

Klinisches Management des Ullrich-Turner-Syndroms

Eine retrospektive Langzeitstudie an der Universitätskinderklinik Leipzig

Kumulative Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Dr.med. an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

eingereicht von Peter Schonhoff, geboren am 25.11.1982 in Osnabrück

angefertigt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und
Jugendliche, Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. Wieland Kiess

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 20.03.2012

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Zusammenfassung	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einführung	7
1.1 Das Ullrich-Turner-Syndrom	7
1.1.1 Epidemiologie	7
1.1.2 Pathogenese	7
1.1.3 Klinik	10
1.1.4 Diagnose	15
1.1.5 Therapie	16
1.1.6 Prognose	22
1.2 Überleitung zum Publikationsmanuskript	23
2 Publikation	25
3 Ergänzungen und Schlussfolgerungen	33
4 Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	41
Eigenständigkeitserklärung	51
Danksagung	53

Bibliographische Zusammenfassung

Schonhoff, Peter

Klinisches Management des Ullrich-Turner-Syndroms -

Eine retrospektive Langzeitstudie an der Universitätskinderklinik Leipzig

Universität Leipzig, Dissertation

53 Seiten, 96 Literaturangaben, 4 Abbildungen, 5 Tabellen

Referat:

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden die Akten von 89 Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom ausgewertet, die zwischen 1974 und 2004 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche in Leipzig behandelt worden sind. Berücksichtigt wurde die Verteilung der Karyotypen im Patientenkollektiv sowie das Auftreten von assoziierten Begleiterkrankungen. Das Alter bei Diagnosestellung, die Größe bei Diagnosestellung und die Gründe für die Verdachtsdiagnose Ullrich-Turner-Syndrom wurden analysiert. Darüber hinaus untersuchte der Autor die durchgeführten Maßnahmen zur Pubertätsinduktion im Hinblick auf ihren Beginn und Erfolg sowie deren Einfluss auf die Wachstumsraten.

Gut 50% der Patientinnen besaßen den Karyotyp 45,X, die anderen Karyotypen setzten sich aus Mosaiken zusammen. Assoziierte Begleiterkrankungen waren im Patientenkollektiv unterrepräsentiert. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 8,21 Jahre, es fiel während des Beobachtungszeitraumes signifikant ab. Der durchschnittliche Größen-SDS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug -2,86. Es wurde, verglichen mit den Empfehlungen der Leitlinien, eine verspätete Diagnosestellung konstatiert. Die Pubertätsinduktion begann mit durchschnittlich 13,93 Jahren mit einer signifikanten Reduktion im Verlauf. Die Dauer vom Beginn der Pubertätsinduktion bis zum Eintreten der Menarche betrug 2,51 Jahre, die Dauer vom Tannerstadium B2 zum Stadium B5 betrug gut 27 Monate. Eine Menarche wurde bei nur 65% der Patientinnen sicher beobachtet.

Die Ergebnisse wurden kritisch überprüft und in den Kontext anderer Studien einge-

ordnet. Aus den Ergebnissen wurde gefolgert, dass das Ullrich-Turner-Syndrom, trotz einer positiven Entwicklung in den letzten Jahren, noch immer zu spät diagnostiziert wurde. Die Pubertätsinduktion verlief trotz der verzögerten Diagnosestellung hinsichtlich der Entwicklung der Tannerstadien erfolgreich. Demgegenüber blieb die Induktion der Menarche nur mäßig erfolgreich. Eine Beeinflussung der Wachstumsraten durch die Östrogentherapie wurde nicht beobachtet.

Abkürzungsverzeichnis

Alphabetisch sortiert

BMI	body mass index
CEE	Konjugierte equine Östrogene
EE	Ethinylestradiol
EV	Estradiolvalerat
GH	Growth hormone, Wachstumshormon
oGTT	oraler Glukose-Toleranztest
SDS	standard deviation score
UTS/TS	Ullrich-Turner-Syndrom

1 Einführung

1.1 Das Ullrich-Turner-Syndrom

Das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS), auch als Gonadendysgenesie-Syndrom oder Schereschewskij-Turner-Syndrom bezeichnet, ist eine genetisch verursachte Krankheit, deren Ursache auf dem teilweisen oder vollständigen Fehlen eines X-Chromosoms beruht. Klinisch äußert sich das UTS typischerweise durch Kleinwuchs, gonadale Dysgenesie mit ausbleibender Pubertätsentwicklung und assoziierte Begleiterkrankungen. Das Syndrom wurde erstmals 1930 von Otto Ullrich und acht Jahre später von Henry Turner beschrieben (90, 89). 1959 erkannten Ford et al. eine Verbindung zwischen Klinik und fehlendem X-Chromosom (32).

1.1.1 Epidemiologie

Angaben zur Inzidenz unter lebendgeborenen Mädchen schwanken zwischen 1:2500 und 1:5000, in anderen Quellen auch bis 1:1000 (86, 12, 36). Diese Zahlen sind vermutlich aufgrund einer hohen Dunkelziffer zu niedrig. Dennoch ist das UTS eine der häufigsten genetischen Erkrankungen überhaupt. Es zeichnet sich für 1,7% bis 20% aller Spontanaborte verantwortlich, wobei die intrauterine Mortalität ihren Höhepunkt in der 13. Schwangerschaftswoche erreicht. Demzufolge ist die Prävalenz in pränatalen Studien höher als in postnatalen Untersuchungen, sie beträgt zwischen 176 auf 100.000 weibliche Föten in der 16. Schwangerschaftswoche und 392 in der 11. Schwangerschaftswoche (36).

1.1.2 Pathogenese

Das UTS wird in seiner klassischen Ausprägung auf das Fehlen eines zweiten X-Chromosoms zurückgeführt. Allerdings weisen nur etwa 50% der Patientinnen einen reinen 45,X-Karyotyp auf. Ursachen für die Entwicklung eines solchen Karyotyps sind entweder eine „non-disjunction“ in der frühen Oo- oder Spermio-genese oder aber ein Chromosomenverlust in Meiose oder Mitose während der Fötusreifung (86, 12). Neben diesem

1 Einführung

„klassischen“ Karyotyp findet sich eine Vielzahl weiterer Karyotypen, die meisten davon Mosaiken. Am häufigsten treten bei den Mosaiken der Karyotyp 45,X/46,XX oder Isochromosomen auf. Tabelle 1.1 auf Seite 8 zeigt eine Übersicht, in die auch Ergebnisse dieser Studie eingeflossen sind. Das UTS kommt nahezu ausschließlich sporadisch vor, ein Zusammenhang mit dem Alter der Mutter besteht nicht (86, 43).

Tabelle 1.1: Verteilung der Karyotypen. Eigene Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur

Karyotyp	Anzahl (%) $n = 86$	Angaben in der Literatur in %	Referenz
45,X	46 (53,49)	50,70	(36)
		44,69	(85)
		49	(16)
45,X/46,XX	9 (10,47)	13,48	(36)
		9	(16)
45,X/46,XY	3 (3,49)	2,79	(36)
		6	(16)
45,X/46,X,i(Xq);	19 (22,09)	12,56	(36)
46,X,i(Xq);		11,01	(85)
45,X/46,X,i(Xq)/		17	(16)
47,X,i(Xq),i(Xq)			
45,X/46,X,del(xp);	3 (3,49)	8,37	(36)
46,X,del(X)pter→p11;		5	(16)
46,X,del(X)q22→qter			
45,X/46,X,r(x)	1 (1,16)	6,51	(36)
Andere*	5 (5,80)		

*darin: 45,X/46,X,-X,+fragm; 45,X,16qh-; 45,X,+mar; 46,X,der(X)t(X;Y)

Die genaue Pathogenese von der genetischen Anomalie bis zur klinischen Ausprägung ist nicht abschließend geklärt. Der Verlust des kurzen Arms des X-Chromosoms gilt als genetisch determinierender Befund und korreliert mit dem Ausmaß der Krankheit (86, 13). Ausschlaggebend ist wahrscheinlich eine Haploinsuffizienz sogenannter „escape genes“, die normalerweise der X-Inaktivierung entgehen (13, 70). Für den Kleinwuchs wird besonders das Short Stature Homeobox Gene (SHOX-Gen, Xp22.3) verantwortlich gemacht (77, 13). Es gibt zudem Hinweise auf einen Genlocus mit Einfluss auf das

Wachstum im Abschnitt Xp11.2-p22.1 (95). Ein Abschnitt zwischen Xq13 und Xq27 hingegen ist vermutlich für die gonadale Entwicklung mitverantwortlich. Bei Deletionen in diesem Gebiet kann es zu einem isolierten Hypogonadismus ohne Kleinwuchs und Dysmorphien kommen. Tabelle 1.2 zeigt einige Korrelationen von Geno- und Phänotyp (30).

Tabelle 1.2: Häufigkeit phänotypischer Merkmale (%) in Abhängigkeit vom Genotyp. Modifiziert nach (30)

Phänotypisches Merkmal	45,X	45,X/46,XX	45,X/46,XY	46,X,del(Xp)	46,X,del(Xq)	46,X,iso(Xq)
Kleinwuchs	100	77	74	100	42	100
Lymphödeme	39	10	0	0	0	7
kongenitale Herzerkrankungen	21	6	0	8	4	3

Der beim UTS auftretende Kleinwuchs lässt sich letztlich nicht durch eine Schädigung der Wachstumshormonachse erklären. Die Serumspiegel von Wachstumshormon (GH) entsprechen weitgehend den Normwerten, wenn auch im unteren Bereich. Die mittleren 24-Stunden-Konzentrationen und die Anzahl der GH-Sekretionsspitzen (7 – 8 auf 24h) ähneln ebenfalls denen gesunder Populationen. Dies gilt ebenso für IGF-1 und IGFBP-3 (47, 94). Die auffällig häufigen subnormalen bis niedrigen Werte können durch einen gleichzeitig vorliegenden Östrogenmangel und relatives Übergewicht erklärt werden (86). Statt einer Schädigung der Wachstumshormonachse scheint also vielmehr eine partielle periphere Resistenz in Knochen oder Knorpelgewebe gegenüber wachstumsstimulierenden Faktoren ausschlaggebend zu sein. Eine solche IGF-1-Resistenz wurde auf molekularer Ebene an Lymphozyten einer UTS-Patientin nachgewiesen. Ein spezifischer Defekt konnte allerdings bis heute nicht gefunden werden (86, 47).

Die Gonaden von UTS-Patientinnen entsprechen sogenannten „streak gonads“, die aus Stromazellen, Resten von medullären Sexsträngen und Hiluszellen bestehen. Die Gonadenentwicklung verläuft dabei regelrecht mit mitotischen Teilungen der Urkeimzellen bis zum 3. Fetalmonat. Ab diesem Zeitpunkt sterben die Keimzellen ab, ohne mit der meiotischen Teilung zu beginnen (86). Demnach sollten Follikel bei der Geburt nur noch in Ausnahmefällen vorhanden sein. Allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass zumindest bei Mosaikträgerinnen die Zahl der Patientinnen mit vorhandenen Follikeln ungefähr 50% beträgt (40). Therapeutische Konsequenz hat die Suche nach

1 Einführung

möglicherweise vorhandenen Y-Chromosomen: Finden sich in Gonadenresten Mosaik, die ein Y-Chromosom beinhalten, so sollten die Gonaden restlos entfernt werden, da die Prävalenz von Gonadoblastomen in diesen Fällen ca. 12% beträgt (17).

1.1.3 Klinik

Grundsätzlich gilt für alle klinischen Erscheinungen, dass sie eine große Variabilität aufweisen. Nur der Kleinwuchs bildet ein obligates Merkmal zur Diagnose des UTS. Fehlt er oder ist er wenig ausgeprägt, lässt sich ein UTS ausschließen (86).

Kleinwuchs

Die ohne Behandlung erreichbare Endlänge liegt zwischen 141 und 147 cm (bei ethnographisch bedingter unterschiedlicher Erwachsenenlänge zwischen 136 und 174 cm). Die 50. Perzentile liegt bei 143 cm, ca. 10% der UTS-Patientinnen erreichen eine Endlänge größer 153 cm (69, 54). Die Endlänge wird erst im dritten Lebensjahrzehnt erreicht, das Knochenalter ist also gegenüber dem chronologischen Alter verzögert (86, 69). Das Wachstumsverhalten lässt sich in vier Abschnitte gliedern: Intrauterin verläuft es verzögert, von der Geburt bis zum Knochenalter von 2 Jahren entspricht es dagegen dem Wachstum gesunder Mädchen. Zwischen einem Knochenalter von 2 und 11 Jahren folgt dann die ausgeprägteste Verzögerung. Mit Beginn der Adoleszenz bleibt die Wachstumsgeschwindigkeit zwar verlangsamt, der totale Längengewinn entspricht aber fast dem eines regelrechten pubertären Wachstumsschubes. Zwischen Patientinnen mit dem Karyotyp 45,X und anderen UTS-Karyotypen finden sich keine Unterschiede in der erreichten Endlänge (69).

Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale

Beim UTS liegt ein hypergonadotroper Hypogonadismus vor. Die Patientinnen zeigen Störungen der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, die Brustentwicklung entfällt und die Schambehaarung bleibt unterentwickelt. Dennoch zeigen ungefähr 30% aller UTS-Patientinnen zumindest Ansätze einer pubertären Entwicklung und rund 10% erreichen die Menarche (40). Auch eine spontan einsetzende, sich voll entfaltende Pubertät kommt vor und ist scheinbar häufig mit Mosaiken assoziiert (61). Sehr seltene Fälle von Fertilität sind bekannt geworden. Ihr Vorkommen wird auf 2-5% geschätzt, eine Zahl, die aber aufgrund vieler undiagnostizierter Fälle zu niedrig sein könnte (40, 49).

Die meisten Betroffenen empfinden die Infertilität als größte durch das UTS hervorgerufene Einschränkung (87).

Charakteristische phänotypische Merkmale

Charakteristische, wenn auch unspezifische, häufig vorkommende phänotypische Merkmale sind tiefer Haaransatz, Mikrognathie, Brachymetacarpia, Malrotation der Ohren und Pterygium colli. Diese Symptome zeigen sich beim klassischen Karyotyp 45,X in ihrer deutlichsten Ausprägung, während sie bei Mosaiken oder anderen Aberrationen weniger deutlich werden. Postnatal fallen häufig Lymphödeme an Hand- und Fußrücken auf, eine Folge der gestörten Anlage von Lymphgefäßen (86).

