

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie

(Komm.Direktor Prof. Dr. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Versorgungsschwerpunkte der Frauen mit UTS –
Zusammenstellung der Daten aus fünf verschiedenen Endokrinologika**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Elin Katharina Kahlert

aus

Itzehoe

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuerin: Prof. Dr. med. H. Siggelkow

Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. K. Brockmann

Prüfungskommission

Referentin:

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Versorgungsschwerpunkte der Frauen mit UTS – Zusammenstellung der Daten aus fünf verschiedenen Endokrinologika“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1.	Ullrich-Turner-Syndrom, historischer Hintergrund.....	1
1.2.	Klinisches Erscheinungsbild	1
1.2.1.	Verschiedene Karyotypen.....	3
1.2.2.	Diagnosestellung.....	3
1.3.	Versorgungsschwerpunkte bei UTS im Kindesalter	4
1.3.1.	Erkennen von mit dem UTS verbundenen Fehlbildungen.....	4
1.3.2.	Der Kleinwuchs	5
1.3.3.	Pubertätsinduktion	7
1.4.	Gesundheitliche Probleme im Erwachsenenalter	8
1.4.1.	Die kardiale Situation der Frauen	8
1.4.2.	Hormonelle Situation und Fruchtbarkeit	9
1.4.3.	Metabolische Stoffwechsellage	10
1.4.4.	Autoimmunerkrankungen	10
1.4.5.	Leberwerterhöhung.....	11
1.4.6.	Knochenstoffwechsel.....	11
1.4.7.	Schwerhörigkeit	12
1.4.8.	Dermatologische Problematik.....	13
1.5.	Situation der Betroffenen.....	13
1.5.1.	Soziale Situation der Frauen.....	13
1.5.2.	Ärztliche Betreuung.....	14
1.6.	Ziele der Dissertation.....	15
1.7.	Fragestellungen	15
2	Methoden	17
2.1	Studiendesign	17
2.2	Anzahl der Probandinnen und Zeitraum der Studie	17
2.3	Auswahl der Probandinnen	17
2.4	Vorgehen bei der Datenerhebung	17
2.5	Akteneinsicht.....	18
2.6	Messparameter und Laborparameter	18
2.6.1	Therapie in welchem Zentrum.....	18
2.6.2	Alter der Patientinnen	18
2.6.3	Allgemeine biometrische Merkmale.....	18

INHALTSVERZEICHNIS

2.6.4	Karyotypen.....	18
2.6.5	Kardiale Situation	18
2.6.6	Hormonelle Situation.....	19
2.6.7	Wachstumstherapie.....	19
2.6.8	Knochendichte	19
2.6.9	Stoffwechsellage.....	20
2.6.10	Leberwerte	20
2.6.11	Metabolische Stoffwechsellage	21
2.7	Sicherung der Datenqualität.....	21
2.8	Probleme bei der Datenerhebung.....	21
2.8.1	Allgemein.....	21
2.8.2	Anamnese.....	22
2.8.3	Körpergröße und Gewicht	22
2.8.4	Laborwerte	22
2.9	Einbezug der Selbsthilfegruppe.....	23
2.10	Die statistische Datenanalyse	24
2.11	Signifikanzniveau und Tests	24
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Beschreibung des Patienten-Kollektivs.....	25
3.1.1	Anteil der Patientinnen aus den verschiedenen Zentren.....	25
3.2	Datenlage für die erhobenen Parameter.....	25
3.3	Alter der Patientinnen	27
3.3.2	Biometrische Daten.....	27
3.3.3	Karyotypen.....	29
3.3.4	Schilddrüsensituation.....	29
3.3.5	Kardiale Situation	30
3.3.6	Metabolische Stoffwechsellage	33
3.3.7	Leberwerterhöhung.....	33
3.3.8	Pubertät und Östrogensubstitution.....	34
3.3.9	Vitamin-D-Spiegel.....	35
3.3.10	Die Knochendichte der Frauen mit UTS	35
3.4	Endgröße: Korrelation und Einflussparameter.....	37
3.4.1	Größe der Eltern.....	37
3.4.2	Einfluss des Alters bei Diagnosestellung.....	38

3.4.3	Einfluss der Östrogene.....	39
3.4.4	Einfluss der Therapie des Kleinwuchses auf die Größe	40
3.4.5	Einfluss der Länge der hGH-Therapie auf die Endgröße	41
3.4.6	Zusammenfassung der signifikanten Einflussparameter auf die Endgröße.....	41
3.5	Einfluss auf die Differenz der modifizierten Wachstumsperzentile nach	
	Ranke vor der hGH-Therapie und bei Endgröße.....	41
3.5.1	Einfluss der hGH-Therapie.....	42
3.5.2	Einfluss der Länge der hGH-Therapie.....	42
3.5.3	Einfluss des Karyotypen auf den Erfolg der hGH-Therapie.....	43
3.6	Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf die metabolische	
	Stoffwechsellage	43
3.7	Einflussparameter auf die erhöhten Leberwerte.....	45
3.7.1	Einfluss des Alters auf die Leberwerterhöhung.....	45
3.7.2	Einfluss der metabolischen Stoffwechselfparameter	46
3.7.3	Einfluss von Autoimmunerkrankungen am Beispiel der	
	Autoimmunthyreoiditis	47
3.7.4	Einfluss der Therapie des Kleinwuchses	48
3.7.5	Einfluss der Östrogensubstitution.....	48
3.7.6	Zusammenfassung der signifikanten Einflussparameter auf die Erhöhung	
	der Leberwerte	49
3.8	Einflussparameter auf die Knochendichte bei UTS	49
3.8.1	Einfluss des Alters auf die Knochendichte	50
3.8.2	Einfluss der Größe	51
3.8.3	Einfluss der hormonellen Situation der Frauen	52
3.8.4	Einfluss der Therapie des Kleinwuchses	54
3.8.5	Einfluss des Vitamin D auf die Knochendichte.....	54
3.9	Einfluss der kardialen Situation der untersuchten Frauen	55
3.9.1	Alter bei Diagnosestellung.....	55
3.9.2	Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden und Leberwerterhöhung	55
4	Diskussion	57
5	Fragebogen	70
6	Ausblick	71
7	Zusammenfassung	71

INHALTSVERZEICHNIS

8	Anhang	73
9	Literaturverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis:

AIT	Autoimmunthyreoiditis
AK	Antikörper
bikus. AK	bikuspide Aortenklappe
BMI	<i>body mass index</i>
DHT	Dihydrotestosteron
DM1	Diabetes mellitus Typ 1
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EMAH	Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
hGH	<i>human growth hormone</i>
HRT	Hormonersatztherapie
ISTA	Aortenisthmusstenose
IVF	In-vitro-Fertilisation
komb. HF	kombinierter Herzfehler
L1-L4	Lendenwirbelsäule
MW	Mittelwert
OAD	orale Antidiabetika
oGTT	oraler Glukosestoleranztest
OX	Oxandrolon
PAH	pulmonal-arterielle Hypertension
QCT	quantitative Computertomographie
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SD-Erkrankung	Schilddrüsenerkrankung
TEE	transösophageale Echokardiographie
UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
VSD	Ventrikelseptumdefekt
X(M)	vorhandene X-Chromosomen maternalen Ursprungs
X(P)	vorhandene X-Chromosomen paternalen Ursprungs

1 Einleitung

1.1. Ullrich-Turner-Syndrom, historischer Hintergrund

Das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) beruht auf dem kompletten oder teilweisen Fehlen des zweiten X-Chromosoms und stellt unter den Chromosomenanomalien die einzige mit dem Leben vereinbare Monosomie dar. Es zählt mit 1/2500 Mädchen zu einer der häufigsten Chromosomenerkrankungen. Die Erkrankung wurde erstmalig 1761 im Buch von Giovanni Battista Morgani „De sedibus causis morborum“ erwähnt. Die Symptome wurden 1929 in Deutschland von Otto Ullrich und 1939 in Amerika von Henry Turner, den beiden Namensgebern, systematisch beschrieben. Erst 1942 wurde festgestellt, dass im Rahmen der Erkrankung eine Ovarialinsuffizienz auftritt. Damit erklärte sich die Infertilität der Patientinnen. Charles E. Ford gelang es 1959, den ersten Karyotyp XO zu beschreiben. So legte er die Grundlage für das tiefere Verständnis dieser Erkrankung. Im weiteren Verlauf wurden die verschiedenen Karyotypen und Mosaikformen entdeckt (novo nordisk, Ullrich-Turner-Syndrom, Informationen für Eltern, Betroffene und Fachpersonal 2008).

1.2. Klinisches Erscheinungsbild

Das klinische Erscheinungsbild der Frauen mit UTS ist sehr variabel und wird wesentlich vom Karyotyp beeinflusst. Die Hauptsymptome sind bei fast allen Karyotypen ausgeprägt: der Kleinwuchs und der verspätete oder ausbleibende Pubertätseintritt. Sie werden bei über 90% der Betroffenen beobachtet (Stalla et al. 2014).

Merkmale, die etwas weniger häufig auftreten, aber dennoch mit einer deutlich erhöhten Prävalenz mit dem Ullrich-Turner-Syndrom assoziiert sind, werden in der folgenden Tabelle aufgelistet (Bergamaschi et al. 2008; Bondy 2007a; Denniston und Butler 2004; Dhooge et al. 2005; Dulac et al. 2008; El-Mansoury et al. 2005; Gravholt 2004):

EINLEITUNG

Tabelle 1: Häufigkeiten der Merkmale, die mit einer erhöhten Inzidenz beim UTS beobachtet werden

Erkrankungen	Betroffene in Prozent (%)
Mittelohrentzündungen	66
Mittelohrschwerhörigkeit	38,7
Strabismus	33
Hufeisenniere	29
Hyperopie	27
Malrotation der Niere	16,2
Innenohrschwerhörigkeit	15,6
Gestörte Glukosetoleranz	15 – 50
Bikuspide Aortenklappe	15 - 30
Autoimmunthyreoiditis	13,3 – 16
Myopie	13
Hypothyreose	10 – 37
Aortenisthmusstenose	7 - 18

Weitere phänotypische Merkmale, die auftreten können, sind eine Hypognathie, ein gotischer Gaumen, ein Pterygium colli, Ptosis, Epikanthus, Ohrmuscheldysplasien, Lymphödeme, ein großer Mamillenabstand, eine Trichterbrust und vermehrte Pigmentnävi-bildung. Ausschlaggebend für den auffälligen Phänotyp der Frauen ist wahrscheinlich eine Haploidinsuffizienz sogenannter *escape genes*, die normalerweise der X-Inaktivierung entgehen (Aso et al. 2010; Rappold et al. 2002). Denn auch in gesunden weiblichen Individuen wird in der Regel ein großer Teil eines der beiden X-Chromosomen durch Methylierung der DNA ausgeschaltet und liegt in Form des Barr-Körperchens vor (Spektrum Lexikon Biologie 1999). Für den Kleinwuchs zum Beispiel wird besonders das *Short Stature Homeobox-Gen* (SHOX-Gen: Xp22.3) verantwortlich gemacht. Der für das Wachstum verantwortliche Abschnitt liegt auf dem X-Chromosom p11.2-p22.1 (Zinn et al. 1998). Dies konnte nachgewiesen werden, da Mädchen mit Deletion des q-Armes keine Wachstumsverzögerung zeigten. Viele der Symptome, vor allem die kardiovaskuläre Problematik, sind aber genetisch noch nicht vollständig erklärbar. Der Fokus neuerer Studien liegt auf der Theorie des *Imprintings* (genomische Prägung) des X-Chromosoms und untersucht, ob der Ursprung (paternal: P oder maternal: M) des vorhandenen X-Chromosoms Einfluss auf den Phänotyp hat. Beim Vorliegen einer reinen Monosomie X0 ist der Ursprung des noch vorhandenen X-Chromosoms meist (circa in 70%) mütterlicherseits (Gawlik und Malecka-Tendera 2014). Signifikante Ergebnisse wurden für das Korrelieren der Endgröße mit der Größe der Mutter in beiden Gruppen X(M) und X(P) in gleichem Maße gefunden (Bondy et al. 2007). Die

Gruppe X(M) zeigte eine höhere Inzidenz in Bezug auf die Entwicklung von Adipositas und einer Dyslipidämie. Einige Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse, sodass es nicht zur klinischen Routine gehört, das verbleibende X-Chromosom auf seine Herkunft zu testen (Lepage et al. 2012; Skuse et al. 1997).

1.2.1. Verschiedene Karyotypen

Circa 50% der Betroffenen haben den Karyotyp 45XO (King et al. 2007). Dieser entsteht durch eine *Non-Disjunction* in der Meiose der Oogenese oder Spermatogenese. Die anderen 50% der Betroffenen haben Mosaikformen, wobei 45X0/46XX, 45X0/46XY und Deletionen im p- oder q- Arm des zweiten X-Chromosomen zu finden sind. Dies erklärt die große Varianz des Phänotyps. Im Gegensatz zu den Trisomien besteht beim UTS aber keine signifikante Korrelation zum höheren Alter der Mutter (Warburton et al. 1980).

1.2.2. Diagnosestellung

Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die Erstdiagnose bei über 50% der Betroffenen erst nach dem sechsten Lebensjahr erfolgte (Simm et al. 2008). Dies ist für einen maximalen Therapieerfolg in Bezug auf die Wachstumshormontherapie schon zu alt (Simm et al. 2008). Da das Outcome und die Entwicklung der Mädchen deutlich von ihrem Alter bei Diagnosestellung abhängen (Gravholt et al. 1996; Lee und Conway 2014; Leppig et al. 2004; Savendahl und Davenport 2000; Stochholm et al. 2006), wird diskutiert, ob Screening-Programme sinnvoll wären (Correa et al. 2014). Der Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt mehrere Peaks auf, die im Folgenden beschrieben werden.

1.2.2.1. Pränatale Diagnosestellung

Bei Feten kann ein UTS durch einen auffälligen *Pränat-Test (non-invasive prenatal testing)*, eine Chorionzottenbiopsie eine Amniozentese oder durch Ultraschalluntersuchungen erkannt werden. Der *Pränat-Test* zeigt eine Detektionsrate von 90% und einen positiv prädiktiven Wert von 23% (Gil et al. 2015; Meck et al. 2015). Im Ultraschall sind folgende Auffälligkeiten mit dem UTS assoziiert: erhöhte Nackentransparenz, Herzfehler, Nierenfehlbildungen, Poly- und Oligohydramnion, Frank-Cystic-Hygroma (flüssigkeitsgefüllte Zyste am seitlichen Hals) sowie Wachstumsretardierung (Bronshstein et al. 2003; Nicolaides et al. 1992). Auffällige Serummarker im Blut der Mutter in Form eines auffälligen Triple-Tests (AfP, HCG, unkonjugiertes Östradiol) können auf ein UTS hinweisen (Ruiz et al. 1999).

Grundsätzlich gilt bei auffälligem Ultraschall oder Pränat-Test, dass zur pränatalen Diagnosesicherung und Karyotypisierung eine invasive Diagnostik (eine Chorionzottenbiopsie oder eine Amniozentese) erfolgen sollte (Gravholt et al. 2017).

1.2.2.2. Diagnosestellung: Kindheit und Pubertät

Ein Teil der Mädchen fällt postnatal durch Lymphödeme und manifeste Herzfehler auf, ein anderer Teil durch fehlenden Pubertätsbeginn im Jugendalter. Der Hauptgrund zur Diagnosestellung ist aber der Kleinwuchs im Kindesalter. Aus diesem Grund wird empfohlen, dass jedes Mädchen mit ungeklärter Wachstumsretardierung, *Major- oder Minoranomalien* (in Form von phänotypischen Auffälligkeiten und Fehlbildungen) und Pubertätsverzögerung karyotypisiert werden sollte (Binder und Wölflé 2016).

1.2.2.3. Diagnosestellung im frühen Erwachsenenalter

Im frühen Erwachsenenalter fallen Mosaikformen mit einem extrem frühen Beginn der Wechseljahre auf.

1.2.2.4. Sicherung der Diagnosestellung und Karyotypisierung

Unabhängig vom Alter sollte für die Stellung der Diagnose immer eine periphere Blut-Karyotypisierung erfolgen. Denn für das weitere medizinische Vorgehen kann der Karyotyp von essentieller Bedeutung sein. Beim UTS sind in 10% der Fälle per FISH-Analyse Sequenzen des Y-Chromosoms zu finden. Wenn Sequenzen des Y-Chromosoms nachzuweisen sind, geht dies mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Gonadoblastoms einher, und diese Betroffenen sollten in der frühen Adoleszenz gonadektomiert werden (Gravholt et al. 2000; Page 1994).

1.3. Versorgungsschwerpunkte bei UTS im Kindesalter

1.3.1. Erkennen von mit dem UTS verbundenen Fehlbildungen

Auf Grund der erhöhten Prävalenz von Fehlbildungen sollten bei Diagnosestellung bestimmte Fehlbildungen ausgeschlossen werden, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1.3.1.1. Herzfehlbildungen

Angeborene Herzfehler sind bei 25 bis 50% der Mädchen mit UTS zu finden und betreffen vor allem den Karyotyp X0 (Mazzanti und Cacciari 1998; Quezada et al. 2015; Volkl et al. 2005). Gehäuft treten bikuspide Aortenklappen (15 bis 30%), Aortenisthmusstenosen (7 bis

18%) auf. Aus diesem Grund wird empfohlen, nach Diagnosestellung ein TEE (transösophageale Echokardiographie) durchzuführen (Bondy 2007a; Marin et al. 2015; Sybert und McCauley 2004). Außerdem bestehen oft EKG-Veränderungen (gehäuft QT-Verlängerungen), sodass bei Diagnosestellung zusätzlich ein EKG geschrieben werden sollte (Bondy et al. 2006).

1.3.1.2. Nierenfehlbildungen

Nierenfehlbildungen sind bei 24 bis 42% der UTS-Patientinnen zu finden, wobei die Hufeisenniere mit bis zu 11% die häufigste Fehlbildung darstellt (Sagi L et al. 2007). Die meisten Fehlbildungen gehen nicht mit Funktionsstörungen einher.

1.3.1.3. Faziale Anomalien und Schwerhörigkeit

Das UTS ist mit einer erhöhten Prävalenz von Außenohranomalien und Anomalien der Tuba auditiva verbunden. Um eine bestmögliche sprachliche Entwicklung zu gewährleisten, ist ein besonderes Augenmerk auf das Hörvermögen der Mädchen zu legen. Es wird empfohlen, bei Diagnosestellung einen Hörtest durchzuführen und die Frequenz von Otitiden zu ermitteln (Gravholt et al. 2017). So wird eine Beeinträchtigung auf diesem Gebiet früh erkannt, kann adäquat therapiert und Komorbiditäten vorgebeugt werden (Dhooge et al. 2005; Verver et al. 2011).

1.3.2. Der Kleinwuchs

Eines der Hauptmerkmale des UTS ist der Kleinwuchs, der, wie beschrieben, den Hauptgrund für die Diagnosestellung darstellt. Die Frauen mit UTS sind im Schnitt ca. 20 cm kleiner als gesunde Frauen (Baxter et al. 2007). Um eine bessere Endgröße zu erreichen, steht die Therapie des Kleinwuchses im Kindesalter im Vordergrund. Die Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon (hGH: *human growth hormone*) ist seit 1991 in Deutschland zugelassen (Stalla et al. 2014).

1.3.2.1. Die Therapie mit Wachstumshormon

Die hGH-Therapie hat das Ziel, die durch das verzögerte Wachstum entstehenden Probleme durch ein gleichmäßiges, kontinuierliches Wachstum zu minimieren. Dadurch ist eine zeitgerechte Einleitung der Pubertät mit Östrogenen - trotz deren verschließender Wirkung auf die Wachstumsfugen - ohne einen großen Verlust an Wachstumspotenzial möglich. Die meisten Mädchen zeigen unter hGH-Therapie eine Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit und erreichen eine Verbesserung der Endgröße (Baxter et al. 2007; Davenport 2010;

Davenport et al. 2007; Ross et al. 2011; Stalla et al. 2014; Stephure 2005). Es wird empfohlen, bei Mädchen mit UTS ab dem Alter zwischen 4-6 Jahren mit einer hGH-Therapie zu beginnen. Indikationen bei UTS für die hGH-Therapie sind ein Wachstumshormonmangel (beobachtet über 6 Monate), ein Abweichen von den Wachstumsperzentilen und eine niedrige Endgrößenprognose (bei zusätzlich kleinen Eltern) (Linglart et al. 2011; Reiter et al. 2001; Wasniewska et al. 2013; Wasniewska et al. 2004). Die empfohlene Dosis des hGH variiert in Amerika, Australien und Europa. In Europa wird eine hGH-Therapie mit einer Dosis von 45-50 µg/kg/Tag empfohlen. Die Nebenwirkungen der Therapie mit hGH wurden in vielen Studien untersucht. In Studien mit adäquater Probandenzahl konnte gezeigt werden, dass die hGH-Therapie in nur wenigen Fällen mit größeren Nebenwirkungen einhergeht (Bell et al. 2010; Child et al. 2011; Darendeliler et al. 2007). Es gibt dennoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer intrakraniellen Hypertension, einer Epiphyseolysis capitis femoris (Darendeliler et al. 2007), einer Skoliose und einer Pankreatitis (Bell et al. 2010). Zwar wurden einige Fälle von Neoplasien unter hGH-Therapie beobachtet (Cabanas et al. 2005; Morotti et al. 2007), generell konnte unter hGH-Therapie jedoch kein signifikant erhöhtes Risiko für Neoplasien festgestellt werden (Bell et al. 2010; Bolar et al. 2008; Tuffli et al. 1995). Diskutiert werden in der Literatur die Auswirkungen der hGH-Therapie auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Einige Studien zeigen eine Verstärkung der bei UTS auftretenden Insulinresistenz (Bakalov et al. 2004; Caprio et al. 1991), andere zeigen allerdings einen positiven Effekt der hGH-Therapie auf den Glukosestoffwechsel. In den Studien, in denen positive Effekte auf den Glukosestoffwechsel beobachtet wurden, überwiegt der positive Effekt des hGHs (Senkung des Adipositasrisikos und eine bessere Körperfettverteilung) den negativen Effekt der hGH-Therapie (die Insulinresistenz) (Cutfield et al. 2000). Eine Überwachung der Therapie durch den Pädiater sollte alle 4-6 Monate erfolgen (Gravholt et al. 2017).

