

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci nat. Christoph Klein

**QTc-Intervall bei Kindern mit Ullrich–Turner Syndrom
im Vergleich zu gleichaltrigen, kleinwüchsigen Mädchen und Jungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Matthias Karl Buckl
aus
Freising

2013

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. S. Bechtold - Dalla Pozza

Mitberichterstatter: Priv. –Doz. Dr. med. Ute Wilbert-Lampen

Prof. Dr. med. Thomas Lang

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. R. Dalla Pozza

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 21.11.2013

Eidesstattliche Versicherung

Matthias Karl Buckl

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**QTc-Intervall bei Kindern mit Ullrich–Turner Syndrom
im Vergleich zu gleichaltrigen, kleinwüchsigen Mädchen und Jungen**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München,

**Einen herzlichen Dank allen die mich immer unterstützt haben
Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau Heike**

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
2. Ullrich-Turner Syndrom	3
2.1 Entdeckungsgeschichte des UTS	3
2.2 Genetik des Ullrich-Turner Syndroms	4
2.2.1 Normaler menschlicher Chromosomensatz.....	5
2.2.2 Aberrationen des menschlichen Chromosomensatzes	6
2.2.2.1 Numerische Chromosomenaberration	7
2.2.2.2 Strukturelle Chromosomenaberration.....	8
2.2.3 Zytogenetische Typen des UTS	9
2.2.4 Häufigkeit der zytogenetischen Varianten des UTS	11
2.3 Klinik des Ullrich-Turner Syndroms.....	11
2.3.1 Klinisch sichtbare Merkmale des UTS.....	12
2.3.1.1 Stigmata im Hals- Kopfbereich	13
2.3.1.2 Stigmata an Stamm und Extremitäten.....	14
2.3.1.3 Körpergröße und Wachstum.....	17
2.3.2 Hormonelle Störungen	20
2.3.2.1 Pubertät und Fertilität.....	20
2.3.2.2 Autoimmunerkrankungen bei UTS	21
2.3.3 Morphologische Auffälligkeiten und Störungen der Organe	22
2.3.3.1 Mittel- und Innenohr.....	23
2.3.3.2 Niere und ableitende Harnwege.....	24
2.3.4 Herz und Gefäßsystem	24
3. Long-QT Syndrom.....	27
3.1 Unterschiedliche Formen des Long QT - Syndroms.....	28
3.1.1 Kongenitale Long-QT Syndrome	28
3.1.1.1 Jervell-Lange-Nielsen Syndrom (JLNS)	29
3.1.1.2 Romano-Ward Syndrom (R-W).....	30
3.1.1.3 Erworbenes Long-QT Syndrom	30
3.2 Physiologisches Aktionspotential des Herzens.....	32
3.3 Pathophysiologie des LQTS.....	33
3.4 Diagnostik des Long-QT Syndroms.....	35
3.5 Therapie des Long-QT Syndroms	37

3.6 Besonderheiten im EKG	37
3.6.1 LQTS: T- Wellen-Inversion	38
3.6.2 LQTS: T-Wellen-Alterans	38
3.6.3 LQTS: Short-Long Sequenzen	39
3.6.4 Torsade de pointes	39
4 Methodik	40
4.1 Patientenerfassung zur Studie	41
4.1.1 Patienten mit UTS	41
4.1.1.1 Kardiologische Auffälligkeiten der UTS Patienten	42
4.1.1.2 Nicht kardiale Erkrankungen.....	42
4.1.1.3 Medikamentöse Therapie der UTS Patienten	43
4.1.2 Kontrollgruppen.....	43
4.1.2.1 Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Mädchen	43
4.1.2.2 Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Jungen.....	44
4.2 Meßmethoden	45
4.2.1 Elektrokardiograph und Elektrokardiogramm	45
4.2.1.1 Elektrokardiograph	45
4.2.1.2 Elektrokardiogramm	45
4.2.2 Messung des QT Intervalls und Berechnung der QTc Zeit	45
4.2.2.1 Das QT Intervall.....	45
4.2.2.2 Die QTc Zeit.....	46
4.3 Auswertungsmethoden.....	47
4.3.1 Vorbereitung und Verblindung der Elektrokardiogramme (EKG).....	47
4.3.2 Auswertende Personen	47
4.3.3 Auswertungen der Berechnungen.....	47
5. Statistik.....	48
6. Ergebnisse.....	48
7. Diskussion	51
8. Zusammenfassung.....	56
9. Literaturverzeichnis	57
10. Tabellenverzeichnis	64
11. Abbildungen	65
12. Anhang Erfassungsbogen.....	66

Abkürzungsverzeichnis

Abl. II	EKG Extremitätenableitung II
Abl. V2	EKG Brustwandableitung V2
AK	Antikörper
AMH	Anti-Müller-Hormon
BAV	bicuspid aortic valve
Ca ⁺⁺	Calciumion (zweifach positiv geladen)
Cl ⁻	Chloridion (einfach negativ geladen)
CoA	Coarctation of the aorta / Aortenisthmusstenose
del	Deletion
DSD	disorders of sexual development
EADs	early after depolarisations
EKG	Elektrokardiogramm
fT3	Freies Trijodthyronin
fT4	Freies Thyroxin
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GHD	Growth Hormon Deficiency (Wachstumshormonmangel)
pGHD	partial growth hormon deficiency (partieller Wachstumshormonmangel)
HBP	High blood pressure
Ik	Kaliumionenkanal
Ikr	rapid potassium channel
Iks	slow potassium channel
JLNS	Jervell-Lang-Nielsen Syndrom
K ⁺	Kaliumion (einfach positiv geladen)
LH	Luteinisierendes Hormon
LQTS	Long-QT Syndrom
Na ⁺	Natriumion (einfach positiv geladen)
NSD	Neurosekretorische Dysfunktion
Perz.	Perzentile / Wachstumskurven
p	Bezeichnung für den kurzen Arm eines Chromosoms
q	Bezeichnung für den langen Arm eines Chromosoms
QTc	Herzfrequenzkorrigiertes QT Intervall
r	Ringchromosom
rGH	Rekombinantes Wachstumshormon
R-W	Romano-Ward Syndrom
SDS	standard deviation score

IV

SGA	small for gestational age
SHOX	short stature homeobox containig gene of the X- Chromosom
TdP	Torsade de pointes Tachykardie
TG	Thyreoglobulin
TG-AK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Schilddrüsenperoxidase
TPO-AK	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper
TSH	Thyreostimulierendes Hormon
UTS	Ullrich-Turner Syndrom
VPB	ventricular premature beats

1. Einleitung

Das Ullrich-Turner Syndrom (UTS) ist die häufigste Veränderung der Geschlechtschromosomen bei Frauen. Es tritt mit einer Häufigkeit von 1 : 2000 bis 1 : 2500 aller lebend geborenen Mädchen auf. Dies, obwohl nur 1% der Feten mit einem Karyotyp 45 X geboren werden und circa 10% aller spontanen Aborte einen Karyotyp 45 X aufweisen (Saenger P et al, 2001).

Ein variabler Symptomkomplex prägt das Ullrich-Turner Syndrom mit den häufig auftretenden klinischen Zeichen wie Kleinwuchs, Pterygium colli, Cubitus valgus und Schildthorax (Saenger P, 1996). Es ist bekannt, dass beim UTS strukturelle Veränderungen des Herzens auftreten können (Goetzsche CO et al, 1994). Dabei sind die mit dem UTS am häufigsten vergesellschafteten Herzfehler die Veränderung des arteriellen Ausflusstraktes, wie der bicuspiden Aortenklappe und der Aortenisthmusstenose, sowie eine partielle Fehlmündung der Lungenvenen.

Die kongenitalen Herzfehler machen eine lebenslange kardiologische Betreuung der UTS-Patienten notwendig (Mazzanti L, Cacciari E, 1998). Obwohl im Erwachsenenalter bei UTS-Patienten von verlängerten QT Intervallen berichtet wird, finden sich in der Literatur weder bei Kindern noch bei Erwachsenen mit Ullrich – Turner Syndrom Daten über spezifische EKG Veränderungen.

Unter den, in unserer endokrinologischen Abteilung betreuten Patienten, war ein 17 Jahre altes Mädchen mit Ullrich-Turner Syndrom und bekannter operierter Aortenisthmusstenose. Dieses zeigte im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG) ein deutlich verlängertes QT- Intervall, so dass eine Therapie mit Beta-Rezeptorblockern geplant war. Vor Beginn der Therapie verstarb die Patientin plötzlich. Es ist unklar, ob der plötzliche und unerwartete Tod der Patientin auf Grund einer ventrikulären Tachykardie bei bestehender Aortenstenose oder auf Grund einer Torsade de pointes Tachykardie bei bestehendem Long-QT Syndrom (LQTS) eingetreten ist. Deshalb führten wir eine retrospektive Auswertung der EKG Messungen unserer betreuten UTS Patienten durch, um zu untersuchen, ob eine verlängerte QTc Zeit oder sogar ein Long-QT Syndrom gehäuft bei Patienten mit UTS vorkommt.

Das Long-QT Syndrom ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, mit einer Störung der myokardialen Repolarisation. Dies tritt in der normalen Bevölkerung ungefähr mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:10000 auf (Schwartz PJ, 1997). Das LQTS kann erworben oder kongenital auftreten (Moss AJ et al, 1985). Hier sind in den letzten Jahren zunehmend neue genetisch vererbte Defekte der kardialen Ionenkanäle entdeckt worden. Die Therapie mit

Beta-Rezeptorblockern und bei Hochrisikopatienten mit implantiertem Defibrillator sind geeignete Therapiemaßnahmen, um einer Synkope oder dem plötzlichen Herztod vorzubeugen (Zareba W et al, 2003). Zusätzlich können eine Vielzahl von häufig gebrauchten Arzneimitteln die QT Zeit verlängern. Diese sind bei Long-QT Syndrom kontraindiziert (www.qtdrugs.org) (Chiang CE, 2004).

Verlängerte QT-Intervalle unter unseren Patienten mit UTS würden daher eine veränderte kardiale Routinekontrolle erfordern und eine Einführung spezifischer Therapien, sowie potentiell lebensrettender Maßnahmen im Alltag dieser Patienten nötig machen.

2. Ullrich-Turner Syndrom

Das Ullrich-Turner Syndrom (UTS), im Angloamerikanischen nur Turner Syndrom genannt, ist ein unterschiedlich, heterogen ausgeprägter Symptomkomplex aus äußerlich sichtbaren Veränderungen und Fehlbildungen innerer Organe. Es ist gekennzeichnet durch ein variables äußeres Erscheinungsbild mit verminderter Körpergröße, Schildthorax, Cubitus valgus, Pterygium colli als auffälligste äußere Merkmale und Fehlbildungen innerer Organe wie Gonadendysgenese, Fehlbildungen des Herzens, Schwerhörigkeit und Hufeisenniere. Ursache für das Ullrich-Turner Syndrom ist das totale oder teilweise Fehlen eines X-Chromosoms (Ranke MB, 2002). Es gehört zu den Erkrankungen mit gestörter Geschlechtsentwicklung (www.kindergynakologie.de). In Übereinstimmung mit den endokrinologischen Gesellschaften wurde die Nomenklatur der Erkrankungen mit Störung der Geschlechtsentwicklung 2006 geändert. Das UTS wird nun zu der Gruppe der „Disorders of sexual Development (DSD)“ mit Aberration der Geschlechtschromosomen gezählt, zu der auch die gemischte Gonadendysgenese (45,X / 46,XX) gehört (Hughes IA et al, 2006).

2.1 Entdeckungsgeschichte des UTS

Die erste bekannte Veröffentlichung geht vermutlich auf den Anatomen G.B. Morgagni aus dem Jahr 1761 zurück, der hypoplastische äußere und innere Genitale einer kleinwüchsigen Frau beschreibt (Brämwig JH, 2002). Erste Beschreibungen dieser kombinierten Fehlbildungen werden Anfang des 20. Jahrhunderts durch Funke (1902) und Schereschewsky (1925) zugeordnet (Kollman F, 1992).

Die ersten detaillierten Zusammenfassungen der heterogenen Symptome als ein zusammenhängendes Syndrom erfolgte durch O. Ullrich (1930) (Ullrich O, 1930) und H.H. Turner (1938) (Turner HH, 1938). Beide Autoren legten bei ihrer klinisch ausführlichen Beschreibung des Syndroms den Schwerpunkt auf unterschiedliche phänotypische Merkmale dieser Erkrankung. Die Tabelle 1 fasst die von Funke und später von O. Ullrich und H.H. Turner festgehaltenen phänotypischen Veränderungen zusammen und zeigt die vielen Gemeinsamkeiten, aber auch die Unterschiede (Brämwig JH, 2002).

Tabelle 1 Körperliche Merkmale des Ullrich-Turner Syndroms in den Publikationen von Funke, O. Ullrich und H. H. Turner.

Funke (1902)	O. Ullrich (1930)	H. H. Turner (1938)
Kleinwuchs	-	Kleinwuchs
Pterygium Colli	Pterygium Colli	Pterygium Colli
-	Cubitus valgus	Cubitus valgus
Infantilismus	Infantilismus	Infantilismus
Lymphödem	Lymphödem	-
Tiefsitzende Ohren	Tiefsitzende Ohren	-
Hoher Gaumen	Hoher Gaumen	-
Tiefer Haaransatz	Tiefer Haaransatz	Tiefer Haaransatz
-	Ptosis	-
-	-	Pigmentnävi
-	Konkave Nägel	-

Weder Ullrich noch Turner waren seinerzeit in der Lage, alle Symptome richtig zu deuten oder gar eine Ursache dafür anzugeben (Ranke MB, 2002). Nach der detaillierten Beschreibung durch diese und weitere Autoren wurden von Albright et al. und Varney et al. (1942) laborchemische Parameter eines hypergonadotropen Hypogonadismus bei diesen Patienten festgestellt. Diese Befunde erklären die ausbleibende Pubertätsentwicklung und Infertilität als Folge einer primären Schädigung der Ovarien (Brämswig JH, 2002). Neuere Daten lassen über die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) Rückschlüsse auf den Follikelpool dieser Patienten mit dysgonadotropen Gonaden zu (Hagen CP et al, 2010).

Die grundlegende Ursache des UTS wurde jedoch erst mit der Möglichkeit der Chromosomenanalyse entdeckt. 1959 konnte von C.E. Ford et al. gezeigt werden, dass ein X –chromosomaler Defekt, das Fehlen eines X- Chromosoms (45,X), als Ursache des Ullrich-Turner Syndroms zu Grunde liegt (Ford CE et al, 1959). Weitere zahlreiche Publikationen folgten, die nicht nur die Monosomie 45,X, sondern auch strukturelle Veränderungen des X Chromosoms, sowie Mosaikbildungen mit verschiedenen, nebeneinander vorhandenen Zelllinien nachwiesen (Brämswig JH, 2002).

2.2 Genetik des Ullrich-Turner Syndroms

Das UTS zählt zu den Erkrankungen mit Störung der Geschlechtschromosomen (Brämswig JH, 2002). Es sollte bei jedem Mädchen mit ungeklärtem Kleinwuchs, einer Wachstumsgeschwindigkeit unter der 10. Perzentile für das entsprechende Alter, ausbleibender Pubertät mit fehlender Brustentwicklung nach dem 13. Lebensjahr, primärer oder sekundärer Amenorrhoe mit erhöhten Werten für das FSH oder verminderten Werten für das Anti-Müller-Hormon (AMH), an die Diagnose UTS gedacht werden. Ebenso muss bei

Neugeborenen mit Hand- und Fußrückenödemen, Aortenisthmusstenose oder Anomalien des linken Herzens ein UTS in Betracht gezogen werden (Saenger P et al, 2001).

Prinzipiell eignen sich viele verschiedene Zelltypen zur Chromosomenanalyse. In der klinischen Routinediagnostik wird meist auf Blutlymphozyten zurückgegriffen. Die Karyotypisierung lässt sich aber auch an buccalem Schleimhautepitel, Blasenwandepitel, Fibroblasten, sowie an Amnion- und Chorionzellkulturen durchführen. Die Chromosomenanalyse umfasst die Bestimmung der Chromosomenzahl in einem Karyogramm, sowie die Beurteilung der Chromosomenstruktur (Brämswig JH, 2002).

Die Veränderungen der Geschlechtschromosomen bei Patienten mit UTS sind heterogen. Dabei kommt es entweder zu einem vollständigen oder partiellen Fehlen eines X Chromosoms (Monosomie X). Diese Veränderung kann, je nach Zeitpunkt der Entstehung in der embryonalen Entwicklung, in allen oder in einigen Körperzellen auftreten. Es kann dadurch zu einem Gemisch von Zelllinien in einem Individuum kommen. Dabei liegen sowohl Zellen mit normaler, als auch mit verminderter Chromosomenzahl vor, weshalb man von einem sogenannten Mosaik spricht (Brämswig JH, 2002).

Bei den strukturellen Veränderungen des X Chromosoms kann es sich zum Beispiel um eine Deletion an einem Geschlechtschromosom, die Bildung eines Isochromosoms oder eines Ringchromosoms handeln (Brämswig JH, 2002).

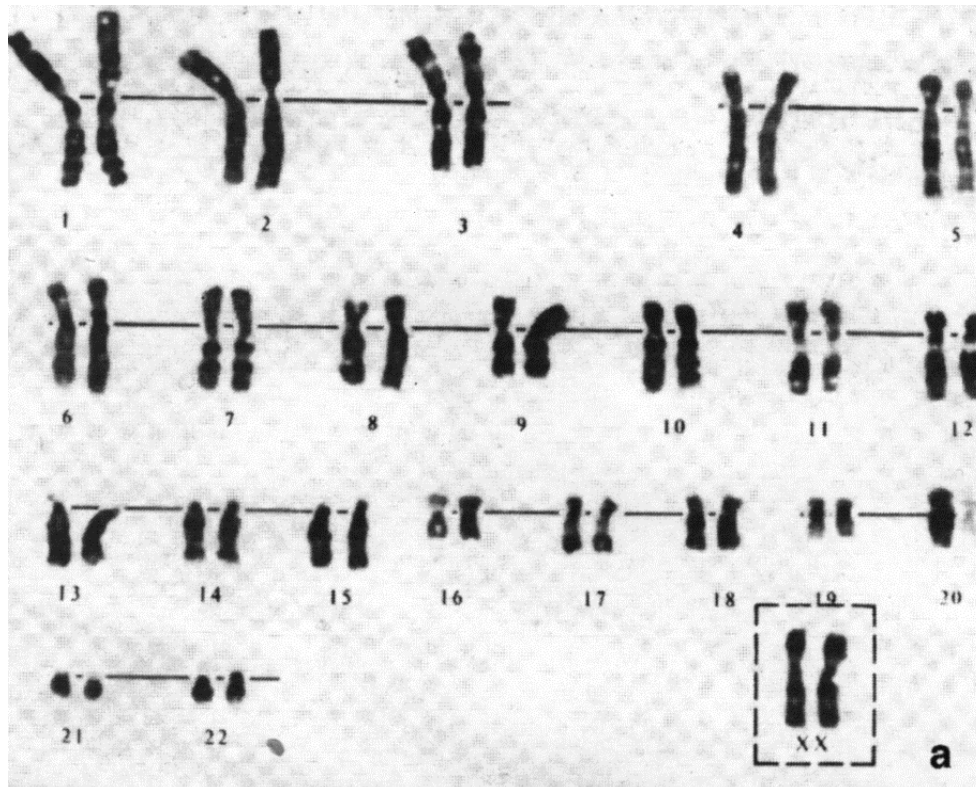
2.2.1 Normaler menschlicher Chromosomensatz

Der Mensch besitzt 46 Chromosomen, von denen 44 als Autosomen bezeichnet werden. Von diesen werden immer zwei nach Größe und Form zu Paaren (Homologen) angeordnet, so dass sich 22 Autosomen- bzw. Homologenpaare ergeben, die sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht vorhanden sind. Dazu kommen bei der Frau zwei identische Chromosomen, die beiden X-Chromosomen, und beim Mann ein X- und ein Y-Chromosom, die auch als Geschlechtschromosomen oder Gonosomen bezeichnet werden. Je nach der endständigen oder mehr oder weniger mittelständigen Lage des Zentromers spricht man von akrozentrischen, submetazentrischen und metazentrischen Chromosomen. Dabei wird der kurze Arm als p-Arm und der lange Arm als q-Arm bezeichnet. Nach diesen Kriterien ist eine Unterteilung in sieben Chromosomengruppen (A-G) möglich (Buselmaier W, Tariverdian G, 1991).

Liegt in einem Chromosomensatz nur je eines der beiden homologen Chromosomen vor ($n = 23$), wie es bei den Keimzellen des Menschen der Fall ist, spricht man von einem haploiden Chromosomensatz. Liegen beide Partner des homologen Paares vor, wie in allen übrigen

Zellen des Menschen, spricht man von einem diploiden Chromosomensatz ($n = 46$) (Zimmermann I, 2007).

Abb. 1 Normaler Chromosomensatz



2.2.2 Aberrationen des menschlichen Chromosomensatzes

Im Chromosomensatz des Menschen kann es zu unterschiedlichen Veränderungen kommen, die mit definierten Krankheitsbildern assoziiert sein können. Störungen im Chromosomensatz des Menschen treten häufig auf. Etwa 0,8% aller Neugeborenen weisen Chromosomenanomalien auf. Die Gesamtrate an Chromosomenveränderungen in Aborten liegt bei 30 %. Noch deutlich häufiger treten mit 50% chromosomale Störungen bei Frühaborten während der 8.-11. Schwangerschaftswoche auf (Gardner RJ, 2004). 15% aller spontanen Aborte weisen einen Karyotyp 45,X auf (Saenger P, 1996).

Eine Chromosomenveränderung definiert sich auf Grund ihrer Erscheinungsform entweder als numerische Chromosomenaberration, bei veränderter Anzahl von Chromosomen, oder als

strukturelle Chromosomenaberration, bei Veränderung des Aufbaus eines Chromosoms (www.enzyklo.de).