Kardiovaskuläres System

Die häufigsten Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems sind die Aortenisthmusstenose, die bei rund 11% der Patientinnen vorkommt, und eine bikuspidale Aortenklappe in ca. 16% der Fälle (86, 12, 9). Als weitere Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems kommen Vorhof- und Kammerseptumdefekte, offene Ductus botalli, Aortenstenosen, Aortenaneurysmen, Transpositionen der großen Arterien und eine Dilatationen großer Gefäße vor. Häufig sind auch partielle abnorme Pulmonarvenen-Verbindungen und eine persistierende linke Vena cava superior (jeweils in 13% der Fälle). Das Risiko einer Aortendissektion schon im jungen Alter ist erhöht (7).

Niere und ableitende Harnwege

Nieren und ableitende Harnwege sind in 30-40% betroffen und zeigen Hufeisennieren (ca. 10%), unilaterale Agenesien, ektope fusionierte Nieren mit Hydronephrosen, inkomplette Rotationen und Duplikationen des Nierenbeckens und der Urethren und vermehrte Harnwegsinfektionen (86, 12, 9).

Weitere organische Auffälligkeiten

Strabismus und Hyperopie kommen jeweils bei 25-35% der Patientinnen vor (20). Die häufigen rezidivierenden Otitiden führen nicht selten zu Hörverlust (4). Das Risiko für eine Autoimmunthyreoiditis ist bei häufig asymptomatischen Verlauf erhöht. Eine aktuelle Langzeitstudie fand bei 24% der Patientinnen im Alter zwischen 0 und 19 Jahren eine Hypothyreose und bei 2,5% eine Hyperthyreose (52). Zudem treten eine eingeschränkte Glucosetoleranz mit erhöhter Insulinausschüttung nach Glucosebelastung und Diabetes

1 Einführung

mellitus gehäuft auf (86, 12). Die Patientinnen leiden häufiger an chronisch infektiösen Darmerkrankungen, Zöliakie und Juveniler rheumatoider Arthritis (50, 6, 96).

Kognitive, psychische und soziale Folgen

Die Intelligenzquotienten der UTS-Patientinnen entsprechen denen der Normalbevölkerung, wenn auch mit einer etwas größeren Streuung (86). Patientinnen, bei denen ein Ringchromosom X vorliegt, weisen ein erhöhtes Risiko für eine mentale Retardierung auf (9). Unabhängig vom Karyotyp sind im Durchschnitt die räumlich-kognitiven Fähigkeiten, die Reaktionsgeschwindigkeit und die Abstraktionsfähigkeit leicht eingeschränkt (9). Im Einzelnen lassen sich vier defizitäre Bereiche aufzeigen: räumlich-visuelle Organisation, soziale Fähigkeiten, das Lösen von Problemen und motorische Funktionen (9, 78, 74). Ross et al. haben in diesem Zusammenhang die Hypothese aufgestellt, dass die Defizite in den räumlich-visuell-wahrnehmenden Fähigkeiten genetisch durch das abnormale zweite X-Chromosom bedingt sind, während die Defizite in Gedächtnis, Reaktionszeit und motorischen Funktionen aus dem Östrogenmangel resultierten und dementsprechend durch eine Hormonersatztherapie behandelbar seien (74).

Das Risiko sozialer Isolation und der Entwicklung einer unreifen oder ängstlichen Persönlichkeit ist erhöht. Ein im Vergleich zu gesunden Populationen geringeres Selbstvertrauen ist häufig, insbesondere mit Beginn der Adoleszenz. Meist sind diese Phänomene allerdings gering ausgeprägt (57). Im Erwachsenenalter erreichen die allermeisten Patientinnen dann einen Grad an Ausbildung und Lebenszufriedenheit, der mit dem der Normalbevölkerung übereinstimmt. Teilweise setzen sich aber Lernschwierigkeiten und soziale Probleme ins Erwachsenenalter fort (58). Wie andere kleinwüchsige Kinder auch, leiden UTS-Patientinnen an der Erfahrung von sozialer Benachteiligung, Stigmatisierung und erhöhter alltäglicher körperlicher Belastung (38). Die weibliche Geschlechtsidentität ist vollständig ausgeprägt, die Betroffenen gleichen in Spielverhalten und Interessen ihren Altersgenossinnen (27). Sexuelle Erfahrungen bleiben im Vergleich zu denen von Altersgenossinnen oft begrenzt (11). Wie schon erwähnt, bildet aus subjektiver Sicht für die meisten Patientinnen ihre Infertilität, noch vor dem Kleinwuchs, die größte durch ihre Krankheit bedingte Einschränkung (87).

Assoziierte Erkrankungen

Die Häufigkeiten verschiedener mit dem UTS assoziierter Erkrankungen werden in Tabelle 1.3 (Seite 13 ff.) aufgelistet. In der vorliegenden Studienpopulation wurden für das

UTS charakteristische phänotypische Fehlbildungen in 85,39% aller Patientinnen gefunden. Kardiale Fehlbildungen traten in insgesamt 19,31% auf, am häufigsten dabei eine Aortenisthmusstenose (8,99%). Ebenfalls häufig fand sich eine subvalvuläre Aortenstenose (7,64%). Die in der Literatur vergleichsweise häufig beschriebenen Fehlbildungen persistierender Ductus arteriosus, Aortenaneurysma, Transposition der großen Arterien und subvalvuläre Aortenstenose traten im untersuchten Patientinnenkollektiv nicht auf. Häufiger als kardiologische Fehlbildungen wurden Fehlbildungen der Nieren und Harnwege gefunden (25,84%). Hier bildeten Duplikationen die verbreitetste Fehlbildung (8,99%). Hufeisennieren und Malrotationen der Nieren wurden ebenfalls mehrfach gefunden (6,74% bzw. 5,62%). Strabismus und Myopie traten mehrfach auf (je 21,35%), ebenso Hyperopie (14,61%). Die häufigste Hörstörung bildete die Innenohrschwerhörigkeit (10,11%), gefolgt von der Mittelohrschwerhörigkeit (8,99%). Eine Hypothyreose war verbreitet (31,46%), was sich auch in den oben schon erwähnten Substitutionen mit Thyroxin zeigte. Eine gestörte Glucosetoleranz wurde mittels oGTT in 13,48% diagnostiziert, während ein manifester Diabetes mellitus nicht auftrat. Darüber hinaus wurden jeweils einmal die folgenden, nicht in der Tabelle genannten Erkrankungen aufgeführt: atypisches Ekzem, Arzneimittelexanthem, Pityriasis versicolor, seborrhoisches Ekzem, Alopezie, Labiensusynechie, akute Pankreatitis, Hypertonie, Zystenlunge, Osteoporose, selektiver IgG-Subklassendefekt, Proteinurie, fokale noduläre Hyperplasie der Leber, fokale Epilepsie sowie ein Gonadoblastom.

Tabelle 1.3: Assoziierte Erkrankungen. Eigene Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur

Merkmale	Vorkommen in %, $n = 89$	Angaben in der Literatur in %	Referenz
Charakteristische phänotypische Merkmale*	85,39		
Kardiovaskuläre Fehlbildungen	19,31	23 – 45	(26)
Aortenisthmusstenose	8,99	6,9 – 14	(56, 26, 9)
Bikuspidale Aortenklappe	1,12	12,5 – 34	(56, 26, 9)
Vorhofseptumdefekt	1,12		

Fortsetzung nächste Seite

1 Einführung

Fortsetzung von vorheriger Seite

Merkmal	Vorkommen in %, <i>n</i> = 89	Angaben in der Literatur in %	Referenz
Subvalvuläre Aortenstenose	6,74		
Andere kardiovaskuläre Fehlbildungen**	7,87		
Fehlbildungen der Harnwege	25,84	37,8 38,89	(5) (16)
Hufeisennieren	6,74	29,0	(5)
Malrotation der Nieren	5,62	16,2	(5)
Duplikationen der Harnwege	8,99		
Andere Fehlbildungen der Nieren und Harnwege***	12,22		
Strabismus	21,35	33	(20)
Hyperopie	14,61	27	(20)
Myopie	21,35	13	(20)
Andere Störungen der Augen****	4,49		
Mittelohrschwerhörigkeit	8,99	38,70	(4)
Innenohrschwerhörigkeit	10,11	15,60	(4)
Kombinierte Schwerhörigkeit	5,61		
Mittelohrentzündungen	3,37	66	(21)
Andere Hörstörungen*****	3,37		
Juvenile rheumatoide Arthritis	3,37	erhöhte Prävalenz	(96)

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung von vorheriger Seite

Merkmal	Vorkommen in %, <i>n</i> = 89	Angaben in der Literatur in %	Referenz
		beim UTS	
Autoimmunthyreoiditis	16,85	16 13,3	(29) (15)
Hypothyreose	31,46	15 10,67 37	(29) (15) (28)
Gestörte Glucosetoleranz	13,48	15 – 50	(35)
Diabetes mellitus	0	10	(35)
		für D.m. Typ 2	
Hyperinsulinismus	4,49		

*darin: tiefer Haaransatz, Mikrognathie, Brachymetacarpia, Malrotation der Ohren, Pterygium colli

**darin: Perikarditis, kinking aorta, Septumhypertrophie, Aortenklappeninsuffizienz

***darin: Unilaterale Harnwegsagenesie, polyzystische Nieren, hypoplastische Nieren, nächtliche Enuresis, Hydronephrose, Obstruktionen, Reflux, Meatusstenose, chronische Pyelonephritis

****darin: Excavatio pupillae, juveniles Glaukom, Glaucoma simplex

*****darin: Cholesteatom, Taubheit

1.1.4 Diagnose

Aus den geschilderten klinischen Befunden ergeben sich drei typische Situationen, in denen die Verdachtsdiagnose UTS häufig gestellt wird: Postnatal bei Lymphödemen und geringer Geburtslänge, in der Kindheit bei verlangsamtem Wachstum und in der Zeit der erwarteten Pubertät bei fehlender Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Zur Stellung einer endgültigen Diagnose ist immer die Kombination von Klinik und Genetik entscheidend. Aktuelle Leitlinien schlagen eine Karyotypisierung bei jedem Mädchen mit ungeklärter Wachstums- oder Pubertätsverzögerung oder einer Kombination der oben genannten weiteren klinischen Befunde vor (9). Neben der klassischen Phänotypisierung werden neu entwickelte Tests diskutiert, die ein Screening aller weib-

1 Einführung

lichen Neugeborenen ermöglichen könnten (59, 31).

Für eine adäquate Therapie der klinischen Befunde und eine sichere Kontrolle der assoziierten möglichen Krankheitsrisiken ist eine frühzeitige Diagnosestellung entscheidend. Verschiedene Studien haben das Alter bei Diagnosestellung und die Anlässe für eine Verdachtsdiagnose UTS untersucht. Gemeinsames Ergebnis aller dieser Studien ist, dass in der Mehrzahl der Fälle die Diagnose UTS später als im Rahmen der heutigen klinischen und technischen Möglichkeiten möglich gestellt worden ist. Bondy et al. und Conway et al. schreiben übereinstimmend, dass die meisten Patientinnen erst in der Adoleszenz ihre Diagnose erhielten (8, 16). Eine aktuelle Studie zeigte, dass die meisten Patientinnen erst in einem Alter größer 6 Jahren diagnostiziert wurden (82). Allerdings zeigen verschiedene Studien auch einen Rückgang der Alters bei Diagnosestellung im Verlauf der letzten Jahrzehnte (36, 85, 55). Der entscheidende Grund für die Verdachtsdiagnose UTS bildete wiederholt der Kleinwuchs, sowie bei den Patientinnen, deren Diagnose schon im Säuglingsalter gestellt werden konnte, auch Lymphödeme (82, 81).

1.1.5 Therapie

Die Therapie des UTS orientiert sich an den jeweils vorliegenden klinischen Erscheinungen. Kleinwuchs und ausbleibende Pubertät sind grundsätzlich durch Hormonsubstitution therapierbar. Eventuell assoziierte Erkrankungen erfordern darüber hinaus gehende Behandlungen und Kontrollen. Gegebenenfalls müssen Fehlbildung chirurgisch korrigiert werden. Auch plastische Operationen, z.B. zur Beseitigung eines Pterygium colli, sind in Erwägung zu ziehen (12). Nicht zuletzt sollte die psychische und psychosoziale Entwicklung hin zu Krankheitsakzeptanz und einem verantwortungsvollem Umgang mit den Einschränkungen gelenkt werden (86). Es wird empfohlen, betroffene Mädchen und Frauen zur Therapie an ein ausgewiesenes Zentrum zu überweisen und Spezialisten der unterschiedlichen Fachgebiete hinzuziehen (9).

Der Transfer von Oozyten oder Embryonen zur Umgehung der Infertilität ist grundsätzlich möglich. Genaue Erfolgs- und Komplikationsraten sind allerdings unklar und hängen eventuell von der zur Vorbereitung des Uterus verwendeten Hormonersatztherapie ab (33, 93). Um die psychischen Probleme und Folgen zu behandeln, fordern die aktuellen Leitlinien parallel zur medikamentösen Therapie eine psychologische Begleitung der Patientinnen. Besonders hilfreich kann dabei eine frühe Integrierung in Selbsthilfegruppen und Patientinnenorganisationen sein. Möglichst vor Schulbeginn sollten die kognitiven Fähigkeiten getestet werden (9). Zunehmend in den Fokus der Aufmerksamkeit rückt die Weiterbetreuung der erwachsenen Patientinnen (9, 16, 22, 79). Während pädiatrisch

erfahrene Ärzte das UTS kennen dürften, herrscht bei anderen Ärzten oftmals Unwissenheit. Die Aufmerksamkeit sollte sich von angeborenen Störungen auf die erhöhten Risiken für typische Erwachsenenenerkrankungen, beispielsweise arterielle Hypertonie, verschieben. Regelmäßige Kontrollen, zum Beispiel die Überwachung der Leberfunktion oder der Knochenmineralisation, werden weiterhin dringend angeraten (9, 16).