1.3.2.2. Die Therapie mit Oxandrolon

Oxandrolon ist ein schwaches anaboles Steroid, ein DHT-Derivat (Dihydrotestosteron-Derivat) (Sas et al. 2014). Aktuell besteht in Deutschland keine offizielle Zulassung. Im Rahmen der Behandlung von Mädchen mit UTS zeigte Oxandrolon eine positive Wirkung auf das Längenwachstum. In Studien konnte ein synergistischer Effekt zwischen Oxandrolon und hGH auf die Wachstumsgeschwindigkeit - ohne negativen Effekt auf die Knochendichte - gezeigt werden. Zudem verzögert es das Brustwachstum und damit den Pubertätseintritt (Menke et al. 2011). Auf Grund von Nebenwirkungen sollte diese Therapie daher

gut abgewogen werden. Zu den Nebenwirkungen gehören vor allem eine dosisabhängige Virilisierung mit der Entwicklung vermehrter Körperbehaarung und tieferer Stimme. Eine Therapie mit Oxandrolon, mit einer Dosis von 0,03 bis 0,05 mg/kg/Tag, wird ab dem Alter von 10 Jahren empfohlen, wenn die Diagnose sehr spät gestellt wird oder das Wachstum unter alleiniger hGH-Therapie nicht zufriedenstellend ist (Freriks et al. 2015; Gault et al. 2011; Menke et al. 2010; Nilsson et al. 1996; Sas et al. 2014; Stahnke et al. 2002; Zeger et al. 2011).

1.3.3. Pubertätsinduktion

Ein Drittel der Mädchen zeigt einen spontanen Pubertätseintritt, bei 6% etabliert sich ein regulärer Zyklus. Zwei Drittel der Mädchen kommen nicht spontan in die Pubertät (Negreiros et al. 2014; Pasquino et al. 1997; Tanaka et al. 2015). Eine Kontrolle der Gonadotropine (FSH und LH) sollte ab dem 11. Lebensjahr jährlich erfolgen. Bei normaler Pubertätsentwicklung, unter normalen FSH und LH-Spiegeln, kann das Anti-Müller-Hormon und Inhibin B zur Bestimmung der ovariellen Reserve kontrolliert werden (C. H. Gravholt et al. 2002a; Hagen et al. 2010; Lunding et al. 2015). Die zwei Drittel der Mädchen, die nicht spontan in die Pubertät kommen, benötigen eine Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen, um sekundäre Geschlechtsmerkmale zu entwickeln und eine normale Knochendichte zu erreichen. Um einen natürlichen Pubertätsverlauf zu imitieren, wird zwischen 11 und 12 Jahren mit einer Therapie mit Estradiol begonnen. Über 2 bis 3 Jahre erfolgt alle 6 Monate eine Steigerung der Dosierung bis zur Enddosis. Es wird mit einer niedrigen Dosis Estradiol (2,5-3,75 µg/Tag) begonnen, da eine Dosis von deutlich ≥ 3 µg/Tag vor dem 14. Lebensjahr einen negativen Einfluss auf das Wachstum hat. Die Substitution sollte dermal erfolgen, um einen physiologischen Stoffwechsel unter Umgehung des *first-pass*-Effekts der Leber zu gewährleisten. Die dermale Pubertätsinduktion zeigte im Vergleich zur oralen eine bessere Mineralisierung der Knochen, vor allem der Wirbelsäule (Nabhan et al. 2009). Nach zwei Jahren sollte die zusätzliche Therapie mit Progesteron begonnen werden (Gravholt et al. 2017).

1.3.3.1. Erhalt der Fertilität

In Studien ist die erfolgreiche Oozyten-Kryokonservation nach Stimulation bei Patientinnen mit UTS und ovarieller Restfunktion zwischen 14 und 28 Jahren beschrieben (El-Shawarby et al. 2010; Oktay et al. 2010). Das Einfrieren von Eierstockgewebe ist, sofern Follikel vorhanden sind, auch im früheren Alter möglich. Ein spontaner Pubertätseintritt sowie normale FSH und AMH-Spiegel erhöhen die Wahrscheinlichkeit, Follikel zu finden, sind aber

kein sicherer Vorhersageparameter (Borgstrom et al. 2009). Diese Möglichkeiten sollten mit der Patientin und den Eltern besprochen werden und der Nutzen-Risiko-Faktor, unter Berücksichtigung der spezifischen Komplikationsrisiken bei Schwangerschaft, abgewogen werden (Chevalier et al. 2011). Eingrenzend muss erwähnt werden, dass die nicht unerheblichen Kosten für eine solche Behandlung nicht von der Krankenkasse übernommen werden.

1.4. Gesundheitliche Probleme im Erwachsenenalter

In der langfristigen Perspektive ist die Mortalität der Frauen mit UTS gegenüber gesunden Frauen um das Dreifache erhöht (Schoemaker et al. 2008a). Die Lebenserwartung der Frauen ist im Mittel um 13 Jahre verkürzt (Davenport 2010; Ostberg et al. 2004). Aus diesem Grund ist eine weitere medizinische Versorgung auch im Erwachsenenalter durch Fachpersonal indiziert. Dies ist essentiell für die Sicherung der Lebensqualität der Frauen und die Vermeidung und Früherkennung von Syndrom-assoziierten gesundheitlichen Problemen. Hier wird als wichtiger Punkt die reibungslose Transition vom Pädiater in die Erwachsenenversorgung angesehen (Rubin 2003). Genau wie im pädiatrischen Bereich sollten die Frauen, je nach Schweregrad und gesundheitlicher Betroffenheit, interdisziplinär durch Gynäkologen, Kardiologen, Nephrologen, Dermatologen und Psychologen betreut werden. Unabhängig davon sollte präventiv eine bestimmte Diagnostik bei jeder der Betroffenen erfolgen (Stalla et al. 2013). Im Folgenden werden die wichtigsten gesundheitlichen Probleme der Frauen im Erwachsenenalter beschrieben.

1.4.1. Die kardiale Situation der Frauen

Die kardiale Problematik ist bei Frauen mit UTS einer der Hauptgründe für die verkürzte Lebenserwartung (Dulac et al. 2008). Durch die erhöhte Prävalenz angeborener Herzfehler gehören einige Frauen mit UTS im Erwachsenenalter zu den EMAH-Patienten (Erwachsene mit angeborenem Herzfehler). Lebenslange Verlaufskontrollen sind notwendig, um sekundäre Komplikationen wie die Entwicklung einer PAH (pulmonal-arterielle Hypertension) rechtzeitig zu entdecken (Baumgartner et al. 2010). Allerdings haben die Frauen mit UTS, unabhängig vom Herzfehler, ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko, eine Aortendissektion zu entwickeln (Hokken-Koelega et al. 2016; Matura et al. 2007). Hinzu kommt die Neigung zum kardialen Risikoprofil mit Hypercholesterinämie und Hypertonus (Dulac et al. 2008). Die Prävalenz eines arteriellen Hypertonus wird in der Literatur mit 18 bis 58% angegeben (De Groote et al. 2015). Dies macht deutlich, dass Frauen mit UTS ein erhöhtes kardiales Risiko haben (Gravholt et al. 2006). Bis zu 75% der Frauen zeigen bei kombinierter Echo- und MRT-Untersuchung kardiale Veränderungen. Daher kann auf das MRT als sensitivste

Methode nicht verzichtet werden (Hjerrild et al. 2010; Ostberg et al. 2004). Die hohe Prozentzahl an kardialen Veränderungen ist auch bei einer möglichen Schwangerschaft zu bedenken, denn hier liegt das Risiko eine Aortendissektion zu entwickeln bei bis zu 2% (Matura et al. 2007). Dementsprechend ist eine umfangreiche kardiologische Abklärung vor einer eventuell geplanten Schwangerschaft (über in-vitro und Fremdeispende) und eine Betreuung der Schwangeren unbedingt notwendig. Durch das erhöhte kardiale Risikoprofil ist es bei den Patientinnen mit UTS essentiell, einen Hypertonus frühzeitig zu erkennen und diesen optimal einzustellen (De Groot et al. 2015). Dies kann durch regelmäßige Blutdruckmessungen und gegebenenfalls Langzeit-Blutdruck-Messungen abgeklärt werden. Ein frühes Zeichen für eine Hypertonie ist die fehlende nächtliche Absenkung des Blutdrucks, was bei UTS-Patientinnen mit einer erhöhten Inzidenz zu beobachten ist (Gravholt et al. 2006; Ostberg et al. 2004).

1.4.2. Hormonelle Situation und Fruchtbarkeit

Die hormonelle Substitutionstherapie beinhaltet die Substitution von Östrogen und Progesteron in dermalen oder oraler Form. Dies ist zur Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale, zur Senkung des Atherosklerose- und Osteoporose-Risikos und zur Unterstützung des psychischen Wohlbefindens essentiell (Stalla et al. 2014). Gerade die Infertilität, das Bewusstsein als Frau und die Sexualität stellen für die meisten erwachsenen Frauen mit UTS neben dem Kleinwuchs die größte Problematik im Alltag dar (Sutton et al. 2005).

1.4.2.1. Schwangerschaft und UTS

Spontane Schwangerschaften bei UTS stellen mit 4,8 bis 7,6% eine Rarität dar und sind mit einem erhöhten Risiko für genetische Erkrankungen verbunden (Bernard et al. 2016; Bryman et al. 2011). Hier sind vor allem ein erhöhtes Risiko für das Down-Syndrom und auch das UTS zu nennen (Tarani et al. 1998). Es besteht zudem ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie und die Entwicklung einer Aortendilatation. Die Sectio-Rate und die Gefahr einer Frühgeburt sind bei den Frauen mit UTS erhöht (Hagman et al. 2011). Durch die modernen medizinischen Möglichkeiten und die Möglichkeit der Fremdeispende im Ausland sind die IVF (In-vitro-Fertilisation) und Schwangerschaft durch Fremdeispende für viele Frauen jedoch eine Option der Familienplanung. Die Erfolgchancen einer IVF-Stimulation sind bei Frauen mit UTS allerdings deutlich reduziert und sollten so früh wie möglich erfolgen (Toner et al. 1991). Für viele Frauen mit UTS ist die Fremdeispende die einzige Chance, schwanger zu werden. Dies ist aber mit einem noch höheren Risiko in der Schwangerschaft für hypertensive Entgleisungen, Präeklampsie sowie Frühgeburt verbunden und die Sectio-

Rate ist sehr stark erhöht. Die erhöhte Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften und das generell erhöhte Risiko bei Schwangerschaften durch Fremdeispende sind hier als Gründe für die genannten Komplikationen zu nennen und schwer von dem durch das UTS entstehende Risiko abzugrenzen (Bodri et al. 2009; Bodri et al. 2006; Hagman et al. 2013). Neben der obligaten vorherigen Abklärung des kardialen Risikos ist ein intensives Monitoring von Mutter und Kind während einer Schwangerschaft notwendig (Boissonnas et al. 2009; Hagman et al. 2013; Pinsker 2012).

1.4.3. Metabolische Stoffwechsellage

Die Frauen mit UTS haben im Vergleich zu gesunden Frauen einen erhöhten BMI (*body mass index*) und einen höheren Fettanteil. Vor allem sind die Frauen betroffen, bei denen das zweite X-Chromosom mütterlicher Herkunft ist (Ostberg et al. 2005; Stalla et al. 2014). Insgesamt besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Insulinresistenz, eines Diabetes sowie einer Hypercholesterinämie (Bakalov et al. 2004). Damit einhergehend ist das Risiko für entsprechende Folgeerkrankungen erhöht wie koronare Herzerkrankungen, Schlaganfälle oder Polyneuropathien (Schoemaker et al. 2008a). In einer Studie wurde gezeigt, dass die Störung des Lipidprofils mit Hypercholesterinämie unabhängig vom BMI auftreten kann (Landin-Wilhelmsen et al. 2001).

1.4.3.1. Diabetische Stoffwechsellage

Die Frauen mit UTS haben, abhängig von BMI und Lebensstil, ein erhöhtes Risiko, eine gestörte Glukosetoleranz zu entwickeln (Gravholt 2005; Stalla et al. 2014). In diesem Bereich stehen Diät- und Lebensstilberatung als präventive Maßnahmen im Vordergrund, um frühzeitig zu intervenieren. Es werden jährliche Gewichtskontrollen und Messung der Nüchternglukose empfohlen (Gravholt et al. 2017). In einigen Fällen empfiehlt sich ein oGTT (oraler Glukosetoleranztest) zur Detektion einer Insulinresistenz (Stalla et al. 2014). Der oGTT ist mit mehr Aufwand verbunden, hat aber den Vorteil, dass schon eine relative Insulinresistenz detektiert werden kann (BÄK et al. 2013). Gegebenenfalls sollte eine medikamentöse Therapie mit oralen Antidiabetika oder eine Insulinsubstitution begonnen werden, um das Entstehen von Komorbiditäten zu vermeiden.

1.4.4. Autoimmunerkrankungen

Bei Frauen mit UTS ist die Inzidenz von Autoimmunerkrankungen erhöht. Hierzu gehören vor allem die Hashimoto-Thyreoiditis, die Entwicklung einer Zöliakie, aber auch die Ent-

wicklung von anderen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes Typ 1, rheumatische Arthritis, Uveitis und entzündliche Darmerkrankungen (Mortensen et al. 2009). Der genaue Grund für die erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen ist noch nicht geklärt. Im Blut kann eine erniedrigte CD4/CD8-Lymphozytenratio, die eine Prädisposition darstellen könnte, zu finden sein (Su et al. 2009).

1.4.4.1. Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist mit 25% bis 30% die am häufigsten auftretende Autoimmunerkrankung. Besonders häufig sind die Frauen mit Iso-X-Chromosomen betroffen (Stalla et al. 2013). Sie beginnt oft schon im jungen Kindesalter. Die Inzidenz steigt mit dem Alter an (Mortensen et al. 2009). Hier werden jährliche TSH-Wert-Kontrollen empfohlen, wobei sich bei auffälligem Befund Kontrollen des fT4-Wertes, der Autoantikörper und ggf. eine Sonographie der Schilddrüse anschließen (Gravholt et al. 2017; Stalla et al. 2014).

1.4.5. Leberwerterhöhung

Das Risiko für eine Erhöhung der Leberwerte steigt mit dem Alter, in der Literatur ist eine Prävalenz zwischen 20 und 80% beschrieben (Koulouri et al. 2008; Salerno et al. 1999). Hiermit geht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose einher (Gravholt et al. 1998). Die Gründe für die erhöhte Prävalenz sind nach heutigem Stand als multifaktoriell beschrieben und oft mit Übergewicht und einer metabolischen Stoffwechsellage assoziiert (El-Mansoury et al. 2008). Diskutiert wird auch, ob vaskuläre Anomalien und Autoimmunität eine Rolle spielen könnten (Roulot 2013). Um eine Erhöhung der Leberwerte frühzeitig zu erkennen, sollten jährliche Kontrollen erfolgen (Gravholt et al. 2017; Stalla et al. 2014).

1.4.6. Knochenstoffwechsel

Es ist bekannt, dass Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom das Problem einer verminderten Knochendichte haben (Davies et al. 1995; Gravholt et al. 1998; Rubin 1998; Shaw et al. 1997; Sylven et al. 1995; Van Linthoudt und Ott 1991). Das Osteoporoserisiko ist bis um das Zehnfache erhöht (Gravholt et al. 1998) und auch das Frakturrisiko ist deutlich angehoben (Landin-Wilhelmsen et al. 1999). Die Frakturinzidenz von Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom ist im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen (Frakturinzidenz von 5%) erhöht (Stepan et al. 1989). Wie hoch die Frakturinzidenz ist, wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert, die Zahlen zur Frakturinzidenz reichen von 16% (Stepan et al. 1989) bis 45% bei X0 (Davies et al. 1995). Es wurden Frakturen von Wirbelkörpern, Schenkelhals

und besonders häufig im Bereich von Händen und Füßen beschrieben. Das Frakturrisiko ist nicht nur im Erwachsenenalter erhöht, sondern auch in der Präpubertät (Gravholt et al. 1998; Ross et al. 1991) Die Inzidenz für Frakturen der Metacarpalknochen liegt bei 9,1 auf 1000 (Mädchen mit UTS) im Vergleich zu 3,5 auf 1000 (gesunden Mädchen) (Ross et al. 1991). Das Frakturrisiko ist also um das Dreifache erhöht. Gravholt ermittelte in einer Studie ein um den Faktor 1,35 erhöhtes Frakturrisiko bei UTS-Patientinnen in Dänemark (Gravholt et al. 2003). Der Hauptgrund der erniedrigten Knochendichte bei Frauen mit UTS ist die inadäquate Östrogentherapie (Hanton et al. 2003). Auch bei normaler Knochendichte haben die Frauen ein erhöhtes Frakturrisiko (Gravholt et al. 2003; Ross et al. 1991). Die Wachstumshormontherapie ist mit einer höheren Knochendichte assoziiert, aber nicht mit einem niedrigeren Frakturrisiko, was dadurch erklärt wird, dass kein positiver Einfluss der hGH-Therapie auf die Mikroarchitektur der Knochen gezeigt werden konnte (Nour et al. 2016). Die Knochendichte ist unabhängig vom Karyotyp (Landin-Wilhelmsen et al. 1999). Die Auswertung der DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry: Verfahren zur Knochendichtemessung) ist aufgrund der kleineren und kürzeren Knochen als in den Kontrollgruppen und der veränderten Knochengeometrie oftmals erschwert. Dies ist als Folge der SHOX-Defizienz zu werten (Bakalov et al. 2003). Trotz normaler Trabekelstruktur im QCT (quantitative Computertomographie) ist die Mikroarchitektur im *high resolution peripheral* QCT doch teilweise kompromittiert und die Knochenstärke vermindert (Holroyd et al. 2010; Nour et al. 2016). Bei den Frauen mit UTS zeigen sich gehäuft niedrige Vitamin-D-Spiegel, sodass eine Substitution bei niedrigem Spiegel (800 I.E.) indiziert ist und einen positiven Effekt auf die Knochendichte zeigt (Gravholt et al. 2002b). Es gibt keine Studien, die zeigen, dass durch eine generelle Vitamin-D-Substitution, unabhängig vom Vitamin-D-Spiegel, ein Benefit erzielt wird. Zur Osteoporoseprophylaxe werden beim UTS ein gesunder Lebensstil, eine regelmäßige Vitamin-D-Spiegel-Kontrolle und eine Östrogensubstitution empfohlen (Nadeem und Roche 2012). Eine DXA-Messung sollte nach Abschluss des Längenwachstums und der Pubertät erfolgen (Gravholt et al. 2017). Bei normaler Knochendichte ist dann erst eine erneute Messung nach Absetzen der Hormonsubstitution oder um das 40. bis 50. Lebensjahr sinnvoll (Stalla et al. 2014).

1.4.7. Schwerhörigkeit

Die Schwerhörigkeit stellt ein großes Problem dar. Ab dem 50. Lebensjahr weisen alle Frauen mit UTS einen messbaren Hörverlust auf (King et al. 2007). Die Ursache für die hohe Inzidenz der Schwerhörigkeit ist multifaktoriell. 34% der UTS-Patientinnen zeigen Außen-

ohranomalien (Dhooge et al. 2005; Verver et al. 2011). Durch eine Enge der Tubae auditivae und eine insgesamt verminderte Immunantwort besteht eine Prädisposition für chronische Otitis media (Thrasher et al. 2016) und die Entwicklung eines Cholesteatoms (Lim et al. 2014; Verver et al. 2011). Die aggressive Therapie der Otitis media mit Antibiotika und eventuell auch invasiven Maßnahmen ist von großer Bedeutung. Auch ein Östrogenmangel könnte Einfluss auf die Entwicklung einer Schwerhörigkeit haben, da im Ohr Östrogenrezeptoren zu finden sind. Dies deutet daraufhin hin, dass eine Östrogensubstitution wahrscheinlich einen protektiven Effekt hat (Stenberg et al. 2001). Ein positiver Effekt der hGH-Therapie auf die Schwerhörigkeit wird diskutiert und scheint abhängig von der Herkunft des X-Chromosoms (Hamelin et al. 2006). Die Entwicklung einer Schwerhörigkeit ist vom Karyotyp abhängig. UTS-Frauen, bei denen der p-Arm des zweiten X-Chromosoms vorhanden ist, sowie Frauen mit Teilen des Y-Chromosoms zeigen seltener schwere Hörverluste (Cameron-Pimblett et al. 2017; Dhooge et al. 2005). Aufgrund der beschriebenen Problematik sollte alle 5 Jahre eine Audiometrie erfolgen (Gravholt et al. 2017).

1.4.8. Dermatologische Problematik

Mädchen und Frauen mit UTS haben eine erhöhte Anzahl an Melanozyten-Nävi (El-Mansoury et al. 2007; Zvulunov et al. 1998). Ob dies mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Melanomen einhergeht, wird in Studien diskutiert (Hasle et al. 1996; Schoemaker et al. 2008b). Es treten gehäuft Halo-Nävi, Pilomatrixome und Vitiligo auf. Ein gehäuftes Auftreten von Hypermelanosis Ito (unregelmäßige Verteilung der färbenden Pigmentzellen der Haut, die bei bestimmten Chromosomenzahlabweichungen auftritt) ist vor allem bei Mosaikformen zu finden (Brazzelli et al. 2004). Die hGH-Therapie triggert das Melanozytenwachstum, aber das Risiko für die maligne Transformation zeigte sich in Studien nicht erhöht (Zvulunov et al. 1998).

1.5. Situation der Betroffenen

1.5.1. Soziale Situation der Frauen

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Frauen mit UTS im Mittel eine normale Intelligenz haben und im Vergleich zur Kontrollpopulation oft einen besseren Bildungsgrad erreichen. Die Frauen sind aber deutlich seltener verheiratet und wohnen häufiger bei ihren Eltern zu Hause (Gould et al. 2013; Verlinde et al. 2004). Hauptprobleme für die Frauen mit UTS stellen die Infertilität, der Kleinwuchs und eine unbefriedigende sexuelle Entwicklung und Funktion dar (Sutton et al. 2005).

1.5.2. Ärztliche Betreuung

In Studien wurde gezeigt, dass die Qualität der Betreuung der Betroffenen im pädiatrischen und im erwachsenen Bereich unterschiedlich gut ist. Dabei ist die pädiatrische Versorgung der Versorgung im Erwachsenenbereich deutlich überlegen (Devernay et al. 2009; Hokken-Koelega et al. 2016). In diesem Rahmen spielt die Transition vom pädiatrischen in den erwachsenen Bereich eine große Rolle. Die subjektive und die objektive Zufriedenheit der medizinischen Versorgung klappt bei den Betroffenen im erwachsenen Bereich weit auseinander (Hokken-Koelega et al. 2016). Viele Frauen sind mit einer objektiv mangelhaften Versorgung zufrieden.

