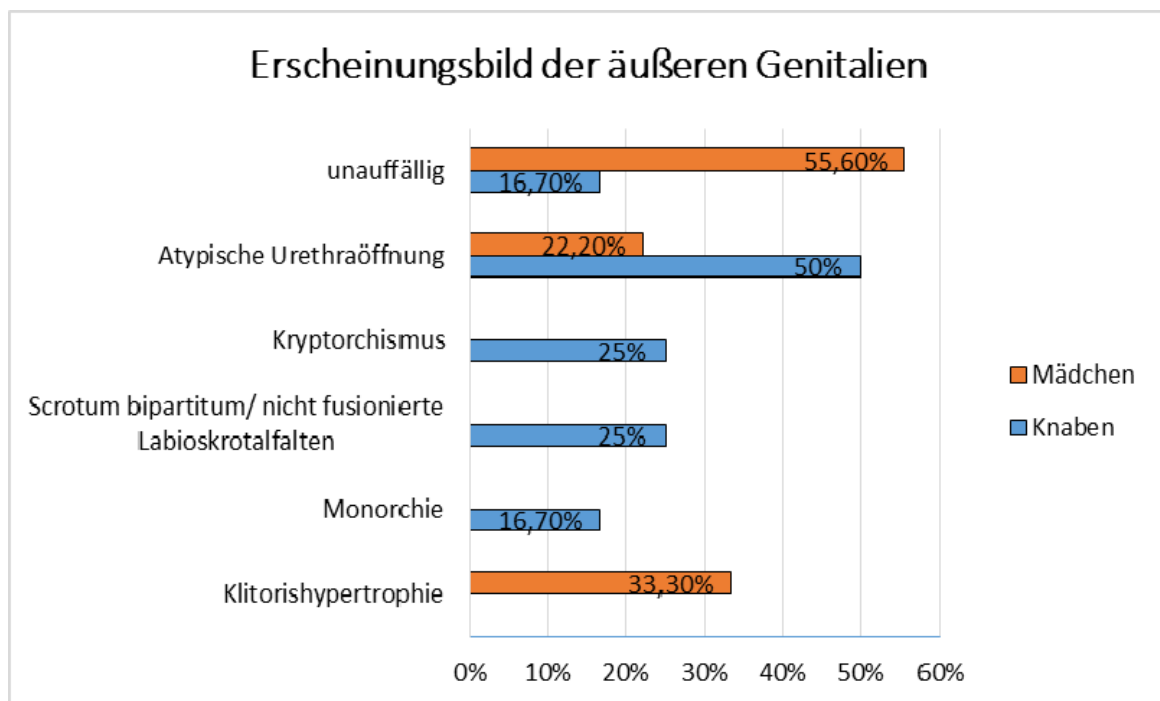


Abbildung 19: Auffälligkeiten im Erscheinungsbild der äußeren Genitalien bei Knaben und Mädchen im Vergleich