2.2.2.1 Numerische Chromosomenaberration

Bei numerischen Chromosomenaberrationen ist die Chromosomenzahl verändert. Es werden drei Arten numerischer Chromosomenanomalien unterschieden: Polyploidie, Aneuploidie und Mixoploidie.

Bei einer Aneuploidie besitzen diploide Zellen eine abnormale Zahl der beiden homologen Chromosomen eines bestimmten Chromosomenpaares. Ist ein Chromosom dreifach, vierfach, fünffach usw. vorhanden, spricht man von einer Trisomie, Tetrasomie, Pentasomie usw.

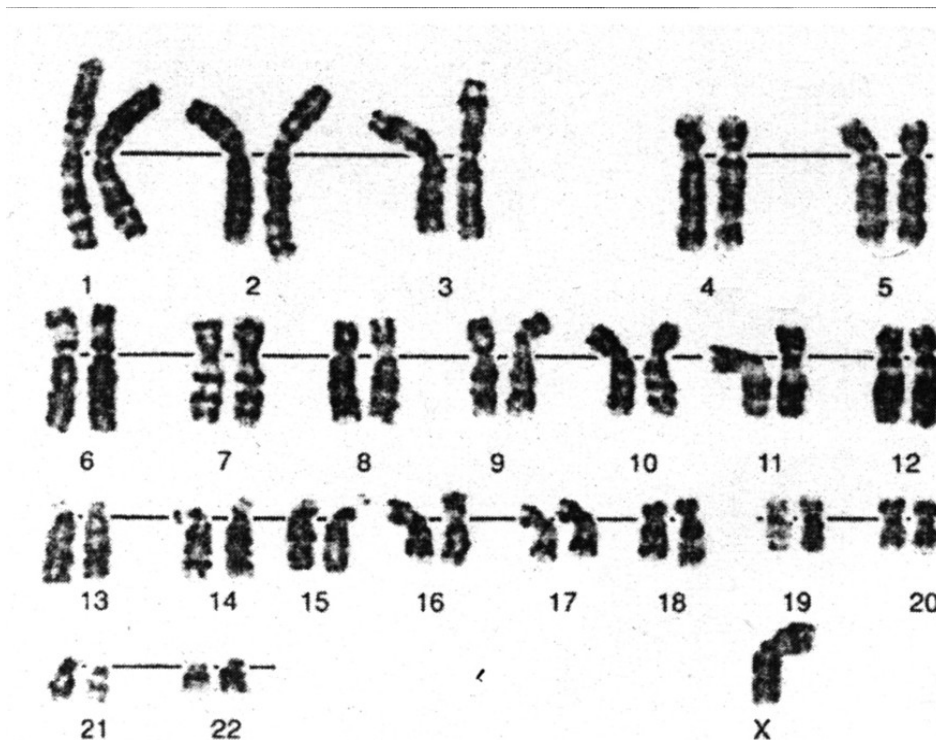
Bei Verlust eines der homologen Chromosomen entsteht eine Monosomie. Dies kann entweder aufgrund fehlerhafter Trennung der Chromatiden (non-disjunction) während der Meiose oder der Mitose geschehen oder aber durch eine Anaphaseverzögerung (anaphase lag) mit anschließendem Verlust eines Chromosoms. Ursächlich für Aneuploidien sind überwiegend Fehlverteilungen der Chromosomen in den meiotischen Teilungen der mütterlichen Keimzellen. Weniger häufig treten diese in den paternalen Meiosen auf (www.embryology.ch). Ein bekanntes klinisches Beispiel für eine Trisomie der Autosomen ist die Trisomie des Chromosoms 21, die als Down-Syndrom bezeichnet wird.

Die Mixoploidie bezeichnet ein genetisches Mosaik, also ein Individuum, das aus zwei oder mehr unterschiedlichen Zelllinien einer oder sogar zwei Zygoten besteht (Chimärenstruktur). Als Entstehungsursache gelten mitotische Fehlverteilungen. Beim UTS zeigen sich z.B. Zellen mit 45,X, 46,XX (Zimmermann I, 2007).

Von einer Fehlverteilung der Chromosomen können auch die Geschlechtschromosomen betroffen sein. Eine Monosomie des Chromosoms X ist die Hauptursache des Ullrich-Turner Syndroms (45,X).

Die Polyploidie bezeichnet ein Vorkommen von mehr als zwei Sätzen Chromosomen in den Zellen.

Abb. 2 Numerische Aberration der Chromosomen (Monosomie X) / Chromosomensatz des Ullrich-Turner Syndroms)



2.2.2.2 Strukturelle Chromosomenaberration

Bei den strukturellen Chromosomenaberrationen handelt es sich um Veränderungen im Aufbau eines Chromosoms. Diese entwickeln sich aufgrund von Chromosomenbrüchen. Je nachdem wie oft Chromosomen brechen, entstehen zwei oder mehr Bruchstücke. Bei deren Reparatur können Verluste oder falsche Wiederverbindungen der Bruchenden entstehen. Die dadurch entstandene Neuorganisation der Chromosomen kann entweder innerhalb eines Chromosoms (intrachromosomal) oder zwischen mehreren Chromosomen (interchromosomal) entstehen.

Bei den strukturellen Chromosomenaberrationen werden balancierte von unbalancierten Strukturaberrationen unterschieden. Bei den balancierten Veränderungen kommt es zu keinem Verlust oder Zugewinn von chromosomalem Material. Diese strukturellen Veränderungen gehen meist ohne klinische Symptomatik einher. Unbalancierte Rearrangements weisen insgesamt einen Verlust oder Zugewinn von Chromosomensegmenten auf, was häufig mit einem auffälligen klinischen Bild (Phänotyp) assoziiert ist (Brämwig JH, 2002) (www.zhma.de).

Strukturelle Veränderungen des X-Chromosoms, wie das Auftreten von Deletionen und die Bildung von Isochromosomen oder Ringchromosomen, können für das Auftreten eines UTS verantwortlich sein.

2.2.3 Zytogenetische Typen des UTS

Das UTS ist vom Karyotypbefund ausgesprochen heterogen. Mosaikzustände werden häufig angetroffen, ebenso verschiedene strukturelle Veränderungen eines der beiden X-Chromosomen (Brämswig JH, 2002).

Die dem UTS zugrundeliegenden Chromosomenanomalien haben eine uneinheitliche Genese. Grundsätzlich ist zwischen einer präzygotisch (Meiose) oder postzygotisch (Mitose) entstandenen Aberration zu unterscheiden. Liegt ein Karyotyp 45,X vor, muss davon ausgegangen werden, dass ein X-Chromosom während der meiotischen Bildung der Gameten durch non-disjunction verloren gegangen ist. Bei der mitotisch entstandenen Aberration kommt es erst während späterer Zellteilungen nach der Befruchtung zu einer Fehlverteilung der Chromosomen. Es entsteht ein Gemisch aus Zelllinien mit normalem Chromosomensatz (46,XX) und vermindertem Chromosomensatz (45,X). Dies wird als Mosaik bezeichnet. Der Karyotyp wird z.B. 45,X / 46,XX lauten (Ranke MB, 2002).

Durch strukturelle Aberrationen können auch weitere Veränderungen der Chromosomen auftreten. Bei einer Querteilung statt einer Längsteilung des X – Chromosoms entsteht ein sogenanntes Isochromosom. Dies kann entweder aus den Anteilen der kurzen Arme des Chromosoms $i(Xp)$ oder der langen Arme $i(Xq)$ entstehen. Da die jeweiligen Chromosomenanteile unterschiedliche Erbinformationen tragen, kann auch das Erscheinungsbild der betroffenen Patienten unterschiedlich sein (Ranke MB, 2002).

Deletionen des X – Chromosoms können den kurzen (p) und den langen (q) Chromosomenarm betreffen. Das Fehlen wird in der Genetik mit „del“ beschrieben. Tendenziell werden die Ausprägung und die Häufigkeit klinischer Auffälligkeiten mit der Größe der Deletion zunehmen. Allerdings ist auch bei identischem Deletionsbruchpunkt der Phänotyp sehr variabel.

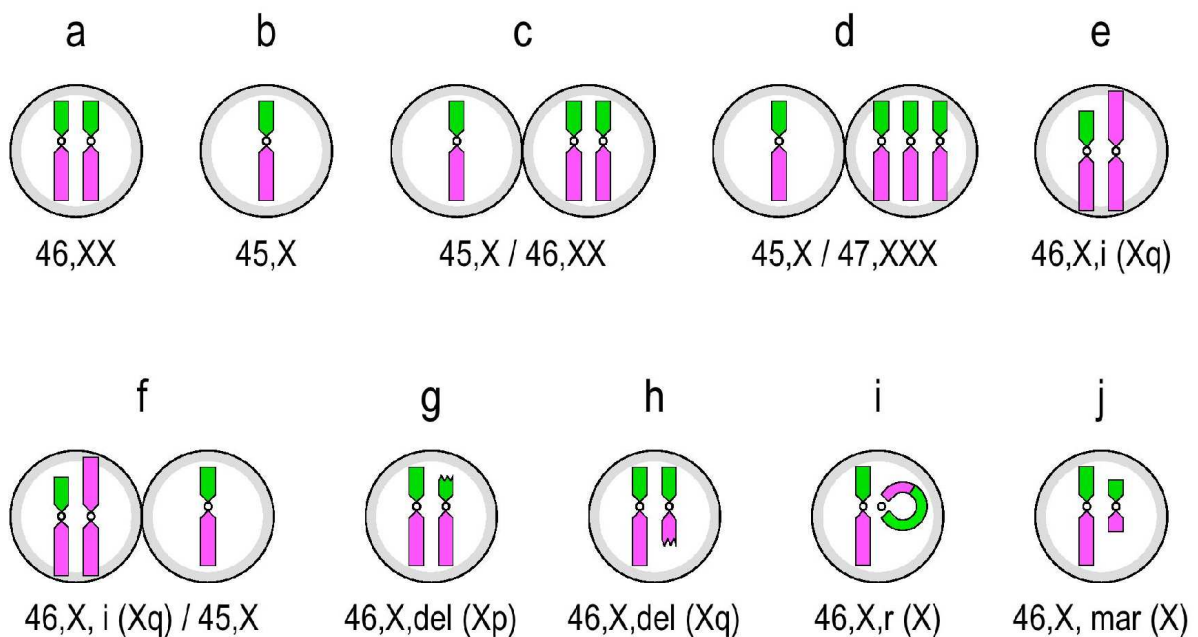
Ein Ringchromosom entsteht, wenn der kurze und der lange Arm eines Chromosoms eine abnorme Verbindung eingehen. An den Enden des Chromosoms, an denen sie sich zum Ringschluss verbinden, geht Chromosomenmaterial verloren. Aus diesem Grund können vom gleichen Chromosom abgeleitete Ringe unterschiedliche Größen aufweisen. Ringchromosome finden sich häufig in einem Mosaik mit einer monosomen Zelllinie. Das gilt auch für X- Ringchromosomen, die beim weiblichen Phänotyp fast immer mit einer monosomen 45,X Zelllinie auftreten (Brämswig JH, 2002).

Ringchromosome werden mit "r" bezeichnet und der Karyotyp mit 46,X,r(X) beschrieben. In der Häufigkeit des bestehenden Kleinwuchses und der Gonadendysgenese unterscheiden sich Patientinnen mit einem X- Ringchromosom kaum von einem durchgängigen 45,X Befund.

Verschiedene Mosaikzustände und Strukturdefekte des Y- Chromosoms können sich klinisch ähnlich äußern wie die Chromosomenanomalien des X Chromosoms. Es wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob auch diese Veränderungen als UTS bezeichnet werden dürfen. Termini wie „männliches Ullrich-Turner Syndrom“ sind in Gebrauch. Da es sich um ein sehr heterogenes Spektrum handelt, sollte diese Gruppe gesondert betrachtet werden (Brämwig JH, 2002).

In der folgenden Abbildung (Abb.3) werden die häufigsten und relevanten Chromosomenanomalien schematisch dargestellt.

Abb. 3 Schematische Darstellung der Chromosomenanomalien des UTS



Schematische Darstellung der beim UTS beobachteten Chromosomenanomalien. Der kurze Arm des X-Chromosoms ist grün, der lange Arm rosa dargestellt. **a** : zum Vergleich : normale Frau; **b** : Monosomie X; **c** : Monosomie X-Mosaik mit normaler Zelllinie; **d** : Monosomie X-Mosaik mit 47,XXX-Zelllinie; **e** : Isochromosom für den langen Arm des X-Chromosoms; **f** : Isochromosom für den langen Arm X-Chromosoms im Mosaik mit 45,X-Zelllinie; **g** : partielle Deletion des kurzen Arms "p" eines X-Chromosoms; **h** : partielle Deletion des langen Arms "q" eines X-Chromosoms; **i** : X-Ringchromosom; **j** : X-Markerchromosom.

2.2.4 Häufigkeit der zytogenetischen Varianten des UTS

In der Literatur variieren die Angaben über die Häufigkeit der genetischen Varianten des Ullrich-Turner Syndroms. Am häufigsten wird mit 55 – 60 % die Monosomie X (45,X) diagnostiziert. Am zweit häufigsten zeigt sich bei der genetischen Untersuchung mit (13 – 15%) die Monosomie X im Mosaik mit einer normalen Zelllinie. Am dritt häufigsten wird das X – Isochromosom 5 – 9 % in der Literatur beschrieben. Die übrigen Chromosomenanomalien des UTS treten seltener auf. Eine Übersicht der Häufigkeit ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 2 Art und Häufigkeit der Chromosomenanomalien beim Ullrich-Turner Syndrom

Chromosomenanomalie	Karyotypformel	Relative Häufigkeit
Monosomie X	45,X	53%
Monosomie X im Mosaik mit normaler Zelllinie	45,X / 46,XX	15%
X-Isochromosom	46,X,i (Xq)	9%
Isochromosom im Mosaik mit monosomer Zelllinie	46,X,i (Xq) / 45,X	8%
X - Deletion (del q : del p / 2:1)	46,X,del (Xq)	7%
Monosomie X im Mosaik mit trisomer Zelllinie	45,X / 47,XXX	5%
X- Ringchromosom	46,X,r (X)	2%
X- Markerchromosom	46,X,mar (X)	1%

(nach Hook&Warburton, 1983)

2.3 Klinik des Ullrich-Turner Syndroms

In den medizinischen Lehrbüchern werden meist die klassischen Merkmale des UTS, wie Kleinwuchs, Pterygium colli, Lymphödem, Cubitus valgus und fehlende Pubertätsentwicklung beschrieben. Das erweckt den Eindruck, dass die verschiedenen Stigmata immer in ihrer ganzen Fülle zum Bild der Erkrankung gehören. Schon in den Originalveröffentlichungen von Funke, O. Ullrich oder H. H. Turner (siehe Tab. 1) sind diese nur teilweise und in unterschiedlicher Ausprägung beschrieben worden. Das klinische Bild des Ullrich-Turner Syndroms ist sehr variabel und erlaubt nicht immer eine Blickdiagnose. Nicht selten führt erst die Chromosomenanalyse, bei der Abklärung eines Kleinwuchses, zur Diagnose UTS (Brämwig JH, 2002). Die beschriebenen X - chromosomalen Veränderungen können teilweise über die fehlenden genetischen Regulationsmechanismen zu primären Störungen an Organen, wie zum Beispiel Ovarien, Knochen und Lymphgefäßen führen. Hieraus resultieren sekundär die bekannten sichtbaren Stigmata, die hormonellen Störungen und die

Veränderungen und Fehlfunktionen von Organen. Eine vollständige Klärung der beschriebenen klinischen Merkmale ist aber in vielen Fällen noch nicht gelungen.

2.3.1 Klinisch sichtbare Merkmale des UTS

Die Beschreibung des klinischen Bildes des UTS macht es notwendig auf die typischen körperlichen Merkmale dieser Erkrankung einzugehen. Im Folgenden werden die äußerlich sichtbaren Merkmale, absteigend vom Kopf zu den Beinen, beschrieben.

Eines der auffälligsten Merkmale des UTS ist der Kleinwuchs (Saenger P, 1996). Da der Kleinwuchs in allen genetisch unterschiedlichen Formen des UTS eines der häufigsten Stigmata ist, wird auf das Wachstum und die Körpergröße in einem der folgenden Kapitel gesondert eingegangen.

Tabelle 3 Häufigkeit der klinischen Merkmale des Ullrich-Turner Syndroms.

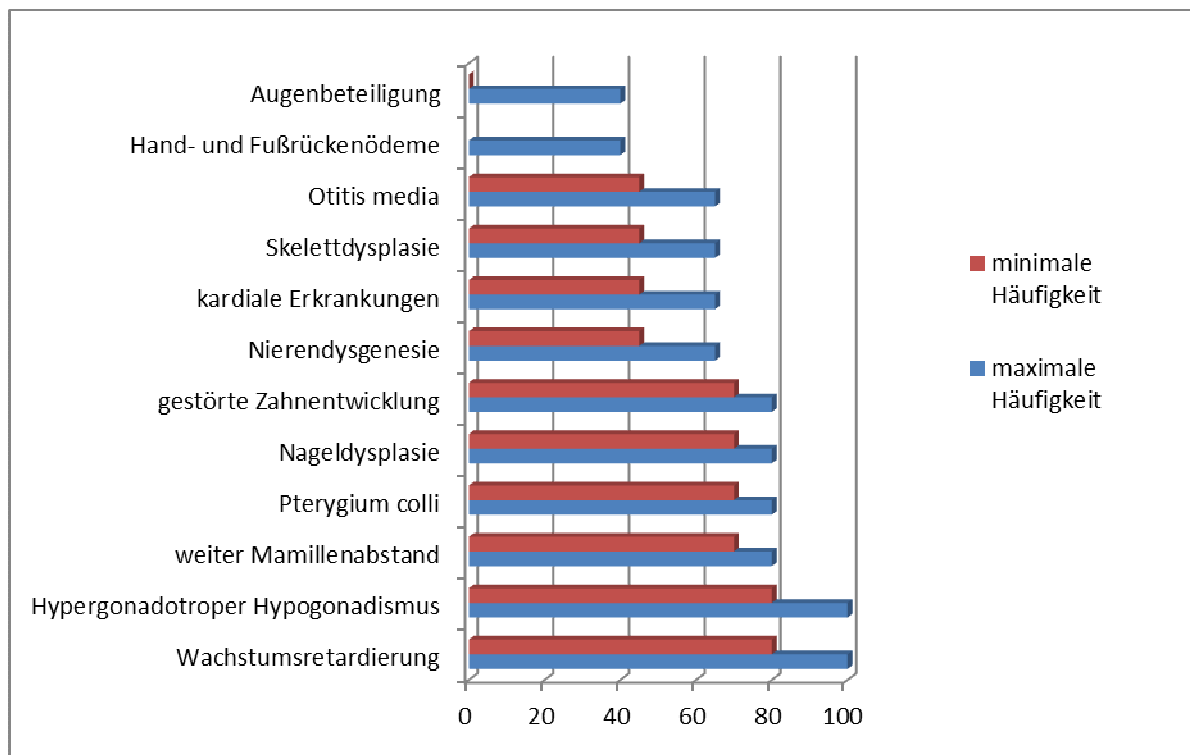


Tabelle modifiziert nach Saenger P, 2001

2.3.1.1 Stigmata im Hals- Kopfbereich

Im Bereich des Kopfes können sich Veränderungen an den Augen, den Ohren, dem Kiefer und dem Hals zeigen.

An den Augen sind Auffälligkeiten der Lidachse, der Augenlider und der Augenmotilität zu beobachten (Chrousos GA et al, 1984). Die Lidachse verläuft bei 51% der Patientinnen lateral deszendiert nach außen kaudal. Eine ein- oder beidseitige Ptose tritt bei 46% der UTS-Patientinnen auf. Die Ursache ist eine Schwäche des Musculus levator palpebrae. 32% haben eine zusätzliche Hautfalte im Bereich der Nasenwurzel (Epikantus), 10% weisen einen Hypertelorismus auf. Nicht selten (11%) wird auch ein Strabismus, meist ein Strabismus convergens, beobachtet. An den Augen wird auch eine verstärkte Wimperndichte beschrieben. Insgesamt stellen die Veränderungen an den Augen nicht nur ein kosmetisches Problem dar, sondern können bei ausgeprägtem Befund ohne Therapie zu Sehbehinderungen und Amblyopie führen (Brämswig JH, 2002).

Tabelle 4 Veränderungen an den Augen

Häufigkeit der Augenveränderungen	Antimongoloide Lidachse	51%
	Epikantus	32%
	Ptosis	46%
	Strabismus	11%
	Hypertelorismus	10%
	Rot-Grün Blindheit	10%

Die Ohrmuscheln sind bei einigen Patientinnen wenig modelliert, das Relief der Ohrmuschel einfach gestaltet (56%). Die Position des Ohres ist bei 36% der Mädchen tiefgesetzt. Die Ausprägung ist aber sehr unterschiedlich. Die Häufigkeitsangaben in der Literatur schwanken zwischen 23% und 70%. Eine funktionelle Beeinträchtigung des Hörvermögens entsteht dadurch nicht (Brämswig JH, 2002). Hörstörungen treten bei Mädchen und Frauen mit UTS häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. Die Ursachen werden im Kapitel organische Störungen besprochen.

Ursache für die sehr charakteristischen, aber unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen im Mund- und Kieferbereich sind Störungen der enchondralen Ossifikation. Sie betreffen zum einen die Entwicklung der Schädelbasis, zum anderen den 1. Kiemenbogen, aus dem sich die Mandibula, Maxilla und knöcherne Anteile des Mittelohres entwickeln (Moore KL, 1990).

Bei der Inspektion des Mundbereiches fällt auf, dass der Gaumen häufig spitzbogig verändert ist (71%). Im Gegensatz zum rundbogigen („romanischen“) Gaumen gesunder Mädchen wird deshalb von einem „gotischen“ Gaumen gesprochen.

Bei der frontalen und seitlichen Betrachtung der Gesichtskontur zeigt sich oft eine Mikro- oder Retrognathie (Brämswig JH, 2002).