1.5.2.1. Transition vom Pädiater in die Erwachsenenversorgung

Der Übergang vom Pädiater zur Erwachsenenversorgung erfolgt in der frühen Adoleszenz um das 18. Lebensjahr herum. Dieses Alter stellt eine vulnerable Phase dar, denn in dieser Zeit wird Verantwortung für die eigene Gesundheit von den Eltern auf die Patientinnen selbst übertragen, und das Autonomiebestreben nimmt zu. Außerdem werden wichtige gesundheitsbeeinflussende Lebensgewohnheiten wie die Ernährung gefestigt (Sawyer et al. 2012; Sawyer et al. 2007). Auch wenn bekannt ist, dass der gut geplante und nahtlose Übergang vom Pädiater zum weiterbetreuenden Arzt in dieser Situation einen wichtigen Aspekt darstellt, bleibt dieser oft aus (Rubin 2003). Dies führt dazu, dass viele Frauen mit UTS nicht mehr regelmäßig in ärztlicher Kontrolle sind. Hieraus resultieren eine Unterversorgung und inadäquate Behandlung von Komorbiditäten, welche sich negativ auf das Gesamtbefinden der Frauen auswirken (Devernay et al. 2009; Freriks et al. 2011; Gawlik und Malecka-Tendera 2014). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass weniger als die Hälfte der Frauen adäquat medizinisch betreut werden (Devernay et al. 2009; Hokken-Koelega et al. 2016).

1.5.2.2. Vorsorgeuntersuchungen in den verschiedenen Fachdisziplinen

In der Star-Tur-Studie wurden alle Mädchen mit UTS, die zwischen 1987 bis 1997 mit Wachstumshormon behandelt wurden, analysiert. Zum Zeitpunkt der Studie, 2009, wurden in den letzten 4 Jahren nur bei 21% der Betroffenen ohne bekannten Herzfehler eine Echokardiographie und nur bei 17% der Betroffenen ohne Hörprobleme eine Audiometrie durchgeführt. Insgesamt lagen nur bei 3,5% aller Betroffenen sämtliche Untersuchungen und bei 16% gar keine der empfohlenen Untersuchungen vor. Es wurde deutlich, dass die Versorgung stark von der betreuenden Fachdisziplin abhängig ist. Die Versorgung durch Endokri-

nologen oder Pädiater ist der Versorgung durch Hausärzte und Gynäkologen überlegen (Devernay et al. 2009). Die Star-Tur-Studie verdeutlicht, dass Mängel in der Versorgung der Frauen mit UTS bestehen.

1.6. Ziele der Dissertation

Diese Dissertation untersucht die Versorgung der Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom in verschiedenen Endokrinologika. Primäres Ziel ist es, die medizinische und psychosoziale Versorgung der Frauen zu optimieren und Zusammenhänge zwischen Therapie und Outcome der Frauen zu untersuchen. Ein Vergleich zwischen den Zentren soll helfen, Unterschiede in der Therapie und deren Einflüsse auf das Outcome zu erkennen. Es soll ein standardisierter Dokumentationsbogen für die Versorgung der Frauen mit UTS entstehen, der es ermöglicht, eine optimierte, standardisierte Therapie zu etablieren.

1.7. Fragestellungen

Hauptaufgabe dieser Dissertation war die Erfassung der Datenlage bezüglich der medizinischen Versorgung der Frauen mit UTS in fünf verschiedenen Endokrinologika der *amedes-group*.

Zusätzlich sollte in dieser Studie der Einfluss auf die Endgröße der Frauen untersucht werden: Als Parameter sind dafür die Größe der Eltern, das Alter bei Diagnosestellung, die Art der Therapie des Kleinwuchses, die Länge der hGH-Therapie, das Alter bei Menarche und ob diese spontan eintrat oder nicht, vorgesehen.

Weiterhin sollte untersucht werden, ob die Art der Therapie des Kleinwuchses auch nach Beendigung der Therapie einen Einfluss auf die metabolische Stoffwechsellage der Frauen hat.

Ein weiteres Ziel war die Identifikation von Einflussfaktoren auf die erhöhte Inzidenz an Lebervergrößerung bei von UTS betroffenen Frauen. Hier bestand die Frage, ob sich Faktoren identifizieren lassen, die darauf Einfluss haben.

Da Frauen mit UTS gehäuft eine niedrige Knochendichte aufweisen, war ein weiteres Ziel der Dissertation, entsprechende Einflussfaktoren anhand der Daten zu identifizieren. Untersucht werden sollte der Einfluss des Vitamin-D-Spiegels und der Vitamin-D-Substitution, das Alter bei DXA-Messung, das Alter bei Menarche, ob diese spontan eintrat oder nicht, die Östrogensubstitution und deren Applikationsform.

EINLEITUNG

Ein weiteres Ziel der Arbeit betrifft die kardiale Situation. Es sollte untersucht werden, ob ein Zusammenhang zu dem Alter bei Diagnosestellung und der kardialen Beteiligung besteht. Weiterhin war von Interesse, ob bei einer kardialen Beteiligung eine erhöhte Prävalenz von Autoimmunerkrankungen und Leberwerterrhöhung zu finden ist.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

In der Studie wurden Daten von Patientinnen mit UTS aus fünf verschiedenen Endokrinologika der amedes-group retrospektiv ausgewertet. An der Studie nahmen die Endokrinologika aus Berlin, Frankfurt, Göttingen, Hamburg und Hannover teil. In allen Zentren lag ein Votum der Ethikkommission vor, dass die Daten nach Zustimmung der Patientinnen zu Forschungszwecken genutzt werden dürfen.

2.2 Anzahl der Probandinnen und Zeitraum der Studie

An der Studie nahmen 258 Patientinnen teil. Die Daten wurden von August 2016 bis Juni 2017 erhoben.

2.3 Auswahl der Probandinnen

Die Probandinnen in den verschiedenen Zentren mussten folgende Kriterien erfüllen.

Tabelle 2: Einschluss- und Ausschlusskriterien dieser Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Diagnose: UTS	Ablehnung der Nutzung der Daten zu Forschungszwecken
Geburtsjahr ≤ 1998 (>18 Jahre)	Geburtsjahr ≥ 1999

2.4 Vorgehen bei der Datenerhebung

Die Daten aus Berlin und Göttingen wurden vor Ort erhoben. Die Daten aus Frankfurt, Hannover und Hamburg konnten von Göttingen aus akquiriert werden. Der Zugang zu den Daten wurde durch die IT-Abteilung der amedes-group nach Prüfung der Zugangsberechtigung persönlich freigeschaltet. Dafür mussten eine Datenvertraulichkeitserklärung und die Voten der Ethikkommission vorgelegt werden. Die teilnehmenden Endokrinologika nutzten alle zur Dokumentation die Programme Medistar und Movistar. Hier erfolgte eine Einweisung für deren Nutzung. Bei der Erhebung der Daten wurde als erstes das Vorliegen der Einverständniserklärung geprüft. Es wurden die Patientinnen angeschrieben, bei denen die Einverständniserklärung fehlte. Da einige Anschreiben nicht beantwortet wurden, wurde nach Rücksprache mit der Ethikkommission Göttingen festgelegt, dass auch die Daten der Patientinnen, bei denen die Einverständniserklärung fehlte, unter der Bedingung der Anonymisierung ausgewertet werden dürfen. Die Patientinnen können anhand der dokumentierten Daten nicht zurückverfolgt werden.

2.5 Akteneinsicht

Mittels der Programme Movie-, und Medistar erfolgte die Einsicht in die Patientinnenakten. Als Informationsquelle standen hier die Laborwerte, die aktuellen Arztbriefe, der dokumentierte Verlauf des Arzt-Patientin-Kontaktes sowie sämtliche dem Endokrinologikum vorliegenden Befunde zur Verfügung. Jede einzelne Akte konnte daher sorgfältig durchgearbeitet werden. Im Rahmen der Anonymisierung erhielt jede Probandin eine Nummer zwischen 1 und 258. So wurde gewährleistet, dass keine Rückverfolgung möglich ist.

2.6 Messparameter und Laborparameter

Im Rahmen der Datenerhebung wurden verschiedene Parameter erhoben und in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Die Kodierung der einzelnen Kategorien ist im Anhang zu finden.

2.6.1 Therapie in welchem Zentrum

Es wurde erfasst, in welchem Endokrinologikum die Frauen betreut werden.

2.6.2 Alter der Patientinnen

In der Studie wurde das Alter bei Diagnosestellung und bei der letzten Untersuchung in Jahren dokumentiert.

2.6.3 Allgemeine biometrische Merkmale

Es wurden die aktuellsten Angaben zum Körpergewicht (in Kilogramm (kg)), zur Größe (in Zentimeter (cm)) und zum BMI (Körpergewicht in kg/ (Größe in m)²) mit in diese Studie einbezogen.

2.6.4 Karyotypen

Die Karyotypen wurden in sechs Gruppen eingeteilt: „reine Monosomie X0“, verschiedene Gruppen der Mosaikformen („X0/XX“, „X0/XXX“, „X0/XX/XXX“), „Teile des Y-Chromosoms vorhanden“ und „andere Karyotypen“. In der Gruppe „andere Karyotypen“ wurden partielle Deletionen des zweiten X-Chromosoms und andere Mosaikformen zusammengefasst.

2.6.5 Kardiale Situation

Es wurde dokumentiert, ob eine kardiale Beteiligung besteht oder nicht. Wenn eine kardiale Beteiligung vorhanden war, wurde die Art der kardialen Beteiligung erfasst. Die kardiale Beteiligung umfasste angeborene Herzfehler sowie eine erworbene kardiale Beteiligung.

Hier wurde in fünf Gruppen eingeteilt: „ISTA“ (Aortenisthmusstenose), „bikus. AK“ (bikuspide Aortenklappe), „VSD“ (Ventrikelseptumdefekt), „andere kardiale Beteiligung“ und „komb. HF“ (kombinierter Herzfehler). Weiterhin wurde das Jahr des letzten Echos und des letzten kardialen MRT dokumentiert. In dieser Studie wurden keine Blutdruckwerte mit einbezogen. Die Aussagekraft einzelner beim Arzt gemessener Blutdruckwerte erlaubten keinen Rückschluss auf eine bestehende Hypertonie. Der Einbezug von Langzeitblutdruckmessungen wäre in diesem Rahmen zwar sinnvoll gewesen, konnte aber aufgrund der unzureichenden Datenlage in diesem Bereich in dieser Studie nicht erfasst werden.

2.6.6 Hormonelle Situation

Hier wurde das Alter bei Menarche und ob diese spontan oder hormonell induziert stattfand, erfasst. Es wurde weiterhin dokumentiert, ob aktuell eine HRT (Hormonersatztherapie) erfolgte oder nicht. Darüber hinaus wurden das Alter der Patientinnen bei Beginn und bei Ende der HRT und mögliche Unterbrechungen der Hormongabe erfasst. Bei der Applikationsform der HRT wurde zwischen oral oder dermal unterschieden. Auch wurde festgehalten, ob bereits eine Schwangerschaft vorlag oder nicht.

2.6.7 Wachstumstherapie

Da es sich bei dieser Therapie nicht ausschließlich um eine Therapie mit Wachstumshormon handelt, wurde hier der Begriff „Wachstumstherapie“ gewählt. Bei der Therapie des Kleinwuchses erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen: „Therapie mit hGH“, „keine Therapie“, „Therapie mit Ox“ (Oxandrolon) und „Therapie mit hGH + Ox“. In diesem Rahmen wurden das Alter bei Beginn und bei Ende der hGH-Therapie sowie der Zeitraum der hGH-Therapie dokumentiert. Zur Einschätzung der genetischen Zielgröße der Patientinnen wurde die Größe der Eltern in Zentimetern (cm) erfasst. Um den individuellen Erfolg der hGH-Therapie zu untersuchen, wurde die SD (Standardabweichung) auf der von Ranke modifizierten Wachstumsperzentile für UTS-Mädchen vor Therapie und bei Endgröße sowie deren Differenz dokumentiert (Perzentile im Anhang). Da einige Patientinnen über der zweiten SD auf der Ranke-Perzentile lagen, wurde diese auf drei SD erweitert.

2.6.8 Knochendichte

Bezüglich der Knochendichte erfolgte die Kategorisierung in 3 Gruppen: „normale Knochendichte“, „Osteopenie“ oder „Osteoporose“. Die Einteilung erfolgt nach WHO-Kriterien: Osteopenie: $T\text{-Score} \leq -1,0 > -2,5$, Osteoporose $\leq -2,5$. Lag keine DXA-Messung

(Dual Energy X-ray Absorptiometry = DXA) vor, wurde auf Grundlage anamnestischer Angaben gruppiert. Diese anamnestischen Angaben entstanden auf Grundlage einer DXA-Messung, die aber in den Akten nicht vorlag. Es wurden der Zeitpunkt der DXA, das Alter der Patientinnen bei Messung sowie die Dichte L1-L4 (Lendenwirbelkörper), des Femurhalses und des ganzen Femurs (jeweils links und rechts) in mg/cm^2 und die entsprechenden T- und Z-Scores erfasst. Weiterhin wurde der Vitamin-D-Spiegel in nmol/l dokumentiert und erfasst, ob eine Vitamin-D-Substitution erfolgte oder nicht.

2.6.9 Stoffwechsellage

Bei der Stoffwechsellage wurden die Schilddrüsensituation, die Leberwerte und die metabolische Situation dokumentiert.

2.6.9.1 Schilddrüse

Weiter wurde erfasst, ob eine SD-Erkrankung (Schilddrüsenerkrankung) besteht oder nicht. Hierbei wurden drei Gruppen gebildet: „keine SD-Erkrankung“, „AIT“ (Autoimmunthyreoiditis) und „andere SD-Erkrankungen“. Die Einteilung in die drei Gruppen erfolgte anhand der Diagnose im Arztbrief. Bestand eine Autoimmunthyreoiditis, wurde das Alter bei Diagnosestellung in Jahren dokumentiert. Weiterhin wurde erfasst, ob die Schilddrüsenantikörper TPO, MAK, TRAK positiv oder negativ sind sowie ob diese früher positiv waren und es jetzt nicht mehr sind. Als positiver Antikörperbefund wurden Werte bei $\text{TPO} > 35 \text{ U/ml}$, $\text{MAK} > 60 \text{ U/ml}$, $\text{TRAK} > 1,75 \text{ IE/l}$ gewertet. Zur weiteren Beurteilung der Schilddrüsenfunktion wurden die Laborparameter TSH in mU/L , fT4 und fT3 in pg/ml dokumentiert. Weiterhin wurde dokumentiert ob eine L-Thyroxin-Substitution erfolgt und wenn ja, mit wie viel $\mu\text{g/pro Tag}$.

2.6.10 Leberwerte

Bei den Leberwerten wurden die Laborwerte GPT, GOT und Gamma-GT einbezogen. Es wurde in drei Gruppen kategorisiert: „normale Leberwerte“, „Leberenzyme erhöht“ und „nur Gamma-GT erhöht“. Es wurde in die Gruppe „Leberenzyme erhöht“ eingestuft sobald einer der Laborwerte erhöht war: $\text{GPT} > 35 \text{ U/l}$, $\text{GOT} > 35 \text{ U/l}$. Die Gamma-GT wurde bei $> 40 \text{ U/l}$ als erhöht eingestuft.

2.6.11 Metabolische Stoffwechsellaage

In Bezug auf die metabolische Stoffwechsellaage wurden die Laborwerte HbA1c in %, LDL und HDL in mg/dl erfasst. Der Glukosestoffwechsel wurde anhand der dokumentierten Diagnosen in drei Gruppen eingeteilt. Folgende Gruppen wurden gebildet: „DM2“ (Diabetes Typ 2) „Insulinresistenz“ und „DM1“ (Diabetes Typ 1). Diese Einteilung erfolgte auf Grundlage der Diagnose in den Arztbriefen. Falls ein Diabetes vorlag, wurde die Therapie des Diabetes erfasst. Dabei wurde zwischen der Therapie mit OAD (oralen Antidiabetika), mit Insulin s.c. (subkutan), einer Kombinationstherapie mit OAD und Insulin und einer diätetischen Therapie unterschieden.

2.7 Sicherung der Datenqualität

Die Daten wurden in eine Excel-Tabelle eingegeben. Es erfolgte eine stichpunktartige Kontrolle der erhobenen Daten. Dies geschah bei der nachträglichen Eingabe der genauen Werte der DXA, der MAK-AK und des Datums des letzten Kontrolltermins. Nach der Erhebung der Daten wurde die Excel-Tabelle in SPSS transferiert. Mit dem Programm SPSS wurden zu jedem Laborwert Boxplots erstellt. Die dort erscheinenden Ausreißer wurden wiederum nachkontrolliert. Die Mittelwerte der Parameter wurden durch den Vergleich mit den Referenzwerten auf Glaubhaftigkeit geprüft. Bei der Auswertung wurden die Mittelwerte der erhobenen Daten in Excel und SPSS verglichen, um Übertragungsfehler von Excel in SPSS aufzudecken.

2.8 Probleme bei der Datenerhebung

2.8.1 Allgemein

Das Hauptproblem bei der Auswertung lag in den oft fehlenden Angaben bei den zu erhebenden Daten. Die primäre Betreuung des UTS erfolgte in einigen Fällen nicht durch den Endokrinologen. In diesen Fällen stand die Behandlung im Endokrinologikum unter einem speziellen Schwerpunkt, wie zum Beispiel der „Einschätzung der Schilddrüsenfunktion“, der „Kinderwunschberatung“ oder der „Osteoporosebehandlung“. Diese Frauen waren nur unregelmäßig oder nur einmalig in Behandlung. Da dies nicht immer in den Daten klar zu erkennen war, wurden alle Patientinnen mit einbezogen. Ein weiteres Problem stellten Umzüge von Patientinnen, die nun an anderer Stelle in Behandlung sind und deshalb seit Jahren nicht mehr zur Kontrolle in das ursprüngliche Endokrinologikum kommen, dar.

2.8.2 Anamnese

Einen wichtigen Aspekt der Informationsgewinnung stellt die Anamnese bei Erstaufnahme dar. In allen Zentren, außer in Göttingen, wird eine medizinische Versorgung der Betroffenen mit UTS ab dem Kindesalter ermöglicht. In diesen Zentren war die Rückverfolgung bei vielen Patientinnen dementsprechend bis zur Diagnosestellung möglich. Da dies aber nicht bei allen Betroffenen der Fall war, blieb die Anamnese bezüglich genauem Zeitpunkt der Diagnosestellung, der Wachstumstherapie und der hormonellen Substitutionstherapie unklar. Bei der Wachstumstherapie fehlten teilweise die Angaben zur Größe der Eltern, die Größe zu Beginn der Therapie sowie die genaue Dosierung. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit von der in den Guidelines von 2016 zur Therapie der Patientinnen mit UTS erwähnten Dosierung der hGH-Therapie in Europa (45 bis 50 µg/kg/Tag) ausgegangen. Bei der hormonellen Substitutionstherapie fehlte oft der genaue Zeitpunkt des Therapiebeginns, die genaue Dosierung (speziell bei der dermalen Substitution) und der Zeitpunkt der Menarche und ob diese spontan aufgetreten war oder nicht. Da das Endokrinologikum Göttingen keine pädiatrische Betreuung anbietet, konnten hier kaum genaue Informationen zur Wachstumshormontherapie und über den Zeitpunkt der Diagnosestellung akquiriert werden. Durch die aufgenommenen Kontakte zum sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) der Uniklinik Göttingen (Herrn OA Clemens Freiberg) konnte die Datenlage deutlich verbessert werden. So wurde Einsicht in die pädiatrischen Akten einiger Patientinnen ermöglicht und fehlende Informationen konnten ergänzt werden.

2.8.3 Körpergröße und Gewicht

Nicht bei jedem Arztbesuch wurden Körpergröße und Gewicht dokumentiert. Hier wurde im Rahmen dieser Arbeit davon ausgegangen, dass sich die Größe im Erwachsenenalter nicht mehr wesentlich verändert und das Gewicht eher konstant bleibt, so dass immer der zuletzt dokumentierte Wert erfasst wurde. Wären das Gewicht und die Größe nicht relativ konstant geblieben, hätte es einen Anlass zum Wiegen oder Messen gegeben. So ist anzunehmen, dass das dokumentierte Gewicht dem der letzten Untersuchung ungefähr entsprach. Für diese Annahme spricht, dass bei den adipösen Patientinnen das Gewicht sehr regelmäßig dokumentiert wurde.

2.8.4 Laborwerte

Das Datum der letzten Laborkontrolle wurde dokumentiert, aber nicht jeder der dokumentierten Laborwerte stammte von der letzten Blutentnahme. Teilweise wurden nach einigen

METHODEN

Wochen Kontrollen von nur bestimmten Laborwerten durchgeführt. So sind einige Werte von einem früheren Termin. Sie sind aber nicht älter als 2 Jahre vor der letzten Blutentnahme, sonst wurde dies gesondert gekennzeichnet.

Die Schilddrüsenparameter in den verschiedenen Zentren sind in unterschiedlichen Einheiten dokumentiert worden.

Tabelle 3: Einheiten der Schilddrüsenlaborwerte in den verschiedenen Laboren

Zentrum	Einheit fT3	Einheit fT4
Berlin	pg/ml	pg/ml
Frankfurt	pmol/ml	pmol/ml
Göttingen	pmol/ml	pmol/ml
Hamburg	pg/ml	pg/ml
Hannover	pg/ml	ng/dl, ng/l

Die Umrechnung der fT3-Werte funktionierte problemlos. Bei der Umrechnung des fT4 in eine Einheit entstanden unglaubliche Werte. In diesem Rahmen fiel auf, dass im Programm Medistar auf dem Laborwertbogen die Einheiten nicht stimmen konnten. Es stellte sich heraus, dass die Einheiten auf dem Laborwertbogen nicht aktuell waren. In Medistar waren die Laborwerte unter „STRG/Y“ mit den richtigen Einheiten zu finden. Die anderen Laborwerte wie TSH, LDL, HDL, HbA1c und Vitamin-D wurden in allen Zentren in der gleichen Einheit gemessen.