Therapie der Wachstumsretardierung

Die Therapie des Kleinwuchses wird heute mit gentechnisch gewonnenem, rekombinantem, humanem Wachstumshormon vorgenommen. Seit Anfang der 1980er Jahre hat man diese Therapieoption getestet und in vielen Studien untersucht. Die GH-Therapie war lange Zeit umstritten, da, wie in Kapitel 1.1.2 beschrieben, ein Mangel an Wachstumshormon nicht ursächlich für den Kleinwuchs ist. So ist Haverkamp der Meinung, der GH-Therapie fehle aus drei Gründen eine klare medizinische Indikation: Erstens gebe es eine intakte GH-IGF-Achse, durch ihren physiologischen Wirkmechanismus ist eine GH-Gabe also nicht zu rechtfertigen. Zweitens fehlten ausreichend Belege für die Wirksamkeit der Gabe auf die Längenentwicklung. Drittens fehlten Beweise für eine Verbesserung der durch den Kleinwuchs verursachten psychosozialen Probleme (38). Das zweite Argument konnte mittlerweile durch ausreichend Studien widerlegt werden, von denen im Folgenden die Wichtigsten aufgeführt werden sollen.

Plottnick et al. werteten 1998 retrospektiv die Daten von ca. 2500 UTS-Patientinnen aus, die über durchschnittlich 3,2 Jahre mit GH behandelt wurden. Die Therapie ergab einen signifikanten Zugewinn im Größen-SDS und eine ebenfalls signifikante Zunahme der Wachstumsrate (64). Durch Langzeitbehandlungen in vergleichsweise niedrigen Konzentrationen wurde im Zeitraum der Behandlung von Ranke et al. ein Zugewinn von 6,0 cm im Vergleich zur individuellen Wachstumsprognose beobachtet (68). Quigley et al. veröffentlichten 2002 eine Langzeitstudie mit insgesamt 224 UTS-Patientinnen und einer Kontrollgruppe. Es ergab sich ein signifikanter Zuwachs im Größen-SDS (67). 2003 berichteten van Pareren et al. über die Langzeitbehandlung von 60 Patientinnen, durch die 83% der Patientinnen eine Länge mit einem Größen-SDS größer -2 erreichten (91). 2005 erschienen die Ergebnisse der ersten randomisierten, kontrollierten Studie, in der 111 UTS-Patientinnen bis zum Erreichen ihrer Endlänge begleitet wurden. Die mit GH behandelten Patientinnen erreichten eine signifikant höhere Endlänge als die Kontrollgruppe (84). Pasquino et al. konnten dies anhand von 60 UTS-Patientinnen bestätigen (62).

Das von Haverkamp gesehene „ethische Dilemma“ (38) ist durch diese Wirksamkeits-

1 Einführung

belege noch nicht gelöst, da in den zitierten Studien keinerlei Aussagen über die psychischen und psychosozialen Konsequenzen des zusätzlichen Wachstums gemacht werden. Haverkamp selbst stellt in seiner Studie zu dieser Frage fest, dass sich der psychische Leidensdruck interindividuell sehr unterschiedlich verhält und die Entscheidung, ob mit Wachstumshormon behandelt wird oder nicht, in jedem Einzelfall gesondert getroffen werden muss. Eine ähnliche Fragestellung untersuchten Huisman et al., die die psychosozialen Auswirkungen der GH-Therapie testen wollten, und dazu Patientinnen und Eltern vor und nach einer zweijährigen Behandlung befragten. Demnach ergaben sich keine signifikanten Veränderungen im Selbstkonzept und der sozialen Ängstlichkeit der Patientinnen sowie in der Anzahl der Verhaltensauffälligkeiten. Eine Mehrzahl der Patientinnen und der Eltern bewertete die Therapie insgesamt positiv (41).

In den aktuellen Leitlinien ist der Einsatz von Wachstumshormon unumstritten, entsprechend äußert sich auch ein Konsensuspapier eines deutschen Expertenworkshops (23). Ein optimales Alter für den Beginn der Wachstumstherapie wurde noch nicht festgelegt. Es wird teilweise empfohlen die Therapie zu beginnen, sobald der Kleinwuchs und seine Ursache diagnostiziert wurden (9, 18). Ergebnisse einer aktuellen Studie haben gezeigt, dass ein Therapiebeginn schon ab einem Alter von 9 Monaten möglich ist, ohne dass sich dabei Anzahl oder Schwere der Nebenwirkungen ändern (19). Verschiedene Studien fanden Einflussfaktoren für eine erfolgreiche Therapie. Demnach tragen eine relativ große Ausgangslänge, große Eltern, ein möglichst junges Alter bei Therapiebeginn, eine lang andauernde Therapie und eine hohe GH-Dosis zu einer erfolgreichen Therapie bei (39, 64, 80, 67, 62, 83).

Bei zu Therapiebeginn älteren oder besonders kleinen Patientinnen kann die GH-Therapie durch ein anaboles Steroid, meist Oxandrolon, ergänzt werden. Verschiedene Studien haben hierdurch einen Wachstumsgewinn nachgewiesen (44, 60, 71). Die empfohlene Dosis liegt bei 0,5 mg/kg/d oder darunter; Höhere Dosen können zu Virilisierung und beschleunigter Skelettreifung führen (9).

In aktuellen Studien konnten neben den gewünschten Effekten auf die Wachstumsentwicklung begrüßenswerte Folgen der GH-Substitution auf die Stoffwechselsituation gezeigt werden: Der diastolische Blutdruck sinkt signifikant, zudem erhöht sich der Serumspiegel für HDL. Allerdings wurden auch gesteigerte Serumspiegel für Gesamtcholesterol und LDL verursacht (2, 3).

Die Nebenwirkungen des GH sind insgesamt gering. Reversible gesteigerte Insulinresistenzen und erhöhte Nüchternblutzuckerwerte wurden beobachtet (91). Zweifelhaft bleibt, ob das Risiko einer Tumorentwicklung Jahre nach der Therapie erhöht ist (18).

Während der GH-Therapie sollten die Kinder alle 3 bis 6 Monate untersucht werden, wobei behandelnde Ärzte besonders auf eventuell auftretende orthopädische Probleme achten sollten (9).

Pubertätsinduktion

Die Induktion der Pubertät stellt ein zentrales Behandlungsziel dar. Begonnen werden sollte zu einem sorgfältig gewählten Zeitpunkt, begleitet von Gesprächen mit Betroffenen und Eltern über die psychosozialen Probleme. Dabei müssen auch die Infertilität und die entsprechenden Behandlungsoptionen zu gegebener Zeit angesprochen werden (9).

Zwischen GH- und Geschlechtshormonachse bestehen einige Interaktionen, die auch die therapeutischen Möglichkeiten beeinflussen. Im Hormonhaushalt präpubertärer Mädchen lässt sich eine positive Korrelation zwischen Östrogen- und GH-Spiegeln ausmachen, die auf eine gegenseitige Beeinflussung schließen lässt (51). Auch im Erwachsenenalter scheint die GH-Sekretion weiterhin durch Östrogene reguliert zu werden, eine Vermutung, die sich aus Beobachtungen des GH-Spiegels vor und nach der Menopause und während des Menstruationszyklus ergibt. Besonders in der Regulation der Pubertät zeigt sich die enge Beziehung der beiden Hormone: Kinder mit GH-Defizienz oder GH-Insensitivität erreichen die Pubertät trotz normaler Funktion der gonadalen Hormonachse verspätet, eine therapeutische Gabe von GH ist in diesen Fällen wirksam. Umgekehrt zeigen viele Studien an hypogonadalen Mädchen, dass niedrige Dosen von Östrogenen das Wachstum kurzfristig beschleunigen können. Bei hochwüchsigen Mädchen lassen sich im Gegensatz dazu die Wachstumsraten durch Gabe von höheren Dosen Östrogen vermindern (51, 25). Daneben besitzen Östrogene einen direkten Einfluss auf das Knochenwachstum mit verstärkter Chondrozytenaktivität und vermehrter Knochenmineralisation (45). Die exogene Gabe von Östrogenen bewirkt zusätzlich zu den endogenen Wechselwirkungen ein Anheben der GH-Spiegel, während gleichzeitig die IGF-1-Spiegel reduziert werden. Dieser Effekt scheint nur bei oraler Gabe, nicht jedoch bei transdermaler Applikation zu wirken, wobei die sehr hohe Konzentration bei der oralen Gabe ausschlaggebend zu sein scheint (51).

Die Pubertätsinduktion kann nicht nur mittels unterschiedlicher Applikationswege, sondern auch durch den Einsatz verschiedener Östrogenpräparate erfolgen. Die beim Menschen natürlich vorkommenden Östrogene sind 17β -Estradiol, Estron und Estriol. Ihre Serumkonzentrationen steigen mit Beginn der Pubertät an und verlaufen dann zyklisch entsprechend dem Menstruationszyklus. Für den pharmakologischen Einsatz stehen viele verschiedene Substanzen zur Verfügung. Ein Vergleich der Potentiale ist eher

1 Einführung

schwierig, da dazu jede Wirkung in jedem Gewebe gesondert betrachtet werden muss. Unter anderem spielen die Metabolisierung, die Rezeptoraffinität, die intrazellulären Konzentrationen und der Effekt auf die hepatische Produktion bestimmter Faktoren eine Rolle (48).

17 β -Estradiol, das wichtigste humane Östrogen, zeigt bei oraler Gabe eine besondere Pharmakokinetik: Die Serumspiegel sind über 12h anhaltend erhöht und fallen dann langsam ab, so dass noch 25h nach Gabe die Spiegel über den Werten vor der Behandlung liegen. Estradiol wird in Intestinaltrakt und Leber in Estron und Estronsulfat umgewandelt wird, die als Reservoir dienen. Eine tägliche Gabe führt zu einem stabilen Spiegel (48). In den dieser Arbeit zugrunde liegenden Fällen wurde häufig Estradiolvalerat zur Pubertätsinduktion verwendet.

Estradiolcypionat (Depotestradiol) ist eine Lösung von Fettsäureestern des Estradiols. Es wird intramuskulär gespritzt und bildet an der Injektionsstelle ein mikrokristallines Depot. Die maximale Plasmakonzentration entsteht nach 4 Tagen, dann folgt ein sehr langsamer Abfall über mehrere Wochen (48).

Konjugierte equine Östrogene (CEE) stellen ein Gemisch aus wasserlöslichen Natriumsalzen von Östrogensulfaten dar, die aus Pferdeurin gewonnen werden. Die maximalen Werte der verschiedenen Bestandteile werden nach unterschiedlich langer Zeit erreicht. Bei täglicher Einnahme ergibt sich eine stabile Konzentration (48).

Ethinylestradiol ist sehr viel aktiver als die natürlich vorkommenden Östrogene, die verwendete Dosis ist also niedriger. Wegen der eingeschränkten Inaktivierung muss mit einer wesentlich stärkeren Beeinflussung des Leberstoffwechsels gerechnet werden, als dies bei Estradiol der Fall ist. Innerhalb von 1,5h ist der maximale Estradiolspiegel erreicht. Bei täglicher Einnahme übertreffen die Werte diesen Maximalwert noch einmal um ca. 50%, bevor eine gleichmäßig hohe Konzentration entsteht. Fast so schnell wie der Anstieg erfolgt auch der Abfall der Serumkonzentration (48).

Will man bei der Behandlung des UTS einen regelrecht ausgebildeten Menstruationszyklus erhalten, so ist neben der Substitution mit Östrogenen auch die Gabe von Progesteron notwendig. Die aktuellen Leitlinien schlagen vor, zwei Jahre nach Beginn der Pubertätsinduktion durch Östrogene mit der Gabe von Progesteron zu beginnen. Tritt eine Blutung schon früher auf, so sollte unmittelbar mit der Progesterontherapie angefangen werden. Die Leitlinien nennen mikronisiertes Progesteron p.o. als momentan beste Möglichkeit (9). Genaue Untersuchungen dazu gibt es allerdings bis heute nicht (72).

Ein in seiner Tragweite noch weitgehend ungewisses Problem sind die kardiovaskulären

Risiken, die sich aus einer langjährigen Östrogenbehandlung ergeben könnten. Zwar wurden derartige Risiken bis jetzt nur für postmenopausale Frauen nachgewiesen (65). Auch scheinen Östrogene vor der Entwicklung von Atherosklerose zu schützen, während sie bei schon bestehender Atherosklerose einen schädlichen Effekt haben könnten (72). Fraglich ist aber, ob sich diese Erkenntnisse auf präpubertäre Mädchen übertragen lassen. Zudem erhöhen Östrogene in geringem Maße das Brustkrebsrisiko (48). Andererseits sind sie, wie oben schon erwähnt, von Bedeutung für die Entwicklung einer regelrechten Knochenmineralisation (72, 37, 10). Auch wurde schon erwähnt, dass sich durch eine Östrogentherapie die mit dem UTS verbundenen leichten Einschränkungen im Bereich der motorischen Leistungen und des verbalen und nonverbalen Gedächtnisses möglicherweise verbessern lassen (76, 74).

Lange Zeit war ein Einsatz von Östrogenen vor dem 15. Lebensjahr äußerst umstritten, da man einen negativen Einfluss auf die Wachstumsentwicklung befürchtete. Chernausek et al. untersuchten 60 UTS-Patientinnen, die vor Beginn der Östrogentherapie mindestens 1 Jahr lang mit GH behandelt worden waren, und begannen die Östrogentherapie dabei in einer Gruppe mit 12 Jahren, in einer weiteren Gruppe erst mit 15 Jahren. Die erste Gruppe erreichte danach eine signifikant geringere Endlänge als Gruppe 2, das Verhältnis Änderung Knochenalter zu Änderung chronologisches Alter stieg in Gruppe 1 signifikant stärker an. Als wichtigsten Faktor für den Wachstumsgewinn machten Chernausek et al. den Abstand zwischen Beginn der GH-Therapie und Beginn der Östrogentherapie aus - je größer der Abstand, desto größer der Wachstumsgewinn. Im Fortschritt der Brustentwicklung zeigte sich dagegen bei beiden Gruppen kein Unterschied. Aus ihren Ergebnissen folgerten die Autoren, dass mit der GH-Therapie so früh begonnen werden sollte, dass die Mädchen eine der Normalpopulation entsprechende Länge schon erreicht haben, wenn die Pubertätsinduktion gestartet wird (14). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine Studie von Nilsson et al. (60). In einer anderen Studie erreichten Gruppen, die zusätzlich zum Wachstumshormon eine Therapie mit niedrig dosiertem Ethinylestradiol erhielten, eine nicht-signifikant niedrigere Endlänge und einen nicht-signifikant ausgeprägten Gewinn im Längen-SD-Score (67).