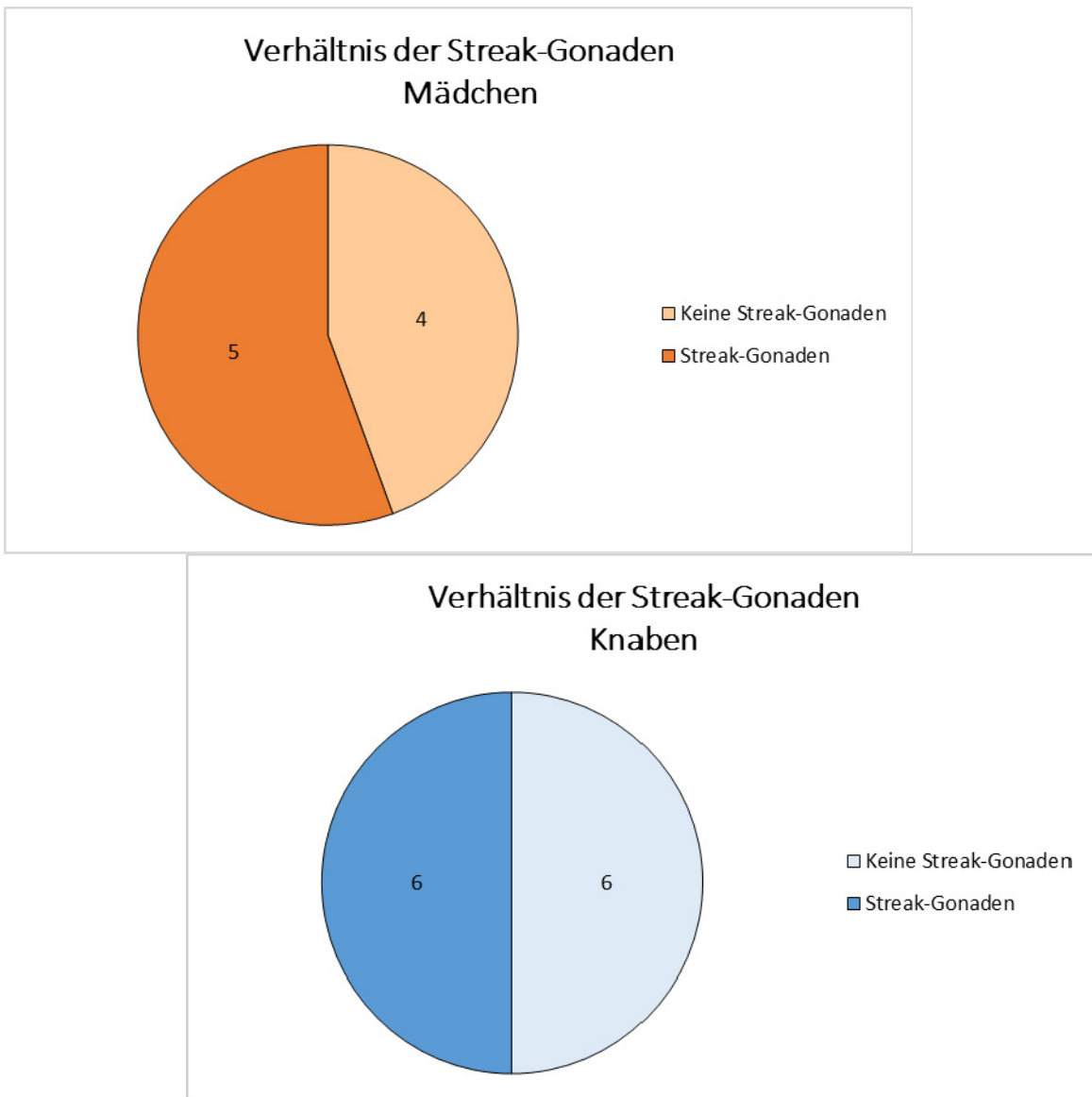


Abbildung 20: Anteil an Streak-Gonaden bei den 9 Mädchen & 12 Knaben

Gonaden Lokalisation

Die Lokalisation der Gonaden zeigte unterschiedlichste Kombinationen bei den Patient_innen.

Bei 7/9 Mädchen waren die Gonaden abdominal lokalisiert. Bei 1/9 Mädchen war die Lokalisation der Gonaden, sowohl rechts, als auch links inguinal. Keine Angabe zur Lokalisation der Gonaden fand man bei 1/9 Patientinnen.

Bei 3/12 Knaben befanden sich beide Gonaden im Skrotum. Eine beidseitige inguinale Lage der Gonaden fand man bei 2/12 Knaben. Bei 2/12 Patienten befand sich je eine Gonade im Skrotum und eine inguinal. Eine abdominale und skrotale Kombination der Gonadenlokalisierung fand man bei 2/12 Knaben. Bei 1/12 Patienten lag je eine Gonade

abdominal und inguinal. 1/12 Knaben hatte nur eine Gonade, welche sich im Skrotum befand. Bei 1/12 Knaben fand sich keine genaue Angabe zur Lokalisation der einen Gonade, während die zweite inguinal aufgefunden wurde.

Gonaden Typ/Histologie:

Histologische Befunde konnten bei insgesamt 12 Patient_innen ausfindig gemacht werden. Bei 3/12 (2 Mädchen, 1 Knabe) Befunden zeigten die Gonaden teils weibliche (ovarielles Stroma), teils männliche (Leydig Zellen, Hodentubuli) Anteile (vgl. Tabelle 18-21).

Bindegewebig veränderte Gonaden (Streak-Gonaden) konnten bei 5 weiblichen Patientinnen und bei 6 männlichen Patienten histologisch beschrieben werden, wobei alle der 6 männlichen Patienten diese im Gegensatz zum Großteil der Mädchen jeweils nur einseitig aufwiesen (Abbildung 20). Eine Kombination von Streak-Gonaden auf einer Seite und einem Hoden mit unauffälligem Parenchym auf der anderen Seite fand man bei 5/12 Knaben.