2.9 Einbezug der Selbsthilfegruppe

Mit dem Ziel, den Einfluss von Selbsthilfegruppen auf das gesundheitliche Gesamtergebnis und die psychische Situation der Frauen zu analysieren, wurde Kontakt zu der Selbsthilfegruppe „Turner-Syndrom-Vereinigung Deutschland e.V.“ aufgenommen. Im Juni 2016 fand ein Treffen mit der Vorsitzenden statt, um einen Einblick in das Thema aus Sicht der Betroffenen zu gewinnen. Um die psychosoziale Komponente näher zu untersuchen, sollten die Mitglieder der Selbsthilfegruppe mit einem Fragebogen zu ihrer medizinischen Versorgung, Lebensqualität und psychosozialen Situation befragt werden. Beabsichtigt war, die Daten aus den verschiedenen Endokrinologika mit denen der Selbsthilfegruppe zu vergleichen. Es sollte geklärt werden, ob die Versorgung und die Lebensqualität der Betroffenen aus der Selbsthilfegruppe im Schnitt besser ist als bei denjenigen ohne Kontakt zur Selbsthilfegruppe. Bei der praktischen Umsetzung ergaben sich verschiedene Probleme. Das Entwerfen eines standardisierten und evaluierten Fragebogens zur Messung der Lebensqualität

mit den speziellen Schwerpunkten stellte sich als sehr komplex heraus und in den Endokriнологika war nicht dokumentiert, wer von den Betroffenen in einer Selbsthilfegruppe ist und wer nicht. Daraufhin stellte sich die Frage, in wieweit diese zwei Kollektive miteinander zu vergleichen sind. Vor diesem Hintergrund wurde im Januar 2017 beschlossen, die Selbsthilfegruppe nicht in die Datenauswertung mit einzubeziehen.

2.10 Die statistische Datenanalyse

Die Auswertung der in dieser Studie erhobenen Daten erfolgte in Absprache mit der statistischen Abteilung der Universität Göttingen. Zur Analyse wurde SPSS 24 genutzt. Die Ergebnisse wurden in MW (Mittelwerten) und SD (Standardabweichungen) angegeben.

2.11 Signifikanzniveau und Tests

In der Studie wurden das allgemein lineare Modell, die multinomial logistische Regression und die deskriptive Statistik angewandt.

Folgende Analysen erfolgten mit Hilfe des allgemeinen linearen Modells:

- Einflussparameter auf die Endgröße
- Einflussparameter auf die Differenz der SD auf der Ranke-Wachstumsperzentile vor Therapie und bei Endgröße
- Unterschiede der metabolischen Parameter in den verschiedenen Gruppen der Therapie des Kleinwuchses
- Einflussparameter auf die Knochendichte

Dies war möglich, da die zu untersuchenden Parametern metrisch waren.

Für die Untersuchung der Einflussfaktoren auf die Leberwerterhöhung wurde die multinomial logistische Regression angewandt, da es sich bei den zu untersuchenden Variablen um nominale Variablen handelt. Am Ende wurde für die signifikanten Ergebnisse innerhalb des Tests korrigiert.

Das Signifikanzniveau ist in dieser Arbeit mit einem p-Wert $< 0,05$ angesetzt und getestet somit auf dem 5%-Niveau. Auch wird auf die Regressionskoeffizienten (beschreibt die Stärke des Einflusses) und das R-Quadrat (Varianz, die durch den Parameter erklärt wird in Prozent) Bezug genommen. Die detaillierten Angaben zur Analyse sind im Anhang zu finden.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patienten-Kollektivs

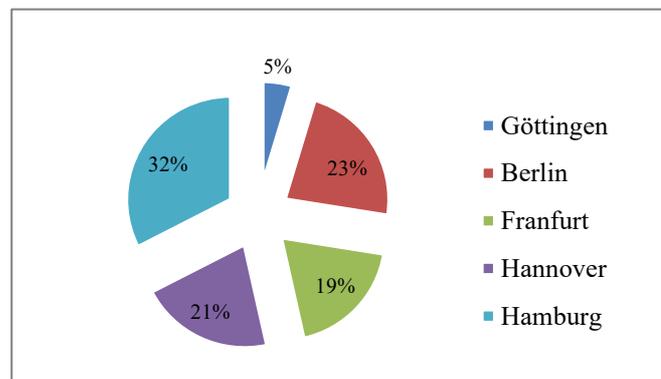
Es wurden die Daten von 258 Patientinnen ausgewertet, die in fünf verschiedenen Endokrinologika (Berlin, Frankfurt, Göttingen, Hamburg, Hannover) im Zeitraum von 2001 bis 2017 betreut wurden.

3.1.1 Anteil der Patientinnen aus den verschiedenen Zentren

Die verschiedenen Endokrinologika haben unterschiedlich viele Patientinnen in die Studie eingebracht.

Tabelle 4 und Abbildung 1: Verteilung der Patientinnen auf die endokrinologischen Zentren

Zentrum	N (Anzahl)
Berlin	59
Frankfurt	49
Göttingen	12
Hamburg	84
Hannover	54
gesamt	258



3.2 Datenlage für die erhobenen Parameter

Um einen Eindruck über die medizinische Versorgung und die Datenlage zu den Patientinnen mit UTS zu bekommen, ist in der folgenden Tabelle zu jedem Parameter beschrieben, von wie vielen Patientinnen jeweils Informationen vorlagen.

Tabelle 5: Vorhandensein der Patientendaten für die zu diskutierenden Parameter in Prozent

Variable	Anzahl der Patientinnen	Angaben in %
Alter bei letzter Untersuchung	258	100
Größe	252	97
Gewicht	241	93,4
BMI	240	93,0
Alter bei Diagnosestellung	152	59
Wachstumstherapie	195	76
Zeitraum der hGH-Therapie	84 (von 130, die hGH bekamen)	64

ERGEBNISSE

Variable	Anzahl der Patientinnen	Angaben in %
Differenz auf der Ranke-Perzentile vor und nach Therapie	40 (von 130, die hGH bekamen)	31
Größe der Eltern	78	30
Karyotyp	129	50
Durchführung eines Echos	109	42
Durchführung eines Kardio-MRT	22	8,5
TSH	255	98
ft3	252	97
ft4	254	98
TPO-AK/MAK-AK	234	96,7
TRAK-AK	205	79
Alter bei Diagnose Autoimmunthyreoiditis	39	15
LDL	210	81
HDL	211	82
HbA1c	192	74
Leberwerterhöhung	241	93
Vitamin-D-Spiegel	193	75
Östrogentherapie	232	90
Alter bei Beginn der Östrogentherapie	135	47
Alter bei Ende der Östrogentherapie	9	3,1
Art der Substitution der Östrogentherapie	198	77
Alter bei Menarche	139	54
Menarche spontan oder nicht	159	62
Angaben zur Knochendichte in den Akten	58	22
Alter bei Knochendichtemessung	47	18
L1-L4 g/cm ²	44	17
T-Score	44	17
Z-Score	39	15
Femurhals li. g/cm ²	37	14
T-Score	37	14
Z-Score	35	13,5
Femurhals re. g/cm ²	22	9,0
T-Score	21	8,3
Z-Score	20	7,7
Femur li. g/cm ²	45	17,4

ERGEBNISSE

Variable	Anzahl der Patientinnen	Angaben in %
T-Score	45	17,4
Z-Score	41	15,8
Femur re. g/cm ²	26	10
T-Score	26	10
Z-Score	24	9,3

3.3 Alter der Patientinnen

Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren die Frauen im Durchschnitt 29,8 Jahre alt (SD \pm 11,6; Range: 14 bis 72 Jahre).

3.3.1.1 Alter bei Diagnosestellung

Die Diagnose Ullrich-Turner-Syndrom wurde bei 2 Patientinnen pränatal, bei 16 Betroffenen direkt nach der Geburt und bei 134 Frauen später, im Mittel mit 12,1 Jahren (von 2 Wochen bis 38 Jahren) mit einer SD von 6,3 Jahren gestellt.

3.3.2 Biometrische Daten

Es wurden die Größe, das Gewicht und der BMI der Patientinnen dokumentiert. Die Größe der Patientinnen war mit 152,8 cm ca. 12 cm kleiner als die durchschnittliche Größe von Frauen in der BRD (165 cm) (statistisches Bundesamt, 2013). Der Mittelwert des BMI zeigte sich mit 26,6 kg/m² im übergewichtigen Bereich. 47,4% waren mit einem BMI \geq 25 übergewichtig und 25% mit einem BMI \geq 30 adipös.

Tabelle 6: deskriptive Statistik zu den biometrischen Angaben

	N (Anzahl)	Minimum	Maximum	MW	SD
Größe (cm)	252	132	180	152,8	7,7
Gewicht (kg)	241	29,1	126	62,1	15,3
BMI (kg/m ²)	240	15,3	48,1	26,6	6,3

ERGEBNISSE

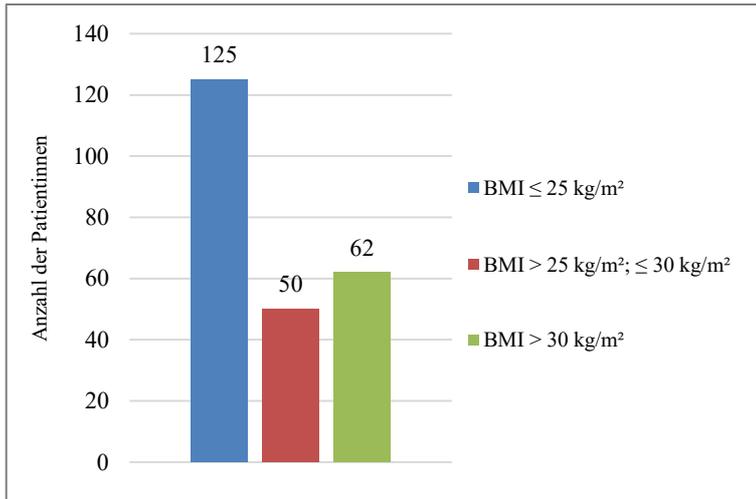


Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen in den Gruppen des BMI in kg/m²

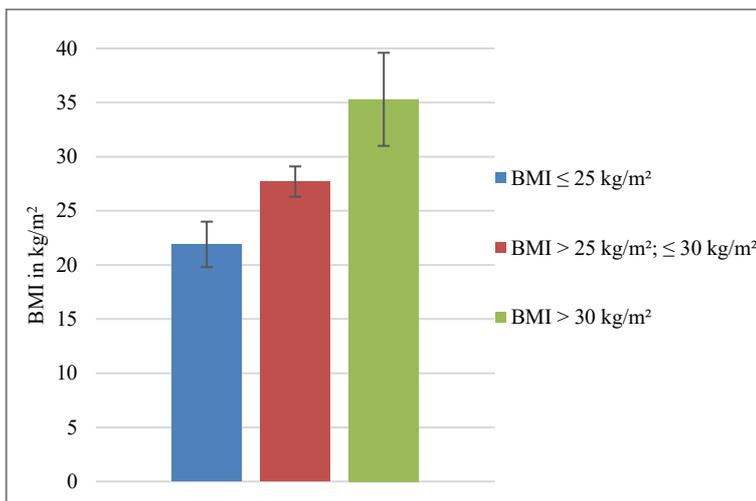


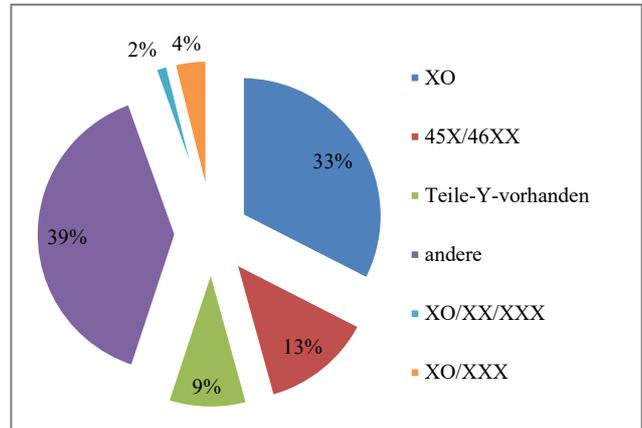
Abbildung 3: Mittelwerte der BMIs innerhalb der Gruppen

3.3.3 Karyotypen

Im Folgenden ist die prozentuale Verteilung der Karyotypen in diesem Kollektiv beschrieben.

Tabelle 7 und Abbildung 4: Verteilung der Karyotypen

Zentrum	N (Anzahl)
X0	42
45X / 46XX	17
Teile des Y- Chr. vorhanden	12
Andere Karyotypen	51
X0 / XX / XXX	2
X0 / XXX	5
gesamt	129



3.3.4 Schilddrüsensituation

Von den Patientinnen wurden die TSH-Werte, fT3 und fT4 dokumentiert. Außerdem wurden folgende AK (Antikörper) erfasst: TPO-AK, MAK-AK und TRAK-AK.

Tabelle 8: deskriptive Statistik der Laborwerte der Schilddrüse

	N (Anzahl)	Minimum	Maximum	MW	SD
TSH (0,27-4,2 mU/l)	255	0,06	9,33	2,41	1,53
fT3 (2-4,4 pg/ml)	252	1,56	4,8	3,1	0,58
fT4 (9,3-17 pg/ml)	254	6,7	25,7	13,7	3,13

Bei der letzten Untersuchung waren drei TSH-Werte und ein fT3 Wert älter als zwei Jahre. Bei 95 Patientinnen (37%) wurde die Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto gestellt, bei 8 Patientinnen (3%) besteht eine andere Schilddrüsenerkrankung. In der Gruppe „andere Schilddrüsenerkrankungen“ befanden sich zwei Patientinnen mit einem Morbus Basedow, drei mit einer Struma, eine mit einer nicht näher beschriebenen Autonomie der Schilddrüse und zwei Patientinnen wurden thyreoidektomiert. Eine Thyreoidektomie erfolgte auf Grund einer Struma nodosa. Das Alter bei Erstdiagnose der Autoimmunthyreoiditis ist bei 39 Patientinnen bekannt. Im Mittel waren sie 18 Jahre alt (SD: ± 9,4 Jahre; Range: 2 bis 45 Jahre).

ERGEBNISSE

Das Vorhandensein der Antikörper, die auf eine Autoimmunthyreoiditis hinweisen, ist in folgender Abbildung gezeigt:

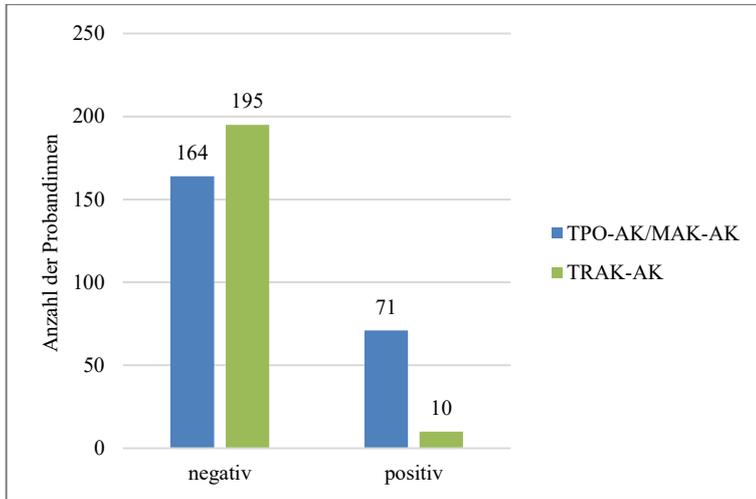


Abbildung 5: Verteilung der Patientinnen mit Schilddrüsen-AK positiv und negativ

Bei den TPO-AK waren sechs Werte und bei den TRAK-AK drei Werte bei der letzten Untersuchung älter als zwei Jahre. 99 Patientinnen substituieren L-Thyroxin in einer Dosierung 98,7 µg/Tag (12,5 µg – 200 µg) mit einer SD von 38,4 µg.

3.3.5 Kardiale Situation

In dieser Studie gab es Angaben zu kardialen Situation von 112 Teilnehmerinnen. Von diesen Frauen zeigten 28% (N = 31) eine kardiale Beteiligung. 72% der Frauen (N = 81) zeigten keine kardiale Beteiligung.

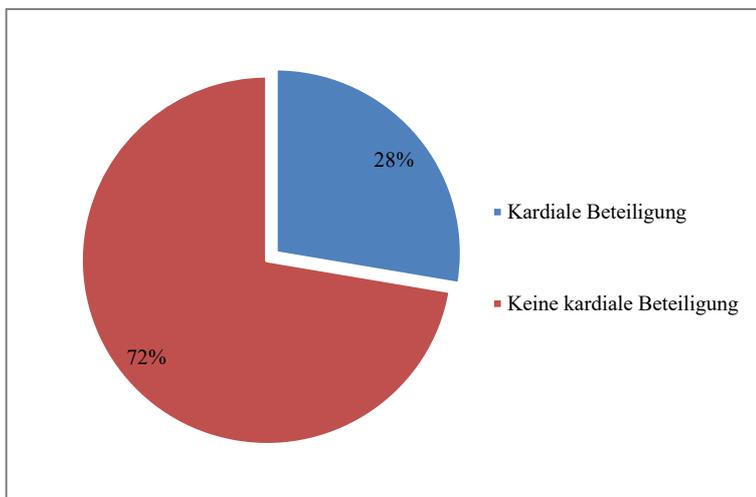


Abbildung 6: Herzbeteiligung bei UTS in Prozent (N = 112)

ERGEBNISSE

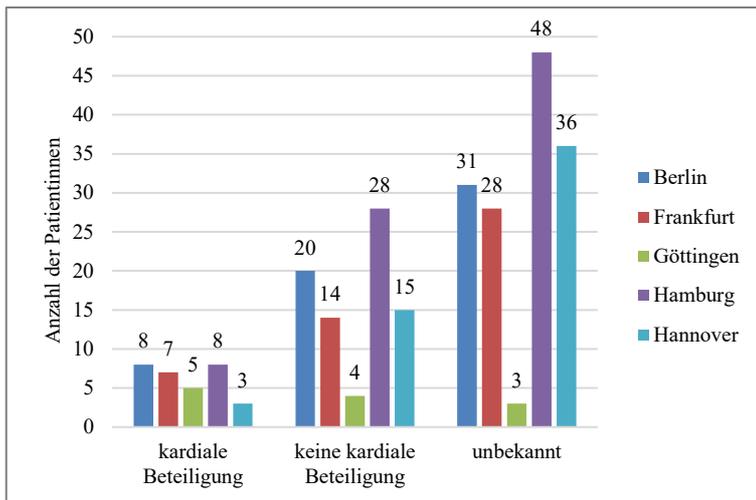


Abbildung 7: Anzahl der kardialen Beteiligung in den verschiedenen Zentren

3.3.5.1 Art der kardialen Beteiligung

Vier Frauen hatten eine angeborene Aortenisthmusstenose, sechs Frauen einen VSD (Ventrikelseptumdefekt) und fünf Frauen zeigten eine bikuspidale Aortenklappe. Unter den kombinierten Herzfehlern befanden sich zwei Aortenisthmusstenosen mit bikuspidaler Aortenklappe, ein nicht näher beschriebenes Aortenklappenvitium und ein VSD mit Aortenklappeninsuffizienz. Unter der Gruppe „andere Herzerkrankungen“ sind eine Aortenklappenstenose, eine Mitralklappenstenose, sechs Aortenklappeninsuffizienzen sowie eine dilatative Kardiomyopathie und ein Aortenaneurysma zusammengefasst.

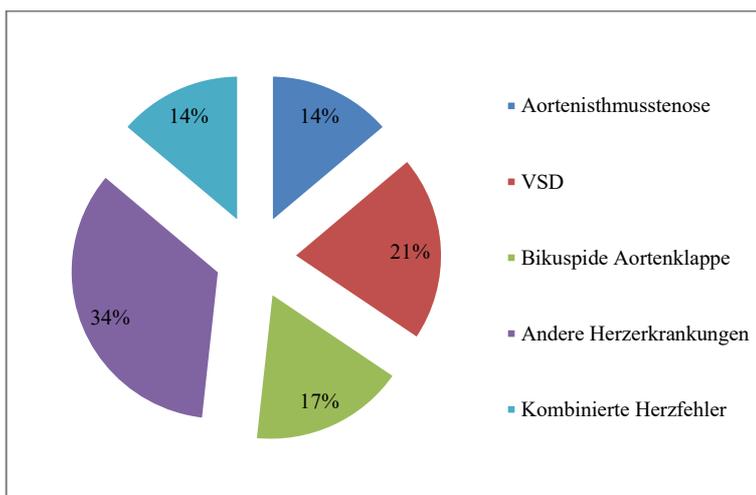


Abbildung 8: Anteil der verschiedenen Herzfehler in Prozent (N = 29)

3.3.5.2 Angaben zur kardialen Überwachung

Zur Überwachung der kardialen Situation gehören eine Echokardiographie sowie die Durchführung eines Kardio-MRTs. Die Durchführung einer Echokardiographie ist bei 102 Patientinnen (47 in den letzten 5 Jahren) erfolgt, das MRT nur bei 22 (14 innerhalb der letzten 5 Jahre).

Anzahl der Echo-Durchführung in den endokrinologischen Zentren: Göttingen: 8, Berlin: 19, Frankfurt: 25, Hannover: 20, Hamburg: 30

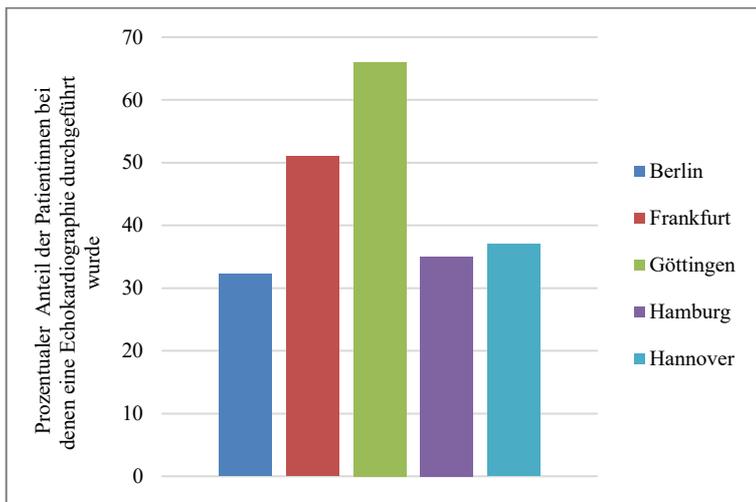


Abbildung 9: prozentualer Anteil der Patientinnen, bei denen eine Echokardiographie durchgeführt wurde (N = 102)

Anzahl der MRT Durchführungen in den verschiedenen Zentren: Berlin: 3, Frankfurt: 2, Göttingen: 2, Hamburg: 13, Hannover: 2.