Aus den geschilderten Ergebnissen wurde teilweise gefolgert, mit der Östrogentherapie bis zum weitgehenden Abschluss des Wachstums warten zu müssen. Dagegen wurde eingewandt, dass die Östrogendosis in den geschilderten Studien zu hoch gewesen sei, also die Grenze zwischen einer Östrogendosis, die stimulierend auf das Wachstum wirkt, und einer Dosierung, die das Wachstum hemmt, nicht berücksichtigt worden sei (72). Mehrere Studien zeigen, dass niedrig dosierte Östrogengaben, die entsprechend nur nied-

1 Einführung

rige Serumkonzentrationen von Östrogenen erzeugen, ausreichend sind, um eine Pubertätsentwicklung auszulösen (42, 63, 1). Eine Beobachtung des Wachstums erfolgte in diesen drei Studien allerdings gar nicht bzw. nur sekundär. Die Wechselwirkungen zwischen Wachstum und niedrig dosiertem Östrogen untersuchten van Pareren et al. in einer 2003 veröffentlichten Studie. Der einzige beobachtete Effekt der Östrogentherapie auf die Wachstumsentwicklung war die Stabilisierung eines schon vorher bestehenden Abwärtstrends der Wachstumsgeschwindigkeit. Das Verhältnis Änderung des Knochenalters zu Änderung des chronologischen Alters, das in der oben geschilderten Studie von Chernausek et al. durch Östrogengabe angestiegen war, veränderte sich hier nicht signifikant (91). Diese Studie zeigte, dass es grundsätzlich möglich ist, Pubertätsinduktion und Wachstumsstimulation auch zeitlich überlappend zu kombinieren, ohne dass die Wachstumsentwicklung dabei Schaden nimmt. Schon zuvor kamen Werther und Simpson zu ähnlichen Ergebnissen (92). Eine Studie von Rosenfield et al. wies auf die Vorteile von systemischem Depotestradiol in sehr niedriger Dosierung hin. Hier zeigte sich für eine Gruppe, bei der mit 12,0-12,9 Jahren eine Therapie mit Depotestradiol begonnen wurde eine günstigere Wachstumsentwicklung als für eine Gruppe, deren Pubertätsinduktion erst mit 14,0-14,9 Jahren einsetzte (73). Soriano-Guillen et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das Alter bei Beginn der Pubertätsinduktion keinen Einfluss auf die erreichte Endlänge zu haben scheint, und dass die perkutane Gabe von Estradiol mit größeren Endlängen (durchschnittlich 2,1 cm mehr) assoziiert ist als die orale Applikationsform (83). Eine kürzlich veröffentlichte doppelblinde, randomisierte und placebo-kontrollierte Studie legte einen synergistischen Effekt von GH und niedrig dosiertem EE nahe (75).

Der oben bereits erwähnte deutsche Expertenworkshop spricht keine eindeutige Empfehlung aus, hält allerdings einen Beginn bei einem chronologischen Alter von 12-13 Jahren für sinnvoll. Wichtig sei, dass schon zuvor eine ausreichend lange Behandlung mit GH erfolgt sei (23).

1.1.6 Prognose

Die Lebenserwartung von Frauen mit UTS ist insgesamt gegenüber der Normalbevölkerung eingeschränkt. Dies ist nicht zuletzt auf die vermutlich hohe Anzahl undiagnostizierter Fälle zurückzuführen. Die Sterblichkeitsrate ist insgesamt erhöht. Eine erhöhte Sterblichkeitsrate lässt sich im Einzelnen auch für koronare Herzerkrankungen, angeborene Störungen und endokrinologische Erkrankungen beobachten (85, 34, 88, 66). Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen Betreuung auch im Erwachsenenalter.

1.2 Überleitung zum Publikationsmanuskript

In der Einleitung wurde das UTS und die damit verbundene Klinik dargestellt. Daraus ergeben sich die Ziele einer umfassenden Therapie, deren Möglichkeiten und Grenzen, besonders im Hinblick auf die Induktion der Pubertät, ebenfalls erläutert worden sind.

Umfragen auf Kongressen pädiatrischer Endokrinologen aus Europa und den USA belegen, dass eine Gewichtung der therapeutischen Maßnahmen umstritten ist (46, 24). Beide Umfragen erfragten die von den versammelten Ärzten verwendeten Therapien zur Pubertätsinduktion bei hypogonadalen Mädchen. Die Antworten gingen sowohl innerhalb der beiden Umfragen als auch im Vergleich untereinander weit auseinander. So hielten 55% der europäischen Pädiater die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale für die wichtigsten Ziele einer Östrogentherapie, während 34,1% ihrer US-amerikanischen Kollegen die Stimulation des Wachstums für entscheidend hielten. Übereinstimmungen gab es bei den Antworten auf die Frage nach Faktoren, die den optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns bestimmen: Mehrheitlich wurden chronologisches Alter (43,1% in Europa bzw. 31,8% in den USA) oder Knochenalter (37,5% bzw. 44%) genannt. In Bezug auf das chronologische Alter würde eine Mehrheit der europäischen Pädiater eine Östrogentherapie erst mit mindestens 13 Jahren beginnen. In den USA verteilten sich die Antworten recht gleichmäßig auf mindestens 12, 13 oder 14 Jahre, wobei hier die meisten Ärzte ein Knochenalter von über 12 Jahren als wichtigstes Kriterium für die Überlegung einer Östrogentherapie ansahen. In der Frage nach dem verwendeten Präparat gaben europäische Pädiater EE und mikronisiertem Estradiol den Vorzug, während ihre amerikanischen Kollegen vor allem konjugiertes Estradiol verwendeten. Jeweils nur eine Minderheit gebrauchte transdermales Estradiol (46, 24).

Betrachtet man diese Ergebnisse und vergleicht sie mit der in der Einleitung geschilderten Studienlage so ergibt sich für die klinische Praxis ein uneinheitliches Bild. Offenbar konnten sich einige aktuell gewonnene Erkenntnisse noch nicht durchsetzen. Die Gründe dafür bleiben weitgehend im Dunkeln. US-amerikanische Pädiater hatten auf die Frage, warum sie andere als das von ihnen verwendete Östrogenpräparat nicht benutzen würden, mehrheitlich geantwortet, dass dieses nicht in entsprechend niedrigen Dosierungen erhältlich sei (24). Ob darüber hinaus auch eine Rolle spielt, dass zu diesen Fragestellungen oft nur relativ wenige Daten aus kleineren Studien vorliegen und somit eine evidenzbasierte Medizin schwer umzusetzen ist, kann hier nur vermutet werden. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Publikation die Frage nach dem klinischen Management von Patientinnen mit UTS gestellt. Es war dabei möglich, auf die

1 Einführung

Daten eines Zentrums für pädiatrische Endokrinologie zurückzugreifen. Zudem konnten die Daten über einen Zeitraum von 30 Jahren gesammelt werden und zeigen damit auch Veränderungen im Verlauf. Es wurden die Akten von 89 Patientinnen mit UTS, die an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche in Leipzig behandelt worden sind, ausgewertet. Der Schwerpunkt liegt dabei auf den Umständen der Diagnosestellung. Eine frühzeitige sichere Diagnosestellung ist Voraussetzung für eine optimale Therapie, so dass es lohnt, die Umstände der Diagnosestellung näher zu betrachten. Der Erfolg der Therapien wurde anhand von Entwicklung der Tannerstadien und Menarcheeintritt verfolgt. Im Diskussionsteil werden die eigenen Ergebnisse mit den Erfahrungen, die in anderen Studien zu diesem Thema gemacht wurden, verglichen. Ziele sind somit, das klinische Management des UTS in der Kinderklinik Leipzig zu evaluieren, die Ergebnisse anderer Studien vor diesem Hintergrund zu reflektieren und somit die Suche nach einer optimalen Therapie voranzutreiben.

2 Publikation

Long Term Clinical Management of Girls with Turner Syndrome at a Center of Pediatric Endocrinology

Authors

P. Schonhoff¹, A. Körner¹, J. Kratzsch², R. Pfäffle¹, W. Kiess¹

Affiliations

¹Hospital for Children and Adolescents, University of Leipzig, Germany

²Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University of Leipzig, Germany

Key words

- Turner syndrome
- age at diagnosis
- height at diagnosis
- induction of puberty
- long term observation

Abstract

Aim: To evaluate clinical management of patients with Turner syndrome in one center over a long period.

Methods: Retrospective analysis of 89 patients cared for between 1974 and 2004. Assessment of age and height at diagnosis, indications for karyotyping, induction of puberty and final height attainment.

Results: Average age at diagnosis was 8.21 years, with a significant decline over the observation period. Mean height SDS at diagnosis was -2.86 . Main reasons for karyotyping were edema in youngest ages and growth retardation in ages older than 6 years. Puberty induction

was started at a mean age of 13.93 years, with a significant decline over the observation period. Mean duration until menarche was 2.51 years. An appropriate clinical response with changes in Tanner stages was observed. Mean final height after GH therapy was 151.81 cm, height SDS for TS was increased by $+1.82$.

Conclusions: In recent study years, Turner Syndrome is being diagnosed at younger ages and at heights closer to normal heights. The clinical spectrum warrants karyotyping at an early age. In spite of late diagnoses, puberty induction was started within a physiological age in recent years and was, just as GH therapy, successful to mimic physiological progress in most instances.

received 21.09.2010
first decision 26.01.2011
accepted 04.04.2011

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1277140>

Published online:

May 6, 2011

Exp Clin Endocrinol Diabetes

© J. A. Barth Verlag in
Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0947-7349

Correspondence

W. Kiess, MD

Hospital for Children and
Adolescents
University of Leipzig
Liebigstraße 20a
04103 Leipzig
Germany
Tel.: +49/341/97 26 000
Fax: +49/341/97 26 009
wieland.kiess@medizin.
uni-leipzig.de

26

Abbreviations

▼	
BMI	body mass index
EE	ethinylestradiol
EV	estradiol valerate
GH	growth hormone
SDS	standard deviation score
TS	Turner syndrome

Introduction

Turner syndrome (TS) is the most common genetic disorder of girls and women (Gravholt et al., 1996). It is associated with a variety of clinical signs. Growth retardation and failure to enter puberty or lack of puberty are cardinal features (Gravholt, 2004). Disorders of many different organ systems occur frequently. As a consequence of these associated disorders, morbidity in TS is increased (Schoemaker et al., 2008; Gravholt et al., 1998). Many of these disorders remain undiagnosed until adulthood. Consequently, life expectancy in TS is decreased (Schoemaker et al., 2008; Stochholm et al., 2006). Therefore, early

diagnosis, appropriate therapy and careful screening for associated organ manifestations are mandatory (Gravholt, 2004; Bondy, 2007; Ramos et al., 2008). Several studies have examined the age at diagnosis and the reasons for karyotyping (Stochholm et al., 2006; Gravholt, 2004; Simm et al., 2008; Sävendahl and Davenport, 2000). In order to stimulate growth, growth hormone (GH) treatment has been considered and results in height gain into the normal range (van Pareren et al., 2003; Soriano-Guillen et al., 2005; Stephure, 2005). Puberty induction can be performed by exogenous estrogen treatment. Many studies examined the success of different therapeutic strategies and the influence of estrogen on growth rates (Rosenfield et al., 2005; Rosenfield et al., 2006; Gravholt et al., 1998; Piippo et al., 2004). Although guidelines for diagnosis and treatment are available, little is known about the clinical practice in inducing puberty (Kiess et al., 2002; Drobac et al., 2006).

The aim of this study was to evaluate the clinical management of TS in one centre, the Department of Pediatric Endocrinology of the University Hospital for Children and Adolescents in Leipzig,

Germany. The intention was to assess the implementation of guidelines' recommendations into clinical practice over the years. Although care for girls and women with TS should include care by various medical professions such as for example ENT and orthopedic specialists, cardiologists, gastroenterologists, and gynecologists, this study focussed on questions of growth and puberty induction. Time at diagnosis and strategies of diagnostics were analysed. Comparisons of changes in age at diagnosis and height at diagnosis over the time were made. Results of puberty induction, duration of estrogen treatment and influence of estrogen therapy on growth development were assessed. Final height and growth patterns during GH therapy were evaluated as well.

Patients and Methods



Study subjects

We analysed the medical records of 89 patients with TS, born in the period from 1973 to 1997. Inclusion criteria were first that TS had been diagnosed by karyotyping and second that the patient had been seen at the Department of Pediatric Endocrinology at the Hospital for Children and Adolescents, University of Leipzig, in the time between 1974 and 2004. These files were recorded by pediatricians. Hence the medical records had been analysed retrospectively, missing values occurred on the basis of partly incomplete records. Therefore number of cases varied.

Study design

The date of diagnosis was considered to be the date when karyotyping had established the diagnosis. The reasons for karyotyping were documented by the pediatric endocrinologist who arranged the genetic analysis. For the evaluation of height at diagnosis, height measurements of the day on which the decision for karyotyping had been made were considered. If measurements on this day were missing, measurements next to this date were chosen. Final height was defined as the height reached when growth rate was below 2 cm/year. Growth rate values were applied to a time period of 1 year. If height measurements on a date exactly 1 year before were not available, next values between 6 months before or after this date were taken. Height standard deviation scores (SDS) and body mass index (BMI) SDS were calculated as recommended by Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al., 2001). Height SDS for TS was calculated as recommended by Ranke (Ranke et al., 1988). Puberty stages of breast (B1 – B5) and pubic hair (P1 – P5) development were assessed as established by Tanner (Tanner, 1986). Bone age evaluations were performed according to Greulich and Pyle (Greulich and Pyle, 1959). Associated organ manifestations had been diagnosed using routine clinical diagnostic methods at this tertiary paediatric care centre. All assessments were performed by certified pediatricians of the University Hospital for Children and Adolescents in Leipzig. Occurrence of spontaneous pubertal development was defined in reference to the development of Tanner stages. The duration of estrogen therapy was defined as the period from the initiation of therapy to the date of menarche.