Bei einem der männlichen Patienten fand man auf einer Seite eine Streak-Gonade, auf der anderen Seite ließ sich lediglich ein Hydatiden-ähnliches Gewebe nachweisen (Tabelle 21).

Müller'sche Strukturen wie Uterus, Adnexstrukturen und Vagina waren bei allen 9 Mädchen, wenn auch zum Teil nur rudimentär, auffindbar.

Bei 50% der männlich eingestuften 45,X/46,XY-Patienten konnten ebenfalls rudimentär bzw. einseitig vorhandene Müller'sche Strukturen gefunden werden.

Operationen:

Gonadektomie: Eine Gonadektomie wurde bei 6 Mädchen und 4 Knaben durchgeführt.

Das durchschnittliche Alter der Mädchen bei der (ersten) Gonadektomie war 8,5(±4,19) Jahre. Das jüngste Mädchen war erst 3 Jahre alt, während das älteste bereits 14,6 Jahre alt war.

Bei den Knaben wurden die (einseitigen) (Streak-) Gonaden im Alter von 5 Jahren, bzw. 5 Monaten entfernt. Der Zeitpunkt der Gonadektomie war bei dem dritten Knaben nicht dokumentiert.

Klitoris- und Vaginalplastik: 3 Mädchen wurden am äußeren Genitale operiert.

Durchgeführt wurden eine Genitalrekonstruktion (in Kombination mit Gonadektomie), eine Klitoris- und Vaginalplastik, bzw. eine Klitorisreduktionsplastik und -Labia minora-

Plastik (in Kombination mit Gonadektomie im 3. Lebensjahr). Bei einer dieser 3 Patientinnen wurde im 6. Lebensjahr noch eine Erweiterung des Introitus vaginae (mit zweiter Gonadektomie) durchgeführt.

Orchidopexie: Eine Orchidopexie wurde bei 5 Knaben durchgeführt (bei 4 Knaben mit 2 Jahren, bei einem mit 9 Jahren).

Hypospadiekorrektur: Bei 5/6 Knaben, welche eine Hypospadie unterschiedlichen Grades (Tabelle 20) aufwiesen, fanden Korrekturoperationen statt. Im Mittel wurden die Knaben mit einem Alter von 1,1 Jahren operiert (bei 4 Knaben eruiert- ältester Patient 2 Jahre, jüngster Patient 5 Monate).

Entfernung von Müller'schen Strukturen: Bei einem Knaben fand im 11. Lebensjahr eine Resektion des Uterus statt.

Merkmale des Ulrich-Turner Syndroms:

Die häufigsten beobachteten klinischen Auffälligkeiten des Turner Syndroms waren: Kleinwüchsigkeit (71,4% aller Patient_innen: 8/9 Mädchen und 7/12 Knaben), ein vergrößerter Mamillenabstand, Pigmentnävi bzw. dysplastische Nävi, Nierenmalformationen, Cubita valga, Ohrendysmorphien, Pterygium colli, Brachymetakarpie und ein breiter Thorax bzw. ein Schildthorax. Eine Aortenisthmusstenose wurde bei einer weiblichen Patientin beschrieben. Fußrückenödeme wurden ebenfalls bei einer weiblichen Patientin diagnostiziert.

Tabelle 22 liefert nochmals einen Überblick über die prozentuelle Aufgliederung der Ulrich-Turner Merkmale, die bei den 21 Patient_innen festgestellt wurden.

Ulrich-Turner Merkmale	Prozent der Patient_innen
Kleinwüchsigkeit	71%
vergrößerter Mamillenabstand	19%
Pigmentnävi/ dysplastische Nävi	19%
Nierenmalformationen	19%
Cubita valga	14%
Ohrendysmorphien	14%
Pterygium colli	14%
Brachymetakarpie	10%
breiter Thorax/ Schildthorax	10%
Aortenisthmusstenose	5%
Fußrückenödeme	5%

Tabelle 22: Merkmale des Ulrich-Turner Syndroms in Prozent der GesamtpatientInnenzahl

5 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit war eine Evaluation der Wachstumsdaten bzw. der Ergebnisse einer Wachstumshormontherapie bei Patient_innen mit 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese durchzuführen. Zusätzlich wurden Daten über die klinischen Auffälligkeiten dieses Chromosomenmosaiks dokumentiert. Eine derartige Überblicksarbeit über die in österreichischen endokrinologischen Spezialambulanzen betreuten Patient_innen mit der seltenen Chromosomenaberration ist unseres Wissens bis dato noch nicht durchgeführt worden.