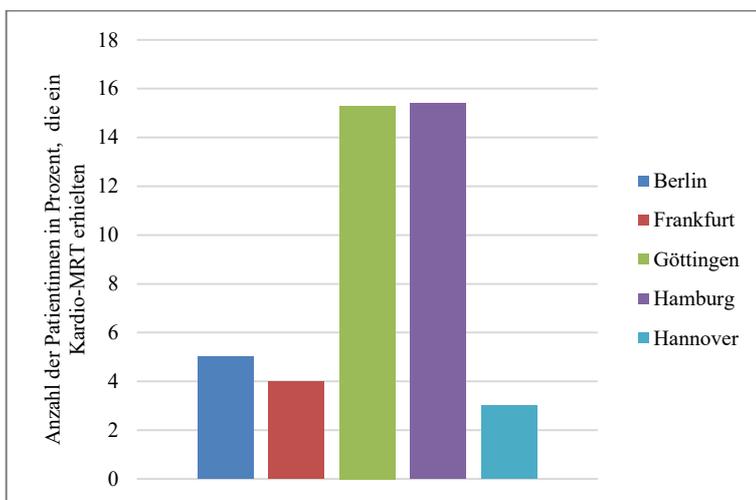


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Patientinnen, die ein Kardio-MRT erhielten (N = 22)

Es wurde deutlich, dass sich die kardiale Überwachung der Zentren sehr unterscheidet.

3.3.6 Metabolische Stoffwechsellage

Es wurden folgende Parameter in die Studie mit einbezogen: LDL, HDL, HbA1c und Diabetesprävalenz.

3.3.6.1 LDL und HDL

Tabelle 9: Deskriptive Statistik der Cholesterinwerte

	N	Minimum	Maximum	MW	SD
LDL (10-155 mg/dl)	210	6	251	109,3	36,23
HDL (48-83 mg/dl)	211	28	148,72	64,73	20,62

Von den Cholesterinwerten (LDL und HDL) waren fünf Werte zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung älter als zwei Jahre und wurden nicht erneut kontrolliert.

3.3.6.2 Glukosestoffwechsel

Der HbA1c lag im Mittel bei 5,27% (SD ± 0,54, Range: 4,3 - 8,1). Angaben dazu gab es von N = 192 (74,4%) Frauen. Von den 258 Frauen, die in diese Studie einbezogen waren, wurde bei 32 Patientinnen (12%) eine gestörte Glukosetoleranz oder ein Diabetes beobachtet. Ein Diabetes mellitus Typ 2 wurde bei acht Patientinnen (3,1%), eine Insulinresistenz bei 21 (8%) und bei drei Patientinnen (1,1%) ein Diabetes mellitus Typ1 diagnostiziert.

3.3.6.2.1 Therapie des Diabetes

Zwei Patientinnen (0,7%) führen eine diätetische Therapie durch, und 13 Patientinnen (5%) werden aufgrund ihrer Glukosestoffwechselstörung medikamentös therapiert. Zehn (3,8%) bekommen nur orale Antidiabetika, zwei (0,7%) spritzen Insulin, und eine Patientin (0,38%) führt eine Kombinationstherapie aus oralen Antidiabetika und Insulin durch.

3.3.7 Leberwerterhöhung

Von 241 Teilnehmerinnen (93%) gab es Angaben zu den Leberwerten. Von den 93% zeigten 51,4% erhöhte Leberwerte oder eine isolierte Erhöhung der Gamma-GT (normale Leberwerte: N = 117, Leberenzyme erhöht: N = 98, nur Gamma-GT erhöht: N = 26). Bei 10 Patientinnen waren die Leberwerte früher erhöht und zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht mehr.

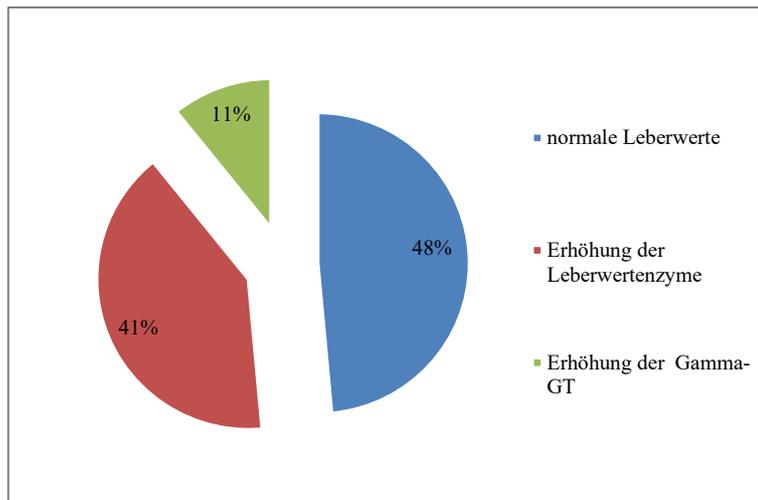


Abbildung 11: Leberwerterhöhung bei UTS (N = 241)

3.3.8 Pubertät und Östrogensubstitution

Es wurde der Beginn, das Ende und die Art der Östrogensubstitution sowie der Zeitpunkt der Menarche und ob diese spontan erfolgt, erfasst. Bei 210 Patientinnen (81,4%) erfolgte eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen und Gestagenen, welche bei 4% (N = 12) nicht kontinuierlich erfolgte. Der Beginn erfolgte im Schnitt mit 16,3 Jahren (SD \pm 5,3 Jahre, Range: 9 - 45 Jahre). Zum Zeitpunkt der Untersuchung erfolgte bei 22 Frauen (8,5%) keine Hormonersatztherapie. Bei 26 Patientinnen (10,1%) gab es keine Angaben zur Hormonersatztherapie. Von den 210 Patientinnen (81,4%) erfolgte bei 163 (77,6%) die Therapie oral, bei 35 (16,6%) dermal, bei den anderen 12 (5,7%) war dies gemischt oder war nicht nachvollziehbar. Bei 22 Frauen erfolgte keine Östrogentherapie. Angaben zum Zeitpunkt des Eintritts der Menarche gab es von 138 Frauen (53,4%). Sie setzte im Mittel mit 15,1 Jahren (SD \pm 2,2 Jahre) ein. Angaben dazu, ob die Menarche spontan oder nicht spontan eintrat, gab es von 157 Frauen (61%). Von den 157 Frauen setzte bei 111 Patientinnen (70,7%) die Menarche nicht spontan und bei 46 (29,3%) spontan ein. Ob die Menarche spontan oder nicht spontan erfolgte hing wesentlich vom Karyotyp ab. In den verschiedenen Gruppen unterschied sich die Anzahl derer, bei denen die Menarche spontan eintrat. Betroffene mit Mosaikformen kamen deutlich häufiger spontan in die Pubertät, wobei die Zahl der entsprechenden Betroffenen sehr niedrig war, sodass diese Zahlen auch zufallsbedingt sein könnten.

ERGEBNISSE

Tabelle 10: Eintritt der Menarche (spontan oder nicht spontan) bei den verschiedenen Karyotypen

	N = Spontane Menarche	N = Nicht spontane Menarche	Gesamt
X0	3 (10%)	26 (90%)	29
45X/46XX	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13
Teile des Y vorhanden	1 (10%)	9 (90%)	10
Andere Karyotypen	18 (41%)	26 (59%)	44
X0/XXX	3 (100%)	0 (0%)	3
X0/XX/XXX	1 (50%)	1 (50%)	2

Schwangerschaften traten bei sechs Frauen (2,3%) auf. Es konnte nicht eruiert werden, ob dies über eine Eizellspende oder spontan erfolgte.

3.3.9 Vitamin-D-Spiegel

Es wurde der Vitamin-D-Spiegel (25-Hydroxycholecalciferol) im Serum sowie die Substitution von Vitamin D dokumentiert. Im Mittel lag der Vitamin-D-Spiegel bei 49,9 nmol/l (SD \pm 27,43, Range: 10,2 – 191 nmol/l). Ob eine Vitamin-D-Substitution erfolgte oder nicht, wurde bei 149 Patientinnen (57,8%) erfasst. Von den 149 Frauen fand bei 116 (77,8%) eine Substitution statt und bei 33 (22,2%) nicht.

3.3.10 Die Knochendichte der Frauen mit UTS

In den Akten waren Angaben zur Knochendichte bei 58 Frauen (22%) vorhanden, aber nur von 47 Frauen (18%) lag eine DXA-Messung vor. Die Knochendichte war unter Einbezug der Angaben der Anamnese in den Akten bei 69% der Frauen erniedrigt.

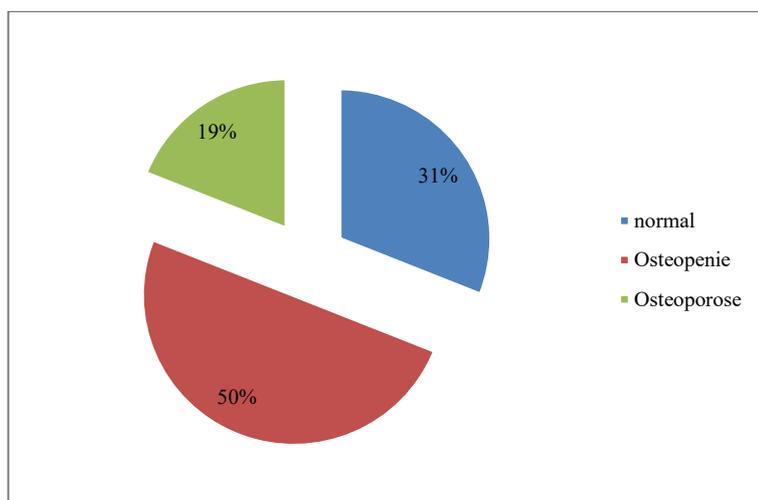


Abbildung 12: Prozentuale Prävalenz einer normalen Knochendichte, einer Osteopenie oder Osteoporose von den Patientinnen, bei denen es anamnestisch Angaben zur Knochendichte gab (N = 58)

ERGEBNISSE

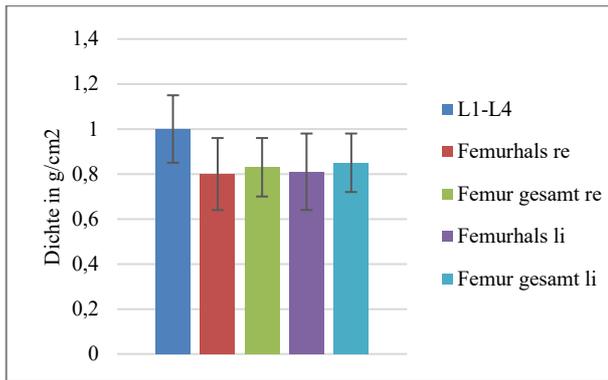


Abbildung 13: Mittelwerte der DXA-Messung mit SD bei Frauen mit UTS

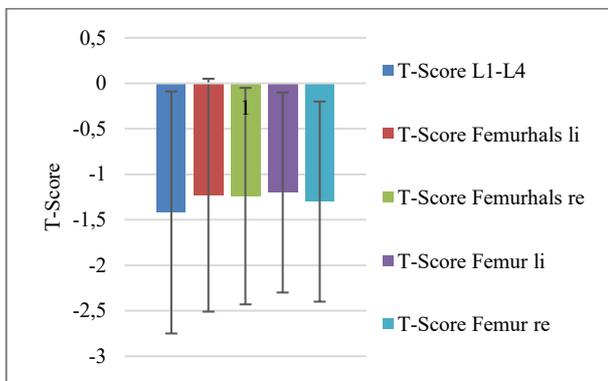


Abbildung 14: Mittelwerte des T-Scores mit SD bei den Patientinnen, die eine DXA-Messung bekommen haben

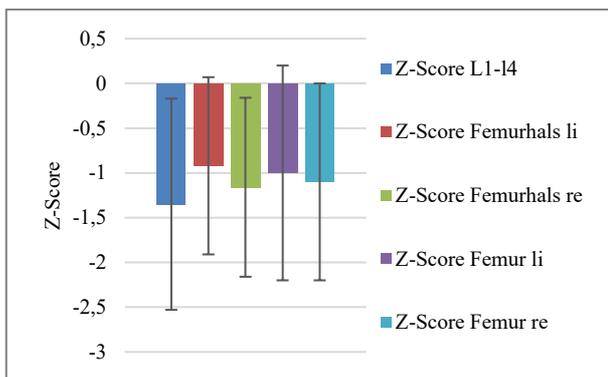


Abbildung 15: Mittelwerte des Z-Scores mit SD bei Patientinnen, die eine DXA-Messung bekommen haben

Tabelle 11: Anzahl der Frauen mit Angaben

	N (Anzahl)	N in %
Alter bei DXA	47	18%
L1-L4 g/cm²	44	17%
T-Score	44	17%
Z-Score	39	15%
Femurhals li. g/cm²	37	14%
T-Score	37	14%
Z-Score	35	13,5%
Femurhals re. g/cm²	22	9%
T-Score	21	8,3%
Z-Score	20	7,7%
Femur li. g/cm²	45	17,4%
T-Score	45	17,4%
Z-Score	41	15,8%
Femur re. g/cm²	26	10%
T-Score	26	10%
Z-Score	24	9,3%

3.4 Endgröße: Korrelation und Einflussparameter

Im Mittel sind die Frauen 152,74 cm (SD = 7,70 cm, 132 cm - 180 cm) groß.

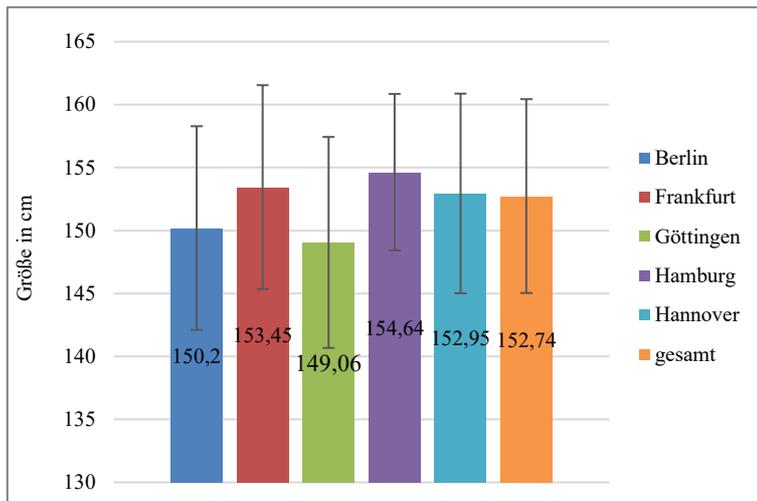


Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen

Zentrum	N (Anzahl)
Berlin	59
Frankfurt	49
Göttingen	12
Hamburg	78
Hannover	54
gesamt	252

Abbildung 16: Mittelwerte der Endgröße der Frauen in den Zentren (N = 252)

In dieser Auswertung wurden der Einfluss von Größe der Eltern, Menarche und der Therapie des Kleinwuchses auf die Endgröße untersucht. Zuerst wurde jeder einzelne Parameter analysiert und dann bezüglich des gegenseitigen Einflusses getestet. Die statistische Analyse erfolgte hier mittels des allgemeinen linearen Modells.

3.4.1 Größe der Eltern

Angaben zur Größe der Eltern gab es von 79 Müttern und 78 Vätern.

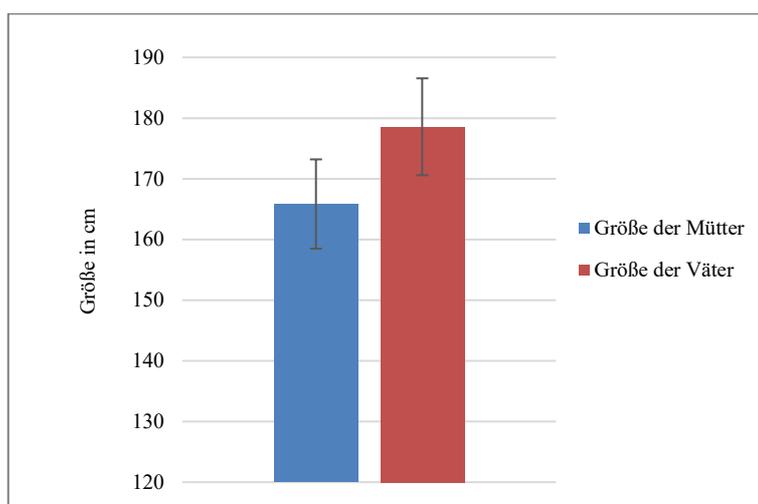


Abbildung 17: Mittelwerte der Größe der Eltern (Mütter: N = 78, Väter: N = 7)

Die mittlere Größe der Betroffenen, bei denen die Größe der Eltern bekannt war (N = 78), liegt mit 153,7 cm (SD ± 6,75 cm) um 12,1 cm niedriger als bei der Mutter und 24,9 cm

ERGEBNISSE

niedriger als beim Vater. Somit liegt sie 12 cm unter der erwarteten Elternzielgröße für diese Mädchen ((Mutter + Vater): 2 - 6,5 cm = 165,7 cm). Die folgende Tabelle zeigt, dass die Größe der Eltern hoch signifikant (p-Wert < 0,001) mit der Größe der Patientinnen korreliert. Der Regressionskoeffizient beschreibt die Stärke des Einflusses der Größe der Eltern. Das R-Quadrat gibt den erklärten Anteil der Variabilität der Größe der Eltern in Prozent an. Das heißt für dieses Kollektiv, dass, wenn die Mutter einen Zentimeter größer ist, die Patientin bei sonst gleichen Bedingungen im Schnitt um 0,49 cm größer ist. Durch dieses Modell werden 28,7% der Größenvarianz erklärt. Wenn der Vater einen Zentimeter größer ist, ist die Patientin im Schnitt um 0,4 cm größer. Es werden dadurch 23,1% der Größenvarianz erklärt.

Tabelle 13: Lineares Modell: Korrelation der Größe der Patientinnen mit der Größe der Eltern

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient	p-Wert	R-Quadrat
Größe Mutter	78	0,49	<0,001	0,287
Größe Vater	77	0,40	<0,001	0,231

3.4.2 Einfluss des Alters bei Diagnosestellung

Bei 152 Patientinnen (58,9%) sind das Alter bei Diagnosestellung und die Endgröße bekannt. Zwischen den beiden Parametern ergibt sich im allgemeinen linearen Modell jedoch kein signifikanter Zusammenhang (p-Wert = 0,929). Das bedeutet, dass das Alter bei Diagnosestellung keinen Einfluss auf die Endgröße dieses Kollektivs hat. Im folgenden Streudiagramm ist das Alter bei Diagnosestellung in Bezug auf die Endgröße dargestellt.

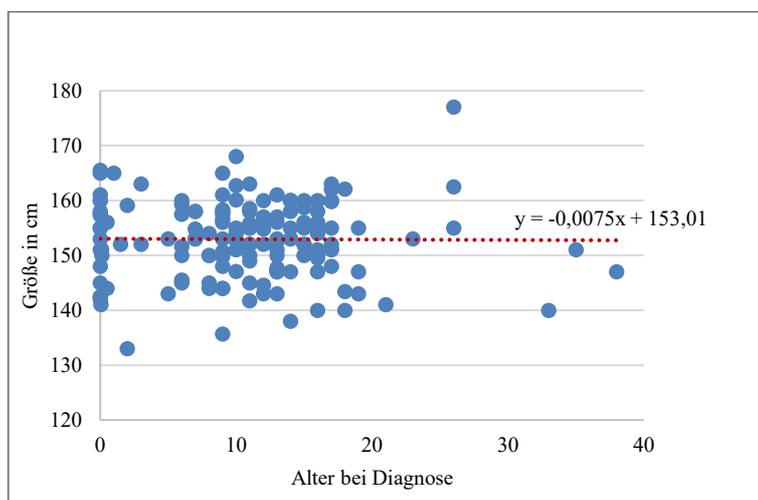


Abbildung 18: Einfluss des Alters bei Diagnosestellung auf die Endgröße (N = 152)

3.4.3 Einfluss der Östrogene

Hier wurde der Einfluss des Alters bei Menarche und der Einfluss der spontanen Menarche auf die Größe untersucht.

In unserer Analyse konnte in diesem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter bei Menarche und der Endgröße festgestellt werden (p-Wert = 0,232). Dies wurde in folgendem Streudiagramm, welches den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Menarche und der Endgröße zeigt, visualisiert.

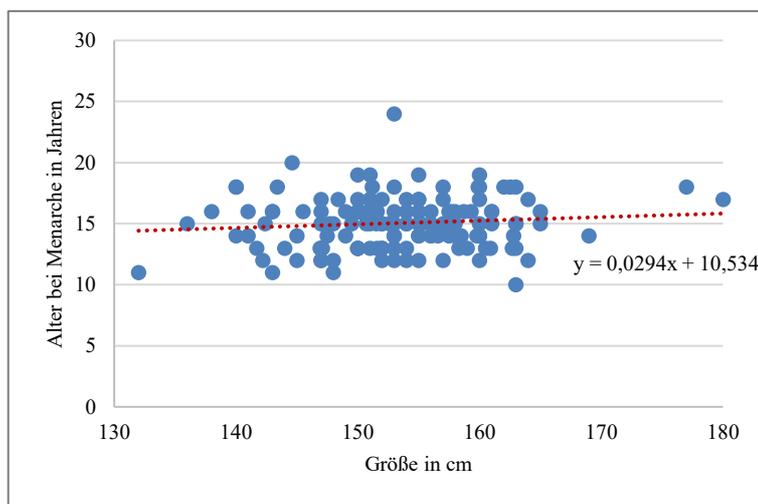


Abbildung 19: Einfluss des Alters bei erster Menarche auf die Endgröße (N = 139)

Auch zwischen den Gruppen „spontane Menarche“ und „nicht spontane Menarche“ konnte kein Unterschied bezüglich der Endgröße festgestellt werden (p-Wert = 0,116).

Tabelle 14: Größe der Patientinnen, die spontan ihre Menarche bekamen und denen, bei denen die Menarche nicht spontan einsetzte

	N (Anzahl)	MW	SD
spontane Menarche	46	152,2 cm	8,5 cm
nicht spontane Menarche	110	154,3 cm	7,1 cm

Da natürlich die Größe der Eltern bereits einen nachgewiesenen Effekt auf die Endgröße zeigte, war nun zu klären, ob unter Einbezug der Größe der Eltern das Alter bei Menarche und der spontane Eintritt der Menarche doch einen Einfluss auf die Endgrößen haben. Es zeigte sich, dass auch unter Einbezug der Größe der Eltern das Alter bei Menarche in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf die Endgröße hat (p-Wert = 0,78). Unter Einbeziehung der Größe der Eltern zeigte aber die Art der Menarche (spontan oder nicht) einen signifikanten

ERGEBNISSE

Einfluss auf die Endgröße. Die spontan einsetzende Menarche zeigte mit einem p-Wert = 0,015 einen negativen Einfluss auf die Endgröße. In unserer Studie sind die Mädchen mit UTS, die nicht spontan ihre Menarche bekommen haben, bei sonst gleichen Voraussetzungen um 3,43 cm größer (Regressionskoeffizient) als die Gruppe mit spontaner Menarche. Durch dieses Modell, in welches die Größe der Eltern und die Art der Menarche eingehen, werden 44,3% der Größenvarianz erklärt (R-Quadrat).