Der Hals der UTS-Patientinnen erscheint oft kurz und gedrungen und der Schein kann durch ein bestehendes Pterygium colli (Flügelfell) noch verstärkt werden (Ranke MB, 2002).

Mit einer Häufigkeit von 25% gehört das Pterygium colli zu den eher seltenen Merkmalen des UTS, obwohl es in den meisten Veröffentlichungen als besonders charakteristisch beschrieben wird. Meist ist das Pterygium colli nicht stark ausgeprägt. Das Flügelfell breitet sich zwischen zwei knöchernen Fixpunkten, dem Mastoid am Kopf und dem Acromion an der Schulter aus. Es bildet sich aus der präpartal überschüssigen Haut, die das pränatal bestehende Hygrom im Halsbereich bedeckt hat. Im Halsbereich kann weiter der tiefe und / oder nach oben gerichtete Haaransatz (inverser Haaransatz) auffällig sein und als diagnostischer Hinweis auf ein UTS dienen (Brämswig JH, 2002).

Tabelle 5 Veränderungen am Hals

Häufigkeit der Halsveränderungen	Sichtbares Pterygium colli	30%
	Tastbares Pterygium colli	52%
	Tiefer Haaransatz	59%
	Inverser Haaransatz	83%
	Kurzer Hals	64%

2.3.1.2 Stigmata an Stamm und Extremitäten

Ein auffallend breiter Brustkorb ist vor allen Dingen bei präpubertären Patientinnen leicht zu erkennen. Dieses Merkmal wird als „Schildthorax“ bezeichnet und tritt mit 85 % sehr häufig auf. Durch den breiten Brustkorb zeigt sich ein athletisches und knabenhaftes Aussehen, das durch die meist gut entwickelte Muskulatur der Mädchen noch unterstrichen wird (Ranke MB,

2002) (Brämwig JH, 2002). Neben dem Schildthorax wurde bei 43% der Patientinnen auch eine Trichterbrust beobachtet. Der fassförmige Thorax führt zu einer relativen Verlagerung der Mamillen nach außen, so dass optisch der Eindruck eines weiten Mamillenabstandes entsteht.

Tabelle 6 Thorakale Veränderungen

Häufigkeit thorakaler Veränderungen	Schildthorax	85%
	Trichterbrust	43%
	Weiter Mamillenabstand	84%

Zu den von Turner beschriebenen „klassischen“ Zeichen des UTS gehört die bei völliger Armstreckung erkennbare, laterale Abweichung des Unterarms gegenüber dem Oberarm, der sogenannte Cubitus valgus. Der Winkel zwischen der verlängerten Achse des Oberarms und der Achse des gestreckten und supinierten Unterarms überschreiten den normalen Winkel von 15° bei 63% der Patientinnen.

Abb. 4 Cubitus valgus

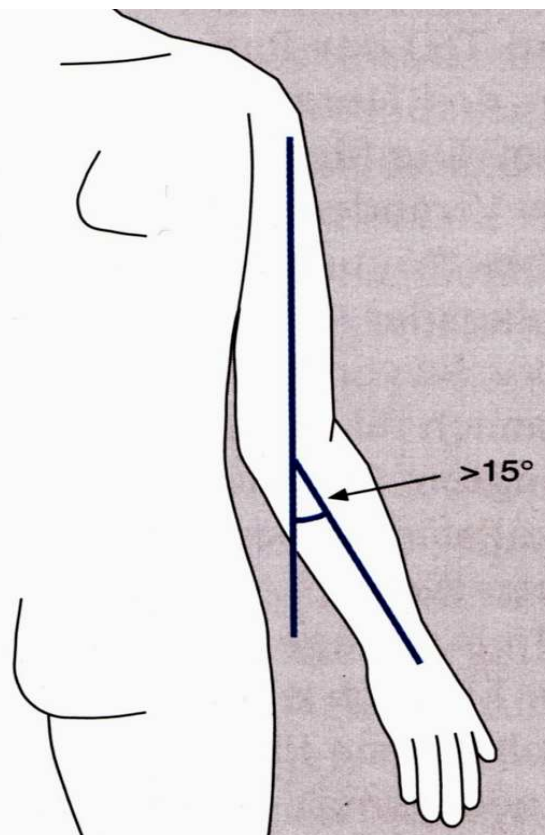


Abbildung modifiziert nach Ranke MB, 2002

Ursache für die Abweichung ist eine Störung des knöchernen Gelenkaufbaus der Trochlea des Humerus, die mit dem Olecranon der Ulnar artikuliert.

Mädchen mit Ullrich-Turner Syndrom weisen neben dem Cubitus valgus zahlreiche skelettale Veränderungen auf. Diese sind mit der Häufigkeit ihres Auftretens in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 7 Veränderungen der Extremitäten

Häufigkeit der Extremitätenveränderungen	Cubitus valgus	63%
	Supinationshemmung	15%
	Madelung`sche Deformität	14%
	Verkürztes Os metacarpale 4	45%
	Verkürztes Os metacarpale 5	50%
	Verkürztes Os metatarsale 4	14%
	Verkürztes Os metatarsale 5	22%
	Genua Valga	30%
	Verkürzung des Carpalskeletts	30%

Störungen des lymphatischen Systems wurden bereits von O. Ullrich als Ursache vieler körperlicher Merkmale beschrieben. Beim Neugeborenen mit weiblichem Phänotyp ist eine Schwellung der Hand- und Fußrücken ein erster Hinweis auf ein UTS. Ursache ist ein Lymphödem, das vermutlich durch eine Fehlentwicklung der Lymphbahnen in der frühen Embryonalentwicklung und eine damit verbundene Störung des Lymphabflusses entsteht. Der Lymphstau kann bereits intrauterin beginnen und zu zystischen Lymphangiomen oder Lymphhygromen führen. Durch die Abflussstörung des Ductus Thoracicus in den linken Venenwinkel, kommt es zu einem Stau, der in der lateralen und posterioren Halsregion

lokalisiert ist. Einige körperliche Merkmale des UTS sind möglicherweise sekundäre Folgen des Lymphödems. Dazu zählen das Pterygium colli, die Nagel-, Ohr-, und Thoraxveränderungen, sowie die Aortenisthmusstenose und die partielle Lungenvenenfehlmündung (Brämwig JH, 2002) (Saenger P, 1996).

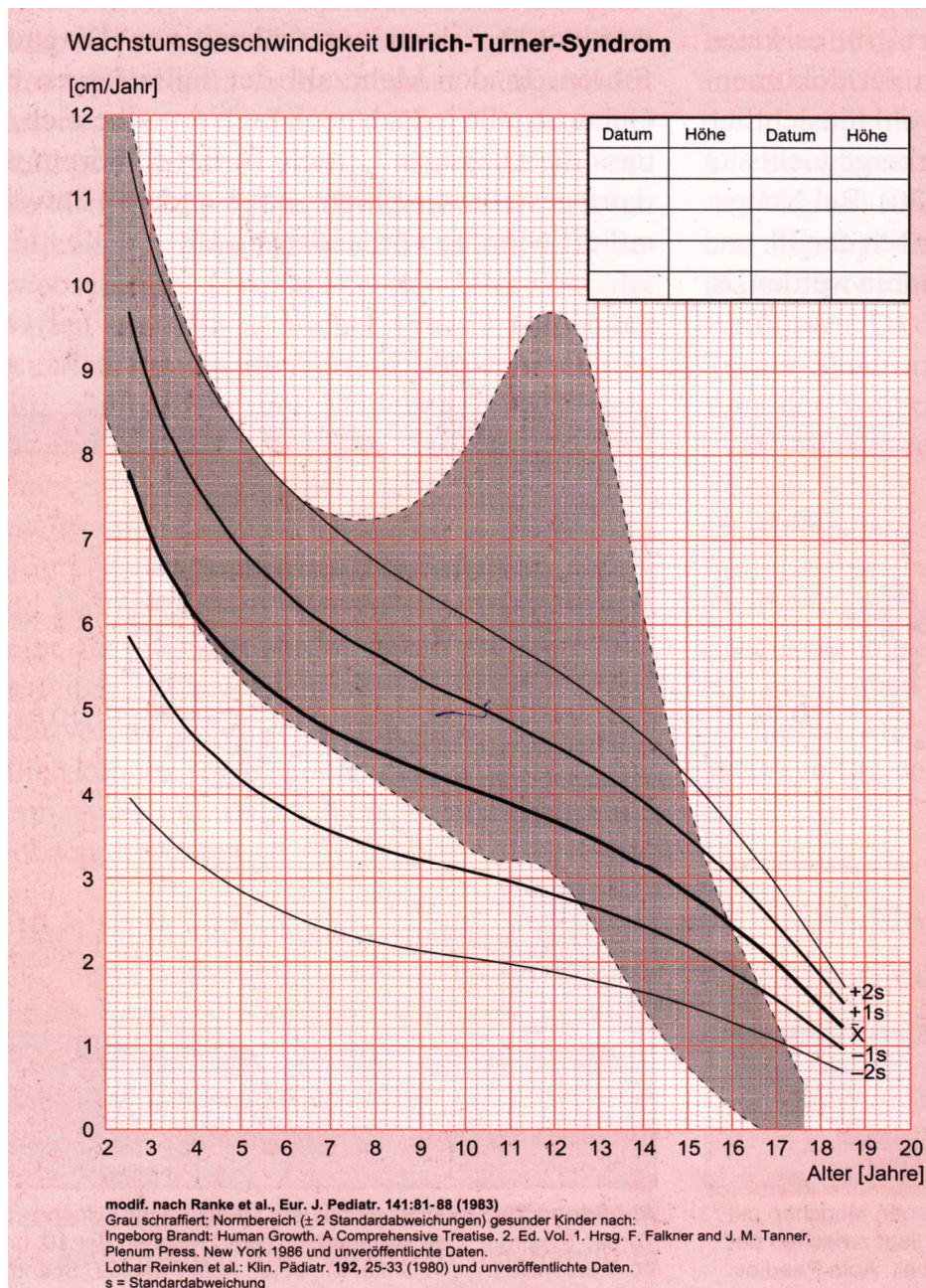
Tabelle 8 Störungen des Lymphflusses

Häufigkeit des Lymphödems	Peripartales Handrückenödem	56%
	Peripartales Fußrückenödem	76%
	Handrückenödem, permanent	17%
	Fußrückenödem, permanent	32%

2.3.1.3 Körpergröße und Wachstum

Der Kleinwuchs ist das häufigste beobachtete Merkmal des UTS (Saenger P, 1996). In den Studien der letzten 30 Jahre wird gezeigt, dass 95% der Patientinnen mit UTS, unabhängig von der genetischen Konstellation, einen Kleinwuchs aufweisen (Saenger P et al, 2001). Der Kleinwuchs zeigt sich bereits intrauterin mit einer milden Wachstumsretardierung (Saenger P, 1996). Viele zum Termin geborene Mädchen mit einem UTS sind daher bei Geburt klein und untergewichtig. Postpartal weisen die Patienten ein verzögertes Wachstum bis zum 3. Lebensjahr auf (Davenport ML et al, 1999). Die mittlere Körperhöhe liegt zu diesem Zeitpunkt unter der 5.- Perzentile. Im weiteren Verlauf der Kindheit bis zum Erwachsenenalter kommt es zu einem zunehmenden Abfall der Wachstumsgeschwindigkeit und damit der Körpergröße unter die Perzentilenkurve für normalwüchsige Mädchen.

Abb.5 Wachstumsgeschwindigkeit nach Ranke



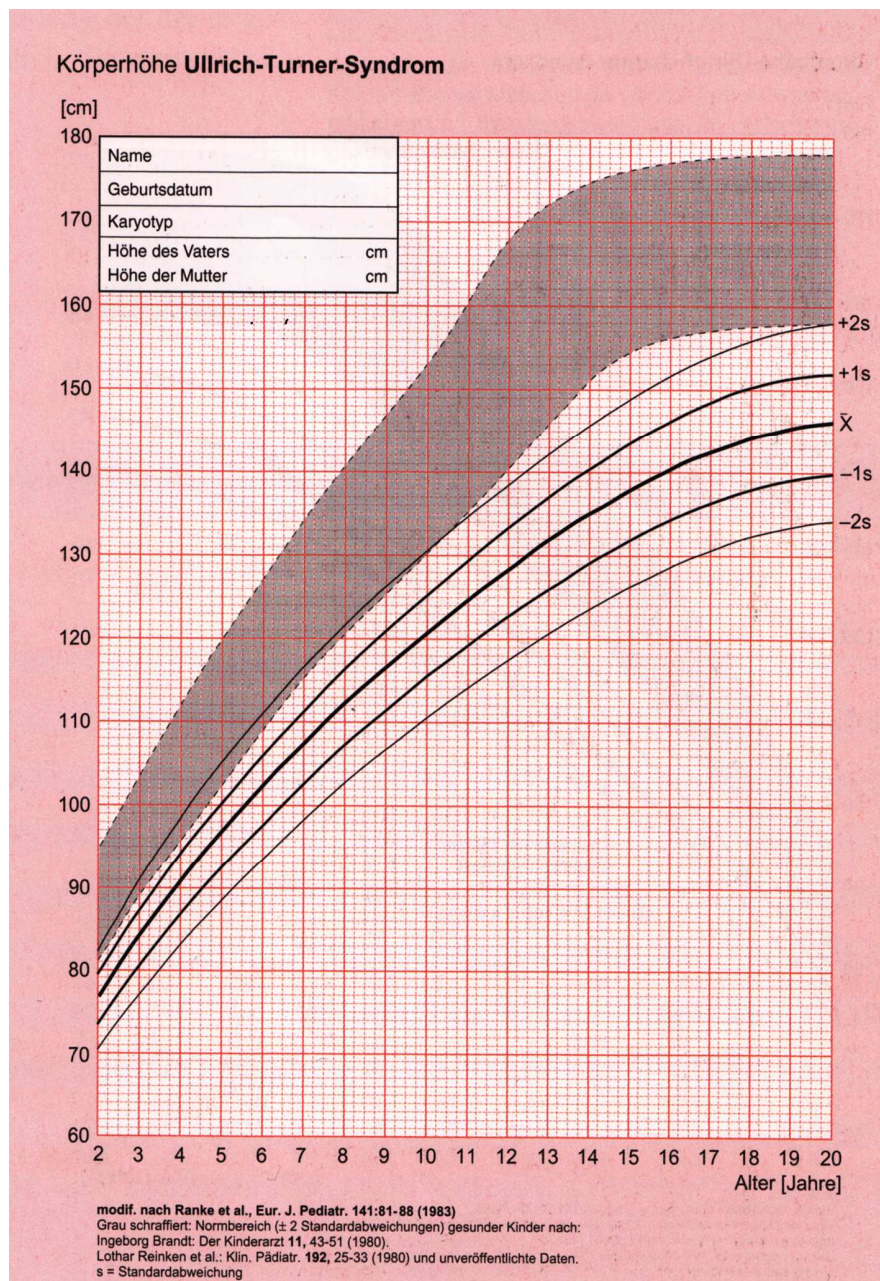
Linien zeigen die Wachstumsgeschwindigkeit der UTS Patientinnen

Grau hinterlegter Bereich zeigt die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder

Durch den fehlenden pubertären Wachstumsspur wird dies noch deutlich verstärkt. Daraus resultiert eine Endgröße bei erwachsenen UTS Patientinnen die 20 cm unter der mittleren Endgröße der gesunden Frauen liegt (Ranke MB, Saenger P, 2001). Die mittlere Körperhöhe erwachsener UTS-Patientinnen in Deutschland beträgt 146,8 cm (Ranke MB et al, 1983). Unterschiedliche Endgrößen in verschiedenen Ländern sind auf ethnische Unterschiede in den Populationen zurückzuführen. Die Ausprägung des Kleinwuchses bei UTS-Patientinnen

und die damit zusammenhängende Endgröße der Patienten im Erwachsenenalter hängen auch von der Größe der Eltern ab (Brook CG et al, 1974) (Saenger P, 1996). Mädchen mit sehr großen Eltern haben aus diesem Grund oft eine Körperhöhe im unteren Referenzbereich normalwüchsiger Mädchen.

Abb. 6 Wachstumskurven nach Ranke, modif. nach Ranke et al (1983),



Das weite Feld der klinischen Merkmale des UTS zeigt, dass eine Vielzahl von Genen, die auf dem X-Chromosom lokalisiert sind, verantwortlich ist für die volle Ausprägung des Phänotyps des UTS. Der Kleinwuchs bei UTS wird in Verbindung gebracht mit der

Haploinsuffizienz der pseudoautosomalen Region des X-Chromosoms, die auch auf dem Y-Chromosom vorhanden ist. In diesem Bereich des Chromosoms liegt das SHOX Gen (short stature homeobox containing gene of the X-Chromosom), das 1997 isoliert werden konnte (Rao E et al, 1997). Es konnte gezeigt werden, dass in der mittleren embryonalen Entwicklung des Menschen das SHOX Gen besonders in den Röhrenknochen und in den ersten beiden Schlundtaschen exprimiert werden (Clement JM et al, 2000).

Das Leri-Weill Syndrom wird zum idiopathischen Kleinwuchs mit Mutationen im SHOX Gen gerechnet. Es zeigt in vielem identische klinische Merkmale wie das UTS. Deshalb wird vermutet, dass beim UTS vermutlich das SHOX Gen für einige, aber nicht für alle phänotypischen Veränderungen des UTS verantwortlich ist.

2.3.2 Hormonelle Störungen

Das Ullrich-Turner Syndrom zeigt unterschiedliche hormonelle Störungen. Am häufigsten zeigt sich ein Mangel an Ovarialhormonen, die von der bestehenden Ovarialinsuffizienz abhängt. Die aus dieser Störung fehlende Pubertätsentwicklung und Infertilität der Patientinnen, ist neben dem Kleinwuchs das häufigste klinische Merkmal des UTS (Brämwig JH, 2002). Abhängig davon sind Störungen in anderen Hormonachsen beobachtet worden, auf die im Folgenden nicht näher eingegangen wird. Zusätzlich treten beim UTS im Verlauf des Lebens in einem höheren Maß Hormonstörungen der Schilddrüse auf, als in der Gesamtbevölkerung.

2.3.2.1 Pubertät und Fertilität

Die Ovarien der Feten mit UTS entwickeln sich zwischen der 14. und der 16. Schwangerschaftswoche morphologisch unauffällig (Singh RP, Cair DH, 1966). Erst danach beginnt die komplette oder teilweise Umwandlung der Oozyten in fibröses, funktionsloses Bindegewebe. Ebenso wie in den typischen Stigmata des Syndroms, besteht auch hier ein heterogenes Bild. Neben den typisch fibrös veränderten Ovarien finden sich morphologisch normale und intermediäre Formen mit unterschiedlichen Anteilen fibrösen Gewebes (Brämwig JH, 2002). Je nach Ausprägung der fibrösen Veränderung der Ovarien, können ausreichend Östrogen und Progesteron von den Ovarien gebildet werden, um einen Pubertätsbeginn zu ermöglichen.

Die in der Hypophyse gebildeten Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) regeln die Funktion der Ovarien. Durch die fehlende Ovarialfunktion steigen die Gonadotropinkonzentrationen im Blut an. Der Regelkreis zwischen Ovarien und zentralen Regulationsmechanismen ist jedoch intakt, da sich die Gonadotropine durch die Substitution mit Östradiol und Progesteron senken lassen (Ranke MB, 2002).

Über 90% der Patientinnen mit UTS zeigen eine ovarielle Fehlfunktion (Saenger P et al, 2001). 30% dieser Patientinnen treten zwar verspätet aber spontan in die Pubertät ein (Ranke MB, Saenger P, 2001). Bei einigen zeigt sich eine fortschreitende Pubertät und 2-5% bekommen spontan ihre Menses. Diese Patientinnen mit spontaner Regelblutung haben die Möglichkeit ohne medikamentöse Therapie schwanger zu werden (Saenger P et al, 2001). Spontane Schwangerschaften treten aber bei Frauen mit UTS extrem selten auf (Hovatta O, 1999). Die meisten Mädchen mit UTS sind aber auf Grund der fehlenden Funktion der Ovarien infertil.

2.3.2.2 Autoimmunerkrankungen bei UTS

Häufiger als in der Normalpopulation finden sich Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse und des Magen-Darm-Traktes bei Patientinnen mit UTS.

Bei Patientinnen mit UTS zeigen sich häufig Störungen der Schilddrüsenfunktion. Hierbei handelt es sich meist um eine durch Antikörper bedingte Schilddrüsenentzündung (Hashimoto Thyreoiditis) (Sylvén L et al, 1991).

Die Diagnose Hashimoto Thyreoiditis wird durch den Nachweis von Anti-Peroxidase Antikörpern (TPO-AK) oder Antithyreoglobulin – Antikörper (TG-AK) im Blut und sonographisch gestellt. Die Häufigkeit bei UTS nimmt mit dem Lebensalter zu. Schilddrüsenantikörper sind vor dem 10. Lebensjahr selten, sind aber bei 30 – 50 % der Mädchen schon im Alter von 13-17 nachweisbar (Germain EL, Plotnick LP, 1986).

Die Funktion der Schilddrüse ist bei Nachweis der Antikörper noch lange Zeit euthyreot. Klinische Zeichen einer Hypothyreose entwickeln sich oft erst nach einigen Jahren. Im Kindesalter ist die Hypothyreose daher selten, im Erwachsenenalter wird sie mit 15 – 20% angegeben (Brämwig JH, 2002), obwohl die Hashimoto Thyreoiditis in einer Häufigkeit bis 50 % auftritt (Saenger P, 1996).

Unter den Patienten mit UTS haben besonders Frauen mit der Karyotypkonstellation X-Isochromosom erhöhte Schilddrüsenantikörper. So konnte gezeigt werden, dass 83% der Frauen mit dieser Chromosomenkonstellation erhöhte Schilddrüsenantikörper haben

verglichen mit 41% der Frauen mit 45,X und 14% der Frauen mit anderen Chromosomenkonstellationen (Elsheikh M et al, 2002).