Wie bereits in zahlreichen Studien beschrieben, besteht aufgrund des Vorliegens der gemeinsamen 45,X Zelllinie mit dem Turner-Syndrom auch ein Zusammenhang bzgl. der klinischen Auffälligkeiten, wie zum Beispiel der Kleinwüchsigkeit (4,29). 71,4 % unserer Patient_innen wiesen einen Kleinwuchs auf und bestätigten somit diese Annahme (-2,43 SDS vor Therapiebeginn bei den Knaben und -2,87 SDS bei den Mädchen).

Hinsichtlich der Geburtsgröße und des Geburtsgewichts konnten wir in unserem Kollektiv vergleichbare Werte mit Telvi et al. (2800g Geburtsgewicht in der Studie / vs. 2929g und 47,2 cm Geburtsgröße in der Studie/ vs. 48,5 cm) eruieren (4). Setzt man unsere Daten in Relation mit den Normwerten für gesunde österreichische Neugeborene (51), so sind unsere Patient_innen bei der Geburt um durchschnittlich 2 cm kleiner und um 415g leichter.

Die mittlere Elterngröße (164,4 cm bei den Müttern und 174,7 cm bei den Vätern) zeigt keine wesentlichen Abweichungen von jener in Vergleichsstudien (4, 29).

Eine Wachstumshormontherapie wird/wurde bei insgesamt 15 von 21 Patient_innen durchgeführt. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass 4 der bisher nicht therapierten Patient_innen zu einem späteren Zeitpunkt noch mit einer Therapie beginnen werden, da sie zum Erhebungszeitpunkt im Wachstumsverlauf bereits im untersten Normalbereich (3. Perzentile) lagen. Aufgrund der Gemeinsamkeiten zu Mädchen mit Turner-Syndrom, liegt die empfohlene Wachstumshormondosierung bei jener vom Turner-Syndrom (1,29). Diese beträgt 45-50 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$ (1,54). Ebenso lag in der Studie von Bakker et al bei Mädchen mit Turner-Syndrom die mittlere WH Dosis bei 50 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$ (55).

Diese Dosierung wurde bei unseren Patient_innen gering unterschritten, denn es ergab sich eine mittlere Dosis von 37 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$ bei den Knaben und 41 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$ bei den Mädchen.

Da die Bedenken einer Malignomentstehung durch WH Therapie aber bei Kindern, welche keine vorbekannten Risikofaktoren (wie z.B. erhöhtes familiäres Tumorrisiko, oder Tumor in der Vorgeschichte) aufweisen bereits in mehreren Studien ausgeräumt werden konnten, besteht kein Einwand gegen die Verabreichung von Wachstumshormon in entsprechender Dosierung bei diesen Patient_innen (56).

Wie auch in der Literatur beschrieben, schien es bei unseren Patient_innen so, als würden sie zunächst von einer Therapie mit Wachstumshormon profitieren (30).

Innerhalb des ersten Therapiejahres kam es zu einer Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit von durchschnittlich 3,53 cm/Jahr auf 7,92 cm/Jahr bei den Knaben und von durchschnittlich 4,24 cm/Jahr auf 7,64 cm/Jahr bei den Mädchen.

Auffällig war ein relativ später Therapiebeginn mit durchschnittlich 9,1 Jahren bei den Knaben und 10,3 Jahren bei den Mädchen. Eine Erklärung für den oftmals relativ späten Therapiebeginn, lässt sich möglicherweise im späten Aufsuchen der entsprechenden endokrinologischen Einrichtungen seitens der Patient_innen finden. Auch die durchschnittliche Therapiedauer der 4 ausgewachsenen Mädchen (3,64 Jahre) und der 4 ausgewachsenen Knaben (4,89 Jahre) ist auffallend kürzer als jene in der Studie von Martinerie et al. ($6,5 \pm 1,4$ Jahre) (39).