Tabelle 15: Allgemeines lineares Modell: Einfluss der spontanen Menarche auf die Endgröße der Frauen unter Einbezug der Größe der Eltern

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	p-Wert	R-Quadrat
Menarche	67	-	0,015	0,443
spontan	20	-3,43	-	-
nicht spontan	47	Referenz	-	-
Größe Mutter	-	0,35	0,0001	-
Größe Vater	-	0,24	0,007	-

3.4.4 Einfluss der Therapie des Kleinwuchses auf die Größe

Insgesamt lagen von 195 Frauen (75,6%) Angaben zur Therapie des Kleinwuchses vor. Von den 195 Patientinnen bekamen 130 hGH, zwei erhielten Oxandrolon, sechs bekamen hGH und Oxandrolon, 57 erhielten keine Therapie des Kleinwuchses. Von den 130 Frauen, bei denen eine hGH-Therapie erfolgte, ist von 84 der genaue Zeitraum bekannt. Im Mittel begann die hGH-Therapie mit 9,76 Jahren (SD \pm 3,4 Jahre, Range: 2 - 18 Jahre) und wurde 6,1 Jahre (SD \pm 3,1 Jahre, Range: 0,8 - 15 Jahre) durchgeführt. Die Endgröße unterschied sich nicht signifikant in den verschiedenen Gruppen der Therapie des Kleinwuchses (p-Wert = 0,25). Auch unter Einbezug der Größe der Eltern zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied bezüglich der Endgröße (p-Wert = 0,48). Da in den verschiedenen Gruppen die Anzahl der Patientinnen sehr inhomogen und teilweise sehr niedrig war, ist diese Analyse aber nur bedingt aussagekräftig.

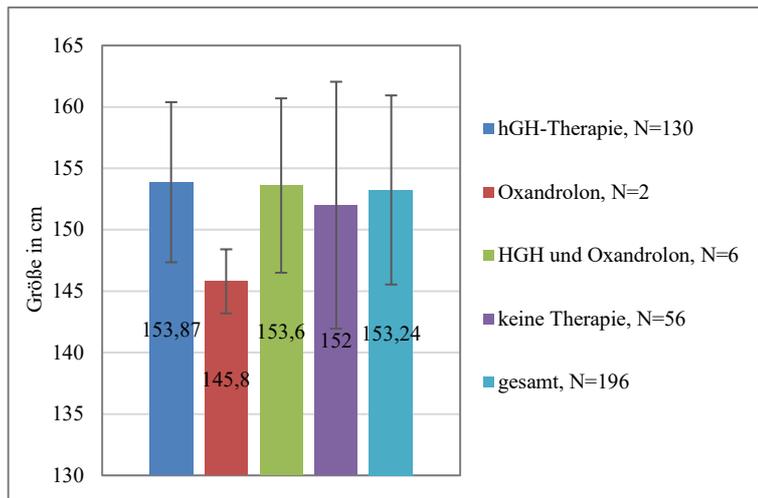


Abbildung 20: Mittelwerte der Größe in den Gruppen der Wachstumstherapie (N = 195)

3.4.5 Einfluss der Länge der hGH-Therapie auf die Endgröße

Von 84 Frauen (64% von denen, die eine hGH-Therapie erhielten) war der genaue Zeitraum der hGH-Therapie bekannt. Die Endgröße der Patientinnen korrelierte nicht signifikant mit der Länge der hGH-Therapie (p-Wert = 0,81), und dies änderte sich auch nicht unter Einbezug der Größe der Eltern (p-Wert = 0,24).

3.4.6 Zusammenfassung der signifikanten Einflussparameter auf die Endgröße

Unter Einbezug der Größe der Eltern zeigte sich, dass bei sonst gleichen Bedingungen die Größe der Mutter den größten Einfluss auf die Endgröße der betroffenen Frauen hat. Danach kommt die Größe des Vaters und zuletzt haben die spontane Menarche und der damit verbundene spontane Pubertätseintritt einen Einfluss auf die Endgröße. Alle drei Faktoren erklären 44,3% der Größenvarianz. Ist die Mutter 1 cm größer, so wirkt sich das im Schnitt mit 0,37 cm positiv auf die Endgröße aus. Ist der Vater 1 cm größer, wirkt sich das mit 0,26 cm positiv auf die Endgröße aus. Frauen mit UTS, die nicht spontan ihre Menarche kommen, sind um 3,434 cm größer als jene, die spontan in die Pubertät kommen.

3.5 Einfluss auf die Differenz der modifizierten Wachstumsperzentile nach Ranke vor der hGH-Therapie und bei Endgröße

Um den Einfluss der hGH-Therapie auf die Endgröße der Frauen genauer zu analysieren, wurden 40 Patientinnen (30% von denen, die eine hGH-Therapie bekommen haben), bei denen die Größe vor Beginn der hGH-Therapie bekannt war, gesondert analysiert. Es wurden die Standardabweichungen auf der modifizierten Wachstumsperzentile nach Ranke für UTS-Mädchen vor Beginn der Therapie und bei Endgröße der Patientinnen verglichen.

3.5.1 Einfluss der hGH-Therapie

Zu Beginn lag der Mittelwert der Patientinnen bei einer Standardabweichung auf der Ranke-Perzentilenkurve von 0,82 (SD ± 1,0, Range: -1 bis 3). Die Endgröße der Patientinnen lag im Mittel bei einer Standardabweichung auf der Ranke-Perzentilenkurve von 1,59 (SD ± 0,9, Range: -1 bis + 3). Dieses Ergebnis zeigt, dass die Patientinnen durch die hGH-Therapie einen Wachstumsbenefit, gemessen an der SD auf der modifizierten Wachstumsperzentile nach Ranke, erhalten.

3.5.2 Einfluss der Länge der hGH-Therapie

Bei den 40 Patientinnen wurde der Einfluss der Länge der hGH-Therapie auf deren Erfolg untersucht. In unserer Analyse zeigte sich, dass die Länge der hGH-Therapie signifikant mit der Differenz auf der Ranke-Perzentilenkurve vor Therapie und der Endgröße korreliert (p-Wert = 0,001). Je länger die Therapie, desto höher die Differenz auf der Perzentilenkurve. Im allgemeinen linearen Modell mit dem Kollektiv dieser Studie zeigte sich, dass ein Jahr länger hGH-Therapie einen positiven Effekt von 0,18 SD auf der Ranke-Perzentilenkurve hat. Dies entspricht 1,08 cm pro Jahr. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Länge der hGH-Therapie einen Einfluss auf deren Erfolg im Bezug zu der durch die Wachstumsperzentile prognostizierten Endgröße hat.

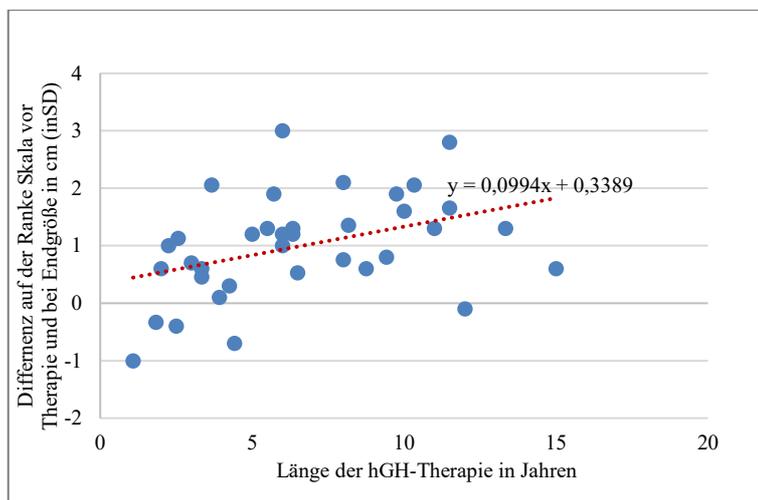


Abbildung 21: Einfluss der hGH-Therapie auf die Differenz auf der Ranke-Wachstumsperzentile vor Therapie und bei Endgröße (N = 40)

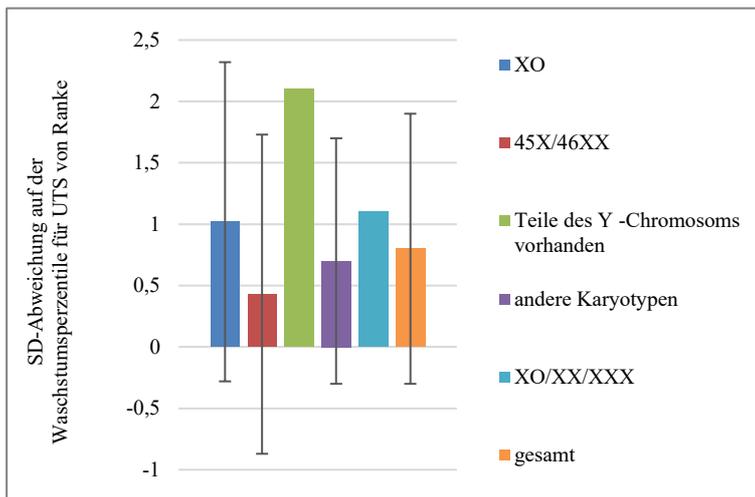
Tabelle 16: Allgemein lineares Modell: Einfluss der Länge der hGH-Therapie auf Differenz auf der modifizierten Ranke-Wachstumsperzentile

Variable	Regressionskoeffizient	p-Wert	R-Quadrat
Länge der hGH-Therapie	0,18	0,001	0,3

3.5.3 Einfluss des Karyotypen auf den Erfolg der hGH-Therapie

Bei 35 Patientinnen waren der Karyotyp sowie die Größe zu Beginn der Therapie bekannt. Es wurde die Differenz der SD auf der, für das UTS modifizierten, Wachstumsperzentile nach Ranke bei den verschiedenen Karyotypen verglichen. In unserer Analyse zeigten die verschiedenen Karyotypen im allgemein linearen Modell kein signifikant unterschiedliches Ansprechen (p -Wert = 0,7) auf die hGH-Therapie. Als Parameter wurde hier wieder die Differenz der SD-Abweichung auf der Ranke-Perzentile vor Therapie und bei Endgröße genutzt. Da die Anzahl der Patientinnen in den Gruppen der Karyotypen stark variierte und zum Teil sehr niedrig war, kann in diesem Rahmen keine statistisch valide Aussage über den Einfluss der verschiedenen Karyotypen auf das Ansprechen auf die hGH-Therapie getroffen werden.

Tabelle 17: Verteilung der Karyotypen



Karyotyp	N (Anzahl)
X0	11
45X / 46XX	4
Teile des Yvorhanden	1
andere Karyotypen	18
X0 / XX / XXX	1

Abbildung 22: Differenz der SD-Abweichung auf der UTS-Perzentile modif. nach Ranke vor der hGH-Therapie und der Endgröße bei den verschiedenen Karyotypen (N = 35)

3.6 Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf die metabolische Stoffwechsellage

Es wurden BMI, LDL und HbA1c in den verschiedenen Gruppen der Wachstumstherapie verglichen. Im Folgenden sind die Mittelwerte der einzelnen Parameter in den verschiedenen Gruppen des Kleinwuchses aufgeführt.

ERGEBNISSE

Tabelle 18: BMI-Werte in den Gruppen der Therapie des Kleinwuchses

BMI-Werte	N	MW (kg/m ²)	SD
hGH-Therapie	123	25,5	5,9
keine Therapie	55	27,3	6,2
hGH und Oxandrolon	6	29,1	7,5
Oxandrolon	1	22,2	-

Tabelle 19: LDL-Werte in den Gruppen der Therapie des Kleinwuchses

LDL-Werte	N	MW (mg/dl)	SD
hGH-Therapie	109	99,1	30,6
keine Therapie	48	130,1	40,6
hGH und Oxandrolon	6	110,7	12,6
Oxandrolon	2	122,5	14,8

Tabelle 20: HbA1c-Werte in den Gruppen der Therapie des Kleinwuchses

HbA1c-Werte	N	MW (%)	SD
hGH-Therapie	103	5,2	0,5
keine Therapie	43	5,3	0,4
hGH und Oxandrolon	5	5,4	0,3
Oxandrolon	2	5,2	0,1

Unsere Analyse zeigte für den BMI und den HbA1c keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (BMI: p-Wert = 0,17; HbA1c: p-Wert = 0,28). Nur die LDL-Werte unterschieden sich hoch signifikant (p-Wert < 0,0001). Bei sonst gleichen Voraussetzungen haben die verschiedenen Therapien des Kleinwuchses einen Einfluss auf die LDL-Werte und erklären 15,3% der Varianz der LDL-Werte. Eine Therapie mit hGH wirkt sich positiv auf die LDL-Werte aus. Nur die Gruppe der hGH-Therapie zeigte im Vergleich zur Referenzgruppe (Gruppe: Oxandrolon und hGH-Therapie) niedrigere LDL-Werte.

In der Analyse mittels allgemeinen linearen Modells waren, wenn eine Therapie mit hGH erfolgte, die LDL-Werte im Schnitt um 11,55 mg/dl niedriger als bei einer kombinierten Therapie mit hGH und Oxandrolon. Wenn hingegen keine Therapie erfolgte, waren die LDL-Werte im Schnitt um 19,4 mg/dl höher als bei einer kombinierten Therapie mit hGH und Oxandrolon. Erfolgte eine Behandlung mit Oxandrolon, so waren die LDL-Werte im Vergleich zur Gruppe mit hGH und Oxandrolon im Schnitt um 11,8 mg/dl höher.

ERGEBNISSE

Tabelle 21: Allgemeines lineares Modell: Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf die LDL-Werte

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient	p-Wert	R-Quadrat
Therapie des Kleinwuchses	165		0,0001	0,153
hGH-Therapie	109	-11,55		
keine Therapie	48	19,42		
Oxandrolon	2	11,83		
hGH und Oxandrolon	6	Referenzgruppe		

Da die Therapie des Kleinwuchses einen signifikanten Einfluss auf die LDL-Werte zeigte, müssen diese in die Analyse mit einbezogen werden. Aus diesem Grund wurde der Einfluss der Therapie des Kleinwuchses auf den BMI und die HbA1c-Werte unter Einbezug der LDL nochmals analysiert. Auch unter Einbezug der LDL-Werte unterschieden sich die HbA1c-Werte und der BMI in den verschiedenen Gruppen nicht signifikant (BMI: p-Wert = 0,17; HbA1c: p-Wert = 0,51).

3.7 Einflussparameter auf die erhöhten Leberwerte

In dieser Studie wurden der Zusammenhang des Alters, der metabolischen Stoffwechselfparameter, der Autoimmunthyreoiditis, der Therapie des Kleinwuchses und der Hormonsubstitution auf die Prävalenz der Leberwerterhöhung untersucht. Dies wurde mit Hilfe der multinomialen logistischen Regression untersucht. Es wurde in drei Gruppen eingeteilt: Leberwerte normal, Leberenzyme erhöht oder nur Gamma-GT erhöht. Zuerst wurde jeder Parameter für sich in der Analyse betrachtet, und am Ende wurde ein Modell aufgestellt. In dieses Modell gingen alle signifikanten Parameter ein.

Tabelle 22: Prävalenz der Leberwerterhöhung

Gruppen	N (Anzahl)
keine Leberwerterhöhung	117
Leberenzyme erhöht	98
nur Gamma-GT erhöht	26
gesamt	241

3.7.1 Einfluss des Alters auf die Leberwerterhöhung

Das Alter in den 3 Gruppen unterschied sich in den verschiedenen Gruppen signifikant mit einem p-Wert von $< 0,0001$.

ERGEBNISSE

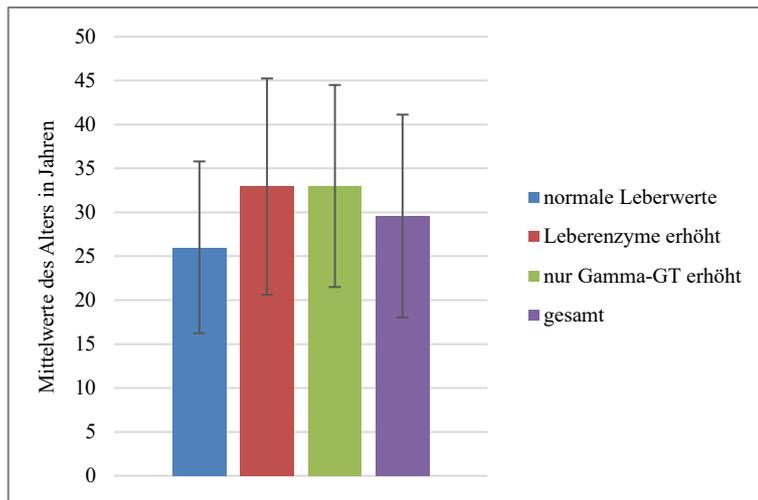


Abbildung 23: Einfluss des Alters auf die Leberwerterhöhung (N = 241)

3.7.2 Einfluss der metabolischen Stoffwechselfparameter

Es wurde untersucht, ob es in den verschiedenen Gruppen einen Unterschied bei den LDL-Werten, dem HbA1c und dem BMI gab. In der multinomial logistischen Regression ergab sich für alle drei Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen „keine Leberwerterhöhung“, „Leberenzyme erhöht“ und „nur Gamma-GT“ erhöht (LDL: p-Wert < 0,0001, HbA1c: p-Wert = 0,032, BMI: p-Wert = 0,042).

Tabelle 23: Mittelwerte des LDL-Wertes in Bezug auf die Leberwerte

Leberwerte	Anzahl	LDL-MW (mg/dl)	SD
normal	99	97,28	30,3
Leberenzyme erhöht	87	122,3	38,2
nur Gamma GT erhöht	21	113,95	38,5
gesamt	207	109,49	36,4

Tabelle 24: Mittelwerte des HbA1c-Wertes in Bezug auf die Leberwerte

Leberwerte	Anzahl	HbA1c-MW (in %)	SD
normal	95	5,17	0,43
Leberenzyme erhöht	73	5,38	0,56
nur Gamma GT erhöht	19	5,35	0,77
gesamt	187	5,27	0,53

ERGEBNISSE

Tabelle 25: Mittelwerte des BMI-Wertes in Bezug auf die Leberwerte

Leberwerte	Anzahl	BMI-MW kg/m ²	SD
normal	108	25,6	6,41
Leberenzyme erhöht	94	27,7	6,47
nur Gamma GT erhöht	24	27,7	5,58
gesamt	226	26,7	6,36

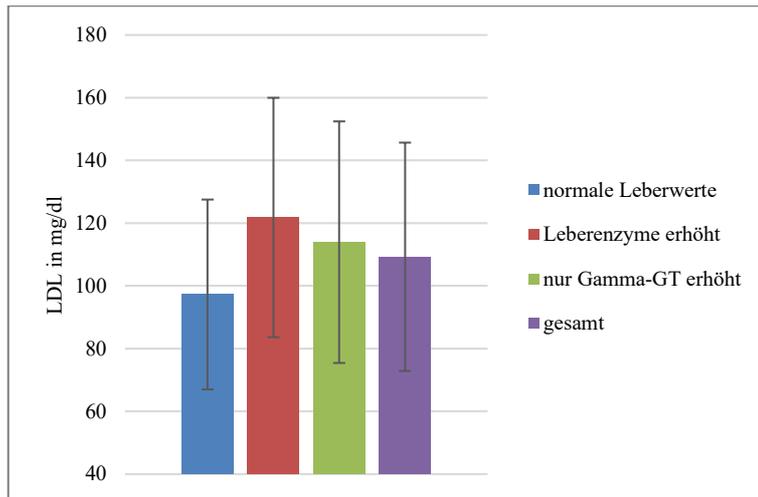


Abbildung 24: Mittelwerte der LDL-Werte mit SD in den Gruppen: normale Leberwerte, Leberwerterhöhung und nur Gamma-GT erhöht (N = 207)

3.7.3 Einfluss von Autoimmunerkrankungen am Beispiel der Autoimmunthyreoiditis

Da Leberwerterhöhungen gerade bei jungen Frauen im Rahmen von Autoimmunhepatitiden auftreten, wurde hier der Zusammenhang der Leberwerterhöhung mit der Prävalenz einer Autoimmunthyreoiditis untersucht. Der Unterschied in den verschiedenen Gruppen der Leberwerte zeigte sich in der multinomial logistischen Regression als nicht signifikant, wobei bei einem p-Wert = 0,06 eine Tendenz zu erkennen ist. Die Patientinnen, bei denen die Gamma-GT erhöht war, zeigten hier im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen prozentual häufiger Autoimmunthyreoiditiden.

Tabelle 26: Anzahl der Autoimmunthyreoiditiden im Zusammenhang mit den Leberwerten

	Autoimmunthyreoiditis: ja	Autoimmunthyreoiditis: nein	Gesamt
Leberwerte normal	40 (46%)	46 (53%)	86
Leberenzyme erhöht	36 (48%)	38 (51%)	74
nur Gamma-GT erhöht	15 (75%)	5 (25%)	20
gesamt	89 (49%)	91 (50,5%)	180

3.7.4 Einfluss der Therapie des Kleinwuchses

Mit einem p-Wert = 0,037 fand sich ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der Leberwerterhöhung für die verschiedenen Gruppen der Therapie des Kleinwuchses. Unter Einbezug aller signifikanten Parameter war der Unterschied aber statistisch nicht mehr signifikant (p-Wert = 0,408).

Tabelle 27: Vergleich der Leberwerte in den verschiedenen Gruppen der Therapie des Kleinwuchses

Variable	Leberwerte normal	Leberenzyme erhöht	Nur Gamma-GT erhöht	Gesamt
hGH-Therapie	72 (58%)	48 (38%)	5 (4%)	125
Oxandrolon	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	2
hGH+Oxandrolon	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,6%)	6
keine Therapie	21 (39%)	25 (46%)	8 (15%)	54
gesamt	96 (51%)	76 (41%)	15 (8%)	187

3.7.5 Einfluss der Östrogensubstitution

Zwischen den Gruppen Östrogentherapie „ja“ oder „nein“ konnte kein Unterschied bezüglich der Prävalenz der Leberwerterhöhung festgestellt werden. Bei der Art der Substitution ergab sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert = 0,007 in den verschiedenen Gruppen. Bei oraler Substitution zeigten prozentual weniger Patientinnen Leberwerterhöhungen als bei dermalen Substitution.