Jährliche Kontrollen der Schilddrüsenhormone, wie Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH), Thyroxin (fT4) und Trijodtyronin (fT3), der Schilddrüsenantikörper TPO AK und TG-AK, werden empfohlen.

Tabelle 9 Schilddrüsenveränderungen

Häufigkeit der Hashimoto- Thyreoiditis	30-50%
Häufigkeit der Hypothyreose im Kindesalter	eher selten
Häufigkeit der Hypothyreose im Erwachsenenalter	15-20%

Ebenso wie die Schilddrüse ist der Magen-Darm-Trakt häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen. Die assoziierten Erkrankungen sind die Zöliakie, der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa (Brämswig JH et al, 2002). Im Kindes - und Jugendalter steht vor allem die Zöliakie im Fokus. In Studien wurde mittels Dünndarmbiopsie gezeigt, dass Patientinnen mit UTS mit einer Häufigkeit von 4% (Bonamico M et al, 1998) bis 8% (Rujner J et al, 2001) an einer Zöliakie erkranken. Noch häufiger werden positive Antikörper für die Zöliakie bei UTS Patientinnen gefunden. Aus diesem Grund sollte bei allen Patienten mit UTS ein serologisches Screening durchgeführt und bei positiven t-Transglutaminase- oder Endomysium-Antikörpern eine Dünndarmbiopsie erfolgen (Brämswig JH et al, 2002).

Bei erwachsenen UTS Patientinnen treten die inflammatorischen Erkrankungen des Darms wie der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa in den Vordergrund. Das Risiko liegt gegenüber der gesunden Population 2 –3fach höher (Elsheikh M et al, 2002) (Ostberg JE, Conway GS, 2003).

2.3.3 Morphologische Auffälligkeiten und Störungen der Organe

Das Ullrich-Turner Syndrom ist nicht nur durch äußerlich sichtbare Merkmale und hormonelle Störungen geprägt, sondern es bestehen auch Fehlbildungen von Organen. Durch diese strukturellen Veränderungen kann es zu Störungen der Organfunktionen kommen.

2.3.3.1 Mittel- und Innenohr

Die sichtbaren Veränderungen der Ohrmuschel sind ein kosmetisches Problem, aber nicht die Ursache für die häufig bei UTS beobachtete Hörminderung. Es werden vor allem Probleme mit dem Mittel- und Innenohr beschrieben.

Im Kindes- und Jugendalter steht die Schallleitungsschwerhörigkeit, ab dem 30. Lebensjahr die Innenohrschwerhörigkeit im Vordergrund. Als Ursache der Innenohrschwerhörigkeit wird ein vorzeitiger Alterungsprozess der Cochlea vermutet.

Die häufig beschriebene Schallleitungsschwerhörigkeit ist auf gehäuft auftretende Mittelohrentzündungen zurückzuführen. Ursache ist eine ungenügende Belüftung des Mittelohres, die durch eine kongenitale anatomische Veränderung, mit Malposition und Verkürzung der Tuba Eustachii, auftritt (Moore KL, 1990) (Saenger P, 1996) (Brämswig JH, 2002).

Bei den meisten UTS Patientinnen beginnen die Mittelohrentzündungen bereits in den ersten Lebensjahren und führen bei fehlender oder inkonsequenter Therapie zu einer infektabedingten Schallleitungsschwerhörigkeit (Hultcranz M, Sylven L, Borg E, 1994). Die Häufigkeiten variieren stark in der Literatur.

Tabelle 10 Hörstörungen

Häufigkeit der Hörstörungen	Schallleitungs-/Innenohr- schwerhörigkeit	12-89%
	Innenohrschwerhörigkeit	1-67%

Zusätzlich zu der Schallleitungsschwerhörigkeit zeigt sich bei UTS häufig ein fortschreitender sensorischer Hörverlust (Saenger P, 1996). Es kommt neben dem Hochfrequenz – Hörverlust des höheren Lebensalters auch bei Kindern unter dem 6. Lebensjahr zu einer Innenohrschwerhörigkeit im mittleren Frequenzspektrum zwischen 1,5 – 2,0 kHz („sensorischer Dip in the midfrequencies“). Dies beeinträchtigt das Hörvermögen der Patienten zusätzlich (Hultcranz M, 1994) (Saenger P et al, 2001). Die Ursache der Innenohrschwerhörigkeit ist nicht geklärt. Es wird ein vorzeitiger Alterungsprozess der Cochlea vermutet (Brämswig JH, 2002). Die Innenohrschwerhörigkeit wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 50 – 90 % beschrieben (Saenger P et al, 2001). UTS Patientinnen mit einem Verlust des kurzen Armes (p) des X- Chromosoms scheinen hierbei stärker betroffen zu sein als andere Chromosomenkonstellationen des UTS (Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. 1999).

2.3.3.2 Niere und ableitende Harnwege

Im Bereich der Niere treten relativ häufig Veränderungen des Organs auf. Sie betreffen das Nierengewebe, die Gefäßversorgung der Nieren und die ableitenden Harnwege. Die Häufigkeit der renalen Veränderungen wird in der Literatur mit 30-40% angegeben (Bilge I et al, 2000) (Flynn et al, 1996). In der Ultraschalluntersuchung finden sich am häufigsten mit 20% Fehlbildungen des Nierenbeckens und der ableitenden Harnwege gefolgt von der Hufeisenniere mit 10% und Malrotationen, sowie andere Lageanomalien der Nieren mit 5%. Strukturelle Veränderungen der Nieren werden häufiger bei Patientinnen mit der Monosomie 45,X als bei Mosaikformen oder strukturellen Veränderungen des X- Chromosoms gefunden (Bondy CA et al, 2007).

Charakteristisch ist das gehäufte Vorkommen einer „Hufeisenniere“ bei UTS, dabei sind die beiden unteren Pole der Nieren miteinander verwachsen. Die Hufeisenniere ist zirka 50-60 mal häufiger als in der Gesamtbevölkerung. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion liegt in der Regel nicht vor (Kleta R et al, 2000).

Die Veränderungen des Nierenbeckenkelchsystems und der ableitenden Harnwege können zu gehäuften Harnwegsinfektionen führen. Nur in diesem Fall ist weitere Diagnostik und ggf. eine Therapie nötig.

Zusätzlich können Gefäßanomalien an der Niere auftreten. Die Gefäßversorgung kann aus mehreren Nierenvenen oder Nierenarterien bestehen. Die möglichen Fehlverläufe dieser Blutgefäße, aber auch der Ureteren, können zu einer Nierenarterienstenose führen. Diese sind gelegentlich die Ursache eines arteriellen Hypertonus.

Bei 30 - 40% der Erwachsenen tritt ein arterieller Hypertonus auf. Die Häufigkeit des arteriellen Hypertonus ist im Kindesalter nicht bekannt. Es wird empfohlen ab dem 3. Lebensjahr regelmäßige Blutdruckkontrollen durchzuführen (Brämwig JH, 2002). Insgesamt tritt eine arterielle Hypertonie bei UTS Patientinnen öfter auf als in der Gesamtbevölkerung (Sybert VP, 1998).

In den meisten Fällen handelt es sich um einen essentiellen Hypertonus. In manchen Fällen kann dieser aber auch renal oder kardial bedingt sein.

2.3.4 Herz und Gefäßsystem

Die Häufigkeit der Herzfehler die bei einem UTS auftritt, wird in der Literatur mit 23 – 50 % angegeben (Goetzsche CO et al, 1994) (Sybert VP, 1998) (Mazzanti L, Cacciari E, 1998).

Die kardiovaskulären Veränderungen sind die ernstesten und lebensbedrohlichsten Organstörungen die durch die X- chromosomale Haploinsuffizienz bei UTS bestehen. 50 %

der berichteten frühen Todesfälle sind auf kardiale oder vaskuläre Erkrankungen zurückzuführen (Brämwig JH, 2002).

Bereits während der fetalen Entwicklung zeigen sich häufig große Fehlbildungen des Herzen und der Aorta. Diese sind mitverantwortlich für die hohe Mortalität in der Fetalzeit bei Föten mit einem 45,X Karyotyp. Föten mit kardiovaskulären Veränderungen zeigen fast immer verengte juguläre Lymphbahnen mit einem nuchalen, cystischen Hygrom (Miyabara S et al, 1997).

Diese Hygrome bilden sich nach der Öffnung der Lymphbahnen in einem späteren Entwicklungsstadium zurück. Postnatal bildet sich als Residuum ein Pterygium colli. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass bei einem ausgeprägten Flügelfell die Wahrscheinlichkeit von Veränderungen am linken Ausflusstrakt des Herzens, wie einer bicuspiden Aortenklappe (BAV) und einer Aortenisthmusstenose erhöht ist (Loscalzo ML et al, 2005). Die Verbindung dieser Erscheinungen lässt Raum für die Hypothese, dass die fetalen cystischen Hygrome durch die Kompression des Ausflusstraktes die Ursache für kardiovaskuläre Defekte sind (Clark EB, 1984). Diese Hypothese wird gestützt durch die Tatsache, dass die bei UTS häufig auftretende Aortenisthmusstenose (11 %) und BAV (16%), bei Patientinnen mit Pterygium colli fast 4mal höher liegt als bei fehlendem Pterygium colli (Bondy CA et al, 2007).

Der häufigste kongenitale Herzfehler des UTS ist die bicuspide Aortenklappe (BAV), die bei 30 – 50% beobachtet wird (Sybert VP, 1998) (Prandstraller D et al, 1999).

Die BAV ist assoziiert mit Veränderungen der Aortenwand. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko für eine zunehmende Dilatation der Aortenwurzel mit zunehmendem Alter der Patientinnen (Saenger P, 1996). Zusätzlich können Aortenaneurysmen und Aortendissektionen assoziiert sein (Bondy CA et al, 2007). Die Dilatation tritt aber mit ca. 5% nur selten auf.

Als zweithäufigste Veränderung bei UTS wird die Aortenisthmusstenose (CoA) mit 30 % der kongenitalen Veränderungen beobachtet (Saenger P et al, 2001). Diese beiden Herzfehler treten am häufigsten bei UTS auf (siehe Tabellen 11 / 12). Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass diese signifikant häufiger bei Patientinnen mit Monosomie 45,X als bei UTS Patientinnen mit Mosaik auftreten (Goetzsche et al, 1994).

Weitere Herzfehler, wie zum Beispiel das hypoplastische Linksherz, Veränderung der Pulmonalklappe und die linksseitige partielle Lungenvenenfehlmündung werden seltener beobachtet, sind aber auch bei den kardiologischen Kontrollen zu beachten (Bechtold SM et al, 2004).

Tabelle 11 Kardiale Auffälligkeiten des UTS

	Sybert et al	Goetzsche et al
Gesamtzahl der Patienten	462	393
Durchgeführte Echokardiographien	244	179
	n (%)	n (%)
Strukturelle Auffälligkeiten	96 (40)	46 (26)
Isthmusstenose alleine	23 (9)	14 (8)
Bicuspide Klappe alleine	24 (10)	21 (12)
Beides kombiniert	4 (2)	4 (2)
Isthmusstenose und andere Auffälligkeiten	7 (3)	0 (0)
Aortenstenose / -insuffizienz	11 (5)	5 (3)
Pulmonalklappe	2 (1)	2 (1)
Andere strukturelle Veränderungen	25 (10)	0 (0)
nichtstrukturelle Veränderungen	40 (16)	Nicht indiziert
Hypertonie	30 (12)	
Überleitungsstörung	3 (1)	
Mitralklappen Prolaps	6 (2)	
Perikarderguß	1 (0,4)	

Tabelle modifiziert nach Sybert VP, 1998 aus Cardiovascular malformations and complications in Turner Syndrom

Tabelle 12 Relative Häufigkeit der Herzfehler beim UTS

Relative Häufigkeit der Herzfehler	Bicuspide Aortenklappe	55%
	Aortenisthmusstenose	30%
	Aortenstenose	15%
	Hypoplastisches Linksherz	< 5%
	Aortenaneurysma	5%
	Aortendissektion	?%

3. Long-QT Syndrom

Das QT Syndrom, im Englischen Long-QT Syndrom (LQTS) genannt, ist eine relativ seltene Erkrankung. Die genaue Angabe der Häufigkeit des LQTS ist schwierig, da bei Patienten grenzwertige Befunde übersehen werden können. In den Vereinigten Staaten von Amerika wird das Auftreten eines kongenitalen LQTS auf etwa 1:10000 geschätzt (www.up-to-date.com). In anderen Studien variieren die Angaben zwischen 1:2500 (Crotti L et al, 2008), 1:5000 (Nemec J et al, 2003) bis zu 1:20000 (Moss AJ, Robinson JL, 2002).

Eine hohe Dunkelziffer wird angenommen und es ist unklar, ob es eine seltene Erkrankung oder eine häufig unentdeckte Erkrankung ist (Crotti L et al, 2008). In der größten Studie zu elektrokardiographischen Veränderungen bei Neugeborenen, die an 44.596 Patienten im Alter von 3-4 Wochen durchgeführt wurde (Starmba-Badiale M et al, 2007), zeigten 1,4% der Kinder eine QTc Zeit zwischen 440 ms und 469 ms. Bei 31 Neugeborenen zeigte sich sogar eine QTc Zeit >470 ms.

Bei 13 von 28 dieser Kinder mit der QTc Zeit > 470 ms wurde eine genetische Veränderung, die ein LQTS verursacht, entdeckt. Daraus muss geschlossen werden, dass die Prävalenz bei fast 1:2500 liegt (Crotti L et al, 2008).

Charakteristisch für diese Erkrankung ist eine Verlängerung der im Oberflächenelektrokardiogramm (EKG) gemessenen QT Zeit und morphologisch veränderte T-Wellen (Haverkamp W et al, 1997).

Klinische Symptome des LQTS sind Palpitationen, rezidivierende Schwindelattacken und Synkopen, die durch das Auftreten von ventrikulären Tachykardien, meist einer Torsade de pointes (TdP) Tachykardie ausgelöst werden. Die ventrikulären Herzrhythmusstörungen können bis zum Herzstillstand und zum plötzlichen Herztod bei jungen, oft gesunden Menschen führen (Zareba W et al, 2008). Die Synkopen können als tonisch klonische Krampfanfälle fehlinterpretiert werden, was lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann (www.up-to-date.com).

Es wird angenommen, dass das LQTS für 3000 bis 4000 plötzliche Todesfälle im Kindesalter in den Vereinigten Staaten von Amerika verantwortlich ist (Vincent GM et al, 1998).

Genetische Mutationen führen zu Veränderungen der Ionenkanäle der Myokardzellmembran. Durch diese Störungen kommt es zu einer Verlängerung der Repolarisation am Herzen (Crotti L et al, 2008).

Das zeigt sich im EKG in der Verlängerung der QT Zeit und den lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen. Die Veränderungen der Ionenkanäle und die dadurch bedingten Fehlfunktionen können bei bestehendem LQTS genetisch bedingt sein und familiär gehäuft auftreten. Es bestehen aber auch erworbene LQTS. Diese werden meist durch Medikamente ausgelöst.

Bei Patienten mit LQTS ist ohne Behandlung die Sterblichkeit hoch, wenn erst einmal eine Manifestation der Erkrankung durch eine Synkope erfolgt ist. Unbehandelt versterben ungefähr 20 % der Patienten innerhalb eines Jahres nach Auftreten der ersten Synkope. Die Fünfjahressterblichkeitsrate beträgt ohne Behandlung 50 % (Haverkamp W et al, 1997).

3.1 Unterschiedliche Formen des Long QT - Syndroms

Das Long QT Syndrom kann als vererbte Form genetisch bedingt sein. Hier sind die bekanntesten kongenitalen LQTS das Romano-Ward Syndrom und das Jervel-Lange-Nielsen Syndrom. Das LQTS kann aber auch erworben auftreten. Dies kann im Rahmen einer medikamentösen Therapie, metabolischer Veränderungen, einer Bradyarrhythmie bei Elektrolytverschiebungen oder als Folge einer Myokarditis vorkommen (www.up-to-date.com).

3.1.1 Kongenitale Long-QT Syndrome

Die genetische Ursache des LQTS wurde in der Mitte der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts identifiziert (Crotti L et al, 2008). Im Laufe der Zeit wurden bis heute verschiedene Veränderungen der Gene entdeckt. Mutationen an den Genen (KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, CACNA1c, CAV3, SCN5A, SCN4B) führen zu Veränderungen der Ionenkanäle der Myokardzellmembran. Durch diese Störungen kommt es zu einer Verlängerung der Repolarisation am Herzen (Crotti L et al, 2008).

Die Vererbung kann sowohl autosomal rezessiv als auch autosomal dominant erfolgen. Die häufigste Prävalenz unter den kongenitalen LQTS weisen das LQT1 und LQT2 mit Veränderungen an Kaliumkanälen und das LQT3 mit einer Veränderung am Natriumkanal auf (Crotti L et al, 2008). Diese drei Veränderungen umfassen fast 90 % der genetisch bedingten LQTS (www.up-to-date.com). Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit und den Locus der genetischen Veränderung.

Tabelle 13 LQTS, Genveränderungen und Häufigkeiten

Syndrom	Genort	Gen	Vererbung	Häufigkeit
LQTS1	11p15.5	KvLQT1 (KCNQ1)	dominant	40 -55 %
LQTS2	7Q35-36	HERG (KCNH2)	dominant	35 - 45 %
LQTS3	3p21-24	SCN5a	dominant	10-15%
LQTS4	4q25-27	ANKB	dominant	sehr selten
LQTS5	21q22.1-22.2	MinK (KCNE1)	dominant	
LQTS6	21q22.1-22.2	MiRP1 (KCNE2)	dominant	
LQTS7 (Andersen-Twail Syndrom)	21q22.1-22.2	Kir2.1 (KCNJ2)	dominant	
LQTS (Timothy Syndrom)		CACNA1c		
LQTS 9		CAV3		
LQTS10		SCN4B		
Sporadisches QTS	?	HERG	?	
JLN1	11p15.5	KvLQT1 (KCNQ1)	rezessiv	ca. 6,3 %
JLN2	21q22.1-22.2	MinK (KCNE1)	rezessiv	ca. 0,7 %

3.1.1.1 Jervell-Lange-Nielsen Syndrom (JLNS)

Als erste beschrieben Jervell und Lange-Nielsen 1957 eine achtköpfige, norwegische Familie, in der mehrere Familienmitglieder mit rezidivierenden Synkopen aufgefallen waren. Vier Kinder dieser Familie waren gehörlos. In der kardiologischen Untersuchung zeigte sich im EKG eine deutlich verlängerte QT-Zeit. Drei Kinder dieser Familie verstarben an einem plötzlichen Herztod (Jervell A, Lange-Nielsen F, 1957).

Es wurde festgestellt, dass es sich bei dieser Kombination aus angeborener Gehörlosigkeit, verlängertem QT Intervall und plötzlichem Herztod um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung handelt, die nach den Entdeckern JLNS benannt wird.

7% der kongenitalen QT Syndrome werden dem JLNS zugerechnet (www.kinderkardiologie-bs.de). Die Kombination aus neurosensorischer Gehörlosigkeit und verlängerter QT Zeit sind typisch für dieses Syndrom. Ungefähr 0,25 % aller gehörlosen Kinder leiden an einem LQTS (www.kinderkardiologie-bs.de).

Die Mutationen liegen auf den Genen KCNE1 und KCNQ1. Auf dem letzteren ist auch das Romano-Ward Syndrom nachgewiesen worden. Sie kodieren für die alpha- und beta-Untereinheit des Kaliumionenkanals (Ik), der langsamen Komponente des Ionenkanals der für den Kaliumausstrom verantwortlich ist (Chiang CE, Roden DM, 2000). Dieser stellt einen der wichtigen Faktoren in der 3. Phase des kardialen Aktionspotentials (Repolarisation) dar (Crotti L et al, 2008).

Das JLNS ist die Variante des LQTS mit der schwersten Ausprägung unter den häufigeren LQTS. Fast 90% der Patienten zeigen kardiale Ereignisse. 50 % bereits im Alter von 3 Jahren (Crotti L et al, 2008).

3.1.1.2 Romano-Ward Syndrom (R-W)

Das Romano – Ward Syndrom (R-W) ist die autosomal dominant vererbte Variante des LQTS und tritt im Unterschied zum JLNS ohne Hörstörung auf. Es wurde nach den erstbeschreibenden Kinderärzten Cesarino Romano (Romano C et al, 1963) und Owen Conor Ward (Ward OC, 1964) benannt. Diese beschrieben unabhängig voneinander vergleichbare elektrokardiographische Veränderungen bei Kindern ohne Hörstörung, die ebenfalls mit gehäuften Synkopen einhergingen (Haverkamp W et al, 1997).

Das R-W liegt bei etwa 70 % der kongenitalen LQTS vor (www.kinderkardiologie-bs.de).

Die genetischen Veränderungen sind sehr variabel. Es werden momentan 6 Gene für dieses Syndrom beschrieben (Vincent GM, 1998). Am häufigsten tritt das LQT1 auf (siehe Tabelle 13). Hier wurde als erstes eine Verbindung zwischen einem chromosomalen Marker und einem kongenitalen LQTS an einer Familie in Utah identifiziert (Jackman WM, 1988).

Es zeigt eine Mutation auf dem Chromosom 11 im Gen, das für eine Kaliumionenkanal Subunit (alpha Subunit) des langsamen Kaliumkanals kodiert. Die meisten bisher bekannten Mutationen kodieren für einen Kaliumkanal. Es wurden aber bereits Mutationen beschrieben, die wie zum Beispiel das SCN5A Gen für einen Natriumkanal oder das CACNA1c für einen Calciumkanal kodieren. Es ist aber sicher, dass einige weiter unentdeckte Mutationen existieren (Vincent GM, 1998).

3.1.1.3 Erworbenes Long-QT Syndrom

Eine Verlängerung der QT Zeit kann auch durch äußere Einflüsse entstehen. Dieses LQTS muss von den kongenitalen LQTS abgegrenzt werden. Das erworbene LQTS kann durch Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypocalcämie oder Hypomagnesiämie, durch eine Myokarditis oder eine Ischämie des Myokards auftreten (Haverkamp W, 2002).