The induction of puberty was initiated by pediatric endocrinologists following different patterns. 2 estrogen derivatives were used: ethinylestradiol (EE, 2–12 µg daily) and estradiol valerate (EV, 0.1–1 mg daily). In all those patients, in whom the therapy

was begun with EE (n=10), it was switched to EV within 30 months at most. A more detailed analysis of effects and results of the different therapeutic strategies for puberty induction was not possible due to the small numbers of patients treated. The initiation of progesterone treatment had been decided historically on clinical grounds individually in each case (usually approximately 6 months before the first menstrual bleeding occurred) and did not depend upon a fixed protocol during the period studied. In 42 cases oxandrolone was used in order to stimulate growth (6.25–30.00 mg weekly).

73 patients were treated with GH. Mean age at the initiation of GH therapy was 10.90±3.06 years (range from 5.01 to 17.23 years), mean height at the start of GH treatment was 124.28±13.23 cm (range from 93.8 to 148.0 cm), mean height SDS was -2.86±0.99 (median -2.98). Mean starting dose was 0.03±0.008 mg/kg/d (range from 0.015 to 0.052 mg/kg/d), growth promoting therapies continued for 5.51±2.20 years (range from 1.51 to 11.23 years) on average.

Statistics

Statistical analysis was performed with the statistical software R (R Development Core Team, 2008). Data are shown as means±standard deviation. Student's t-test for independent samples was used to compare the mean between groups. As single exception, paired t-test was used for comparison of growth rate SDS since these values are not independent. Normal distributions were considered. P<0.05 was chosen to indicate a statistically significant difference.

Results



Distribution of karyotypes

More than half of the patients had karyotype 45,X. The other karyotypes were composed of mosaics with Y chromosomes, isochromosomes, deletions or other deviations (see Table 1). There were no significant changes in the ratio of karyotype 45,X and mosaics corresponding to the year of birth.

Distribution of associated organ manifestations

Cardiac malformations were seen in 19.31%, the most common was coarctation of aortae (8.99%). Variations of the urinary tract were common (25.84%), duplications of the urinary tract were the most frequent (8.99%). Strabismus and myopia were the most frequent irregularities of the eyes (each 21.35%). Hearing loss was present as conductive (8.99%), sensorineural (10.11%) or mixed (5.61%) hearing loss. Chronic inflammatory bowel disease occurred in 2.24%, juvenile rheumatoid arthritis in 3.36%. Autoimmune thyroid disease was diagnosed in 16.85%, hypothyroidism in 31.46%. Impaired glucose tolerance was diagnosed in 13.48% of our patients, while diabetes mellitus had not occurred.

Age at diagnosis

The average age at diagnosis was 8.21±4.95 years (median 9.56 years), ranging from 1 week after birth to 16.88 years. The age at diagnosis declined with an increase of the year of birth: The children who were born in the period between 1973 and 1980 were diagnosed at a mean age of 10.12±4.71 years (n=28, median 11.24 years). In contrast to this, the children who were born in the time from 1991 to 1997 were diagnosed at a mean age of 4.72±5.07 years (n=8, median 3.22 years). The children born

Karyotype	Own results, given as number (%), n=86	Frequencies found in the literature (%)	Reference
45,X	46 (53.49)	50.7 44.69 49	Gravholt et al., 1996 Stochholm et al., 2006 Conway 2002
45,X/46,XX	9 (10.47)	13.48 9	Gravholt et al., 1996 Conway 2002
45,X/46,XY	3 (3.49)	2.79 6	Gravholt et al., 1996 Conway 2002
45,X/46,X,i(Xq); 46,X,i(Xq); 45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i(Xq)	19 (22.09)	12.56 11.01 17	Gravholt et al., 1996 Stochholm et al., 2006 Conway 2002
45,X/46,X,del(Xp); 46,X,del(X) pter->p11; 46,X,del(X) q22->qter	3 (3.49)	8.37 5	Gravholt et al., 1996 Conway 2002
45,X/46,X,r(x)	1 (1.16)	6.51	Gravholt et al., 1996
others*	5 (5.8)		

* including: 45,X/46,X,-X,+fragm; 45,X,16qh-; 45,X,+mar; 46,X,der(X)t(X;Y)

Table 1 Distribution of postnatal TS karyotypes – Data in the literature and own results.

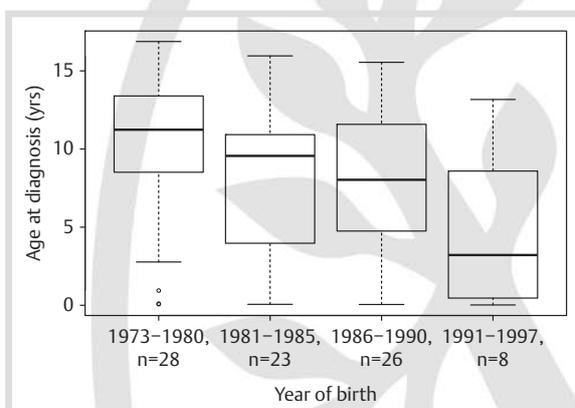


Fig. 1 Ages at diagnosis, shown as boxplots and split into groups depending on the year of birth. The time periods were selected in order to obtain approximately equal patient numbers per time period. The bold horizontal bar shows the median age, the box marks the first and the third quartile. The whiskers show the maximum and minimum values. Outliers are shown as small circles.

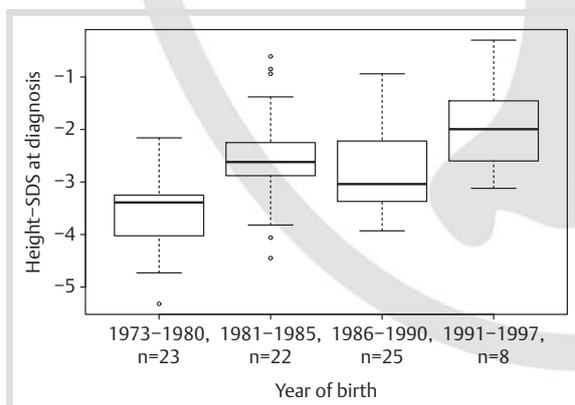


Fig. 2 Height SDS at the time of diagnosis, shown as boxplots and split into groups depending on the year of birth. The time periods were selected comparable to Fig. 1. The bold horizontal bar shows the median age, the box marks the first and the third quartile. The whiskers show the maximum and minimum values. Outliers are shown as small circles.

between 1981 and 1985 were diagnosed at a mean age of 7.74 ± 4.95 years ($n=23$, median 9.56 years), the children who were born between 1986 and 1990 at a mean age of 7.66 ± 4.60 years ($n=26$, median 8.03 years, Fig. 1). We could not find any statistical significant differences concerning the age at diagnosis within these age groups in relation to karyotype 45,X and mosaics ($p=0.09$). Children with karyotype 45,X were diagnosed at a mean age of 7.59 ± 5.82 years ($n=44$, median 7.93 years). Children with mosaic were diagnosed at a mean age of 9.19 ± 3.55 years ($n=38$, median 9.70 years). We observed 2 peaks in the age at diagnosis ($n=85$): The first peak was in early infancy, when 12 children (14.12%) had been diagnosed. The second peak was composed of the age group of 6–11 years (30 patients, 35.29%) and by the age of 11 years and older (29 patients, 34.12%). 4 children (4.71%) were diagnosed immediately after birth, 3 children (3.53%) in the age between >1 and 3 years and 7 children (8.24%) between >3 and 6 years.

Height and BMI at diagnosis

The mean height at diagnosis was 109.20 ± 30.39 cm (range from 43.00 to 147.40 cm). The mean height SDS was -2.86 ± 0.99 (median -2.98). We examined the height SDS dependent on the year of birth: The girls born in the period from 1973 to 1980 had a mean height SDS of -3.53 ± 0.77 ($n=23$, median -3.39). The girls born in the period from 1981 to 1985 had a mean height SDS of -2.56 ± 1.00 ($n=22$, median -2.62). The difference between the mean height SDS of these 2 subgroups was statistically significant ($p < 0.001$, Fig. 2). The girls born in the period from 1986 to 1990 (mean height SDS -2.80 ± 0.82 , $n=25$, median -3.04) showed no significant changes compared to the group of 1981–1985 ($p=0.37$). Finally, the girls born in the period from 1991 to 1997 had a mean height SDS of -1.94 ± 0.90 ($n=8$, median -2.00). The difference between the groups 1986–1990 and 1991–1997 was statistically significant ($p=0.04$). Furthermore, we observed a significant difference in the mean height SDS of the groups 1973–1980 and 1991–1997 ($p=0.001$).

The mean BMI at diagnosis was 16.45 ± 3.23 (range from 10 to 30, median 16), the mean BMI SDS at diagnosis was -0.05 ± 0.84 (range from -2.55 to 2.57, median 0.08).

Reason for karyotyping	Diagnosis at birth or in infant age (n=16)	Diagnosis between >1 and 6yrs (n=10)	Diagnosis after >6yrs (n=59)
characteristic phenotypic features	6 (37.50)	6 (60.00)	32 (54.24)
edema of the feet, hands and/or neck	14 (87.50)	2 (20.00)	0
cardiac malformations	1 (6.25)	0	1 (1.69)
urinary tract malformations	1 (6.25)	0	0
hypoglycaemia	1 (6.25)	0	0
growth retardation	0	4 (40.00)	59 (100.00)
delayed puberty	0	0	7 (11.86)
obesity	0	0	1 (1.69)

Table 2 Reasons for karyotyping dependent upon the age at diagnosis – all figures given as absolute terms and percentage (in brackets).

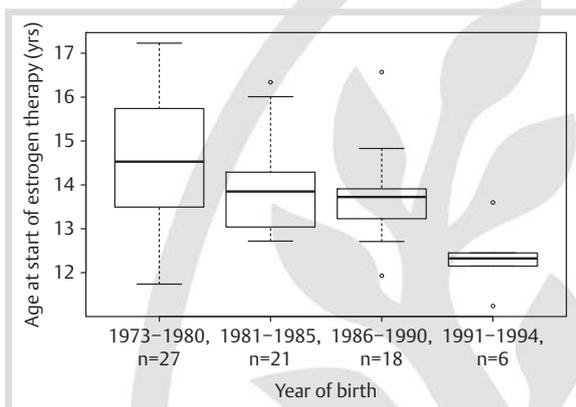


Fig. 3 Age at beginning of estrogen therapy, shown as boxplots and split into groups depending on the year of birth. The time periods were selected comparable to **Fig. 1**. The bold horizontal bar shows the median age, the box marks the first and the third quartile. The whiskers show the maximum and minimum values. Outliers are shown as small circles.

Reasons for karyotyping

In order to evaluate reasons for karyotyping, we divided our patients into 3 groups dependent on the age at diagnosis (n=85): Diagnosis at birth or in infancy (n=16), between >1 and 6 years (n=10) and after >6 years (n=59, **Table 2**). In most cases, more than one reason was given for the decision to arrange a genetic analysis.

Conditions at beginning of puberty induction

8 of 89 patients (8.99%) proved signs of spontaneous pubertal development and therefore were not treated with estrogen. One of these girls had karyotype 45,X, 7 showed mosaics. 7 of these girls reached menarche at a mean age of 13.99 ± 1.21 years. At the beginning of therapy, the majority of the patients (n=73) did not show plain clinical signs of puberty: The median Tanner stage of breast development was 1.0 (mean 1.3), the median Tanner stage of pubic hair development was 2.0 (mean 2.31). The mean chronological age at beginning of puberty induction was 13.93 ± 1.35 years (n=72, range from 10.84 to 17.23 years). This age declined significantly with the year of birth: The treatment of children born in the period from 1973 to 1980 was started at a mean age of 14.61 ± 1.46 years (n=27). The patients born in the time from 1991 to 1997 began their therapy at a mean age of 12.35 ± 0.75 years (n=6, $p < 0.001$, **Fig. 3**). Patients born between 1981 and 1985 began their therapy at a mean age of 13.93 years (n=21) and girls born between 1986 and 1990 at a mean age of 13.70 years (n=18). There was no significant difference between patients with karyotype 45,X (14.18 ± 1.40

years, n=40) and mosaics (13.83 ± 1.10 years, n=29, $p=0.25$). The mean bone age at beginning of puberty induction was 12.16 ± 0.84 years (n=72, range from 9.00 to 13.50 years).