Der Einfluss der Pubertät auf das Wachstum war nur bei 3 von 4 bereits ausgewachsenen therapierten Knaben beurteilbar. Vom Zeitpunkt des Pubertätsbeginns (spontan mit durchschnittlich 11,6 Jahren) bis zum Erreichen der Endgröße haben die Knaben im Mittel 21,13 cm an Körpergröße dazugewonnen. Setzt man dieses Ergebnis mit dem regulären Größengewinn gesunder Kinder durch den Pubertätswachstumsschub (Knaben 27.56 (± 3.54) cm-(57) bis 30 cm (1,13)) in Beziehung, so sieht man auch hier ein deutliches Defizit. Die relativ späte Pubertätsinduktion (im Mittel mit 13,4 Jahren-normaler Pubertätsbeginn durchschnittlich mit 10,5 Jahren (13)) bei den Mädchen lässt sich dadurch erklären, dass versucht wurde, den Wachstumsfugenschluss durch Östrogene möglichst weit hinauszuzögern.

Die Ergebnisse der durchschnittlich erreichten Endgrößen von 158,6 cm ($\pm 5,38$ cm) bei den Knaben, entsprechend -2,85 SDS der österreichischen Perzentilenkurven (49) und 148,9 cm ($\pm 5,23$ cm) bei den Mädchen, entsprechend -3,06 SDS der österreichischen Perzentilenkurven unseres PatientInnenkollektivs, lassen sich gut mit den Ergebnissen von Tosson et.al vergleichen (29). Dort zeigten die untersuchten Knaben eine Endgröße von 161,3 ($\pm 6,6$ cm) und die Mädchen von 151,8 cm ($\pm 3,8$ cm) (29). Setzt man unsere Ergebnisse in Relation zu jenen von Lindhardt Johansen et al. (-2,0 SDS (bzw. zwischen -3

und 0,3) für die Körpergröße der Knaben (therapiert & untherapiert) und -2,2 SDS (bzw. zwischen -2,5 und -1,4) für die Körpergröße der Mädchen (therapiert & untherapiert), so sind unsere Ergebnisse als etwas schlechter zu interpretieren (30).

Hinsichtlich der Endgröße aller Patient_innen konnte wie bei Lindhardt Johansen et al. beobachtet werden, dass diese sowohl bei den Knaben, als auch bei den Mädchen weit unter der genetischen Zielgröße liegt (30). In unserem Kollektiv beträgt die Differenz zwischen Endgröße und Zielgröße 20,2 cm (-2,84 SDS) bei den Knaben und 11,6 cm (-2,14 SDS) bei den Mädchen. Ob die Endgrößen als zufriedenstellend einzustufen sind, ist sehr kritisch zu betrachten, denn auch Martinerie et al. konnten in einer Studie eruieren, dass nur 50 % aller 45,X/46,XY Patient_innen mit ihrer Körpergröße zufrieden sind (39). Es ist auch gut vorstellbar, dass vor allem die männlichen Patienten unter einer Endgröße von nur knapp 160 cm leiden.

Es erscheint schwierig anhand unserer Ergebnisse Wachstumsprognosen bzw. Therapieempfehlungen für diese Variante der Geschlechtsentwicklung abzugeben, da das Outcome der Wachstumshormontherapie mit -2,85 SDS bei den Knaben und -3,06 SDS bei den Mädchen nicht als zufriedenstellend einzustufen ist.

Bezüglich der Endgröße könnten Anpassungen bzw. Abänderungen der Wachstumshormondosis, des Therapiebeginns und der Therapiedauer zu einem besseren Therapieergebnis beitragen. Möglicherweise ist aber bei 45,X/46,XY Patient_innen schlichtweg das Wachstumspotential und die genetisch determinierte Zielgröße als limitiert bzw. vermindert anzusehen. Die geringe Endgröße der 45,X/46,XY Patient_innen steht höchstwahrscheinlich auch in Verbindung mit dem Vorhandensein der 45,X-Zelllinie, welche wie beim Turner-Syndrom eine Haploinsuffizienz des SHOX-Gens aufweist (39).

Unsere Datenlage über nicht therapierte, ausgewachsene Patient_innen ist mit nur einer Patientin zu klein, um Rückschlüsse ziehen zu können. Vergleicht man die Endgröße dieser einen Patientin mit der Durchschnittsgröße unserer Patientinnen, so liegt die nicht therapierte Patientin sogar um +1,9 cm über dem Durchschnitt. Dieser Fall wäre mit den Ergebnissen von Martinerie et al. gleichzusetzten, in welcher die WH-Therapie an 25 Knaben keine signifikanten Unterschiede in der Endgröße zur nicht therapierten Kontrollgruppe zeigte (39). Diese Ergebnisse stellen die Sinnhaftigkeit einer Wachstumshormontherapie bei 45,X/46,XY Patient_innen stark in Frage.