Am häufigsten wird das erworbene LQTS durch eine große Anzahl von Medikamenten verursacht und ist für eine oft transiente Verlängerung des QT Intervalls verantwortlich. Eine medikamentös bedingte Verlängerung der QT Zeit wurde erstmals in den 60er Jahren unter antiarrhythmischer Therapie mit Chinidin beobachtet (Sekarski N et al, 2008). Seitdem wurde bei zunehmend mehr Medikamenten eine Verlängerung der Repolarisationszeit nachgewiesen, besonders bei Pharmaka, die als Antiarrhythmika eingesetzt werden. Die

Häufigkeit unter Medikation mit Chinidin und Sotalol wird je nach Literatur mit 2 bis 4% beziehungsweise mit 1,5 bis 3% angegeben (Haverkamp W et al, 1997).

Eine ausführliche Liste aller Medikamente mit Einfluss auf die QT Zeit kann unter www.qtdrugs.org eingesehen werden.

Tabelle 14 Liste der wichtigsten Wirkstoffe mit QT Verlängerung.
Angelehnt an www.qtdrugs.org

kardiovaskulär	Amiodaron	Epinephrin/Norepinephrin
	Disopyramid	Flecainid
	Dobutamin	Midodrin
	Dopamin	Sotalol
	Ephedrin	
psychotrop	Amitryptilin	Methadon
	Chloralhydrat	Methylphenidat
	Chlorpromazin	Nortriptylin
	Clozapin	Olanzapin
	Fluoxetin	Risperidon
	Haloperidol	Sertralin
	Imipramin	
gastro-intestinal	Domperidon	Ondansetron
	Octreotid	
pulmonal	Salbutamol	Terbutalin
	Salmeterol	
antimikrobiell	Erythromycin	Levofloxacin
	Clarithromycin	Moxifloxacin
	Azithromycin	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
	Ciprofloxacin	
antiviral	Amantadin	Foscarnet
antiparasitär	Chloroquin	Pentamidin
	Mefloquin	
antimykotisch	Fluconazol	Ketoconazol
	Itraconazol	
Varia	Phenylephrin	Tacrolimus
	Phenylpropanolamin	

Die Gemeinsamkeit der Wirkstoffe, die eine Verlängerung der QT Zeit bewirken, ist deren Einfluss auf die Ionenkanäle, die verantwortlich für die myokardiale Repolarisation sind. Eine Verlängerung der QT- Zeit stellt derzeit die häufigste Ursache von Anwendungseinschränkungen sowie den Rückzug von Medikamenten vom Markt dar (Sekarski N et al, 2008).

3.2 Physiologisches Aktionspotential des Herzens

Das Aktionspotential des Myokards wird durch die komplexe Interaktion verschiedener Ionenströme über die Zellmembran bestimmt. Diese sind verantwortlich für die elektrische Spannung zwischen dem Zytoplasma und dem extrazellulären Raum. Dies wird durch die unterschiedliche Permeabilität der Zellmembran für geladene Teilchen erreicht.

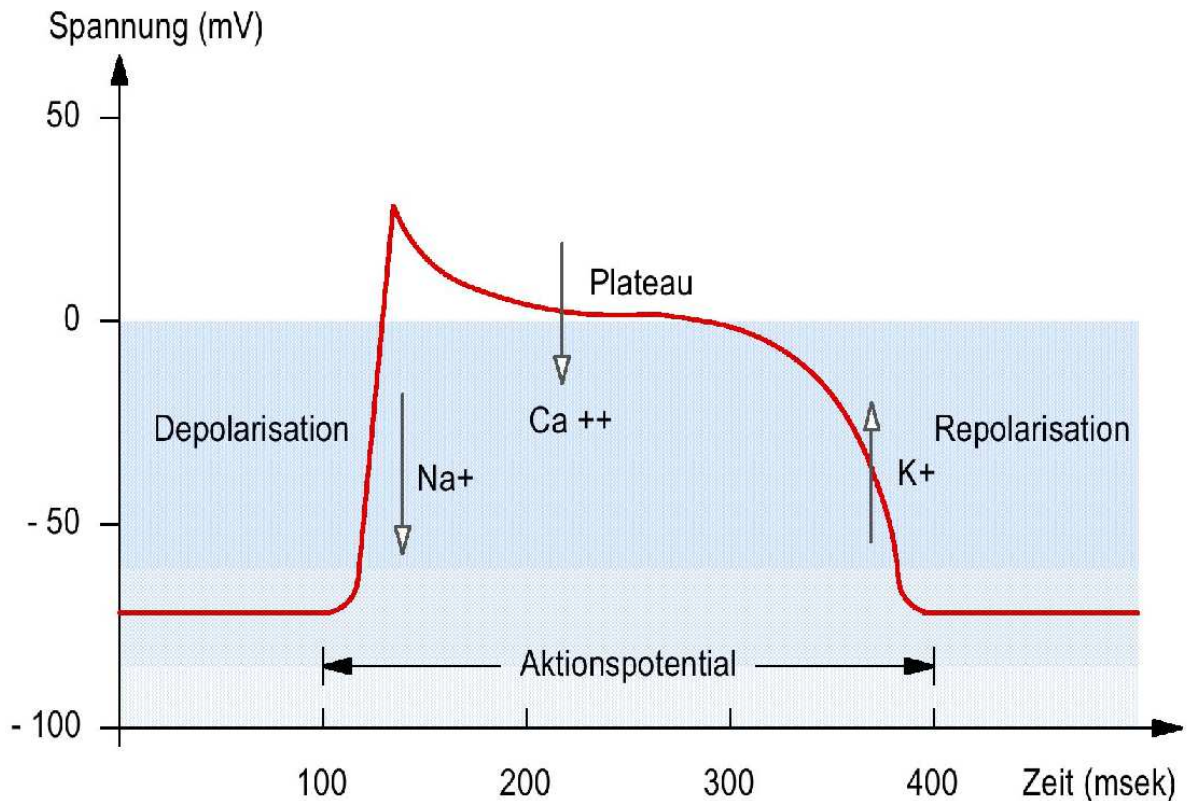
Das Ruhepotential einer Myokardzelle beträgt -70mV , wobei das Zellinnere negativ gegenüber dem Zelläußeren geladen ist.

Das Ruhepotential ist nicht stabil. Es treten fortwährend Natriumionen (Na^+) in das Zellinnere der Myokardzellen ein und ändern die Spannung der Zelle. Ab einer Spannung von etwa -50mV kommt es zu einem sehr schnellen Einstrom von Natriumionen in die Myokardzelle und führt zu einer Spannungsumkehr von $+30\text{mV}$ gegenüber dem extrazellulären Raum.

Im Gegensatz zur Muskelzelle folgt hierauf nur ein kurzer Ausstrom von Kaliumionen (K^+) mit gleichzeitigem Einstrom von Chloridionen (Cl^-), so dass es nur zu einer leichten Repolarisation kommt. Darauf folgt ein für die Myokardzelle charakteristischer langsamer Ausstrom von Calciumionen (Ca^{++}). Dabei liegt die Spannung im neutralen Bereich. Dies wird als Plateauphase bezeichnet.

In der Repolarisationsphase wird das Ruhepotential der Zelle wiederhergestellt. Durch die Natrium-Kalium-Pumpe wird das ursprüngliche Ionengefälle von Natrium und Kalium zwischen Zellinnerem und Zelläußerem wiederhergestellt ([www. onmeda.de/lexika](http://www.onmeda.de/lexika)).

Abb.7 Schematische Abbildung des physiologischen Aktionspotentials des Herzens mit Ionenstrom



3.3 Pathophysiologie des LQTS

Typisch für das LQTS ist das Auftreten von Symptomen wie Schwindel, Krampfanfälle, Synkopen oder dem plötzlichen Herztod in emotionalen Stresssituationen oder bei sportlicher Anstrengung (www.up-to-date.com).

Dies führte dazu, dass früher eine Störung der kardialen Innervation durch den Sympathikus als zugrundeliegender Mechanismus vermutet wurde (sympathic imbalance hypotesis). Es wurde eine verminderte Aktivität der rechtsseitigen, mit kompensatorischem, funktionellem Überwiegen der linksseitigen kardialen sympathischen Aktivierung postuliert (Haverkamp W et al, 1997).

Es konnte zwar bei einem Teil der Patienten mit QT Syndrom eine Störung der kardialen Sympathikusaktivierung mittels MIBG Myokardszintigraphie nachgewiesen werden, es scheint aber dem autonomen Nervensystem nur eine modifizierende und auslösende Rolle für die Ausprägung der Erkrankung zuzukommen (Haverkamp W et al, 1997).

Ursächlich ist die Störung der Funktion der Ionenkanäle der Myokardzellen. Durch die Störung der Ionenkanäle, die für die Repolarisationsphase des kardialen Aktionspotentials verantwortlich sind, kommt es zu einer Verlängerung der Aktionspotentialdauer. Der schnelle

(Ikr) und der langsame (Iks) Kaliumionenkanal an den Myokardzellen wirken als Verzögerer des Kaliumausstromes und sind somit die Schlüsselregulatoren der kardialen Repolarisation (Sanguinetti MC, 1999).

Zusätzlich kann es während der Plateauphase des Aktionspotentials zu einer verfrühten Erregbarkeit der Myokardzelle kommen. Dies wird frühe Nachdepolarisation (EADs) genannt (Haverkamp W et al, 1997).

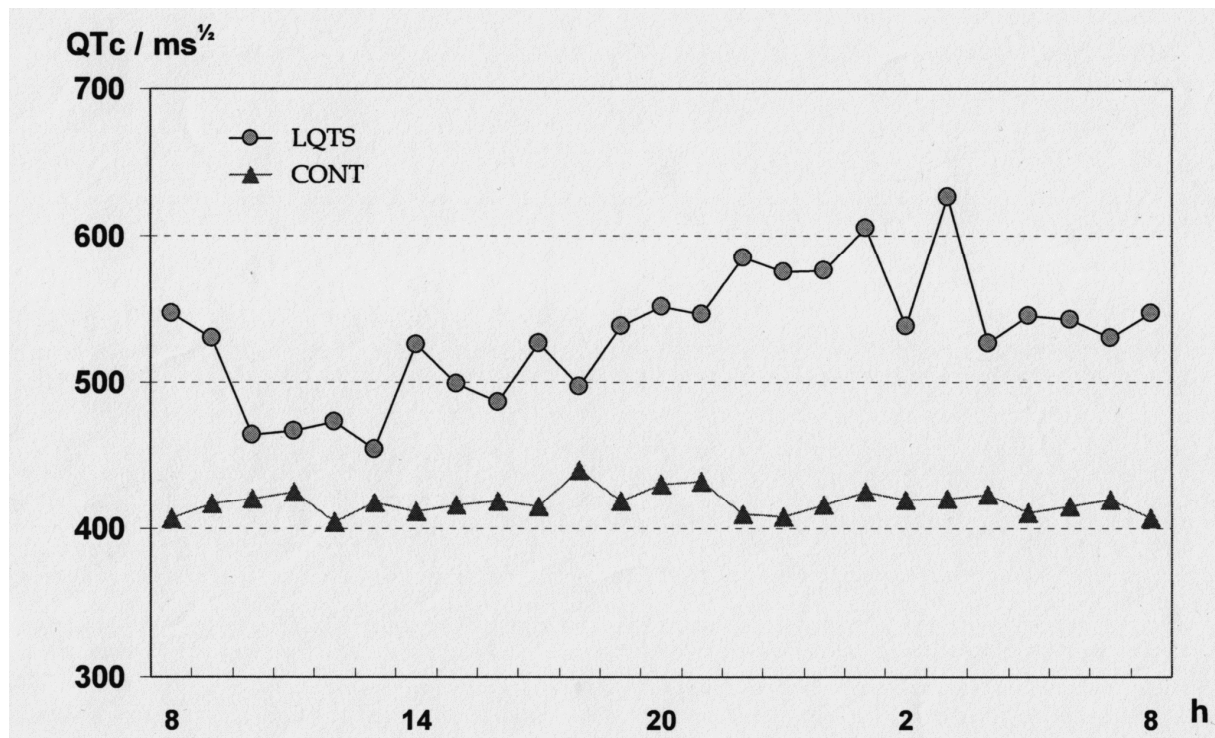
Erreicht die Nachdepolarisation die Erregbarkeitsschwelle, entsteht eine getriggerte Aktivität der Myokardzelle. Es kann somit zu einer repetitiven elektrischen Aktivität kommen und eine Torsade de pointes Tachykardie auslösen (Vincent GM, 1998).

Die frühe Nachdepolarisation wird durch die Aktivierung von L-Typ Calciumionenkanälen ausgelöst (January CT, Riddle JM, 1989).

Die Vergrößerung der Nachpolarisationsamplitude unter Stimulation des Sympathikus könnte eine Erklärung dafür sein, dass sportliche Aktivität oder emotionale Gefühle Präzipitationen, Synkopen und den plötzlichen Herztod auslösen können (Vincent GM, 1998). Die Sympathikusaktivierung hat besonders im LQT1 (Gen KVLQT1) eine starke Ausprägung (Vincent GM, 1998) und hat aus diesem Grund therapeutische Konsequenzen.

Der Bradykardie kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie das Auftreten von Nachpolarisationen fördert. In der folgenden Tabelle ist eine deutliche Zunahme der QTc Zeit während der nächtlichen Ruhephase dargestellt.

Tabelle 15 QTc Varianz im Verlauf über 24 Stunden



Die Amplitude der Nachpolarisation verhält sich umgekehrt proportional zur Herzfrequenz. Dies bedeutet für die Rhythmusstörung, dass sie als hochfrequente Arrhythmie dazu neigt, durch einen negativen Feedbackmechanismus spontan zu sistieren (Haverkamp W et al, 1997). Das erklärt, dass die TdP oft spontan in den Sinusrhythmus zurückkehrt und die Patienten nach der Synkope wiedererwachen. Es ist weiterhin unklar, warum bei manchen Patienten die TdP spontan sistiert und in anderen Fällen das Kammerflimmern auftritt und in den plötzlichen Herztod übergeht (Vincent GM, 1998).

3.4 Diagnostik des Long-QT Syndroms

Der auffälligste Befund dieser Erkrankung ist die Verlängerung des QT-Intervalls im Ruhe EKG. Daraus erfolgte auch die Namensgebung der Erkrankung.

Über die genaue Messung und die Berechnung des QT-Intervalls beziehungsweise der QTc Zeit wird im Abschnitt Methodik genauer eingegangen.

Bei typischer Symptomkonstellation mit deutlicher QT – Verlängerung und stressinduzierter Synkope ist die Diagnosestellung relativ einfach. Häufig ist aber die Befundkonstellation nicht so eindeutig und der Zusammenhang zwischen gegebenenfalls geringfügiger QT Verlängerung und dem synkopalen Ereignis wird verkannt (Haverkamp W et al, 1997).

Von Schwartz et al wurde ein Score zur Beurteilung vorgeschlagen (Schwartz PJ et al, 1993) Es wird in diesem Score berücksichtigt, dass Frauen bereits unter normalen Umständen eine längere QT Dauer als Männer aufweisen. Das Ausmaß der QT Verlängerung wird dementsprechend unterschiedlich gewichtet. Neben QT Dauer und Synkopenanamnese finden zusätzliche Befunde Berücksichtigung, wie etwa die bevorzugt bei betroffenen Kindern zu beobachtende Bradykardieneigung, Veränderungen der Morphologie der T-Welle und die Familienanamnese. Im Einzelnen kann die Diagnose dennoch schwierig bleiben (Haverkamp W et al, 1997). Besonders da auch bei Genträgern von LQT1, 5 –10% ein normales QT-Intervall nachgewiesen wurde (Vincent GM et al, 1998).

Tabelle 16

Kriterien zur Diagnose eines Long QT-Syndroms		
		Punkte
EKG	QTc nach Bazett	
	QTc	
A.	> 480 ms	3
	460-470 ms	2
	450 ms bei Männern	1
B.	Torsades de pointes	2
C.	T-Wellen-Alternans	1
D.	eingekerbte T-Wellen in drei	
	Ableitungen	1
E.	altersbezogen zu niedrige	
	Herzfrequenz in Ruhe	0,5
Klinik		
A.	Synkope	
	stressbedingt (psychisch/physisch)	2
	ohne psychischen/physischen Stress	1
B.	angeborene Taubheit	0,5
Familien- anamnese		
A.	Familienmitglieder mit QT-Syndrom	1
B.	plötzlicher (Herz-)Tod bei	
	Familienmitgliedern unter 30 Jahren	0,5

Schwartz PJ et al, 1993.

Wertung: Punktsumme 1: QT Syndrom unwahrscheinlich
 Punktsumme 2-3: Mittlere Wahrscheinlichkeit
 Punktsumme >4 Hohe Wahrscheinlichkeit für ein LQTS

3.5 Therapie des Long-QT Syndroms

Bei nachgewiesenem LQTS ist eine Therapie dringend indiziert. Die Häufigkeit der schweren Herzrhythmusstörungen wird dadurch deutlich reduziert. Auch bei asymptomatischen Patienten mit verlängerter QT Zeit sollte eine Therapie begonnen werden, da bei 30 – 40 % der Betroffenen der plötzliche Herztod bei der ersten Synkope eintritt (Vincent GM, 1998).

Als effektiv hat sich die Therapie mit Beta Rezeptorblockern erwiesen. Bei 70 – 80 % der Patienten kann hierdurch eine Verhinderung der Inzidenz von Rhythmusstörungen beziehungsweise synkopalen Episoden mit verbesserter Überlebenschance erzielt werden. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für Propranolol vor (Haverkamp W et al, 1997). Es scheinen alle Betablocker zu wirken, es liegen aber keine vergleichenden Studien vor (Vincent GM, 1998). Wichtig bei der medikamentösen Therapie ist die regelmäßige Einnahme. Bei fehlender Compliance besteht ebenfalls ein hohes Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen.

Weitere therapeutische Optionen sind ein Herzschrittmacher, ein implantierbarer Defibrillator und eine sympathische Denervation des linksseitigen kardialen Sympathikus durch einen chirurgischen Eingriff im Hals-Thoraxbereich (Vincent GM, 1998) (Haverkamp W et al, 1997). Diese Methoden sollten zum Einsatz kommen, wenn die Therapie mit Betablockern versagt oder Kontraindikationen einer Betablockertherapie bestehen. Sie können aber auch mit der medikamentösen Therapie kombiniert werden.

Körperliche Belastung ist für Patienten mit LQTS nicht unproblematisch. Akuter Beginn oder Ende einer Belastung, kann ebenso wie physikalische Reize wie Kälte, Druckschwankungen, laute Geräusche oder emotionaler Stress eine Herzrhythmusstörung auslösen.

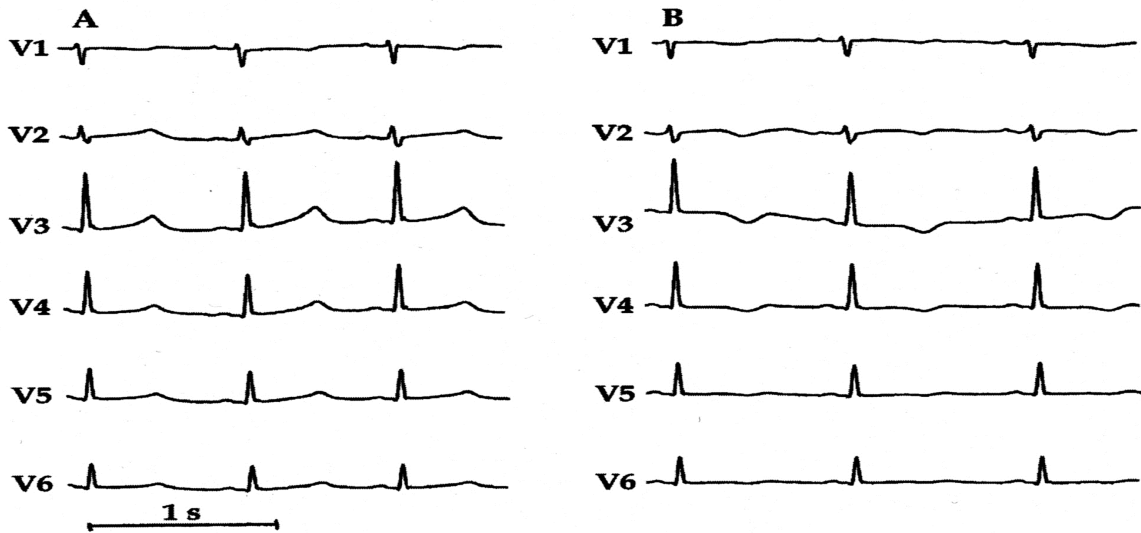
Aus diesem Grund sollten wettkampfmäßig betriebener Sport, Wassersport und Sportarten mit akuten schnellen Belastungen vermieden werden.

3.6 Besonderheiten im EKG

Das LQTS zeigt verschiedene Veränderungen des Oberflächen - EKGs. Diese hängen direkt mit der Repolarisationsstörung zusammen. In den folgenden Abbildungen werden diese dargestellt.

LQTS: T-Wellen-Inversion

Abb. 8



3.6.1 LQTS: T-Wellen-Alterans

Die sogenannte T-Wellen-Alterans bezeichnet einen spontanen, reversiblen Wechsel der Polarität der T-Wellen. Dieses Phänomen ist oft nur von kurzer Dauer, gelegentlich von Aktion zu Aktion alternierend. Diese Veränderung ist im Kindesalter weniger häufig als bei Erwachsenen mit LQTS. Wenn es aber vorhanden ist, dann ist die T-Wellen Veränderung bei Kindern von hoher Spezifität für das Vorliegen eines LQTS (Gutheil H et al, 1998).