Puberty induction

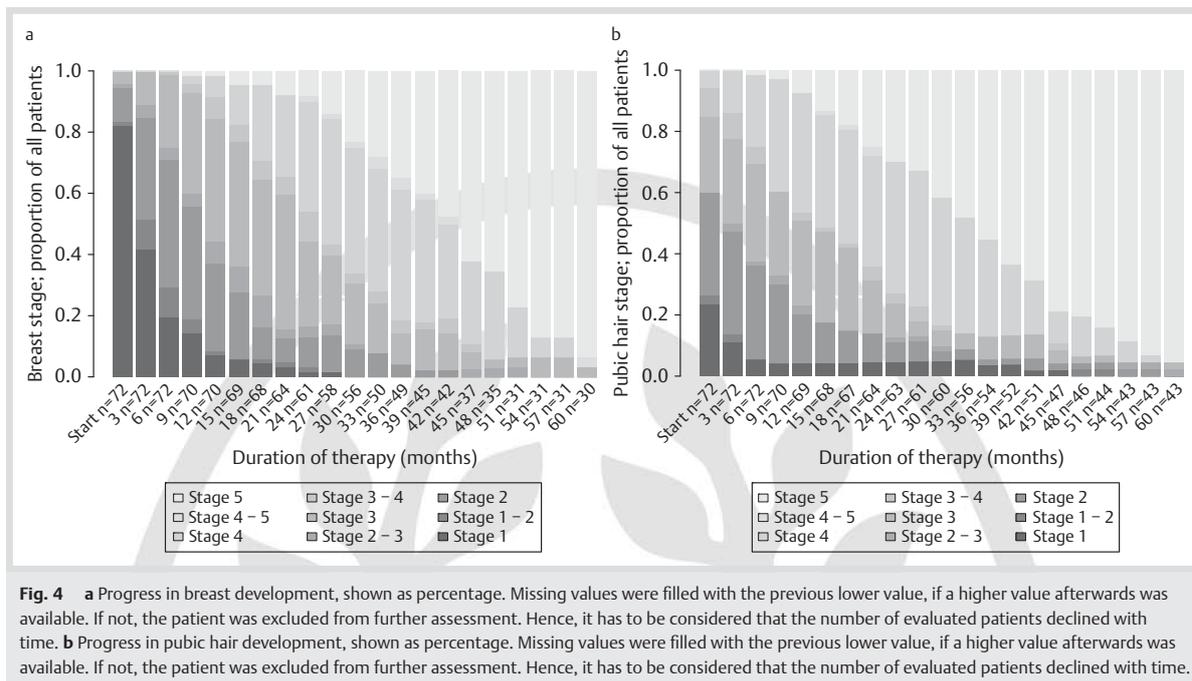
Fig. 4a, b show an increase of Tanner stages caused by estrogen therapy: After 1 year of therapy, more than 50% of patients reached at least Tanner stage B3 and Tanner stage P4. After 2 years of therapy, more than 90% of the patients reached at least Tanner stage B4. The mean duration from Tanner stage B2 to B5 was 27.14 ± 11.09 months (n=22).

48 patients (65.75%) experienced menstrual bleeding during the observation period. 11 (15.07%) did not, 14 (19.18%) gave no information. The mean menarcheal age was 16.15 ± 1.66 years (range from 12.76 to 19.79 years). The median age was 16.17 years. We did not find significant differences in the age or the frequency of menarche dependent on karyotype (45,X: frequency 84.84%, mean 16.58 years, n=33; mosaics: 79.17%, mean 16.43 years, n=24, $p=0.84$) or applied estrogen derivative (EE: 100%, mean 16.03 years, n=11; EV: 81.13%, mean 16.52 years, n=61, $p=0.53$). The mean duration of therapy until menarche was 2.51 ± 1.02 years. There were no significant differences dependent on karyotype (45,X0: mean 2.43 years, n=41; mosaics: mean 2.67 years, n=29, $p=0.47$) or applied estrogen derivative (EE: mean 2.07 years, n=5; EV: mean 2.56 years, n=61, $p=0.38$).

We did not observe any significant correlation between age at beginning of therapy and duration of therapy ($r = -0.15$). Nor was there a correlation between the utilized dose of EV (mg/3 months) and the duration of therapy ($r = -0.14$). In contrast to this, the duration of therapy increased significantly (from 2.14 years, n=31, to 2.79 years, n=42, $p=0.03$) if oxandrolone was used in order to stimulate growth. Nevertheless this decline did not correlate significantly with the utilized dose of oxandrolone ($r=0.18$). 84.38% of patients treated with oxandrolone experienced menstrual bleeding compared with 77.78% of patients without oxandrolone. This difference is not significant ($p=0.75$).

Puberty induction and growth development

The mean height SDS for TS at the beginning of puberty induction was 1.49 ± 1.01 (mean height 143.06 ± 4.99 cm, n=64). The growth rate SDS for TS was 3.47 ± 3.03 . It did not change significantly 1 year before (2.34 ± 2.62) and 1 year after (3.46 ± 2.30 , $p=0.13$) the beginning of puberty induction. In contrast it changed significantly 2 years after the start of therapy (0.77 ± 3.23) compared with 1 year after ($p < 0.001$). Measurements of final height after GH therapy were available for 58 patients. Mean final height was 151.81 ± 4.79 cm (range from 138.9 to 161.6 cm, median 152.75 cm), which relates to a mean



final height SDS of -2.25 ± 0.74 (median -2.19). A height gain of 27.18 ± 2.58 cm (median 26.05 cm) was achieved during GH therapy. Mean final height SDS for TS was 1.89 ± 0.91 (median 1.89), which corresponded to an increase of 1.82 ± 1.01 on average (median 1.70).

Discussion

We present the data of TS patients cared for in one pediatric endocrinology centre in Germany collected over more than 30 years. Our patient population seemed to be comparable to other studies' populations relating to the distribution of karyotypes and associated disorders (Bilge et al., 2000; Dulac et al., 2008; Gravholt et al., 1996; Stochholm et al., 2006; Conway, 2002). The number of patients in the period from 1991 to 1997 is low compared to the years before. This observation is possibly caused by emigration of lots of young adults and prospective parents and by a broader distribution of potential patients onto other clinics. As a main finding, we observed that TS was being diagnosed at younger ages in recent years but still too late compared with the guidelines' recommendations (Bondy, 2007; Bondy 2009; Sävendahl and Davenport, 2000). Several studies examined the age at diagnosis and the reasons for karyotyping in TS. All of them showed that TS is often diagnosed late (Bondy, 2005; Conway, 2002; Massa et al., 2005; Sävendahl and Davenport, 2000; Simm et al., 2008; Stochholm et al., 2006). The average age at diagnosis in our study (8.12 years) agrees approximately with the results of these studies. Our observations show that children with mosaicsms may be diagnosed later than patients with karyotype 45,X (not statistically significant). Similarly, Massa et al. and Stochholm et al. found that girls with karyotype 45,X or isoXq were diagnosed earlier than girls with other karyotypes (Massa et al., 2005; Stochholm et al., 2006). A decline of age at diagnosis was observed depending on the year of birth (from 10.12 to 4.72 years). These findings are consistent

with the observations of other studies (Gravholt et al., 1996; Massa et al., 2005; Stochholm et al., 2006).

Only a few studies however analysed the indications for karyotyping. In a recent study, 66 of 73 girls diagnosed in childhood or later were karyotyped because of their short stature. At birth and during infancy lymphedema was the main cause for karyotyping (Simm et al., 2008). In the study by Sävendahl et al. 97% of the patients were karyotyped because of lymphedema in infancy, whereas 82% were karyotyped because of short stature in childhood or adolescence (Sävendahl and Davenport, 2000). This is consistent with our results: Edema were the main reason for karyotyping at birth and infancy. However it should be mentioned that edema were observed just in 25% of all patients and that they are not specific for TS (Gravholt, 2004). Growth retardation, which constituted the main cause for genetic analysis in childhood and adolescence also in our study, often involves further diagnostic work-up too late, even though growth retardation was remarkable at the time of diagnosis (height-SDS -2.86). Hence, the beginning of an appropriate therapy may start too late and optimal outcome may be compromised. We observed a significant increase in the height at diagnosis over the years. Apparently we managed to detect more girls with just a light deviation from normal height range in the last years. This observation is consistent with the decrease of age at diagnosis, as described above. Our study highlights the necessity for an increased awareness for diagnosing TS. Often clinical features become apparent too late. Therefore, besides a thorough physical examination, a low threshold for performing karyotyping is a crucial key to detect TS at earlier ages in order to reduce the discrepancy between recommendations in recent guidelines and clinical practice. Furthermore, it has to be discussed if every newborn girl should be screened for TS. A reliable technique for such screening has already been described (Meng et al., 2005). Besides an early diagnosis, an appropriate mode of puberty induction is an essential part of an adequate clinical manage-

ment of TS. The rate of spontaneous pubertal development in our study (8.99%) was consistent with data found in the literature (Pasquino et al., 1997). The optimal age for puberty induction is still controversial (Rosenfield et al., 2005; Chernausek et al., 2000; Ankarberg-Lindgren et al., 2001). Recent guidelines recommend to initiate substitution with 12–13 years (Bondy, 2007). Even though the mean age in our population was higher (13.93 years), the last years' development showed a significant decrease up to 12.35 years. In the last years, different application modes for puberty induction have been discussed (Piippo et al., 2004; Ankarberg-Lindgren et al., 2001; Nabhan et al., 2009). In our study oral application was used exclusively. The mean duration of therapy until menarche was 2.51 years. Tanner stages B3 and P4 were reached after 1 year of therapy in more than 50%. A recent study described trends in physiological pubertal development in Europe (de Muinich Keizer and Mul, 2001): The time period of Tanner stage B2 to B5 in a healthy population ranged from 3.1 to 4.6 years, with 3.6 years as the most recent value. We found a mean period of 27.14 months, i.e., about 2.25 years. Besides Tanner stages, the age of menarche is another important value to evaluate pubertal development. In a study by Fredriks et al. a median physiological menarcheal age of 13.15 years was reported (Fredriks et al., 2000). We found a median menarche age of 16.17 years. Obviously therapeutic strategies failed to mimic a physiological menarcheal age. This is underlined by the fact that only 65.75% of our patients experienced menarche during the time of observation at all. Apparently the therapeutic protocols were able to mimic a near physiological pubertal development regarding to breast and pubic hair stages as far as stage 4 but not regarding to induction of menarche.

In contrast to our study progesterone substitution in other studies was initiated after a fixed time by following a study protocol. Therefore a comparison of menarche rates and durations of therapy until menarche was difficult. Furthermore data which define the period from initiation of estrogen treatment until menarche are scarce. We observed a mean period of 2.51 years. Rosenfield et al. observed 5 of 8 patients who received estradiol menstruating within 2.5 years. The average period until menarche was 2.0 years (Rosenfield et al., 2005). In an earlier study Rosenfield et al. described a period of 4.75 months from initiation of therapy to menarche with a regimen of 2.0 mg depot EE monthly and a period of 7.25 months with 1.5 mg monthly (Rosenfield and Fang, 1974). The difference to our results was probably caused by the relatively high dose of EE used by Rosenfield et al. The duration of therapy in our study is not influenced by the age at initiation of therapy. This observation is supported by Chernausek et al. (Chernausek et al., 2000). The success of puberty induction in TS relating to Tanner stages was evaluated by just a few studies. The results were difficult to compare since dosage and administration forms of estrogen differed. In the study by Chernausek et al. Tanner stage B3 or higher was reached after 1 year in more than 60%, Tanner stage B4 or B5 was reached by more than 50% of the patients after 2 years (Chernausek et al., 2000). Chernausek et al. interpreted this development as apparently normal for the majority of patients.

The application of oxandrolone in order to stimulate growth is a well-known option (Bondy, 2007). In our study the duration of estrogen therapy until menarche was significantly increased in cases in which oxandrolone was used compared to cases in which it was not used. This fact should be kept in mind if oxandrolone treatment is taken into account because of extreme short stature. Many controversial studies evaluated the influence of estrogen

substitution on growth rates in girls with TS (Chernausek et al., 2000; Davenport, 2006; Quigley et al., 2002; Rosenfield et al., 2005; Soriano-Guillen et al., 2005). Meanwhile an accepted consensus indicates that estrogen replacement started by 12 years of age does not interfere with the final height achieved by GH therapy (Bondy, 2007). Our retrospective study of historical data agrees at least in parts with this consensus: Growth rate SDS for TS was not influenced by estrogen replacement, since we did not find a significant change 12 months before and after start of puberty induction. The significant change of growth rate 24 months after initiation of estrogen therapy is not necessarily due to the estrogen therapy: it could simply be caused by the physiological decline of the growth rate at higher ages. Final heights in our study are comparable to final heights described in other studies (Soriano-Guillen et al., 2005; Stephure, 2005). Mean height SDS for TS could be increased remarkably as well. Nevertheless the intention to attain normal height for ages could not be reached and final height SDS was not yet within normal ranges.

In summary, our study shows that puberty induction was successful relating to development of secondary sexual characteristics and was able to mimic physiology in this respect. It was however not successful in inducing menarcheal bleeding and reaching adult sexual maturation in all of the patients. These limitations could be caused by pathologic conditions of TS as such. A remarkable height gain could be reached by GH therapy. Our results are based upon a relatively high number of patients collected over a long period of time. They reflect the clinical everyday practice in one center of pediatric endocrinology at the time. The therapeutic outcome seemed to have been limited when TS had been diagnosed too late and follow-up had not been extended beyond adolescence.

Acknowledgements

We wish to thank the patients, families, physicians and nurses who made this study possible. Especially, we wish to thank Eberhard Keller, Ruth Gausche and Christof Meigen for their helpful support in data collection and statistical analysis.

W. Kiess, R. Pfäffle and A. Körner are supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft. W. Kiess and A. Körner are also supported by the LIFE program of the Faculty of Medicine, University of Leipzig, and the IFB AdiposityDiseases, Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft, Berlin.

Conflict of Interest: None.