Betrachtet man die Evaluation des Diagnosezeitpunkts in unserem Kollektiv, so unterschreitet die Anzahl der männlichen Patienten, bei welchen mittels

pränataldiagnostischer Maßnahmen die Mosaikkonstellation festgestellt wurde, und einen unauffälligen männlichen Phänotyp aufweisen, die Angaben in der Literatur. Chang et al. nahmen an, dass 95% der pränatal diagnostizierten Fälle einen normalen, männlichen Phänotyp aufweisen (20), während wir dies nur bei 3 von 4 Knaben (75%) eruieren konnten. Bei 71,4 % unseres PatientInnenkollektivs wurde die Diagnose postnatal aufgrund unterschiedlicher Ursachen (intersexuelles Genitale, Hypospadie, Kleinwüchsigkeit, FSH/LH-Erhöhung) gestellt.

Das Erscheinungsbild der äußeren Genitalien war bei einer größeren Anzahl an Mädchen als Knaben unauffällig (55,6% bzw. 16,7%), während die Mädchen im Vergleich zu den Knaben eher Merkmale des Turner-Syndroms (weiter Mammillenabstand, Cubitus valgus, Pterygium colli usw.) aufwiesen. Möglicherweise liegt das am verhältnismäßig größeren Anteil der 45,X-Zelllinie im somatischen, bzw. gonadalen Gewebe der weiblich zugeordneten Kinder (29).

Das Vorhandensein von Streak-Gonaden wurde bei 5 Mädchen und 6 Knaben histologisch bestätigt, wobei die Gonaden insgesamt variable Lokalisationen (abdominal, inguinal, skrotal) aufwiesen (Vergleich Kapitel 4.3.1). Gemischte Gonaden mit teils ovarieller, teils testikulärer Histologie, wie es bei MGD-Patient_innen typischerweise vorkommen kann (22), fanden wir bei 2 Mädchen und einem Knaben unseres PatientInnenkollektivs.

Aufgrund des bis zu 30%igen Entartungsrisikos der Streak-Gonaden wurden diese bei allen 5 Mädchen durchschnittlich im Alter von 8,5 Jahren entfernt. Auch bei 3 der 6 Knaben fand eine Gonadektomie statt (1 Knabe mit 5 Jahren, 1 Knabe mit 5 Monaten, 1x keine Altersangabe).

Ob eine Gonadenentfernung in jedem Fall sinnvoll ist, wird in der Literatur kontrovers gesehen, da vor allem Knaben mit einem unauffälligen männlichen Phänotyp nur ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung eines Gonadoblastoms aufweisen (18). Da es vorkommen kann, dass Streak-Gonaden entfernt werden, welche gar kein Y-Chromosom aufweisen und somit keine Entartungsgefahr darstellen, wird der Ruf nach umfangreicheren Studien zum Malignitätsrisiko der Streak-Gonaden laut (4).

Weitere Operationen an den Genitalien wie z.B. Korrekturen einer Hypospadie oder eines Kryptorchismus fanden, so wie auch bei Martinerie et al. beschrieben (39), bei unseren Knaben bereits innerhalb der ersten beiden Lebensjahre statt.

Bei unseren Patient_innen wiesen alle Mädchen und 50% der Knaben Müller'sche Strukturen, oder zumindest rudimentäre Anteile davon auf. Dieses Ergebnis lässt sich gut

mit dem von Tosson et al. vergleichen (100% der Mädchen und 42% der Knaben hatten Müller'sche Strukturen) (29).

Die Gonadenfunktion der männlichen 45,X/46,XY Patienten scheint für einen spontanen Pubertätseintritt ausreichend zu sein (30). Da bei 6 Mädchen noch vor dem Pubertätsalter eine Gonadektomie durchgeführt wurde, konnte diese Beobachtung in unserem Kollektiv bei den Mädchen nicht gemacht werden (8 Knaben vs. 1 Mädchen mit spontanem Pubertätseintritt). 87,5 % (7 von 8) der Mädchen waren auf eine Hormonersatztherapie angewiesen. Leider gab es keine histologischen Befunde zu der einzigen weiblichen Patientin, bei welcher ein spontaner Pubertätseintritt dokumentiert war.