Abb. 9



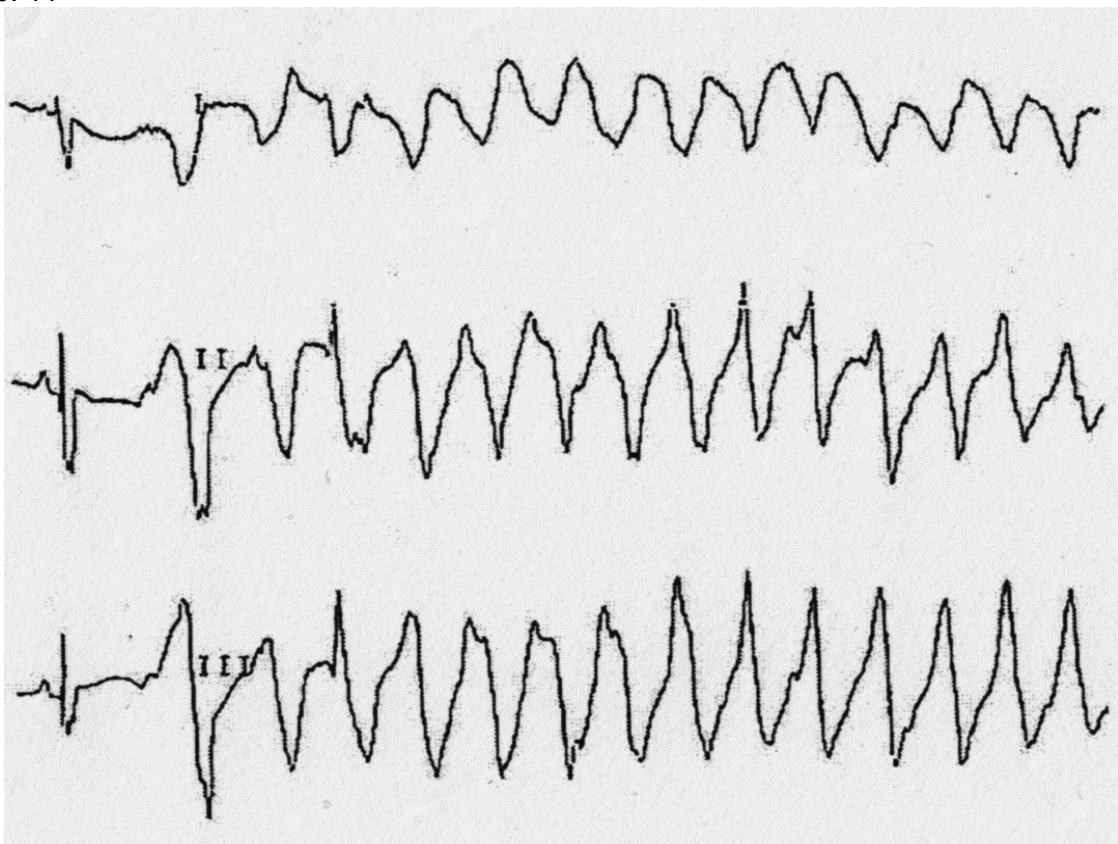
3.6.2 LQTS: Short-Long Sequenzen

Abb. 10



3.6.3 Torsade de pointes

Abb. 11



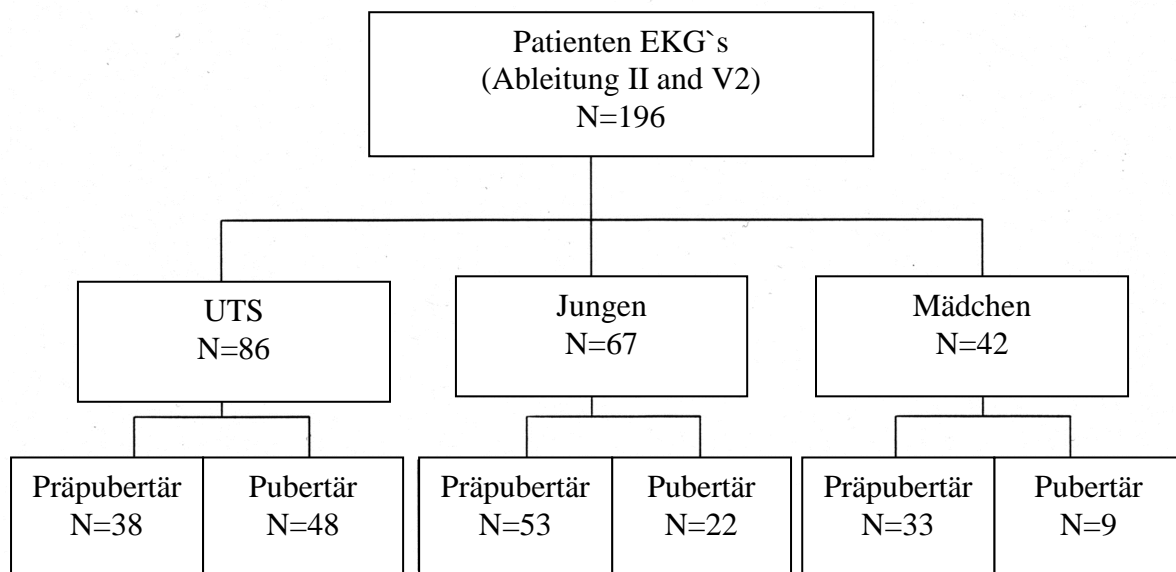
4 Methodik

Nach dem plötzlichen Tod einer durch uns betreuten UTS Patientin, waren uns wiederholt verlängerte QTc Zeiten bei den anderen UTS –Patientinnen aufgefallen. Daraus formulierten wir die Hypothese, Patientinnen mit UTS weisen gehäuft eine Verlängerung der QTc Zeit auf.

An einer Gruppe von 86 Patienten mit genetisch gesichertem Ullrich-Turner Syndrom, wurde eine retrospektive EKG Auswertung durchgeführt, um das Vorliegen eines Long-QT Syndroms in dieser Patientengruppe zu untersuchen. Zusätzlich wurde die Gruppe mit UTS mit einer nach dem Alter ausgewählten Kontrollgruppe von kleinwüchsigen (< 3.Perz.) Jungen und Mädchen verglichen. Ein möglicher Einfluss durch die bestehende Kleinwüchsigkeit und die dadurch bestehende Veränderung der Thoraxdimensionen der UTS Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollpatienten, sollte so vermieden werden. Der Vergleich mit Jungen und Mädchen wurde durchgeführt, weil bei phänotypisch weiblichen UTS Patienten, durch die Veränderung oder das Fehlen eines Geschlechtschromosoms oft auch Teile eines männlichen Geschlechtschromosoms vorliegen können und damit eine Differenzierungsstörung der Geschlechtsentwicklung (DSD) vorliegt. Die EKG Auswertung erfolgte durch drei erfahrene, unabhängige Fachärzte für Pädiatrie. Die EKGs waren für die Auswertenden nach Diagnose, Alter und Geschlecht unkenntlich gemacht.

Die Studie wurde von der Ethikkommission München genehmigt. Alle Patienten gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie vor Aufnahme der Datenerfassung.

Tabelle 17 Übersicht Studiendesign



4.1 Patientenerfassung zur Studie

Tabelle 18 Daten der UTS Patientinnen und der Kontrollgruppen

	UTS	Kontrolle Mädchen	Kontrolle Buben
Anzahl	86	42	67
Alter (Jahre)	11,0 +/-3,6	9,8+/-3,2	11,5+/-3,5
Präpubertär	38	33	53
Pubertär	48	9	22
Körpergröße - SD	122,5	123,8	129,5
Gewicht - SD	31,6	25,2	32
Kardiale Erkrankungen (n=)	23	0	1
Hashimoto - Thyreoiditis (n=)	9	1	0
Therapie mit L-Thyroxin (n=)	7	1	1
Wachstumshormontherapie (n=)	68	13	23

4.1.1 Patienten mit UTS

Es wurden alle Patienten mit UTS unter 18 Jahren, die durch unsere endokrinologische Abteilung betreut wurden, herausgesucht. Insgesamt konnten Daten von 92 Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom erhoben werden. Davon zeigten 6 Patienten einen männlichen Phänotyp und wurden deshalb aus der Studie ausgeschlossen.

Anhand der erstellten Patientenliste konnte aus den Akten retrospektiv nachgesehen werden, ob eine EKG Untersuchung erfolgt war und zu welchem Zeitpunkt diese durchgeführt wurde. Bei Patienten die noch keine EKG-Untersuchung erhalten hatte wurde dies veranlasst. Das EKG wurde für die Auswertung kopiert und für die auswertenden Personen anonymisiert. Die Datenerhebung zu den Patienten erfolgte zum Zeitpunkt der EKG Untersuchung. Es wurden das Alter, Größe, Gewicht, Genetik, Phänotyp, medikamentöse Therapie und der Pubertätsstand festgehalten. Die Pubertät wurde klinisch anhand der Tannerstadien diagnostiziert (Tanner JM, 1962). Der Pubertätsbeginn wurde für Mädchen mit einer Brustdrüsenentwicklung von B2 und für Jungen mit dem Auftreten der ersten Schambehaarung von PH 2 klassifiziert.

4.1.1.1 Kardiologische Auffälligkeiten der UTS Patienten

Die Familienanamnese war für alle Patienten mit UTS in Bezug auf einen plötzlichen Herztod negativ. Auch bestand kein bekanntes und genetisch gesichertes Long-QT Syndrom (LQTS) in den Familien. Ein gehäuftes Auftreten von kardialen Synkopen wurde anamnestisch nicht gesehen.

Eine Echokardiographie wurde bei allen in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten mit UTS durchgeführt. Hier zeigten sich bei 23 Patienten (19,5 %) strukturelle Veränderungen des kardiovaskulären Systems.

Tabelle 19 Kardiale Veränderungen der UTS Patientinnen

• Aortenklappeninsuffizienz (Grad 1°)	6 Patienten
• Partielle Lungenvenenfehlöffnung	4 Patienten
• Mitralklappeninsuffizienz (Grad 1°)	4 Patienten
• Bicuspide Aortenklappe	3 Patienten
• Aortenisthmusstenose	3 Patienten
• Valvuläre Aortenstenose	2 Patienten
• Trikuspidalklappenstenose (Grad 1°)	1 Patient

4.1.1.2 Nicht kardiale Erkrankungen

Bei Patienten mit UTS können viele unterschiedliche Organsysteme Veränderungen aufweisen oder es kann eine erhöhte Prävalenz für Erkrankungen bestehen. Bei bekannter Häufung von Autoantikörpern gegen das Schilddrüsengewebe und damit vermehrtem Auftreten einer Hashimoto Thyreoiditis bei UTS, wurden alle UTS - Patienten auf eine bestehende Hypothyreose untersucht. Bei 9 Patientinnen wurde eine Hashimoto Thyreoiditis diagnostiziert. Die Schilddrüsenwerte im Serum lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung im altersensprechenden Normbereich. Eine mittels Biopsie gesicherte Zöliakie wurde bei 4 Patientinnen gesehen.

Innerhalb der untersuchten Gruppe mit UTS zeigte zusätzlich eine Patientin eine Nierenagenesie rechts, eine Patientin eine Rheumatoide Arthritis (ANA positiv) und eine Patientin eine Neurodermitis.

4.1.1.3 Medikamentöse Therapie der UTS Patienten

In der Gruppe mit UTS wurden 70 Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung mit rekombinatem Wachstumshormon behandelt (rGH). Bei 9 Patienten wurde eine Hashimoto Thyreoiditis diagnostiziert, die alle mit Schilddrüsenhormon oral substituiert wurden. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine euthyreote Stoffwechsellage.

Medikamente die eine Verlängerung des QT Intervalls verursachen wurden nicht eingenommen.

4.1.2 Kontrollgruppen

Es wurden in der endokrinologischen Sprechstunde für neu zugewiesene Patienten zwei Kontrollgruppen aus 42 kleinwüchsigen Mädchen (< 3. Perzentile) und 67 kleinwüchsigen Jungen nach dem Lebensalter ausgewählt und den Patienten mit UTS zugeordnet. Die Körpergröße wurde im Stehen gemessen. Für die Messung der Körpergröße wurde ein an der Wand befestigtes, digitales und geeichtes Stadiometer verwendet (Ulmer Stadiometer, Prof. Heinze Ulm, Germany). Die anthropometrisch erfassten Daten wurden mit der longitudinalen Wachstumskurve nach Prader ausgewertet.

4.1.2.1 Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Mädchen

Die 47 Mädchen der Kontrollgruppe waren alle kleinwüchsig und lagen mit ihrer Körpergröße unter der 3. Perzentile der Wachstumskurve nach Prader. Als Ursache des Kleinwuchses wurde bei 7 Mädchen ein klassischer Wachstumshormonmangel, bei 5 Mädchen ein partieller Wachstumshormonmangel und bei einem Mädchen eine neurosekretorische Dysfunktion diagnostiziert. Diese 13 kleinwüchsigen Mädchen wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung mit rekombinatem Wachstumshormon therapiert.

Die Diagnosen der weiteren 29 Mädchen in der Kontrollgruppe waren bei 2 Patientinnen ein bei Geburt bestehendes SGA, bei 8 Mädchen ein familiärer Kleinwuchs, bei 10 Mädchen eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung und bei 9 Patientinnen war der Kleinwuchs noch nicht endgültig geklärt.

Bei keiner bestand eine bekannte kardiale Erkrankung. Ein Mädchen nahm bei bestehender Hashimoto Thyreoiditis L- Thyroxin ein. Weitere Medikamente wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung von keinem Mädchen der Kontrollgruppe eingenommen. Auch in der Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Mädchen wurden keine, die QT Zeit beeinflussenden, Medikamente eingenommen.

Tabelle 20 Diagnosen Kontrollgruppe Mädchen

Wachstumshormonmangel (GHD)	7	13
Wachstumshormonmangel partiell (pGHD)	5	
Neurosekretorische Dysfunktion (NSD)	1	
Z.n. small for gestational age (SGA)	2	29
Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	10	
Familiärer Kleinwuchs	8	
Kleinwuchs ohne Diagnose	9	
		42

4.1.2.2 Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Jungen

Auch die 67 Jungen der männlichen Kontrollgruppe lagen alle mit der Körpergröße unter der 3. Perzentile der Wachstumskurve nach Prader. Die Ursachen des Kleinwuchses waren bei 7 Patienten ein klassischer Wachstumshormonmangel, bei 14 Patienten ein partieller Wachstumshormonmangel und bei 2 Patienten eine neurosekretorische Dysfunktion. Diese 23 kleinwüchsigen Jungen wurden mit rekombinantem Wachstumshormon therapiert.

Die weiteren Ursachen des bestehenden Kleinwuchses der restlichen 44 Jungen in der Kontrollgruppe lagen bei 13 Jungen an einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, bei 5 Jungen an einem familiären Kleinwuchs, bei 2 Jungen an einem SGA und bei 24 Jungen war der Kleinwuchs zum Zeitpunkt der Studie noch nicht endgültig geklärt.

In der männlichen Kontrollgruppe bestand bei einem Jungen eine Mitralklappeninsuffizienz Grad II – III°. Diese war nicht behandlungsbedürftig und wird in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Bei den übrigen Jungen bestand keine bekannte kardiale Erkrankung. Weitere Medikamente wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung von keinem Jungen der Kontrollgruppe eingenommen. Es wurden keine die QT Zeit beeinflussenden Medikamente eingenommen.

Tabelle 20 Diagnosen Kontrollgruppe Jungen

Wachstumshormonmangel (GHD)	7	23
Wachstumshormonmangel partiell (pGHD)	14	
Neurosekretorische Dysfunktion (NSD)	2	
Z.n. Small for gestational age (SGA)	2	44
Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	13	
Familiärer Kleinwuchs	5	
Kleinwuchs ohne Diagnose	24	
		67

4.2 Meßmethoden

4.2.1 Elektrokardiograph und Elektrokardiogramm

4.2.1.1 Elektrokardiograph

Zur Erfassung der kardialen Reizleitung wurde ein Elektrokardiograph der Firma Schiller für alle Patienten der Studie verwendet. Der Gerätetyp ist Cardiovit CS 200.

4.2.1.2 Elektrokardiogramm

Alle Patienten erhielten eine Ableitung eines Elektrokardiogramms. Dazu wurde ein 12 – Kanal Elektrokardiogramm verwendet. Der Papiervorschub betrug bei allen Patienten 50mm/s. Patienten mit vorzeitiger Erregungsausbreitung (VPB) oder anderen Rhythmusstörungen des Herzens wurden aus der Studie ausgeschlossen.

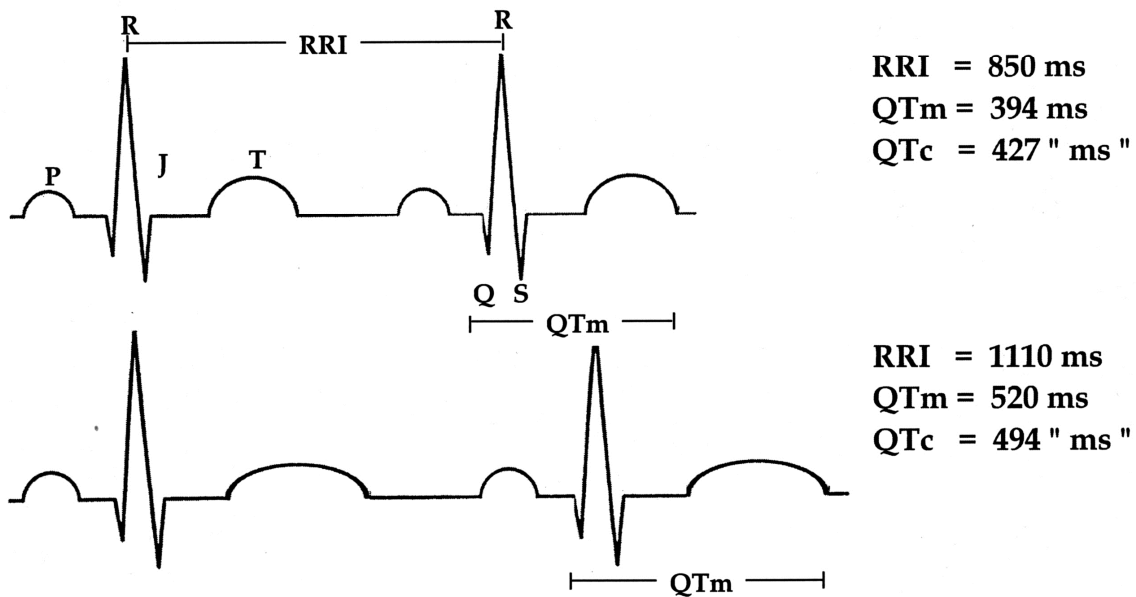
4.2.2 Messung des QT Intervalls und Berechnung der QTc Zeit

4.2.2.1 Das QT Intervall

Das QT-Intervall wurde als Distanz zwischen dem Beginn des QRS – Komplexes und dem Ende der T – Welle bestimmt, dabei wird das Ende der T-Welle an dem Schnittpunkt mit der isoelektrischen Linie definiert (Moss AJ et al, 1985). In den meisten Ableitungen ist es schwierig das genaue Ende der T-Welle zu bestimmen, da es oft von einer U-Welle überlagert ist. U-Wellen sind meistens in den linksventrikulären Ableitungen prominent und weniger in der Ableitung II. Zusätzlich korrespondiert das Ende der T-Welle signifikant mit dem Ende der Repolarisationen in allen weiteren Ableitungen. Aus diesen Gründen wurde das QT Intervall in den Ableitungen II und V2 gemessen (Garson A Jr, 1993).

Abb. 12 LQTS Messung (Beispielmessungen)

QT-MESSUNG UND " FREQUENZ-KORREKTUR "



BAZETT - " Korrektur " : $QTc = QTm / \sqrt{RRI}$ (" Frequenzadjustierung ")

QTm: Beginn des QRS Komplexes bis zum Ende der T-Welle

RRI: RR Intervall. Entspricht der Herzfrequenz

Das QT Intervall wurde manuell in der Extremitätenableitung II und in der Brustwandableitung V2 ausgemessen. Es erfolgte die Ausmessung von drei aufeinanderfolgenden Herzschlägen in diesen EKG-Ableitungen. Diese wurden zur Berechnung der entsprechenden durchschnittlichen QTc Zeit in den Ableitungen II und V2 verwendet.

4.2.2.2 Die QTc Zeit

Die Strecke des QT-Intervalls ist abhängig von der Herzfrequenz und muss deshalb zur Auswertung entsprechend der Herzfrequenz korrigiert werden. Für die Berechnung wurde die Formel nach Bazett verwendet. Die Messung der Herzfrequenz erfolgt über die RR Distanz des vorangegangenen Herzschlages (Bazett, 1920).

QTc = QT Intervall : Wurzel aus vorangegangenem RR Intervall

Eine QTc Zeit >440 ms wurde bei der Messung als pathologisch verlängert angenommen (Schouten EG et al, 1991) (Pearl W, 1996) (Garson A Jr, 1993).

4.3 Auswertungsmethoden

4.3.1 Vorbereitung und Verblindung der Elektrokardiogramme (EKG)

Es wurde standardisiert von allen Patienten ein EKG mit Extremitätenableitung und Brustwandableitung durchgeführt und die EKGs gesammelt. Anschließend wurden jeder UTS Patientin nach dem Alter ein kleinwüchsiges Mädchen und ein kleinwüchsiger Junge zugeordnet. Als Grenze der Abweichung des Alters in der Kontrollgruppe wurden drei Monate oberhalb oder unterhalb des Alters der UTS Patientinnen festgelegt. Um jeder UTS Patientin eine entsprechende weibliche und eine männliche Kontrollperson zuordnen zu können, wurden einige Patienten aus den Kontrollgruppen mehrfach zugeteilt. Deshalb variiert die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Kontrollpatienten (siehe Tabelle 17 und 18) und die Anzahl der ausgewerteten Kontrollpatienten, die in den Ergebnistabellen 22 und 23 angegeben sind.

Die aus den einzelnen Gruppen zugeordneten Patienten erhielten eine gemeinsame Nummerierung. Zusätzlich erfolgte eine Farbkodierung der einzelnen Patientengruppen. Die Zuteilung war nur der Studienleitung bekannt und so für die auswertenden Personen nicht ersichtlich, welches EKG in die Gruppe der UTS Patientinnen oder Kontrollgruppen gehört.