Tabelle 28: Vergleich der Leberwerte in den Gruppen der Östrogenapplikation

Variable	Leberwerte normal	Leberenzyme erhöht	Nur Gamma-GT erhöht	Gesamt
orale Östrogensubstitution	82	59	15	156
dermale Östrogensubstitution	7	19	5	31
gesamt	89	78	20	187

3.7.6 Zusammenfassung der signifikanten Einflussparameter auf die Erhöhung der Leberwerte

In einem abschließenden Modell unter Einbeziehung aller signifikanten Einflussfaktoren auf die Leberwerterhöhung zeigten sich nur noch das Alter (p-Wert = 0,031) und die LDL-Werte (p-Wert = 0,015) als signifikant unterschiedlich in den verschiedenen Gruppen der Leberwerterhöhung. Für den BMI, den HbA1c sowie die verschiedenen Wachstumstherapien und die unterschiedliche Applikationsform der HRT waren keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar.

Der mit der multinomialen logistischen Regression ermittelte, signifikante Einfluss des Alters und des LDLs wird im Folgenden beschrieben:

Die Prävalenz der Leberwerterhöhung steigt mit dem Alter und sinkt, desto niedriger die LDL-Werte sind. Die Referenzkategorie war in diesem Modell die Gruppe „normale Leberwerte“. Wenn die Patientin (bei sonst gleichen Voraussetzungen) um ein Jahr älter ist, steigt die Wahrscheinlichkeit in der Gruppe „Leberenzyme erhöht“ zu sein um das 1,069-fache. Die Wahrscheinlichkeit, in der Gruppe „nur Gamma-GT erhöht“ zu sein, steigt in diesem Fall um das 1,085-fache im Vergleich zur Gruppe „normale Leberwerte“. Es zeigt sich, dass die Prävalenz der Leberwerterhöhung mit dem Alter zunimmt. Vergleicht man die Gruppen „normale Leberwerte“ und die Gruppe „Leberenzyme erhöht“, ist der Bezug des LDL-Wertes wie folgt beschrieben: Ist der LDL-Wert um 1 mg/dl niedriger, sinkt die Wahrscheinlichkeit um das 0,704-fache im Vergleich zur Gruppe „Leberwerterhöhung“. Im Vergleich der Gruppen „normale Leberwerte“ und der Gruppe „nur Gamma-GT erhöht“ wird der Zusammenhang wie folgt beschrieben: Ist der LDL-Wert um das 0,879-fache niedriger, sinkt die Wahrscheinlichkeit in der Gruppe „nur Gamma-GT erhöht“ zu sein um das 0,415-fache. Die Frauen, bei denen die Leberenzyme erhöht sind und diejenigen, bei denen die Gamma-GT erhöht sind, haben im Schnitt höhere LDL-Werte als die Frauen, bei denen die Leberwerte normal sind.

3.8 Einflussparameter auf die Knochendichte bei UTS

In dieser Studie wurden die Einflüsse des Alters, der Größe, der hormonellen Situation, der Therapie des Kleinwuchses und des Vitamin-D-Spiegels auf die Knochendichte der Frauen untersucht. Die Analyse erfolgte mit dem allgemeinen linearen Modell.

ERGEBNISSE

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verschiedenen Parameter:

Tabelle 29: Mittelwerte und SD des T-Scores und der Dichte von L1-L4 sowie des Alters bei DXA-Messung in Abhängigkeit vom T-Score L1-L4

T-Score: L1-L4	N (Anzahl)	MW T-Score	SD	Dichte (g/cm²)	SD	MW Alter (Jahre)	SD
≥ -1	15	-0,01	0,78	1,18	0,1	37,4	11,04
< -1,0 ≥ -2,5	19	-1,9	0,46	0,96	0,06	33,9	9,1
< -2,5	6	-3,3	0,74	0,78	0,09	40	15,1

Tabelle 30: Mittelwerte und SD des T-Scores und der Dichte des rechten Femurs sowie des Alters bei DXA-Messung in Abhängigkeit vom T-Scores des rechten Femurs

T-Score: re. Femur	N (Anzahl)	MW T-Score	SD	Dichte (g/cm²)	SD	MW Alter (Jahre)	SD
≥ -1	12	-0,45	0,7	0,92	0,08	37,75	9,1
< -1,0 ≥ -2,5	3	-1,9	0,3	0,69	0,09	42	19,5
< -2,5	3	-3,3	0,9	0,57	0,1	44,67	20

3.8.1 Einfluss des Alters auf die Knochendichte

Das Alter der Patientinnen war von denjenigen, die eine Knochendichtemessung erhalten haben, bekannt (N = 47). Im Schnitt waren die Frauen 37,32 Jahre alt (SD ±10,9 Jahre, Range: 19-65 Jahre). In die Analyse der Korrelation zwischen T-Scores L1-L4 und Alter gingen 43 Patientinnen ein. Das Alter zeigte keine signifikante Korrelation zum T-Score und Z-Score L1-L4 und auch zu den T- und Z-Scores des rechten und linken Femurs.

ERGEBNISSE

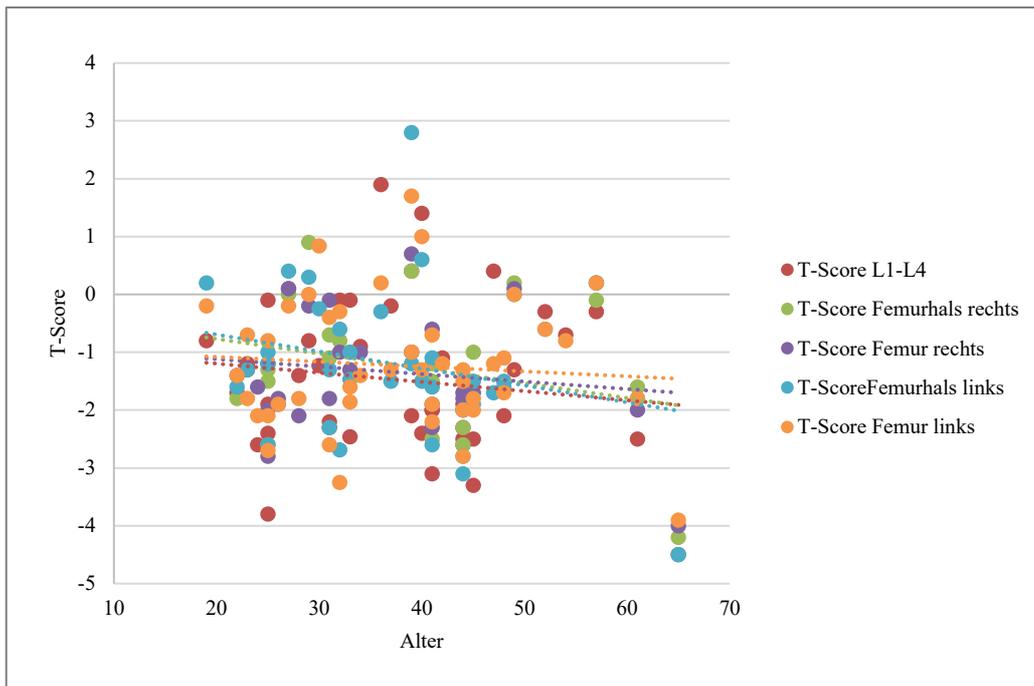


Abbildung 25: Korrelation des T-Scores zum Alter bei DXA (N = 43)

3.8.2 Einfluss der Größe

In der Literatur wird beschrieben, dass die Auswertung der DXA bei Frauen mit UTS erschwert ist (Bakalov et al. 2003). Durch die verminderte Körpergröße besteht die Gefahr, dass der T-Score zu niedrig eingestuft wird. Um diesen möglichen Effekt aufzudecken, wurde in dieser Studie die Korrelation zwischen der Größe der Patientinnen und des T-Scores untersucht. Angaben gab es hierzu von 43 Patientinnen. In diesem Kollektiv konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe der Frauen und dem T-Score L1-L4 festgestellt werden (p -Wert = 0,97). Auch zu dem Z-Score L1-L4 und den T- und Z-Scores des linken und rechten Femurs ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

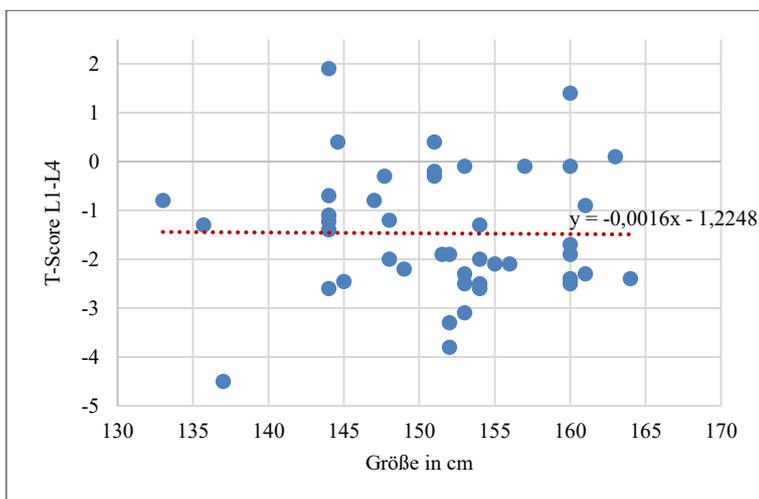


Abbildung 26: Einfluss der Größe auf den T-Score L1-L4 (N = 43)

3.8.3 Einfluss der hormonellen Situation der Frauen

Es wurden die hormonellen Einflüsse auf den T-Score von L1-L4 untersucht. Es sollte der Einfluss der Östrogentherapie, die Art der Applikation und das Alter bei der ersten Menarche sowie, ob diese spontan oder nicht spontan erfolgte, untersucht werden.

3.8.3.1 Östrogentherapie

Die Frage, ob die Östrogentherapie an sich einen Effekt auf die Knochendichte der Frauen hat, war statistisch nicht auswertbar. In diesem Kollektiv bestand die Gruppe „keine Östrogentherapie“ aus einer Person, sodass keine sinnvolle Auswertung möglich war. Angaben zur Art der Applikation der Östrogentherapie gab es von 34 Frauen, von denen 22 oral und 12 dermal Östrogene applizierten. Der T-Score von L1-L4 unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen „orale Östrogensubstitution“ oder „dermale Östrogensubstitution“ (p-Wert = 0,39). Auch zu dem Z-Score L1-L4 und den T- und Z-Scores des linken und rechten Femurs ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

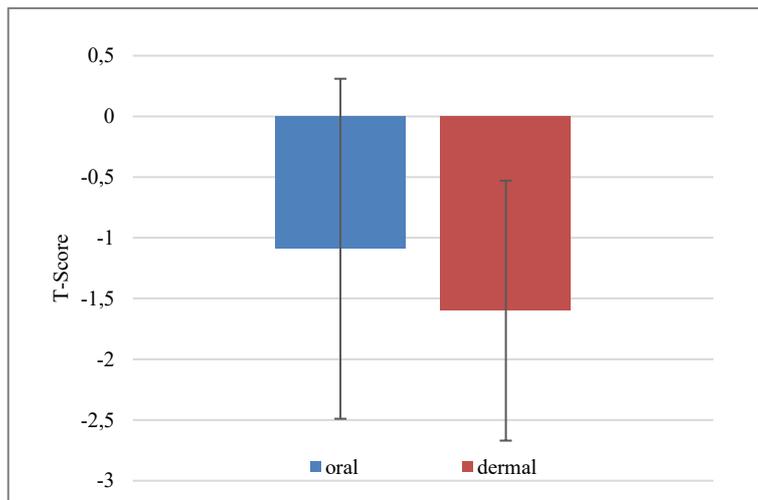


Abbildung 27: Einfluss der Art der Substitution der Östrogentherapie auf den T-Score L1-L4 (N = 34)

3.8.3.2 Pubertät

Ob die Menarche bei den Betroffenen spontan oder nicht spontan eingetreten ist, hat nach der Auswertung in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf die mittels DXA-Messung erhobene Knochendichte von L1-L4 (p-Wert = 0,31). Für die Auswertung standen Daten von 20 Patientinnen zur Verfügung, von denen 5 Frauen eine spontane Menarche zeigten. Bei 15 Frauen musste die Menarche hormonell induziert werden. Da auch hier die Verteilung an Probandinnen in den Gruppen nicht homogen und die Anzahl auch eher gering war, ist hier die

ERGEBNISSE

Aussagekraft der Analyse deutlich eingeschränkt. Das Alter bei Menarche war von 21 Probandinnen, die eine DXA erhielten, bekannt. Es korrelierte mit dem T-Score L1-L4, mit einem p-Wert = 0,098. Hier ist eine Tendenz zu erkennen. Je später die Frauen ihre Menarche bekamen, desto besser war ihr T-Score. Der Zusammenhang kann wie folgt beschrieben werden. Tritt die Menarche ein Jahr später ein, so ist der T-Score im Schnitt um 0,24 höher und erklärt 13,7% der Variabilität. Diese Tendenz war an allen anderen Messorten nicht zu finden.

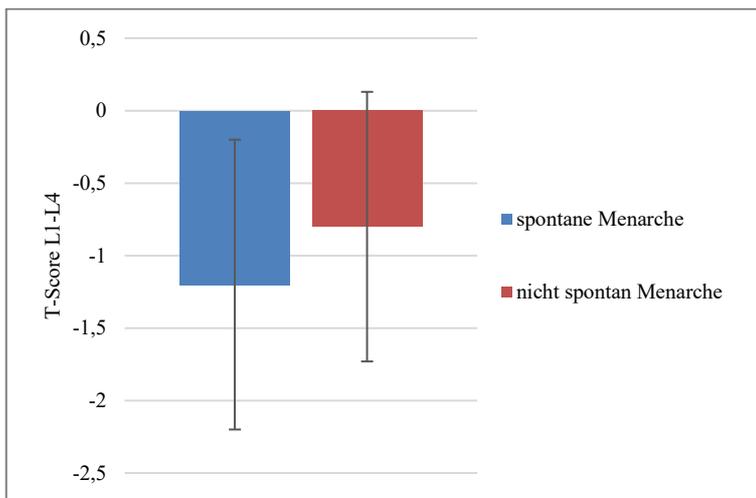


Abbildung 28: Einfluss des spontanen Pubertätseintritts auf den T-Score L1-L4 (N = 13)

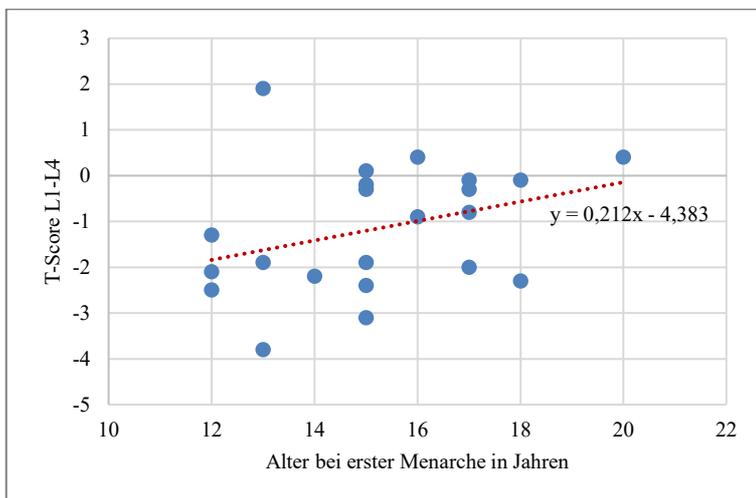


Abbildung 29: Einfluss des Alters bei erster Menarche auf den T-Score L1-L4 (N = 21)

3.8.4 Einfluss der Therapie des Kleinwuchses

Angaben zur Therapie des Kleinwuchses standen in diesem Zusammenhang von 33 Patientinnen zur Verfügung. Von diesen hatten 17 eine hGH-Therapie bekommen, 13 keine Therapie, 2 wurden mit Oxandrolon therapiert und eine Patientin mit einer Kombination aus hGH und Oxandrolon. In unserer Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen der Therapie des Kleinwuchses bezüglich des T-Scores L1-L4. Das Ergebnis ist aber nur bedingt aussagekräftig, da die Anzahl in den verschiedenen Gruppen sehr klein und inhomogen ist. Auch für den Z-Score L1-L4 sowie für die T- und Z-Scores am rechten und linken Femur zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zur Therapie des Kleinwuchses.

Tabelle 31: Anzahl der Patientinnen in den Gruppen der Therapie des Kleinwuchses

Wachstumstherapie	33
hGH	17
keine Therapie	13
Oxandrolon	2
hGH und Oxandrolon	1

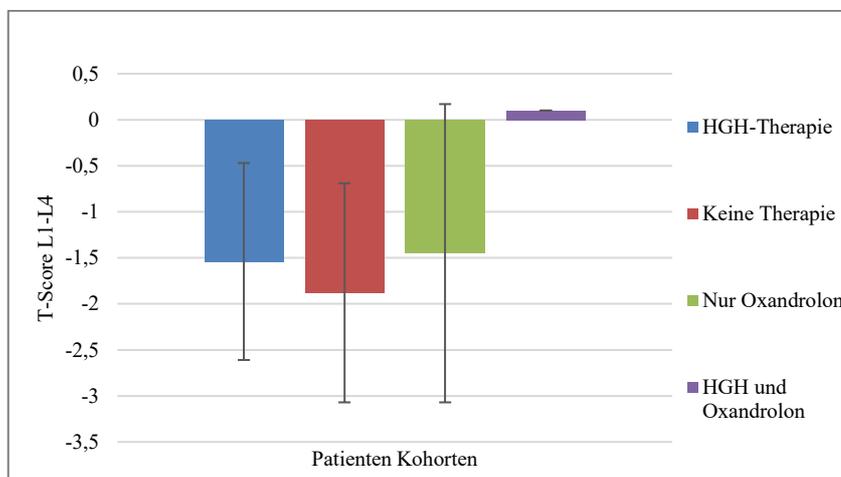


Abbildung 30: Mittelwert des T-Scores mit SD von L1-L4 in den verschiedenen Gruppen der Therapie des Kleinwuchses (N = 33)

3.8.5 Einfluss des Vitamin D auf die Knochendichte

Es wurde der Einfluss des Vitamin-D-Serumspiegels auf den T-Score von L1-L4 untersucht. Angaben gab es von 39 Patientinnen. In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und dem T-Score L1-L4 ermittelt werden (p-Wert = 0,64). Für den Z-Score L1-L4 und für die T- und Z-Scores des rechten und linken Femurs ergaben sich auch keine Korrelationen zum Vitamin-D-Spiegel. Der Einfluss der Vitamin-

D-Substitution konnte in dieser Studie nicht untersucht werden, da alle Probandinnen, die eine DXA erhalten hatten, Vitamin D substituierten.

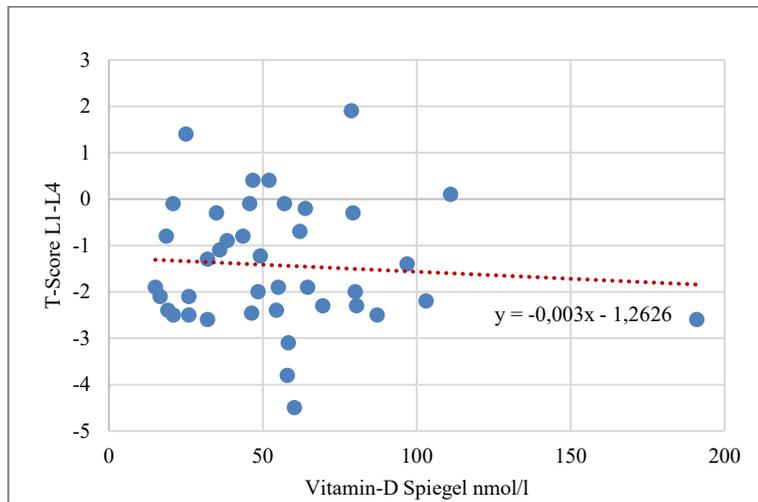


Abbildung 31: Einfluss des Vitamin-D-Spiegels auf den T-Score L1-L4 (N = 39)

3.9 Einfluss der kardialen Situation der untersuchten Frauen

In dieser Studie wurde untersucht, ob es bei den Patientinnen mit kardialer Beteiligung früher zur Diagnosestellung kam und ob diese Patientinnen im Vergleich zu denen ohne kardiale Beteiligung eine erhöhte Inzidenz für Autoimmunthyreoiditis und Leberwerterhöhung haben.

3.9.1 Alter bei Diagnosestellung

Bei drei der Patientinnen, die eine kardiale Beteiligung aufwiesen, wurde die Diagnose UTS mit Geburt gestellt. Für diese Analyse standen in dieser Studie Daten von 62 Patientinnen zur Verfügung. Bei den Frauen, bei denen die Diagnose nicht pränatal oder bei Geburt gestellt wurde, erfolgte die Diagnosestellung im Schnitt mit 9,8 Jahren (SD ± 6,5 Jahre). Ohne Herzbeteiligung wurde die Diagnose bei zwei Patientinnen pränatal, bei sechs Frauen mit Geburt und bei den anderen im Mittel mit 10,34 Jahren (SD ± 3,92 Jahre) gestellt. Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen kardialer Beteiligung und dem Alter bei Diagnosestellung festgestellt werden (p-Wert = 0,68). Das zeigt, dass in diesem Kollektiv die kardiale Beteiligung nicht mit einer früheren Diagnosestellung einhergeht.

3.9.2 Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden und Leberwerterhöhung

In diesem Kollektiv konnte kein Unterschied zwischen den Patientinnen mit und ohne Herzfehler in Bezug auf die Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden und einer Leberwerterhöhung beobachtet werden (Autoimmunthyreoiditis: p-Wert = 0,64, Leberwerterhöhung: p-

ERGEBNISSE

Wert = 0,44). Für die Analyse lagen bezüglich der Autoimmunthyreoiditis Daten von 87 und bezüglich der Leberwerterhöhung Daten von 86 Frauen vor. Dieses Ergebnis zeigt, dass die kardiale Beteiligung in diesem Kollektiv nicht mit einer erhöhten Prävalenz von Autoimmunthyreoiditiden oder Leberwerterhöhung einhergeht.