Ob die erwähnten männlichen Patienten auch tatsächlich fertil sein werden, bleibt noch abzuwarten. Lindhardt Johansen et al. konnten in ihrer Studie feststellen, dass ein normaler männlicher Phänotyp bei Geburt und ein spontaner Pubertätseintritt gute prognostische Faktoren für die Fertilität darstellen. Allerdings wird auch vermutet, dass Knaben mit intersexuellen Genitalien zwar spontan in die Pubertät eintreten können, letztendlich aber doch eine Hormonersatztherapie in Anspruch nehmen müssen (30). Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass es trotz eines normalen männlichen Phänotyps zur Azoospermie, dem Vorliegen von niedrigen Testosteronwerten und damit zur Infertilität kommen kann (4).

Aufgrund der Parallelen von 45,X/46,XY gemischter Gonadendysgenese mit dem Turner-Syndrom (29,54) wäre es eine Überlegung wert, das Wachstum der betroffenen Knaben und Mädchen mit den Turner-Perzentilen zu vergleichen. Insgesamt erscheint es auch problematisch 45,X/46,XY Knaben und Mädchen mit Perzentilen „genotypisch gesunder“ Kinder zu vergleichen, da sich die Kinder mit gemischter Gonadendysgenese meist in einer Art „Zwischenzustand“ der beiden Geschlechter befinden und die eindeutige Geschlechtszuteilung dementsprechend in einem schlechteren Ergebnis des Wachstumsverlaufs bzw. Endgrößenergebnis resultiert.

6 Literaturverzeichnis

- 1) Hiort O, Danne Th, Wabitsch M. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
- 2) Schüler HM, Zerres K, Schwanitz G, Raff R. Das 45, X/46, XY Mosaik in der Pränataldiagnostik – Diagnostisches Vorgehen, Phänotyp-Analyse und Prognose. medgen 2004;(16):438-42.
- 3) Sökeland J, Rübbe H. Taschenlehrbuch Urologie. 14th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- 4) Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY Mosaicism: Report of 27 Cases. Pediatrics 1999 Sep;(104):304-8.
- 5) Buselmaier W, Tariverdian G. Humangenetik. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2006.
- 6) Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E. Taschenlehrbuch Humangenetik. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006.
- 7) Nordheim A, Knippers R. Molekulare Genetik. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
- 8) Liehr T. Entstehungsmechanismen von Zellmosaikern. medgen 2014 Okt 30;(3):298-301.
- 9) Spreiz A, Kotzot D. Gonosomale Mosaik. medgen 2014 Okt 30;(3):309-14.
- 10) Sadler T. Medizinische Embryologie. 11th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008.
- 11) Westenfelder M. Zum aktuellen Stand der Intersextherapie. Der Urologe (A) 2004 Mär 26;(4):379-93.
- 12) Sinnecker GHG. Intersexualität. Der Gynäkologe 2004 Sep 9;(9):799-805.
- 13) Koletzko B. Kinder- und Jugendmedizin. 14th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- 14) Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Duale Reihe Pädiatrie. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
- 15) Hook EB. Exclusion of Chromosomal Mosaicism: tables of 90%, 95%, and 99% confidence limits and comments on use. Am J Hum Genet 1977;(29):94-97.
- 16) Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med 2004;351:1227–38.

- 17) Krapp M, Ludwig A. Pränatale Detektion fetaler chromosomaler Aberrationen im 1. und 2. Trimenon. *medgen* 2011 Dez 12;(4):444-52.
- 18) Reiner WG, Hulten M. 45,X/46,XY including Y chromosome rearrangements. *Unique. Support and Information* 2011;1-16.
- 19) Rohde A, Woopen C. Psychosoziale Beratung im Kontext von Pränataldiagnostik: Evaluation der Modellprojekte in Bonn, Düsseldorf und Essen. Köln: Deutscher Ärzteverlag; 2007.
- 20) Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet* 1990;(46):156-67.
- 21) HCG-Test. Available at: <http://www.med.uni-giessen.de/aka/andro/kap3/3213.html>. Accessed June 10, 2015.
- 22) Jakubiczka S, Wieacker PF. Male-to-female sex reversal und Pseudohermaphroditismus masculinus. *medgen* 2001;(13):10-15.
- 23) Dietel M, Suttrop N, Zeitz M. *Harrissons Innere Medizin*. 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2012.
- 24) Hautmann R, Gschwend JE. *Urologie*. 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
- 25) Efthymiadou A, Stefanou EG, Chrysis D. 45,X/46,XY mosaicism: a cause of short stature in males. *Hormones* 2012;(11):501-4.
- 26) Kerbl R, Kurz R, Roos R, Wessel LM. *Checkliste Pädiatrie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
- 27) Bosinski HAG. Psychosexuelle Probleme bei Intersex-Syndromen. *Sexuologie* 2005;(12):31-59.
- 28) 45,X/46,XY-Gonadendysgenese, gemischte. Available at: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=1772. Accessed June 18, 2015.
- 29) Tosson H, Rose SR, Gartner LA. Description of children with 45,X/46,XY karyotype. *Eur J Pediatr* 2012 Oct 14;(3):521-29.
- 30) Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Kjaergaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function-a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 May 17;(8):1540-49.
- 31) Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2003.
- 32) Mullis E. Das Wachstum, ein zentraler Prozess. Teil 1: Wachstum: Was ist normal?. *Schweiz Med Forum* 2009;(9):560-65.