4.3.2 Auswertende Personen

Für drei auswertende Personen wurden die EKGs verblindet. Es wurden drei Fachärzte für Pädiatrie, von denen zwei kinder-kardiologisch tätig sind, ausgewählt. Diesen Personen wurden aus jeder zu untersuchenden Gruppe eine Kopie einer Brustwandableitung und einer Extremitätenableitung vorgelegt. Es erfolgte die oben beschriebene Messung von drei aufeinanderfolgenden QT-Intervallen in Ableitungen II und V2 und die Berechnung der mittleren QTc Zeit an Hand der Formel nach Bazett. Die EKGs wurden getrennt und unabhängig voneinander ausgewertet.

4.3.3 Auswertungen der Berechnungen

Für jeden einzelnen Patienten wurden das durchschnittliche QTc-Intervall und die beiden EKG Ableitungen II und V2 als Durchschnittswert der drei auswertenden Personen berechnet. Zusätzlich wurden die Abweichungen zwischen den drei auswertenden Personen analysiert. Dafür wurden zur Erfassung der Inter- und Intra-Untersuchervariabilität 10 durch die Studienleitung zufällig ausgewählte EKG erneut ausgewertet und verglichen.

5. Statistik

Die Berechnungen der Studie wurden mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 12.0 SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Daten der Patientinnen und der Kontrollgruppe wurden mit alters- und geschlechtsgleichen Referenzen verglichen und werden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Zudem wird die Spannweite angegeben. Auxologische Parameter sind zur Vergleichbarkeit in SD-Werte umgerechnet nach der Formel: SD Wert = [(Ergebnis des Patienten)-(altersspezifischer Mittelwert der Referenzpopulation)] / (altersspezifische Standardabweichung in der Referenzpopulation).

Nach Analyse der Normalverteilung (Kologorow) wurden die Unterschiede unter Verwendung des gepaarten t –Testes bei normalverteilten und dem Whitney –U- Test für nicht normalverteilte Parameter berechnet. Ein p-Wert <0.05 wurde als Signifikanzgrenze herangezogen.

6. Ergebnisse

Tabelle 22

Auxologische Daten und QTc Intervalle der Ableitungen II and V2, Messungen sind Mittelwerte mit Standardabweichung

	UTS N=86	Jungen N=75	Mädchen N=62
Alter (Jahre)	11.0 ± 3.6 4.5 – 17.1	11.3 ± 3.5 ^ 4.9 – 17.5	10.1 ± 3.2 4.5 – 16.2
Körpergröße-SD	-2.6 ± 1.0 * -5.2 – (+1.0)	-1.9 ± 1.0 ^ -4.2 – (+0.7)	-2.5 ± 0.9 -4.2 – (-0.2)
QTc in Ableitung II (ms)	0.431 ± 0.02 *° 0.385 - 0.483	0.403 ± 0.02 0.365 – 0.445	0.406 ± 0.02 0.365 – 0.452
QTc in Ableitung V2 (ms)	0.439 ± 0.02 *° 0.393 – 0.488	0.409 ± 0.02 0.358 – 0.448	0.410 ± 0.02 0.364 – 0.465

* zeigt einen signifikanten Unterschied, p< 0.01, zwischen UTS und Jungen

° zeigt einen signifikanten Unterschied, p<0.01, zwischen UTS und Mädchen

^ zeigt einen signifikanten Unterschied, p<0.01, zwischen Jungen und Mädchen

Die Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Mädchen war signifikant jünger als die Kontrollgruppe der Jungen und der UTS-Patienten. Die Körpergrößenstandardabweichung (SDS) war signifikant niedriger in der Gruppe der Kontrollmädchen und UTS-Gruppe als bei der Gruppe der kleinwüchsigen Jungen. In allen Gruppen war das QTc-Intervall in Ableitung 2 signifikant

länger als in der Ableitung V2. Deshalb wurden sie getrennt voneinander ausgewertet. Auffällige T-Wellen, die für das LQTS beschrieben sind, wurden nicht beobachtet.

Die QTc Zeit in Ableitung 2 und in V2 zeigte eine signifikante Verlängerung im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen. Der Vergleich der QTc Werte der Kontrollgruppen, mit den aus der Literatur bekannten Normwerten, ergab keine Unterschiede.

Unter der Annahme, dass die Grenze der QTc Zeit bei 440ms liegt, zeigten in der Extremitätenableitung II 31 UTS Patientinnen eine pathologisch verlängerte QTc-Zeit.

In der Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Jungen lagen nur 3 Patienten oberhalb und in der Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Mädchen nur 2 oberhalb von 440ms.

In der Brustwandableitung V2 zeigten 40 UTS Patientinnen eine Verlängerung der QTc Zeit über 440ms. In den Kontrollgruppen lagen 7 Jungen und 5 Mädchen über diesem Grenzwert. Um den Einfluss der Sexualhormone auf die Verlängerung der QTc Zeit zu klären, wurden die Patienten mit beginnender Pubertät als Extragruppe ausgewertet. 48 Patientinnen mit Ullrich-Turner Syndrom waren zum Zeitpunkt der Messung bereits in die Pubertät eingetreten. 7 davon spontan mit normalem Pubertätsverlauf und 41 mit eingeleiteter Pubertät. In der Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Jungen waren schon 22 in die Pubertät eingetreten. In der Kontrollgruppe der kleinwüchsigen Mädchen hatte die Pubertät bereits bei 9 Mädchen begonnen.

Tabelle 23

Anzahl der Patienten mit QTc Zeit Verlängerung in Ableitung II und V2 und in beiden Ableitungen

Alle Patienten			Patienten mit Pubertät				
	II >0.44s	V2 >0.44s	II&V2 >0.44s		II >0.45s	V2 >0.45s	II&V2 >0.45s
Jungen (n=75)	2	6	1	Jungen (n=22)	0	0	0
Mädchen (n=62)	1	3	2	Mädchen (n=12)	1	2	1
UTS (n=86)	31	38	21	UTS (n=48)	18	25	9

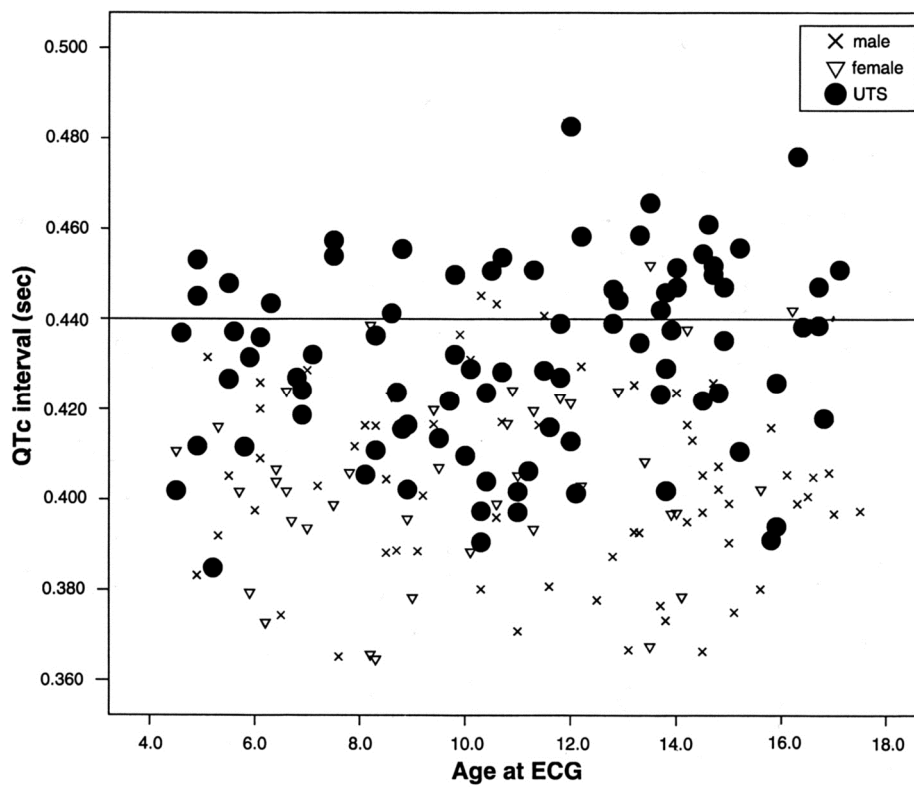
Für die Patienten, die bereits in die Pubertät eingetreten waren, wurde der Grenzwert der QTc Zeit von 460ms angenommen. Es fanden sich bei 4 UTS Patientinnen in Ableitung II und bei 12 UTS Patientinnen in Ableitung V2 über der Norm von 460 ms erhöhte QTc Zeiten.

Lediglich ein Mädchen der Kontrollgruppe hatte eine verlängerte QTc Zeit in V2. Eine Differenzierung zwischen UTS-Patientinnen mit spontanem oder induziertem Pubertätsbeginn wurde nicht durchgeführt, da die Zahl der spontan in die Pubertät eingetretenen Patienten zu klein erschien.

Die Wachstumshormontherapie zeigte keinen Einfluss auf die QTc Zeit.

Bei der geringen Zahl an Kontrollpatienten wurden einzelne Patienten bis zu dreimal als Kontrolle verwendet. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung bei den Patienten mit UTS (siehe Abb.14)

Abb. 13 Alter und QTc -Intervall in Ableitung II bei Patientinnen mit UTS (schwarze Kreise), bei Jungen der Kontrollgruppe (x) und bei Mädchen der Kontrollgruppe (Dreiecke)



7. Diskussion

In der durchgeführten Studie konnten wir erstmals zeigen, dass eine signifikante Verlängerung des QTc Intervalls bei Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom (UTS) gegenüber einer dem Lebensalter und der Körpergröße nach zugeteilten Kontrollgruppe von kleinwüchsigen Mädchen und Jungen besteht. Zusätzlich fand sich bei einer großen Anzahl unserer Patientinnen mit UTS ein deutlich über die Norm von >440 ms verlängertes QTc-Intervall (Dalla Pozza R et al, 2006).

Wenige Monate nach dieser Studie wurde dies durch eine amerikanische Studie von Bondy CA et al bestätigt (Bondy CA et al, 2006). In dieser Studie wurden nicht nur Kinder und Jugendliche untersucht, sondern auch erwachsene Patienten mit UTS. Insgesamt waren die Patienten im Vergleich zu dieser Studie im Mittel deutlich älter. Es zeigte sich aber ebenso eine signifikante Verlängerung der QTc Intervalle in allen Altersstufen.

Die lebenslange Betreuung von Patienten mit UTS stellt eine notwendige und beachtliche Herausforderung an den klinisch tätigen Arzt dar. Nach zytogenetischer Bestätigung des Ullrich – Turner Syndroms durch ein Karyogramm, ist es wichtig, zusätzlich zur Beurteilung der endokrinologischen Probleme und des Wachstums auch eine Evaluation des kardiovaskulären Systems durchzuführen (Saenger P, 1996) (Saenger P et al, 2001).

Hier sollte besonders auf die für das Ullrich-Turner Syndrom charakteristischen, kongenitalen Herzfehler geachtet werden wie zum Beispiel Fehlbildungen der Aortenklappen, die meist in bicuspiden Form bestehen oder des Aortenbogens, mit der häufig auftretenden Aortenisthmusstenose (Saenger P, 1996).

Die kardiologischen Untersuchungen werden daher meist mittels einer Echokardiographie durchgeführt und sind auf die morphologischen Veränderungen des kardiovaskulären Systems ausgerichtet.

Untersuchungen der Elektrophysiologie des Herzens mittels EKG spielen in der Routineuntersuchung eine untergeordnete Rolle (Saenger P et al, 2001). Aus diesem Grund existieren nur sehr wenige Daten über spezifische EKG Veränderungen bei Patienten mit UTS. Es gab zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine veröffentlichten Daten über das QT Intervall, weder bei Kindern noch bei erwachsenen Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom.

Eine verlängerte QTc Zeit im Oberflächen-EKG wurde als Risikofaktor für das Auftreten von ventrikulären Tachykardien (TdP) und plötzlichem Herztod identifiziert (Algra A et al, 1991) (Schouten EG et al, 1991).

Die Häufigkeit in der Normalbevölkerung liegt bei ungefähr 1 : 10000. Bei unbehandelten Patienten ist eine Mortalität von etwa 70% anzusetzen (Li H et al, 2000). Die verlängerte QTc Zeit ist auch die Ursache für 3000 – 4000 plötzliche Todesfälle bei Kindern und jungen Erwachsenen pro Jahr in den Vereinigten Staaten von Amerika. Es besteht eine große genetische Vielfalt innerhalb des LQTS. Genetische Untersuchungen konnten bisher 300 Mutationen auf sieben unterschiedlichen Genen bei 60 % der Patienten mit der Diagnose LQTS finden (LQTS1 – LQTS6) (Chiang CE, 2004) (Li H et al, 2000). Wenn die Diagnose eines Long-QT Syndroms gesichert ist, sollte eine Therapie mit Beta-Blockern begonnen werden, da es gute Daten gibt die zeigen, dass bei 70% der Patienten eine effektive Wirkung als Prophylaxe einer ventrikulären Tachykardie besteht (Moss AJ et al, 2000). Bei Patienten mit hohem Risiko für einen plötzlichen Herztod erwies sich die Implantation eines Herzschrittmachers als gute therapeutische Option (Zareba W et al, 2003).

Der Anstoß zu unserer Studie war der Fall eines plötzlich verstorbenen Mädchens mit Ullrich-Turner Syndrom, Aortenklappenstenos, leichter linksventrikulärer Hypertrophie und verlängerter QTc Zeit. Bei der Aufarbeitung dieses Ereignisses zeigte sich im EKG eine deutlich verlängerte QTc Zeit von 520 ms.

Der Tod war zu Hause eingetreten, so dass die vermutete Arrhythmie nicht dokumentiert werden konnte. Eine ventrikuläre Tachykardie im Rahmen einer Myokardhypertrophie oder eine Torsade de pointes Tachykardie, im Rahmen eines Long-QT Syndroms, sind die wahrscheinlichsten Ursachen für den plötzlichen Tod der Patientin.

Für die retrospektive Beurteilung der durch uns betreuten UTS Patienten wählten wir kleinwüchsige Jungen und Mädchen als zwei Kontrollgruppen aus. Es finden sich in der Literatur zwar altersabhängige Daten für normalwüchsige Kinder, die unter Verwendung der Bazett-Formel erhoben und publiziert wurden (Davignon A et al, 1979/1980) (Pearl W, 1996), es existieren aber keine Daten für kleinwüchsige Kinder. Zusätzlich bestehen bei Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom eine Differenzierungsstörung der Geschlechtsentwicklung mit hypergonadotropen Hypogonadismus, auf Grund eines fehlenden Geschlechtschromosoms, sowie eine Dysgenese der Ovarien. Aus diesem Grund ist ein ausschließlicher Vergleich mit nach dem Alter ausgewählten Mädchen möglicherweise nicht aussagekräftig genug.

Wir verwendeten die Bazett Berechnungsformel für die nach der Herzfrequenz korrigierte QT Zeit (QTc), sowie die normalen Messwerte für diese Methode. Auch wenn eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Zuverlässigkeit der Bazett Formel (Davignon A et al, 1979/1980) (Pearl W, 1996), bei Kindern vor dem 5. Lebensjahr oder einer Herzfrequenz über 100 Schläge pro Minute besteht (Molnar J et al, 1996) (Zareba W, Moss AJ, 2001), verwendeten

wir diese Formel, da die überwiegende Mehrzahl unserer Patienten über der Altersgrenze von 5 Jahren lag und eine Herzfrequenz von unter 100 Schlägen pro Minute zeigte.

Wir konnten eine hoch signifikante Verlängerung der QTc Zeit im Gesamtkollektiv der UTS Patienten beobachten.

Die Kontrollgruppen zeigten keinen Unterschied zueinander und lagen innerhalb der Normgrenzen, die aus vorangegangenen Studien an normalwüchsigen Kindern, die ein Wachstum innerhalb der Perzentilen zeigten, erhoben wurden. Daraus schlossen wir, dass der Kleinwuchs keinen Einfluss auf das QT Intervall hat.

Gegründet auf die Ergebnisse von zwei veröffentlichten Studien (Garson A Jr, 1993) (Pearl W, 1996) wählten wir eine Grenze von 440 ms zur Unterscheidung, ob eine verlängerte QTc Zeit vorliegt. Darüber hinaus führten wir auf der Grundlage des allgemein anerkannten Berechnungssystems eine zweite Berechnung durch. Dabei legten wir für die bereits in die Pubertät eingetretenen UTS Patientinnen und für die weibliche Kontrollgruppe eine Grenze von 460 ms fest. In beiden Berechnungen zeigte sich eine große Anzahl von UTS Patientinnen mit einer von der Norm abweichenden QTc Zeit.

Da Ullrich-Turner Patienten meist einen weiblichen Phänotyp zeigen, ist im Vergleich zu den Jungen, die nach dem Alter zugeteilt wurden, eine milde Verlängerung der QTc Zeit zu erwarten. Der Einfluss des Geschlechts wurde in mehreren Studien deutlich gezeigt.

Mädchen in der Pubertät und Frauen haben eine signifikant längere Repolarisationszeit als die gleichaltrigen Jungen und Männer (Kääb S et al, 2004) (Pearl W, 1996). Sexualhormonabhängige Genexpression von myokardialen Ionenkanälen wurden für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied als bestehender Mechanismus vermutet (James AF et al, 2005) (Kääb S et al, 2004). Diese Hypothese stützt darauf, dass sich die geschlechtsabhängigen Unterschiede im QTc-Intervall im Alter um die einsetzende Pubertät entwickeln. UTS Patienten, obwohl sie phänotypisch Frauen sind, leiden vom endokrिनologischen Standpunkt aus an einem hypergonadotropen Hypogonadismus mit niedrigem Östrogenspiegel (Am Academ of Pediatrics, 1995).

Diese niedrigen Östrogenspiegel sollten sich bei der Hypothese einer durch die Sexualhormone gesteuerten Genexpression der kardialen Ionenkanäle bei Patienten mit UTS in einer gleichen myokardialen Repolarisationszeit und einem gleich langen QTc-Intervall im Vergleich zu den nach dem Alter ausgesuchten männlichen Vergleichspersonen widerspiegeln.

Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit UTS und beiden Kontrollgruppen. Diese Differenz war sogar bei der jüngsten Vergleichsgruppe vor der Pubertät zu beobachten und es zeigte sich auch ein zunehmender Anstieg der QTc-Zeit mit zunehmendem Alter.

Ein Unterschied der QTc-Intervalle trat bei beiden Geschlechtern der Kontrollgruppen, wie erwartet, erst während der Pubertät auf. Die signifikante Verlängerung des QTc-Intervalls bei UTS trat mit steigendem Lebensalter auf. Die längsten QTc-Intervalle wurden bei UTS Patientinnen unter Östrogensubstitutionstherapie gefunden.

Eine genotypabhängige Analyse der Untergruppen des UTS ergab deutlich ein signifikant verlängertes QTc-Intervall bei UTS Patienten mit einer klassischen Form 45,X0 gegenüber UTS Patienten mit Mosaik.

Aus diesem Grund stellten wir die Hypothese auf, dass beim Ullrich-Turner Syndrom bereits vor dem einsetzenden Einfluss der Sexualhormone auf die QTc Zeit andere genetische Faktoren einen Einfluss haben.

Die Östrogensubstitutionstherapie kann ein zusätzlicher Faktor sein, der die bestehende Verlängerung der myokardialen Repolarisationszeit beeinflusst. Hier wird spekuliert, dass die nicht physiologische Verabreichung von Östrogen, mit ausgeprägtem Peak nach Einnahme, einen verstärkenden Effekt haben kann.

Um einen möglichen Einfluss der physiologischen und unphysiologischen Östrogengaben zu zeigen, suchten wir nach einem Unterschied der QTc-Intervalle zwischen UTS Patienten die spontan in die Pubertät eingetreten sind und denen mit induzierter Pubertät. Von 48 untersuchten UTS Patienten mit begonnener Pubertät, waren nur 7 UTS Patienten spontan in die Pubertät gekommen. Diese Gruppe erscheint zu klein, um Rückschlüsse daraus zu ziehen. Auch wenn signifikante Unterschiede hinsichtlich der Repolarisationszeit nicht festgestellt werden konnten.

Die Wachstumshormontherapie bei Kleinwuchs ist eindeutig nicht verantwortlich für eine QTc Zeit Verlängerung. Weder bei Patienten mit UTS noch bei behandelten Patienten der Kontrollgruppen. Zusätzlich wird in keiner Anwendungsbeobachtung bei Wachstumshormontherapie eine Verlängerung des QTc-Intervalls beobachtet (Ranke MB, Wilton P, 1999).

Die Wirkung von nicht kardiovaskulären Medikamenten auf die kardialen Repolarisationskanäle ist sehr gut erforscht. Es wurden bereits einige Medikamente vom

Markt genommen, da sie mit plötzlichem Herztod bei auftretender Torsade de pointes Tachykardie in Verbindung gebracht wurden (Roden DM, 2004) (www.qtdrugs.org) (Yap YP, Camm AJ, 2003).

Risikofaktoren, welche die Anfälligkeit einzelner Patienten für das Auftreten von Torsade de pointes Tachykardien nach Einnahme von QT Intervall verlängernden Medikamente vorangehen können, sind zum einen eine bereits vorbestehende Verlängerung des QTc-Intervalls, zum anderen ein Imbalance der Elektrolyte im Serum (Chiang CE, 2004) (Roden DM, 2004) (Viskin GM, 1998) (Webster R et al, 2002).

Die verlängerte QTc Zeit bei UTS Patienten sollte zu einer besonderen Achtsamkeit führen, QTc Intervall verlängernde Medikamente zu meiden.

Unsere Ergebnisse stehen in deutlichem Widerspruch zu den klinischen Erfahrungen, in denen bisher keine schweren Arrhythmien bei Patienten mit Ullrich-Turner Syndrom beobachtet wurden.