References

- 1 Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA et al. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3039–3044
- 2 Bilge I, Kayserili H, Emre S et al. Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1111–1114
- 3 Bondy CA. New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6: 269–280
- 4 Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10–25
- 5 Bondy CA. Turner syndrome 2008. *Horm Res* 2009; 71 (Suppl 1): 52–56
- 6 Chernausek SD, Attie KM, Cara JF et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2439–2445

- 7 Conway GS. The impact and management of Turner's syndrome in adult life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 243–261
- 8 Davenport ML. Evidence for early initiation of growth hormone and transdermal estradiol therapies in girls with Turner syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16 (Suppl A): S91–S97
- 9 Drobac S, Rubin K, Rogol AD *et al.* A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 55–64
- 10 Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S *et al.* Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 485–490
- 11 Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ *et al.* Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955–1997. *Pediatr Res* 2000; 47: 316–323
- 12 Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW *et al.* Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996; 312: 16–21
- 13 Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW *et al.* Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 147–158
- 14 Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B *et al.* Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner's syndrome. The impact of sex hormone replacement. *Diabetes Care* 1998; 21: 1062–1070
- 15 Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 657–687
- 16 Greulich W, Pyle S. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd edn. Stanford: Stanford University Press; 1959
- 17 Kiess W, Conway G, Ritzen M *et al.* Induction of puberty in the hypogonadal girl – practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Horm Res* 2002; 57: 66–71
- 18 Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D *et al.* Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807–818
- 19 Massa G, Verlinde F, De Schepper J *et al.* Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90: 267–268
- 20 Meng H, Hager K, Rivkees SA *et al.* Detection of Turner syndrome using high-throughput quantitative genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3419–3422
- 21 de Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 287–291
- 22 Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R *et al.* Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2009–2014
- 23 van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T *et al.* Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1119–1125
- 24 Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I *et al.* Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810–1813
- 25 Piippo S, Lenko H, Kainulainen P *et al.* Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3241–3247
- 26 Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG *et al.* Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2033–2041
- 27 Ramos AV, Silva IN, Goulart EMA. Turner syndrome: searching for better outcomes. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63: 173–178
- 28 Ranke MB, Stubbe P, Majewski F *et al.* Spontaneous growth in Turner's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988; (Suppl 343): 22–30
- 29 R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing 2008
- 30 Rosenfield R, Kiess W, Keizer-Schrama S. Physiologic induction of puberty in Turner syndrome with very low-dose estradiol. In: Gravholt, CH, Bondy, CA (eds). *Wellness for girls and women with Turner syndrome – Proceedings of the Consensus Conference 1st edn.* Amsterdam: Elsevier; 2006; 71–79
- 31 Rosenfield RL, Fang VS. The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teen-agers. *J Pediatr* 1974; 85: 830–837
- 32 Rosenfield RL, Devine N, Hunold JJ *et al.* Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6424–6430
- 33 Säwendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137: 455–459
- 34 Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD *et al.* Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4735–4742
- 35 Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C *et al.* Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis. *Klin Padiatr* 2008; 220: 16–20
- 36 Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E *et al.* Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5197–5204
- 37 Stephure DK. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3360–3366
- 38 Stochholm K, Juul S, Juul K *et al.* Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3897–3902
- 39 Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 411–451

3 Ergänzungen und Schlussfolgerungen

In diesem Abschnitt sollen zusätzlich zur Publikation einige Punkte vertieft und ergänzt werden, außerdem werden entsprechend weitergehende Schlussfolgerungen gezogen.

Die hier vorliegende Fallzahl darf als für eine Studie über das UTS vergleichsweise hoch eingeschätzt werden und ist darüber hinaus über einen langen Beobachtungszeitraum entstanden. Somit erlauben die Daten wertvolle Einblicke in das klinische Management des UTS an der Universitätskinderklinik Leipzig.

Assoziierte Erkrankungen

In der veröffentlichten Publikation konnte die Verteilung der assoziierten Erkrankungen aus Platzmangel nicht näher beschrieben und diskutiert werden. Die Tabelle 1.3 auf Seite 13 ff. stellt die in dieser Studie vorkommenden Häufigkeiten assoziierter Erkrankungen denen anderer Studien gegenüber. Hierbei ergeben sich einige Auffälligkeiten: Insgesamt ist die Häufigkeit der Erkrankungen zwar ähnlich, in der vorliegenden Studie aber doch geringer. Dies gilt besonders für kardiologische Fehlbildungen sowie für Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (26, 56, 9, 5, 16). Eine bikuspidale Aortenklappe fand sich unter unseren Patientinnen in nur einem Fall, in der Literatur ist eine Häufigkeit von 12,5 bis 34% zu finden (26, 56, 9). Ebenso zeigten nur knapp 7% unserer Patientinnen eine Hufeisenniere, die in der Literatur in bis zu 30% beschrieben ist (5). Ähnliches gilt für Auffälligkeiten von Augen und Ohren (21, 20, 4). Nur die Hypothyreose konnte in unserem Kollektiv häufiger diagnostiziert werden (29, 15).

Für diesen Befund gibt es mehrere mögliche Erklärungen: Erstens wurden die hier untersuchten Patientinnen zum Teil noch in den 70er Jahren des vorherigen Jahrhunderts geboren, dementsprechend wurden sie mit den diagnostischen Möglichkeiten dieser Zeit und dem damaligen Wissensstand gemäß untersucht. Möglicherweise wurden daher einige Erkrankungen nicht entdeckt, deren Diagnosemöglichkeiten in der Zwischenzeit wesentlich verbessert worden sind. Zweitens ist die vorliegende Studie eine retrospektive Studie, in der die durchgeführten Diagnostiken keinen vorgegebenen Protokollen folgten, wie es in prospektiven Untersuchungen üblich ist. Auch deshalb könnten einige

3 Ergänzungen und Schlussfolgerungen

Erkrankungen übersehen worden sein. Und schließlich endete der Beobachtungszeitraum dieser Arbeit spätestens mit 18 Jahren, so dass Krankheiten, die zu erst nach diesem Zeitraum klinisch manifest werden, ebenfalls nicht erfasst worden sind. Eine Aussage bezüglich möglicher mangelhafter Diagnostizierung von Begleiterkrankungen im vorliegenden Kollektiv ist somit nicht möglich.

Pubertätsinduktion

In unserer Studie fanden sich 8 Patientinnen (knapp 9%), die spontan eine Pubertätsentwicklung durchmachten. 7 (7,87%) von diesen erreichten die Menarche im Alter von durchschnittlich $13,99 \pm 1,21$ Jahren. Vergleichbare Zahlen finden sich auch in der Literatur: Pasquino et al. berichten vom spontanen Eintreten der Pubertät bei 16% der Mitglieder eines Patientenkollektivs älter als 12 Jahre (61). Pubertät wurde hier als Auftreten der Menarche definiert, die sich im Alter von $13,2 \pm 1,5$ Jahren ereignete. Während in der vorliegenden Studie allerdings 7 der 8 Patientinnen Mosaik aufwiesen und nur eine Patientin den Karyotyp 45,X, zeigte die Verteilung in der Studie von Pasquino et al. einen Anteil des Karyotyps 45,X von über 50%. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der eigenen Studie ist dieser Unterschied natürlich nicht als signifikant zu werten.

Die Mediane der Tannerstadien unmittelbar vor Beginn der Pubertätsinduktion (B1, Spannweite 1-4, bzw. P2, Spannweite 1-4) deuten darauf hin, dass eine Pubertätsentwicklung bei der Mehrzahl der Patientinnen allenfalls im Anfangsstadium vorlag. Im Nachhinein ist leider nicht mehr nachvollziehbar, warum unter diesen Patientinnen, bei denen in der Folge eine Pubertätsinduktion begonnen wurde, sich auch solche mit Tannerstadien bis B4/P4 befanden, und warum bei diesen nicht eine spontane Pubertätsentwicklung abgewartet wurde. Vermutlich sollte die schon einsetzende Pubertätsentwicklung hier durch die Östrogengabe unterstützt und komplettiert werden.

Das bei Pubertätinduktion vorliegende durchschnittliche Knochenalter von $12,16 \pm 0,84$ Jahren entspricht einem pubertären Knochenalter. Hier liegt ein widersprüchliches Ergebnis im Vergleich mit den Tannerstadien vor. Möglicherweise ist das fortgeschrittene Knochenalter als Oxandrolon-Effekt zu werten.

Schlussfolgerungen

Aus der beschriebenen Möglichkeit einer verspäteten Diagnose ergeben sich folgende Probleme: Das Erreichen einer adäquaten Endlänge wird möglicherweise verhindert. Eine

ausreichende Pubertätsinduktion kann ebenfalls gefährdet werden. Schließlich wird auch eine optimale Therapie möglicher assoziierter Erkrankungen erschwert.

Eine mögliche Lösung stellt die schon zuvor erwähnte Durchführung eines Screenings aller Mädchen dar, ähnlich dem in Deutschland bestehenden Neugeborenen-screening. Entsprechende eventuell geeignete Verfahren wurde beschrieben ((53, 59, 31). Ein weiterer Ansatz ist eine verbesserte Aufklärung der behandelnden Pädiater über das Krankheitsbild und seine Manifestationsformen. Ein spezialisierte Zentrum ist auf die Überweisung der potentiellen Patientinnen durch niedergelassene Ärzte angewiesen.

Aus eine frühen Diagnosestellung ergeben sich neben den gewünschten therapeutischen Verbesserungen auch weitere Konsequenzen: Die Dauer der Therapie verlängert sich, die betroffenen Mädchen könnten dies als wesentlich Einschränkung ihrer Lebensqualität empfinden. Auch wird das Bewusstsein, unter eine chronischen Krankheit zu leiden verstärkt. Damit verbunden ist eine vermehrte Stigmatisierung mit ungewissen psychischen Folgen. Nicht zuletzt erhöhen sich auch die Therapiekosten mit einer verlängerte Therapiedauer erheblich.

Bezüglich der nicht gänzlich erfolgreichen Pubertätsinduktion lässt sich fragen, ob ein Vorgehen mit höheren Dosierungen oder einem früheren Beginn erfolgsversprechender schiene. Auch könnte der Einsatz neuerer Applikationsformen wie z.B. Pflaster erwogen werden, die eventuell eine bessere Akzeptanz bei den betroffenen Mädchen haben. Zu Unterstreichen ist, dass die Befürchtung, das Längenwachstum durch die Östrogengabe negativ zu beeinflussen, nach aktueller Studienlage bei umsichtgen Östrogeneinsatz unbegründet scheint ((75).

Es ergeben sich Fragestellungen an weitere Untersuchungen: Eine fortgesetzte Beobachtung der Entwicklung des Diagnosealters könnte zeigen, ob der Trend hin zu einem jüngeren Diagnosealter sich weiter fortsetzt, und ob sich daraus Konsequenzen auf erreichte Endlängen und Pubertätsstadien ergeben. Es wäre denkbar, niedergelassene Pädiater in eine solche Untersuchung mit einzubeziehen. Auch eine Evaluation der psychischen Folgen einer längeren Therapiedauer auf die betroffenen Mädchen wäre von Interesse.

4 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Klinisches Management des Ullrich-Turner-Syndroms - Eine retrospektive Langzeitstudie an der Universitätskinderklinik Leipzig

eingereicht von: Peter Schonhoff

angefertigt an der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig

betreut von Prof. Dr. med. Wieland Kiess

eingereicht im Juni 2011

In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden Akten von 89 Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom ausgewertet, die zwischen 1974 und 2004 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche in Leipzig behandelt worden sind. Das Ullrich-Turner-Syndrom ist eine häufige genetische Erkrankung, dessen Klinik sich neben verschiedenen assoziierten Erkrankungen, darunter auch verschiedene Fehlbildungen, vor allem in Kleinwuchs und fehlender Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale äußert. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist Voraussetzung für rechtzeitig einsetzende weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Der Zeitpunkt des Beginns und die Durchführung der Pubertätsinduktion durch Östrogengabe werden uneinheitlich gehandhabt.

Diese Arbeit untersuchte die Akten hinsichtlich des Alters bei Diagnosestellung, der Größe bei Diagnosestellung und der Gründe für die Karyotypisierung und damit für die Verdachtsdiagnose Ullrich-Turner-Syndrom. Außerdem wurden die Verteilung der vorliegenden Karyotypen sowie das Auftreten von assoziierten Erkrankungen berücksichtigt. Die Maßnahmen zur Induktion der Pubertät wurden hinsichtlich Beginn und Erfolg ausgewertet.

4 Zusammenfassung

Die Analyse der Karyotypen ergab ein den in der Literatur gefundenen Daten ähnliches Bild: Etwas über 50% der Patientinnen besaßen den Karyotyp 45,X, die anderen Karyotypen setzten sich vor allem aus Mosaiken zusammen. Assoziierte Begleiterkrankungen, vor allem kardiologische Fehlbildungen, Fehlbildungen der Nieren und Harnwege und Störungen von Augen und Ohren, waren im Patientenkollektiv unterrepräsentiert.

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung betrug 8,21 Jahre. Dieses Alter fiel während des Beobachtungszeitraumes signifikant ab (von 10,12 auf 4,72 Jahre). Es zeigten sich zwei Gipfel im Alter bei Diagnosestellung, der erste im Säuglingsalter, der zweite im Alter von 6 Jahren und älter. Der durchschnittliche Größen-SDS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug -2,86. Hier war ein signifikanter Anstieg im Verlauf des 30jährigen Beobachtungszeitraums zu verzeichnen. Wurde die Diagnose Ullrich-Turner-Syndrom im Säuglingsalter gestellt, gaben Lymphödeme in den meisten Fällen den Ausschlag zur Karyotypisierung. Im Alter von 6 Jahren oder älter war der vorherrschende Grund die auftretende Wachstumsverzögerung.

Aus diesen Daten lässt sich schließen, dass das Ullrich-Turner-Syndrom trotz einer begrüßenswerten Entwicklung in den letzten Jahren, noch immer, verglichen mit den Empfehlungen der Leitlinien, zu spät diagnostiziert wurde.

Die Pubertätsinduktion begann mit durchschnittlich 13,93 Jahren. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes kam es zu einer signifikanten Reduktion dieses Alters bis auf 12,35 Jahre. Die Durchführung der Pubertätsinduktion wurde ohne Anwendung eines Protokolls gemäß der klinischen Entwicklung und der Erfahrung der beteiligten Pädiater vorgenommen und ist deshalb für eine detaillierte statistische Analyse wenig geeignet. Das Gesamtbild zeigte, dass die Dauer vom Beginn der Pubertätsinduktion bis zum Eintreten der Menarche 2,51 Jahre betrug. In dieser Zeit konnte eine erfolgreiche Entwicklung der Pubertät hinsichtlich eines Anstiegs der Tannerstadien beobachtet werden. Die Dauer vom Tannerstadium B2 zum Stadium B5 betrug gut 27 Monate. Eine Menarche wurde allerdings bei nur 65% der Patientinnen sicher beobachtet; das Alter bei Menarche betrug 16,15 Jahre.

Diese Daten zeigen, dass die Pubertätsinduktion unbeeinflusst von der verspäteten Diagnosestellung in einem physiologischen Alter begonnen wurde. Hinsichtlich der Entwicklung der Tannerstadien schien ebenfalls trotz der verspäteten Diagnose eine physiologische Entwicklung möglich gewesen zu sein. Die Induktion der Menarche war weniger erfolgreich: Die Menarche erfolgte unterdurchschnittlich häufig und verspätet. Es bleibt offen, ob dies letztlich einer möglicherweise insuffizienten Pubertätsinduktion oder dem Ullrich-Turner-Syndrom selbst zuzuschreiben ist. Eine Beeinflussung der Wachstumsraten

durch die Östrogentherapie konnte nicht beobachtet werden.