- 33) Körperliche und sexuelle Entwicklung im Jugendalter. Available at: <http://arbeitsblaetter.stangl-taller.at/PSYCHOLOGIEENTWICKLUNG/KoerperlicheEntwicklung.shtml>. Accessed March 3, 2016.
- 34) Prader A. Normales Wachstum und Wachstumsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Wochenschr* 1981 Sep 1;(17):977-84.
- 35) Thiel C, Rauch A. Wachstumsstörungen als Leitsymptom. *medgen* 2012 Jun 15;(2):123-37.
- 36) Binder G. Kleinwuchs und Therapie. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2014 Mar 16;(4):299-308.
- 37) Stolecke H. *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- 38) Rosa RFM, D'Ecclesiis WFB, Dibbi RP, Rosa RCM, Trevisan P, Graziadio C et al. 45,X/46,XY mosaicism: report on 14 patients from a Brazilian hospital. A retrospective study. *Sao Paulo Med. J.* 2014 Sep 2;(6):332-38.
- 39) Martinerie L, Morel Y, Gay CL, Pienkowski C, De Kerdanet M, Cabrol S et al. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45, X/46, XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. *Eur J Endocrinol* 2012 Jan 11;(4):687-94.
- 40) Bertelloni S, Dati E, Valetto A, Bertini V, Danti A, Baroncelli GI. Long-term growth hormone treatment in a boy with 45, X/46, X, idic (Yp) mixed gonadal dysgenesis: comparison with growth pattern of an untreated patient. *Hormones* 2014;(13):1-6.
- 41) Leitner H. Varianten der Geschlechtsentwicklung. *ÖGKJ Jahrestagung-Symposiumsbericht. Pädiatrie & Pädologie* 2014 Oct;(5):56-57.
- 42) Guyda HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved?. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Dec;(84):4307-16.
- 43) Somatropin. Available at: <http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Somatropin>. Accessed June 27, 2015.
- 44) Zabransky S. *Proceedingband 2013, 11. Interdisziplinärer SGA-Workshop, 28.-29.6.2013*. Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky; 2013.
- 45) Fukui S, Watanabe M, Yoshino K. 45, X mosaicism with Y chromosome presenting female phenotype. *Journal of pediatric surgery* 2015 Jul;(7):1220-3.
- 46) Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.

- 47) Mizuno K, Kojima Y, Kurokawa S, Mizuno H, Kohri K, Hayashi Y. Laparoscopic diagnosis and treatment of a phenotypic girl with mosaic 45, XO/46, X, idic (Y) mixed gonadal dysgenesis. *Journal of pediatric surgery* 2009;(1):e1-3.
- 48) Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F. *Pädiatrie*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
- 49) Gleiss A, Lassi M, Blümel P, Borkenstein M, Kapelari K, Mayer M et al. Austrian height and body proportion references for children aged 4 to under 19 years. *Annals of Human Biology*; 2013.
- 50) Kraemer R, Schöni MH. *Berner Datenbuch Pädiatrie*. 6th ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2005.
- 51) Mayer M, Voigt M, Schmitt K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1999–2004 der Republik Österreich. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008;(156):49-56.
- 52) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood*.1970;45(239):13-23.
- 53) Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood*.1969;44(235):291.
- 54) Dörr H, Ranke M. Therapie mit Wachstumshormon bei Ullrich-Turner-Syndrom. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2010;(158):63–70.
- 55) Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):352-57.
- 56) Raman S, Grimberg A, Waguespack SG, Miller BS, Sklar CA, Meacham LR et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy: a report from the pediatric endocrine society drug and therapeutics committee. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Jun;100(6):2192-203.
- 57) Abbassi V. Growth and normal puberty. *Pediatrics* 1998 Aug;(102):507-11.