Auch wenn es bisher keine Berichte über Torsades de pointes Tachykardien bei Kindern oder Erwachsenen Patienten mit UTS gibt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass das verlängerte QTc-Intervall eine Rolle in der niedrigeren Lebenserwartung bei erwachsenen UTS Patienten spielt.

8. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es in der Studie gelungen ist eine signifikant verlängerte QTc Zeit bei Patienten mit UTS, verglichen mit, nach dem Alter zugeordneten kleinwüchsigen Mädchen und Jungen zu zeigen. Es konnten sogar signifikante Unterschiede vor Eintritt in die Pubertät beobachtet werden. Hierfür werden intrinsische Faktoren zusätzlich zum Einfluss der Sexualhormone angenommen.

Die Östrogensubstitutionstherapie kann ebenfalls einen zusätzlichen Effekt auf die QTc Zeit haben, da UTS Patienten unter dieser Therapie ein zusätzlich verlängertes QTc Intervall zeigen.

Weder der Kleinwuchs noch die Therapie mit Wachstumshormon haben einen Effekt auf die Länge der QTc Zeit.

Wir empfehlen, dass die kardiovaskuläre Untersuchung der Patienten mit UTS ein EKG mit Berechnung des QTc-Intervalls beinhalten soll. Diese Untersuchung sollte auch bei Diagnosestellung und im Verlauf bei spontanem Eintritt in die Pubertät oder vor und nach Pubertätsinduktion mit Östrogen durchgeführt werden.

Bei verlängerter QTc Zeit muss auf Medikamente mit Wirkung auf die myokardiale Repolarisationszeit verzichtet werden und bei deutlicher Verlängerung eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

9. Literaturverzeichnis

American Academy of Pediatrics. **1995. Committee on Genetics Health supervision for children with Turner syndrom.**

Pediatrics 96:1888-1894

Algra A, Tijssen J, Roelandt J, Pool J, Lubsen J. **1991. QTc prolongation measured by standart 12 lead electrocardiogram is an independent risk facktor for sudden death.**

Circulation 83:1888-1894

Barrenäs ML, Nylén O, Hanson C. **1999. The influence of Karyotyp on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrom.**

Hear Res.138:163-70.

Bechtold SM, Dalla Pozza R, Becker A, Meidert A, Döhlemann C, Schwarz HP. **2004. Partial anomalous pulmonary vein connection: an underestimated cardiovascular defect in Ullrich-Turner syndrom.**

Eur J Pediatr 163:158-162

Bazett HC. **1920. An analysis of the time relations of the electrocardiogramms.**

Heart 7:353-370

Bilge I, Kayaserili H, Emre S, Nayir A, Sirin A, Tukul T, Bas F, Kilic G, Basaran S, Gunoz H, Apak M. **2000. Frequency of renal malformations in Turner syndrom: analysis of 82 Turkish chidren.**

Pediatr Nephrol 14:1111-4

Bondy CA, Turner Syndrom Study Group. **2007. Care of girls and women with Turnersyndrom: a guideline of the Turner Syndrom Study Group.**

J Clin Endokrinol Metab 92:10-25

Bondy CA, Cenicerros I, Van PL, Bakalov VK, Rosine DR. **2006. Prolonged rate corrected QT interval and other electrocardiogram abnormalities in girls with Turner syndrom.**

Pediatrics.118:e1220-5

Bonamico M, Bottaro G, Pasquino AM, Caruso-Nicoletti M, Mariani P, Gemme G, Paradiso E, Ragusa MC, Spina M. **1998. Coeliac disease in Turner Syndrom.**

J Pediatr Gastroenterol Nutr 26:496-9

Brämswig JH. **2002. Das Ullrich – Turner Syndrom. Diagnostik–Therapie–Forschung.**

-1. Auflage_Bremen:UNI-MED, 2002 (UNI-MED SCIENCE). UNI-MED Verlag Bremen-London-Bosten.

ISBN 3-89599645-9

Brook CG, Mürset G, Zachmann M, Prader A. **1974. Growth in children with 45,X0 Turner`s syndrom.**

Arch Dis Child 49:789-95

Buselmaier W, Tariverdian G, **1991. Humangenetik.**

Springer-Verlag Heidelberg, New York, ISBN 3-540-54095-4

Chiang CE, Roden DM, **2000. The long QT syndrom: genetic basis and clinical implications.**

J Am cardiol, 36:1

Chiang CE. **2004. Congenital and acquired long QT syndrom. Current concepts and management.**

Cardiol Rev 14:222-34.

Chrousos GA, Ross JL, Chrousos G, Chu FC, Kenigsberg D, Cutler G Jr, Loriaux DL. **1984. Ocular findings in Turner syndrom. A prospective study.**

Ophthalmology 91:926-8

Clark EB. 1984. Neck web and congenital heart defects: a pathogenic association in 45 X-0 Turner syndrom?

Teratology 29:355-61

Clement JM, Shiler S, Rao E. 2000. **The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrom.**

Hum Mol Genet 9:695-702

Crotti L, Celano G, Degradi F, Schwartz PJ. **2008. Congenital long QT syndrom.**

Orpha J Rear Diseases;3:18. doi: 10.1186/1750-1172-3-18.

Dalla Pozza R, Bechtold SM, Kääh S, Buckl M, Urschel S, Netz H, Schwarz HP. **2006. QTc interval prolongation in children with Turner Syndrom**

Eur J Pediatr. 165:831-837

Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, Savendahl L, Stewart PW. **1999. Turner syndrom: a pattern of early growth failure.**

Acta Paediatr Suppl 88:118-21

Davignon A, Rautaharju P, Boisselle E. **1979/1980. Normal ECG standarts for infants and children.**

Pediatr Cardiol 1 :123-152

Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. **2002. Turners´ s Syndrom in Adulthood.**

Endocrine Reviews 23:120-140

Flynn MT, Ekstrom L, De Arce M, Costigan C, Hoey HM. **1996. Prevalence of renal malformation in Turner syndrom**

Pediatr Nephrol. 10:498-500

Gardner RJ, Sutherland GR. **2004. Chromosome abnormalitis and genetic counseling-Third Edition.**

Oxford University Press

Garson A Jr. 1993. **How to measure the QT interval—what is normal?**

Am J Cardiol. 72:14B-16B

Germain EL, Plotnick LP. **1986. Age-related thyroid antibodies and thyroid abnormalitis in Turner syndrom.**

Acta Paediatr Scand 75:750-5

Goetsche CO, Krag-Olsen B, Nielsen J, Soerensen KE, Kristensen BO. **1994. Prevalence of cardiovascular malformations and association with karyotyp in turner syndrom.**

Arch. Dis. Child. 71:433-6

Gutheil H, Unter Mitarbeit von Lindinger A, Singer H, Ulmer H. **1998. EKG im Kindes- und Jugendalter Indikation, Interpretation, klinische Konsequenzen.**

5. neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York. ISBN 3-13-475805-9

Hagen CP, Aksglaede L, Soerensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, Holm K, Gravholt CH, Andersson AM, Pedersen AT, Petersen JH, Linneberg A, Kjaergaard S, Juul A. **2010. Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone as a Marker of Ovarian Funktion in 926 Healthy Females from Birth to Adulthood and in 172 Turner Syndrom Patients.**

J Endocrinol Metabol 95: 5003-5010

Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Hördt M, Funke H; Wedekind H, Borggrefe M, Assmann G, Breithardt G. **1997. QT Syndrom**

Deutsches Ärzteblatt 94, Heft 11

Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. **2002. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes: Ein multidisziplinäres Problem.**

Dtsch Ärzteblatt, 99 (28-29): A1972/B-1662/C1556

Hovatta O. **1999. Pregnancies in women with Turner`s syndrom.**

Ann Med 31:106-10

<http://www.embryology.ch>

<http://www.enzyklo.de/Begriff/chromosomenaberration>

<http://www.kindergynäkologie.de>

<http://www.kinderkardiologie-bs.de>

http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf

<http://www.onmeda.de/lexika/anatomie/herz-physiologie-1683-5.html>

<http://www.qtdrugs.org>

<http://www.up-to-date.com/clinical> feature and diagnosis of congenital LQTS

<http://www.zhma.de/Zytogenetik>

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. **2006. Consensus Statement on management of intersex disorders.**

J Pediatr Urol. Jun;2(3):148-62. doi: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004 Epub 2006 May 23.

Hultcranz M, Sylven L, Borg E. **1994. Ear and hearing problems in 44 middle-aged women with Turner`s syndrom**

Hear Res. 76:127-32

Jackman WM, Aliot EM, Friday KJ, Andersen JL, Clark M, Lazzara R. **1988. The Long QT syndrom: a critical review, new clinical observations a unifying hypothesis.**

Prog Cardiovasc Dis., 31:115-72

James AF, Choisy SC, Hancox JC. **2005. Recent advances in understanding sex differences in cardiac repolarization.**

Prog Biophys Mol Biol (e-publication:13June 2005) (doi:10.1016/j.jpbiomolbiol.2005.05.010)

January CT, Riddle JM. **1989. Early afterdepolarisation: mechanism of induction and block: a role for L-type Ca⁺⁺ current.**
Circul Res, 64:977-90

Jervell A, Lange-Nielsen F. **1957. Congenital deaf-mutism, funktional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death.**
Am Heart J 54:59-68

Kääb S, Pfeufer A, Hinterseer M, Nabauer M, Schulze-Bahr E. **2004. Long QT syndrom. Why does sex matter?**
Z Kardiol 93:641-45

Kleta R, Brämshwig JH, **2000. Horseshoe Kidney and Turner syndrom.**
Nephrol Dial transplant 15:1094

Kollmann F. **1992. Die Entdeckungsgeschichte des Ullrich-Turner Syndroms. Frankfurter Beiträge zur Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin.**
Band 13 (Hrsg. I. Eckert, O. Hövels). Olms, Hildesheim.

Li H, Fuentes-Garcia J, Towbin JA. **2000. Current concepts in long QT syndrom.**
Pediatr. Cardiol 21:542-550

Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, Dietz HC, Bondy CA. **2005. Association between fetal Lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrom.**
Pediatrics 115:732-5

Mazzanti L, Cacciari E. **1998. Congenital heart disease in patients with Turner´s syndrom. Italian study groupe of Turner´s syndrom (ISGTS).**
J Pediatr 133(5):668-692

Molnar J, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. **1996. Evaluation of five QT correction formulas using a software-assisted method of continuous QT measurement from 24-hour holter recording.**
Am J Cardiol 78:920-926

Moore KL. **1990. Embriologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen.**
Deutsche Übbersetzung und Bearbeitung Elke Lütjen-Drecoll, 3.Auflage, Schattauer – Verlag Stuttgart, New York

Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Locati E, Carleen E. **1985. The long QT syndrom: a prospective international study.**
Circulation 71(1):17-21

Miyabara S, Nakayama M, Suzumori K, Yonemitsu N, Sugihara H. **1997. Developmental analysis of cardiovascular system of 45,x, fetus with cystic hygroma**
Am J Med Genet 68:135-141

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timpthy K, Towbin JA, Andrews ML. **2000. Effectiveness and limitations of betablocker therapy in congenital long QT syndrome.**
Circulation 101:616-623

Moss AJ, Robinson JL. **2002. The long QT Syndrom**
Circulation, 105:784-86

Nemec J, Hejlik JB, Shen WK, Ackerman MJ. **2003. Catecholamine-induced T-wave lability in congenital long QT syndrome: a novel phenomenon associated with syncope and cardiac arrest.**
Mayo Clin Roc 78:40-50

Ostberg JE, Conway GS. **2003. Adulthood in Women with Turner Syndrom.**
Horm Res 59:211-221. DOI: 10.1159/000070220

Pearl W. 1996. **Effects of gender, age, and heart rate on QT intervals in children**
Pediatr Cardiol 17: 135-136

Prandstraller D, Mazzanti L, Picchio FM, Magnani C, Bergamaschi R, Perri A, Tsingos E, Cacciari E. **1999. Turner`s syndrom: cardiologic profile according to the different chromosomal patterns and longterm clinical follow-Up of 136 nonpreselected patients.**
Pediatr Cardiol 20:108-12

Ranke MB, Wilton P. **1999. Groth hormone therapy in KIGS: 10 years experience.**
Barth Verlag, Heidelberg Leipzig

Ranke MB, Saenger P. **2001. Turner`s syndrom.**
Lancet 358:309-314.

Ranke MB. 2002. **Ullrich-Turner-Syndrom. Eine Einführung.**
Pharmacia GmbH

Ranke MB, Pflügler H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. **1983. Turner syndrom: spontaneous groth in 150 cases and review of the literature.**
Eur J Pediatr 141:81-8.

Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Nielsler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosendahl A, Ogata T, Rappold GA. **1997. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrom.**
Nat Genet 16:54-63

Roden DM. **2004. Drug induced prolongation of QT interval.**
N Engl J Med 350:309-314

Romano C, Gemme G, Pongiglione R. **1963. Aritmie cardiache rare dell`età pediatrica.**
Clin Pediat, 45:656-83

Rujner J, Wisniewski A, Gregorek H, Wosniewicz B, Mlynarski W, Witas HW. **2001. Coeliac disease and HLA-DQ2 (DQA1 0501 and DQB1 0201) in patients with Turner syndrom.**
J pediatr Gastroenterol Nutr 32:114-5

Saenger P. **1996. Turner`s syndrom.**
N Engl J Med 335:1749-54

Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hintz R, Hovatta O, Hultcranz M, Landin-Wilhelmsen K, Lippe B, Pasquino AM, Ranke MB, Rosenfeld R, Silberbach M. **2001. Fifth international symposium on Turner syndrom. Recommendations for the Diagnosis and management of Turner`s Syndrom.**

J Clin Endocrinol Metab 86:3061-9

Sanguinetti MC. **1999. Dysfunktion of delayed rectifier potassium channels in an Cardiac arrhythmia.**

Ann NY Acad SCI, 868:406-13.

Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. **1993. Diagnostic criteria for the long QT syndrom. An update.**

Circulation 88(2):782-4

Schwartz PJ. **1997. The long QT – syndrom.**

Curr. Prob. Cardiol. 226:297-351.

Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kolk FJ, Vanderbrouke JP, Pool J. **1991. QT interval prolomgation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population.**

Circulation 84:1516-1523

Sekarski N, Boulos T, Di Bernardo S. **2008. Medikamente und Long QT Syndrom.**

Pediatrica, Vol 19 No. 4

Singh RP, Cair DH. **1966. The anatomy and histology of XO human embryos and fetus.**

Anatom. Res 155:369-75

Starmba-Badiale M, Crotti L, Goulene K, Pedrazzini M, Mannarino S, Salice P, Bosi G, Nespole L, Rimini A, Gabbarini F, Rosati E, Schwartz PJ. **2007. Electrocardiographic and genetic screening for long QT syndrom: results from a prospective study on 44596 neonates.**

Circulation , 116:II377

Sybert VP. **1998. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrom.**

Pediatrics 101:E11 (DIO:10.1542/peds101.1.e11)

Sylvén L, Hagenfeld K, Brøndum-Nielsen K, von Shoultz B. **1991. Middle-aged women with Turner syndrom. Medical status, hormonal treatment and social life.**

Acta Endokrinol (Copenh.) 125:359-65

Szupunar J, Rybak M. 1968. Middle ear disease in Turner Syndrom.

Arch Otolaryngol 87:34-40

Tanner JM. **1962. Growth at adolescence, 2nd edn.**

Blackwell, Oxford London

Turner HH. 1938. **A syndrom of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus Valgus.**

Endokrinology 28:566-74

Ullrich O. 1930. **Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen.**

Zeitschrift für Kinderheilkunde. 49:271-276.

Vincent GM. 1998. **The molekular genetics of long QT syndrom: genes causing fainting and sudden death.**

Annu Rev Med 49:263-74

Viskin GM. **1998. Long QT syndrom and torsades depointes (Seminar).**
Lancet 354:1625-33

Ward OC. **1964. A new famalie cardiac syndrom in children.**
J Ir Med Assoc, 54:103-106
<http://www.qtdrugs.org>

Webster R, Leishman D, Walker D. **2002. Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes.**
Curr Opin Drug Discov Dev 5:116-126

Yap YP, Camm AJ. **2003. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes.**
Heart 89:1363-1372

Zareba W, Moss AJ. **2001. Long QT syndrom in children.**
J Electrocardiol 34(Suppl):167-171

Zareba W, Moss AJ, Doubet JP, Hall WJ, Robinson JL, Andrews M. 2003. **Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrom patients**
J Cardiovasc Electrophysiol 14:337-41.

Zareba W, Cygankiewicz I. **2008 Long QT syndrom and short QT syndrom.**
Prog Cardiovasc Dis 51:264-78

Zimmermann I. **2007. Multicolorbanding zur Abklärung intrachromosomaler Aberrationen.**
Dissertation. Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2007/pdf/diz.pdf>

10. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Körperliche Merkmale des Ullrich- Turner Syndroms in den Publikationen von Funke, O. Ullrich und H. H .Turner. (Quelle: Brämswig 2002, S. 12)
- Tabelle2: Art und Häufigkeit der Chromosomenanomalien beim Ullrich-Turner Syndrom Nach Hook & Warburton 1983 (Quelle: Brämswig 2002, S. 70)
- Tabelle 3: Häufigkeit der klinischen Merkmale des Turner Syndroms. (Quelle: Saenger P, 2001,NEJM, Current Concepts, Fig. 1)
- Tabelle 4: Veränderungen an den Augen. (Quelle: Brämswig 2002, S. 19)
- Tabelle 5: Veränderungen am Hals. (Quelle: Brämswig 2002, S. 20)
- Tabelle 6: Thorakale Veränderungen. (Quelle: Brämswig 2002, S. 24)
- Tabelle 7: Veränderungen der Extremitäten. (Quelle: Brämswig 2002, S. 30)
- Tabelle 8: Störungen des Lymphflusses. (Quelle: Brämswig 2002, S. 25)
- Tabelle 9: Schilddrüsenveränderungen. (Quelle: Brämswig 2002, S. 59)
- Tabelle 10: Hörstörungen. (Quelle: Brämswig 2002, S. 21)
- Tabelle 11: Kardiale Auffälligkeiten des UTS (Quelle: Sybert VP. 1998 Cardiovascular malformations and complications in Turner Syndrom. Pediatrics 101:E11 DIO:10.1542/peds101.1.e11)
- Tabelle 12: Relative Häufigkeit der Herzfehler bei UTS. (Quelle: Bramswig JH, 2002, S.65)
- Tabelle 13: LQTS, Genveränderungen und Häufigkeiten (Quellen: Haverkamp W et al, 1997, S. A670/ <http://www.wikipedia.de/longQTsyndrom>)
- Tabelle 14: Liste der wichtigsten Wirkstoffe mit QT Verlängerung. Angelehnt an www.qt drugs.org. (Quelle: Sekarski N, 2008, S.2)
- Tabelle 15: QTc Varianz im Verlauf über 24 Stunden (Vergleich Patienten mit LQTS und gesunder Kontrollgruppe). (Quelle:http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf)
- Tabelle 16: Kriterien zur Diagnose eines Long QT Syndroms (Quelle: Haverkamp W et al, 1997, S. A671/ Schwartz PJ et al, 1993)
- Tabelle 17: Übersicht Studiendesign
- Tabelle 18: Daten der UTS Patientinnen und der Kontrollgruppen
- Tabelle 19: Kardiale Veränderungen der UTS Patientinnen
- Tabelle 20: Diagnosen Kontrollgruppe Mädchen
- Tabelle 21: Diagnosen Kontrollgruppe Jungen

Tabelle 22: Auxologische Daten und QTc Intervalle der Ableitungen II and V2, Messungen sind Mittelwerte mit Standardabweichung

Tabelle 23: Anzahl der Patienten mit QTc Zeit Verlängerung in Ableitung II und V2 und in beiden Ableitungen

11. Abbildungen

- Abb. 1: Normaler menschlicher Chromosomensatz
(Quelle: Ranke, Einführung UTS, 2002, S12)
- Abb. 2: Numerische Aberration der Chromosomen (Monosomie X) Chromosomensatz des Ullrich –Turner Syndroms
(Quelle: Ranke, Einführung UTS, 2002, S12)
- Abb. 3: Schematische Darstellung der Chromosomenanomalien des UTS
(Quelle: Brämwig 2002, S. 71)
- Abb. 4: Cubitus valgus (Quelle: Ranke, Einführung UTS, 2002, S23)
- Abb. 5: Wachstumsgeschwindigkeit nach Ranke (Quelle: Eur J Pediatric 141:81-88)
- Abb. 6: Wachstumskurven nach Ranke, modif. nach Ranke et al (1983),
Eur J Pediatric 141:81-88
- Abb. 7: Schematische Abbildung des physiologischen Aktionspotentials des Herzens Ionenstrom (Quelle: <http://www.onmeda.de/lexika/anatomie/herz-physiologie>)
- Abb. 8: T- Wellen Inversion
(Quelle: http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf)
- Abb. 9: T- Wellen Alterans
(Quelle :http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf)
- Abb 10: Short – Long – Sequenz
(Quelle:http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf)
- Abb 11: Torsade de pointes
(Quelle:http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf)
- Abb. 12: LQTS Messung (Quelle:
http://www.kinderkardiologie.org/tagungen/dgpk40/dgpkSeminare/Ulmer_QTS.pdf)
- Abb. 13: Alter und QTc Intervall in Ableitung II bei Patientinnen mit UTS (schwarze Kreise), bei Jungen der Kontrollgruppe (x) und bei Mädchen der Kontrollgruppe (Dreiecke)

12. Anhang Erfassungsbogen

Auswerter:	Name
-------------------	------

Patient	Nummer:	Farbe:
----------------	----------------	---------------

Extremitätenableitung II				
Nummer	RR - Intervall	QT - Zeit	QTc	
1				
2				
3				
			Mittelwert QTc (1;2;3):	

Brustwandableitung V2				
Nummer	RR - Intervall	QT - Zeit	QTc	
1				
2				
3				
			Mittelwert QTc (1;2;3):	