Die in dieser Studie gemachten Beobachtungen basieren auf einer vergleichsweise hohen Fallzahl und einem langen Beobachtungszeitraum. Sie spiegeln damit den klinischen Alltag an einem Zentrum für pädiatrische Endokrinologie wieder. Die Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer erhöhten Aufmerksamkeit für das eventuelle Vorliegen eines Ullrich-Turner-Syndroms. Neue Diagnosemethoden, beispielsweise Screeningverfahren, sollten diskutiert werden. Auch wäre eine Optimierung der angewendeten Verfahren zur Pubertätsinduktion wünschenswert.

Literaturverzeichnis

- [1] *Ankarberg-Lindgren C, Elfving M, Wikland KA et al.* Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3039–3044.
- [2] *Bannink EMN, van der Palen RLF, Mulder PGH et al.* Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm Res* 2009; 71(6): 336–342.
- [3] *Bannink EMN, van der Palen RLF, Mulder PGH et al.* Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res* 2009; 71(6): 343–349.
- [4] *Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L et al.* Hearing loss in Turner syndrome: results of a multicentric study. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(9): 779–783.
- [5] *Bilge I, Kayserili H, Emre S et al.* Frequency of renal malformations in Turner syndrome: analysis of 82 Turkish children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 2000; 14(12): 1111–1114.
- [6] *Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P et al.* Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5495–5498.
- [7] *Bondy C, Loscalzo M und Rosing D.* Spectrum of cardiovascular abnormalities in Turner syndrome. In *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference, Nr. 1298 in International Congress Series*, S. 111–116. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .
- [8] *Bondy CA.* New issues in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2005; 6(4): 269–280.

- [9] *Bondy CA*. Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 10–25.
- [10] *Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME et al.* A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 1998; 13(10): 1602–1612.
- [11] *Carel J, Elie C, Ecosse E et al.* Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome—influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2972–2979.
- [12] *Chatelain P, Berlier P und Francois R*. Pathology of the ovary. In *Bertrand J, Rappaport R und Pierre C* (Hrsg.), *Pediatric endocrinology - Physiology, pathophysiology and clinical aspects*, S. 420–429. Baltimore: Williams & Wilkins, 2. Aufl., 1993; .
- [13] *Cheng M, Nguyen D und Disteche C*. Dosage compensation of the X chromosome and Turner syndrome. In *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference, Nr. 1298 in International Congress Series*, S. 3–8. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .
- [14] *Chernausek SD, Attie KM, Cara JF et al.* Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2439–2445.
- [15] *Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G et al.* Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner’s syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(5): 568–575.
- [16] *Conway GS*. The impact and management of Turner’s syndrome in adult life. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 16(2): 243–261.
- [17] *Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP et al.* Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27(5): 468–484.
- [18] *Davenport M und de Muinck Keizer-Schrama S*. Growth and growth hormone treatment in Turner syndrome. In *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference, Nr. 1298 in International Congress Series*, S. 33–41. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .

- [19] *Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH et al.* Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multi-center trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3406–3416.
- [20] *Denniston AKO und Butler L.* Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye* (London, England) 2004; 18(7): 680–684.
- [21] *Dhooge IJM, Vel ED, Verhoye C et al.* Otologic disease in turner syndrome. *Otol Neurotol* 2005; 26(2): 145–150.
- [22] *Donaldson MDC, Gault EJ, Tan KW et al.* Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006; 91(6): 513–520.
- [23] *Dörr H und Ranke M.* Therapie mit Wachstumshormon bei Ullrich-Turner-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 2010; 158(1): 63–70.
- [24] *Drobac S, Rubin K, Rogol AD et al.* A workshop on pubertal hormone replacement options in the United States. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19(1): 55–64.
- [25] *Drop SL, Waal WJD und Keizer-Schrama SMDM.* Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998; 19(5): 540–558.
- [26] *Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S et al.* Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101(7-8): 485–490.
- [27] *Ehrhardt AA, Greenberg N und Money J.* Female gender identity and absence of fetal gonadal hormones: Turner's syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970; 126(5): 237–248.
- [28] *El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K et al.* Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2131–2135.
- [29] *Elsheikh M, Wass JA und Conway GS.* Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome - the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(2): 223–6.
- [30] *Ferguson-Smith MA.* Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J Med Genet* 1965; 39: 142–155.

- [31] *Figueiredo CC, Kochi C, Longui CA et al.*. Size of the exon 1-CAG repeats of the androgen receptor gene employed as a molecular marker in the diagnosis of Turner syndrome in girls with short stature. *Genet Mol Res* 2008; 7(1): 43–49.
- [32] *Ford CE, Jones KW, Polani PE et al.*. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1959; 1(7075): 711–713.
- [33] *Foudila T, Söderström-Anttila V und Hovatta O.* Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod* 1999; 14(2): 532–535.
- [34] *Garden AS, Diver MJ und Fraser WD.* Undiagnosed morbidity in adult women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5): 589–593.
- [35] *Gravholt CH.* Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6): 657–687.
- [36] *Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW et al.*. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996; 312(7022): 16–21.
- [37] *Haegler W, Briody J, Moore B et al.*. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 193–199.
- [38] *Haverkamp F.* Der Kleinwuchs beim Ullrich-Turner-Syndrom: Eine interdisziplinäre Herausforderung. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1. Aufl., 1997.
- [39] *Hofman P, Cutfield WS, Robinson EM et al.*. Factors predictive of response to growth hormone therapy in Turner's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 10(1): 27–33.
- [40] *Hovatta O, Hreinsson J, Fridström M et al.*. Fertility and pregnancy aspects in Turner syndrome. In *Gravholt C und Bondy C* (Hrsg.), *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference*, S. 185–189. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .
- [41] *Huisman J, Slijper F, Sinnema G et al.*. Psychosocial functioning and effects of growth hormone treatment in Turner syndrome. In *Basic and clinical approach to Turner syndrome*, S. 157–161. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 1993; .

- [42] *Illig R, DeCampo C, Lang-Muritano MR et al.*. A physiological mode of puberty induction in hypogonadal girls by low dose transdermal 17 beta-oestradiol. *Eur J Pediatr* 1990; 150(2): 86–91.
- [43] *Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S et al.*. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 1974; 37(4): 359–376.
- [44] *Joss E und Zuppinger K.* Oxandrolone in girls with Turner’s syndrome. A pair-matched controlled study up to final height. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(5): 674–679.
- [45] *Juul A.* The effects of oestrogens on linear bone growth. *Hum Reprod Update* 2001; 7(3): 303–313.
- [46] *Kiess W, Conway G, Ritzen M et al.*. Induction of puberty in the hypogonadal girl—practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe. *Horm Res* 2002; 57(1-2): 66–71.
- [47] *Kiess W, Kratzsch J und Pfaeffle R.* The growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) system in girls and women with Turner syndrome. In *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference, Nr. 1298 in International Congress Series, S. 63–70.* Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .
- [48] *Kuhl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 Suppl 1: 3–63.
- [49] *Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C et al.*. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(6): 229–230.
- [50] *Larizza D, Calcaterra V und Martinetti M.* Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *J Autoimmun* 2009; 33(1): 25–30.
- [51] *Leung K, Johannsson G, Leong GM et al.*. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004; 25(5): 693–721.
- [52] *Livadas S, Xekouki P, Fouka F et al.*. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner’s syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 2005; 15(9): 1061–1066.

- [53] Longui CA, Rocha MN, Martinho LCAP et al.. Molecular detection of XO - Turner syndrome. *Genet Mol Res* 2002; 1(3): 266–270.
- [54] Lyon AJ, Preece MA und Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60(10): 932–935.
- [55] Massa G, Verlinde F, Schepper JD et al.. Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005; 90(3): 267–268.
- [56] Mazzanti L und Cacciari E. Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 1998; 133(5): 688–92.
- [57] McCauley E, Ross JL, Kushner H et al.. Self-esteem and behavior in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 1995; 16(2): 82–88.
- [58] McCauley E und Sybert V. Social and behavioural development of girls and women with Turner syndrome. In *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference, Nr. 1298 in International Congress Series, S. 93–99*. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .
- [59] Meng H, Hager K, Rivkees SA et al.. Detection of Turner syndrome using high-throughput quantitative genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3419–3422.
- [60] Nilsson K, Albertsson-Wikland K und Aronson S. Long-term results of combination treatment with growth hormone, oxandrolone and ethinyl estradiol in girls with Turner syndrome. In *Hibi I und Takano K (Hrsg.), Basic and clinical approach to Turner syndrome, S. 303–310*. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 1993; .
- [61] Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I et al.. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6): 1810–1813.
- [62] Pasquino AM, Pucarelli I, Segni M et al.. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(4): 350–356.
- [63] Piippo S, Lenko H, Kainulainen P et al.. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3241–3247.

- [64] *Plotnick L, Attie KM, Blethen SL et al.* Growth hormone treatment of girls with Turner syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998; 102(2 Pt 3): 479–481.
- [65] *Prelevic GM, Kocjan T und Markou A.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Minerva Endocrinol* 2005; 30(1): 27–36.
- [66] *Price WH, Clayton JF, Collyer S et al.* Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner’s syndrome. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40(2): 97–102.
- [67] *Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG et al.* Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2033–2041.
- [68] *Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A et al.* Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(5): 625–633.
- [69] *Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W et al.* Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1983; 141(2): 81–88.
- [70] *Rappold GA, Fukami M, Niesler B et al.* Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1402–1406.
- [71] *Rosenfeld RG, Frane J, Attie KM et al.* Six-year results of a randomized, prospective trial of human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome. *J Pediatr* 1992; 121(1): 49–55.
- [72] *Rosenfeld R, Kiess W und Keizer-Schrama S.* Physiologic induction of puberty in Turner syndrome with very low-dose estradiol. In *Gravholt C und Bondy C* (Hrsg.), *Wellness for girls and women with Turner syndrome - Proceedings of the Consensus Conference*, S. 71–79. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 2006; .
- [73] *Rosenfeld RL, Devine N, Hunold JJ et al.* Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6424–6430.

- [74] *Ross J, Zinn A und McCauley E.* Neurodevelopmental and psychosocial aspects of Turner syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6(2): 135–141.
- [75] *Ross JL, Quigley CA, Cao D et al..* Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner’s syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364(13): 1230–1242.
- [76] *Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P et al..* Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9): 3198–3204.
- [77] *Ross JL, Scott C, Marttila P et al..* Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12): 5674–5680.
- [78] *Rovet JF.* The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil* 1993; 26(5): 333–341.
- [79] *Rubin KR.* Turner syndrome: transition from pediatrics to adulthood. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2008; 14(6): 775–781.
- [80] *Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al..* Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(12): 4607–4612.
- [81] *Sävendahl L und Davenport ML.* Delayed diagnoses of Turner’s syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 137(4): 455–459.
- [82] *Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C et al..* Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis. *Klin Padiatr* 2008; 220(1): 16–20.
- [83] *Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E et al..* Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5197–5204.
- [84] *Stephure DK.* Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3360–3366.
- [85] *Stochholm K, Juul S, Juul K et al..* Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 3897–3902.

- [86] *Stolecke H* (Hrsg.). Endokrinologie des Kinder- und Jugendalters. Berlin, Heidelberg: Springer, 3., vollst. überarb. Aufl., 1997.
- [87] *Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA et al.*. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 2005; 139A(2): 57–66.
- [88] *Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA et al.*. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet* 2001; 65(Pt 2): 177–188.
- [89] *Turner H*. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938; 23: 566–574.
- [90] *Ullrich O*. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z Kinderheilkd* 1930; 49: 271–276.
- [91] *van Pareren YK, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T et al.*. Final height in girls with turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1119–1125.
- [92] *Werther G und Simpson J*. A multi-centre double-blind trial of synthetic growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: Two years analysis. In *Hibi I und Takano K* (Hrsg.), Basic and clinical approach to Turner syndrome, S. 203–207. Amsterdam: Elsevier, 1. Aufl., 1993; .
- [93] *Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A et al.*. Patients with Turner’s syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation. *Fertil Steril* 1996; 65(6): 1249–1252.
- [94] *Zadik Z, Landau H, Chen M et al.*. Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner’s syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, insulin-like growth factor-I, plasma GH-binding activity, GH binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 412–416.
- [95] *Zinn AR, Tonk VS, Chen Z et al.*. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6): 1757–1766.
- [96] *Zulian F, Schumacher HR, Calore A et al.*. Juvenile arthritis in Turner’s syndrome: a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16(4): 489–494.

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

30.06.2011

Peter Schonhoff

Die in dieser Arbeit verwendeten Krankenakten entstammen den Archiven der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche in Leipzig und des CrescNets. Das CrescNet ist eine gemeinnützige GmbH, die Geschäftsführung hat Prof. Dr.med. Eberhard Keller inne. Einige Daten waren daneben auch im SAP-System der genannten Klinik zu finden. Den Zugang zu den Daten ermöglichten mir die MitarbeiterInnen des CrescNets, insbesondere Ruth Gausche und Christof Meigen, sowie die Mitarbeiterinnen des Klinikarchivs.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden klinischen und technischen Untersuchungen, darunter Größenmessungen, Bestimmungen von Laborparametern, genetische Analysen und andere diagnostische Maßnahmen, wurden ohne mein Mitwirken durchgeführt.

Die Auswertung der Krankenakten, die Sammlung der Daten und deren Analyse wurden von mir selbst durchgeführt.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei all denen, die mich bei der Erstellung dieser Promotion unterstützt haben.

Zuerst möchte ich Prof. Wieland Kiess danken, der mir das Thema der Arbeit zur Verfügung gestellt hat und mir mit Hilfe und Anleitung zur Seite stand.

Für den Zugang zu den Akten aus dem CrescNet danke ich Ruth Gausche, Christof Meigen und Prof. Eberhard Keller. Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen des Archivs der Universitätskinderklinik Leipzig.

Hilmar Berger vom Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Universität Leipzig danke ich für seine statistische Beratung. Dr. Alexandra Keller danke ich für ihre Anregungen. Schließlich möchte ich mich bei Sebastian Gerdes für seine Ratschläge zum Umgang mit verschiedenen EDV-Problemen danken.