4 Diskussion

In der hier vorgestellten Studie wurde die medizinische Versorgung der Frauen mit UTS in fünf verschiedenen endokrinologischen Zentren untersucht. Diese Zentren gehören alle zu einem gemeinsamen Unternehmen der *amedes group*. Die Verwendung der gleichen Praxissoftware und die Verbindung über eine übergeordnete Informationstechnologieabteilung ermöglichte die Verwendung aller Daten, ohne direkt vor Ort zu sein. Bei vier Zentren gehört eine pädiatrische Endokrinologie mit zum Standort, die die betroffenen UTS-Patientinnen teilweise bereits in der Kindheit betreut hatten. Alle vor 1999 geborenen Patientinnen, bei denen die Diagnose UTS gestellt wurde, sind in diese Studie mit einbezogen worden. Dies gewährleistete, dass die Patientinnen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung annähernd ausgewachsen waren. Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, ist die Gesamtzahl erfreulich hoch. Für die einzelnen Fragestellungen stand jedoch immer eine unterschiedliche Anzahl von Patientinnen und zum Teil auch nur sehr wenige zur Verfügung, da bei vielen Patientinnen die benötigten Angaben fehlten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie zusammengefasst und mit der Literatur verglichen.

In unserer Studie gab es von circa 50% der Frauen genaue Angaben zum Karyotyp. Die verschiedenen Karyotypen zeigten in der von uns durchgeführten Studie eine prozentual unterschiedliche Verteilung. Prozentual am häufigsten waren die Gruppen „andere Karyotypen“ mit 39% (in der Gruppe wurden verschiedene Deletionen und andere komplexe Mosaikformen zusammengefasst) und „X0“ mit 33% vertreten. Bei 16% handelte es sich um Mosaikformen (X/XX, X0/XXX, X0/XX/XXX) und bei 9% waren Teile des Y-Chromosoms vorhanden. In der Literatur sind unterschiedliche Zahlen zur Verteilung der Karyotypen zu finden. In einem Kollektiv mit 611 Probandinnen wurde der Karyotyp X0 mit 41%, X0/XX mit 15,7% und die Gruppe mit Teilen des Y-Chromosoms mit 10,7% beschrieben (Cameron-Pimblett et al. 2017). Andere Autoren beschrieben das Auftreten des Karyotyp X0 mit circa 50% (Devernay et al. 2009; Nishi et al. 2002; Stalla et al. 2014). Somit ist in unserer Studie die Gruppe X0 seltener vertreten als in anderen Studien, während die Mosaikformen und diejenigen mit Teilen des Y-Chromosoms ähnlich häufig sind. Diese unterschiedliche Verteilung ist im Vergleich mit anderen Analysen zu beachten, da sie die Ergebnisse beeinflussen kann. In der von uns durchgeführten Studie lag nur von 50% der Patientinnen eine genaue Karyotypisierung vor, sodass möglicherweise die tatsächliche prozentuale Verteilung der Karyotypen von der aktuellen, in dieser Studie aufgeführten Verteilung

abweicht. In den meisten anderen Studien lag von allen Patientinnen eine Karyotypisierung vor, da dies als Kriterium für den Einschluss in die jeweilige Studie galt. Da bei UTS-Frauen bei Vorhandensein von Teilen des Y-Chromosoms das Gendoblastomrisiko erhöht ist, sind für diese Frauen die Karyotypisierungen besonders wichtig (Gravholt et al. 2000; Page 1994). Auch andere gesundheitliche Aspekte, wie das Risiko der Entwicklung einer Schwerhörigkeit oder einer Autoimmunerkrankung, scheinen eine karyotypabhängige Prävalenz aufzuweisen (Cameron-Pimblett et al. 2017). Diese Daten verdeutlichen, dass bei der Versorgung von erwachsenen Frauen mit UTS in den endokrinologischen Zentren darauf geachtet werden sollte, dass dem/der behandelnden/in Arzt/Ärztin der Frauen der genaue Karyotyp bekannt ist. Wenn bis dato keine Karyotypisierung durchgeführt wurde, wäre es sinnvoll, diese nachzuholen.

Das in unserer Studie beschriebene Kollektiv zeigte einen mittleren BMI von 26,68 kg/m². Fast 50% waren mit einem BMI > 25 kg/m² übergewichtig und 25% mit einem BMI > 30 kg/m² adipös. Bezüglich des Glukosestoffwechsels wurde bei 8% eine Insulinresistenz und bei 3% ein Diabetes diagnostiziert. Dies zeigt, dass die Frauen mit UTS, im Vergleich zu gesunden Frauen, ein erhöhtes Risiko haben, übergewichtig zu werden und einen Diabetes zu entwickeln. Die erhöhten Prävalenzen bezüglich des Übergewichtes sowie Insulinresistenz und Diabetes finden sich auch in der Literatur wieder. Der durchschnittliche BMI in einer schwedischen Studie mit 71 Probandinnen, die im Durchschnitt 33,7 Jahre (SD ± 11 Jahre) alt waren, betrug 25,5 kg/m², die Diabetesprävalenz lag ebenfalls bei 3% (Landin-Wilhelmsen et al. 2001). Eine französische Studie mit 568 Probandinnen (Alter: 22,6 Jahre, SD ± 2,6) zeigte, dass nur 22% mit einem BMI > 25 kg/m² übergewichtig waren. Bei 2% der Teilnehmerinnen lag ein Diabetes vor (Deverney et al. 2009), somit ist die Prävalenz um 1% niedriger als in unserer Studie. Diese geringere Prävalenz für Übergewicht und Diabetes erklärt sich möglicherweise durch das in dieser Studie jüngere Alter der Patientinnen im Vergleich zu unserem Kollektiv mit 29,8 Jahren. Alternativ könnte auch die Art der Ernährung der Franzosen insgesamt dazu beitragen: Sie nehmen weniger Kalorien in Form von Zucker und Fetten zu sich, aber dafür mehr Proteine (Fisch, Fleisch, Milch und Eier) als die Deutschen. Im Vergleich zu Deutschland (66,5% der Bevölkerung haben einen BMI ≥ 25 kg/m²) sind in Frankreich weniger Menschen übergewichtig (49,3% BMI ≥ 25 kg/m²) (WHO 2018). Die generelle Diabetesinzidenz in Frankreich (4,8%) ist deutlich niedriger als in Deutschland (8,3%) (Statista 2018). In einer aktuellen japanischen Studie mit 33 Probandinnen und einem mittleren Alter von 23,5 Jahren (SD ± 8,7 Jahre) waren 39% mit einem BMI

> 25 kg/m² übergewichtig (Nishigaki et al. 2017). Eine andere japanische Studie von Hanew et al. zeigte, dass die Prävalenz von Übergewicht (BMI > 25 kg/m²) bei den Frauen mit UTS im Vergleich zu gesunden Frauen erhöht ist. In der Studie wurden die Probanden nach Alter in Subgruppen eingeteilt. In der Gruppe der Frauen zwischen 20-29 Jahren waren 26% (69 von 265) der Frauen mit UTS und 7,7% (22 aus 284) der gesunden Frauen übergewichtig. Somit ist die Prävalenz an Übergewicht bei Frauen mit UTS in dieser Altersgruppe um den Faktor 3,4 erhöht. Unter den Frauen zwischen 30 und 39 Jahren zeigten 25% (27 von 108) der Frauen mit UTS und 11,8% (105 von 425) der gesunden Frauen einen BMI > 25 kg/m². Somit ist die Prävalenz in der älteren Gruppe nur noch um den Faktor 2,1 erhöht (Hanew et al. 2016). In der Studie von Hanew et al. zeigten 5,1% der Frauen mit UTS zwischen 20 und 29 Jahren (14 aus 727) sowie 9,5% der betroffenen Frauen zwischen 30 und 39 Jahren einen Diabetes. Somit wäre in dieser Studie die Diabetesprävalenz von 3 % deutlich höher als in unserer sowie den anderen erwähnten Studien. Hier könnten auch ethnische Faktoren und der Lebensstil in Japan eine Rolle spielen, denn die Diabetes-, und Glukoseintoleranzprävalenz ist mit 13,5% deutlich höher als in Deutschland (8,3%) (Neville et al. 2009). In einer Querschnittstudie mit 131 Frauen mit UTS zeigten sich 56% als übergewichtig. Der durchschnittliche BMI lag bei 27,8 kg/m² (SD ± 7,25 kg/m²) (Corrigan et al. 2006). Diese Zahlen liegen somit noch höher als die in unsere Studie, in der 50% übergewichtig sind und der mittlere BMI bei 26,8 kg/m² liegt. Corrigan et al. zeigten in dieser Studie, dass die Frauen mit UTS im Vergleich zu Frauen mit frühzeitiger Menopause einen deutlich erhöhten BMI aufwiesen. In der Literatur wird eine deutlich erhöhte Prävalenz bezüglich einer Insulinresistenz beschrieben (≥ 50%) (Ostberg und Conway 2003; Stalla et al. 2014). Die niedrigere Prävalenz der Insulinresistenz von 8% kann durch verschiedene Faktoren verursacht sein. Auch hier könnten das unterschiedliche Alter der untersuchten Kollektive und landesspezifische unterschiedliche Ernährung eine Rolle spielen. Aus den von uns vorgestellten Daten ergibt sich für die weitere Betreuung der Frauen mit UTS, dass wie in den Leitlinien empfohlen, jährliche Kontrollen des Körpergewichts sowie des Nüchternblutglukose-Spiegels und auch des HbA1c sinnvoll sind (Gravholt et al. 2017). In unserem Kollektiv lagen von 93% der Probandinnen Daten zum Gewicht und BMI und von 74% Daten zum HbA1c vor. Die Nüchternblutglukose wurde in dieser Studie nicht erfasst, was in zukünftigen Studien nachgeholt werden sollte. Dennoch zeigt die gute Datenlage bezüglich des BMI und des HbA1c, dass die Versorgung und die Datenlage in diesem Bereich in der Praxis zufriedenstellend sind.

DISKUSSION

Eine kardiale Beteiligung war in diesem Kollektiv bei 28% der Probandinnen zu finden. Die häufigsten angeborenen Herzfehler waren die bikuspiden Aortenklappen mit 17% und die Aortenisthmusstenose mit 14%. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit (Bondy 2007b).

Bei 42% der Teilnehmerinnen gab es Angaben zur Durchführung einer Echokardiographie und bei 8,75% Daten zur Durchführung eines Kardio-MRTs. In einer französischen Studie mit über 500 UTS-Probandinnen, erfolgte bei nur 21%, bei denen kein Herzfehler bekannt war, eine Echokardiographie (Devernay et al. 2009). Der prozentuale Anteil an Kardio-MRTs wurde in der Studie von Devernay et al. nicht mit einbezogen. Es gibt Studien, die den hohen Stellenwert des Kardio-MRTs in der medizinischen Versorgung der Frauen mit UTS aufzeigen. Diese Methode ist deutlich sensitiver als die Echokardiographie (Hjerrild et al. 2010; Ostberg et al. 2004).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in der kardialen Diagnostik der Frauen deutliche Defizite bestehen. Auch wenn im Vergleich zur Studie von Devernay die dokumentierte Anzahl an Echokardiographien bei den hier vorgestellten Patientinnen höher ist, zeigt die niedrige Anzahl an dokumentierten Kardio-MRT-Untersuchungen, dass sich dieses Verfahren noch nicht in der Routinediagnostik etabliert hat. In diesem Bereich zeigt sich ein deutlicher Handlungsbedarf, denn die im Schnitt um 13 Jahre verkürzte Lebenserwartung ist häufig auf die kardialen Probleme der Frauen mit UTS zurückzuführen (Dulac et al. 2008).

Die Prävalenz der Autoimmunthyreoiditiden betrug in diesem Kollektiv 37%. In dieser Arbeit wurden die Schilddrüsenantikörper (TPO-AK, MAK-AK und TRAK-AK) dokumentiert. Bei 90% der Patientinnen wurden TPO/MAK-AK bestimmt. 30% davon zeigten positive TPO-AK. TRAK-AK wurden bei 79% bestimmt. Sie waren bei 5% positiv. 38,3% substituierten auf Grund einer klinischen Hypothyreose L-Thyroxin. Die Kategorisierung in die Gruppe der Autoimmunthyreoiditis erfolgte auf Grundlage der ärztlichen Diagnosestellung. Eine dänische Querschnittstudie mit 107 Probandinnen und einem Durchschnittsalter von 36,7 Jahren untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Autoimmunität und dem Alter der Patienten (Mortensen et al. 2009). In der Studie von Mortensen et al. wiesen über 50% der Frauen Autoimmunantikörper auf. In diesem Kollektiv zeigten 45% positive TPO-AK, von denen sich bei 33% klinisch eine Hypothyreose manifestierte. Das Auftreten von Autoantikörpern korrelierte in diese Studie stark mit dem Alter. In einer Studie mit 154 Probandinnen und einem durchschnittlichen Alter von 26 Jahren zeigten 41%

DISKUSSION

positive TPO-AK und 16% eine Hypothyreose. Vor allem die Patientinnen mit einem Isochromosom zeigten bis zu 83% einen besonders hohen Anteil TPO-AK und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis (Elsheikh et al. 2001a). In einer Langzeitstudie mit 84 Mädchen mit UTS (Alter bei Beginn 10,3 Jahre, $SD \pm 3,7$) wurden bei 60% Schilddrüsenantikörper gefunden, 24% zeigten eine Hypothyreose und bei 2,5% wurde eine Hyperthyreose diagnostiziert (Livadas et al. 2005). Livadas und Coautoren zeigten, dass die Prävalenz für Autoimmunthyreoiditiden ab den 8. Lebensjahr jährlich konstant stieg. Vergleicht man die Ergebnisse unserer Studie mit der Literatur, so war die Anzahl an vorhandenen Schilddrüsenantikörpern in unserem Kollektiv etwas niedriger. Die Anzahl an klinischer Hypothyreose ist etwas höher, wobei hier auch AK negative Hypothyreosen mit einbezogen wurden. Eine genauere Differenzierung unter Einbezug der Sonographie-Ergebnisse im Zusammenhang mit den Antikörpern wäre hier sinnvoll. Dazu lagen von vielen Patientinnen Informationen vor. Dies wäre ein interessanter Ansatz für weitere Auswertungen dieses Kollektivs. Für die Praxis hat auf Grund der erhöhten Prävalenz an Autoimmunthyreoiditiden die regelmäßige Kontrolle der Schilddrüsenparameter, kombiniert mit der Sonographie der Schilddrüse einen hohen Stellenwert. Da in diesem Kollektiv viele Daten dazu vorlagen, scheint die medizinische Versorgung in diesem Bereich zufriedenstellend zu sein. Viele Patientinnen und auch Endokrinologen sehen das auch als den Hauptgrund der Betreuung dieser Patientinnen an.

Die Menarche trat im Mittel mit 15,05 Jahren ($SD \pm 2,16$ Jahre) auf und erfolgte bei 29,2% spontan. In der von uns durchgeführten Studie wurde das spontane Auftreten der Menarche als Annahme für eine spontane Pubertätsentwicklung dokumentiert. Angaben zum spontanen Erreichen bestimmter Tanner-Stadien waren nur bei wenigen Patientinnen vorhanden. Bezüglich der FSH- und LH-Spiegel aus dem entsprechenden Zeitraum konnten von den wenigsten Frauen Daten akquiriert werden. Aus diesem Grund konnten diese Parameter nicht für die Feststellung einer spontanen Pubertätsentwicklung genutzt werden. In dem Aufnahmebogen der Endokrinologika wurden Fragen zur Menarche gestellt. So konnten von vielen Patientinnen Informationen bezüglich des Alters bei Menarche und ob diese spontan eintrat, gewonnen werden. In anderen Studien wird das Alter bei Menarche als etwas jünger beschrieben. In einer italienischen retrospektiven Studie mit über 500 Probandinnen, von denen circa 50% einen reinen Karyotyp XO auswiesen, lag das durchschnittliche Alter der Menarche bei 13,2 Jahren ($SD \pm 1,5$ Jahre). Es bekamen 19,9% der Probandinnen spontan ihre Menarche (Pasquino et al. 1997). Eine japanische Studie mit 212 Probandinnen

DISKUSSION

zeigte, dass 36% eine spontane Brustentwicklung aufwiesen und dass es bei 14,6% zur spontanen Menarche kam. Hier konnte dokumentiert werden, dass die spontane Pubertätsentwicklung signifikant mit dem Karyotyp korrelierte. Patientinnen mit einer reinen Monosomie XO, in dieser Studie mit circa 20% vertreten, bekamen seltener eine spontane Menarche (Tanaka et al. 2015). In einer Studie mit 123 Teilnehmerinnen zeigten 38% der Mädchen einen spontanen Pubertätseintritt und bei 15% der Mädchen setzte die Menarche spontan ein (Negreiros et al. 2014). Im Vergleich zu unseren Daten ist der prozentuale Anteil derer, die spontan ihre Menarche bekamen, somit oft niedriger. Es zeigte sich aber auch in unserer Studie, dass der Prozentsatz derer, die spontan ihre Menarche bekamen, sich in den Gruppen der verschiedenen Karyotypen deutlich unterschied. In den Gruppen „XO“ und der Gruppe „Teile des Y-Chromosomen vorhanden“ lag der Anteil bei 10%, wohingegen der Anteil in den Gruppen der Mosaikformen über 50% lag. Da es in unserer Studie nicht von allen Frauen Angaben zum konkreten Karyotyp gab, könnte die tatsächliche Verteilung unter den Karyotypen etwas differieren. Somit ist ein Vergleich mit anderen Studien diesbezüglich nur bedingt aussagekräftig.

Die Frauen, die eine spontane Pubertätsentwicklung zeigen, sind Kandidatinnen, bei denen der Versuch einer Erhaltung der Fertilität durch den Gewinn von Eizellen durch Hormonstimulation und anschließende Kryokonservierung in Frage käme. Bei der Akteneinsicht wurde bei keiner Patientin ein konkreter Versuch der Hormonstimulation beschrieben. Um die bestmöglichen Erfolgschancen der Hormonstimulation zu gewährleisten, müsste diese so früh wie möglich erfolgen (Toner et al. 1991). Ob diese Möglichkeit des Erhalts der Fertilität jedoch forciert werden sollte, ist durchaus kritisch zu sehen, da eine Schwangerschaft bei Frauen mit UTS mit vielen Risiken verbunden ist (Bodri et al. 2009; Boissonnas et al. 2009; Hagman et al. 2013).

In der hier vorgestellten Studie ließ sich generell kein positiver Einfluss der hGH-Therapie auf die Endgröße feststellen: Die Patientinnen, die mit hGH therapiert wurden, waren im Schnitt nicht signifikant größer als die 56 Patientinnen, die keine hGH-Therapie erhielten. Die Analyse von 40 Patientinnen vor und nach Therapie mittels der modifizierten Ranke-Perzentilenkurve zeigte, dass durch die hGH-Therapie ein Wachstumsbenefit erzielt werden konnte. Der Wachstumsbenefit korrelierte in dieser Studie signifikant mit der Länge der hGH-Therapie. Pro Jahr zeigte sich ein Größengewinn von +0,18 SD auf der Ranke-Perzentilenkurve, was einem Benefit von 1,08 cm pro Jahr entspricht. In dieser Studie stellte

sich heraus, dass das Auftreten einer spontanen Menarche und somit die spontane Pubertätsentwicklung, unabhängig vom Alter bei Einsetzen der Menarche, einen Einfluss auf die Endgröße der Patientinnen hatte. Die Patientinnen, die nicht spontan in die Pubertät kamen, waren, unabhängig von der hGH-Therapie, im Schnitt signifikant größer als die Frauen mit spontanem Pubertätseintritt. Dieses Modell erklärt unter Einbezug der Größe der Eltern 44,43% der Größenvarianz und beschreibt, dass die Frauen mit nicht spontaner Menarche 3,43 cm größer sind.

Da sich in den letzten Jahrzehnten durch die hGH-Therapie eine Möglichkeit der Therapie des Kleinwuchses etablierte, liegen in diesem Bereich viele Studien vor. Sie behandeln überwiegend Fragen nach der Effizienz der hGH-Therapie sowie deren bestmögliche Dosierung. Einige Studien untersuchten auch den Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Oxandrolon. Bei den Studien im Bereich der hGH-Therapie und der Behandlung mit Oxandrolon handelt es sich meist um prospektiv randomisierte Studien. Im Review „Recombinated growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome“ (Baxter et al. 2007) wurden vier Studien einbezogen (Canadian 93/98/05, Rosenfeld 1989, Kollmann 1991 und Quigley 2002). Mit 365 Probanden ist es eine relativ große Datenanalyse, die den Effekt von hGH bei Mädchen mit UTS untersuchte. In allen einbezogenen Studien wurde unter randomisiert kontrollierten Bedingungen nachgewiesen, dass die hGH-Therapie einen positiven Einfluss auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die prognostizierte Endgröße hat. Ranke untersuchte 2012 mit Hilfe der KIG's-Datenbasis den Wachstumsbenefit durch hGH bei 607 Patientinnen mit UTS (Ranke et al. 2012). Gemessen an der SD war nach vier Jahren Therapie die prognostizierte Endgröße um 2,2 cm größer und die beobachtete Größe um 3,5 cm größer als vor Therapiebeginn. Eine niederländische Studie mit ca. 60 Probandinnen untersuchte verschiedene Dosierungen des hGH. Sie beschrieb sogar die Möglichkeit des Erreichens einer normalen Endgröße (Sas et al. 1999). Ranke et al. zeigten in einer deutschen Studie mit 188 Probandinnen, dass der Erfolg der hGH-Therapie vor allem vom Knochenalter bei Beginn der Therapie (je jünger, desto besser), der Dosis an hGH (je höher, desto besser), der Länge der Therapie (je länger, desto besser) und von dem Ansprechen auf die Therapie im ersten Jahr (je höher die Wachstumsgeschwindigkeit, desto besser) abhängt (Ranke et al. 2002). Bezüglich des Einflusses der Pubertät stellte sich in dieser Studie von Ranke heraus, dass je älter das Knochenalter bei Beginn der Pubertät war, desto besser war die Wachstumsprognose. Bezüglich des spontanen Pubertätseintritts wurde in Rankes' Studie festgestellt, dass die spontane Pubertät einen negativen Einfluss auf das Wachstum der Mädchen hat. Trotz gleichem Knochenalter bei Start der Pubertät waren sie nach Ende der

hGH-Therapie 0,4 cm weniger gewachsen als die, bei denen die Pubertät eingeleitet werden musste. Dieses Ergebnis wird letztlich durch unsere Studie bestätigt. Im Kontrast dazu, allerdings nur an der Hälfte der Patientinnen, steht das Ergebnis der Studie von Wasniewska. In dieser Studie mit 29 Probandinnen konnte kein Unterschied zwischen denen, die spontan und denen, die nicht spontan in die Pubertät kamen, festgestellt werden (Wasniewska et al. 2013). Der Einfluss von Östrogenen auf das Wachstum und die Endgröße von UTS-Frauen wurde in mehreren Studien untersucht. Östrogene sorgen in der Pubertät für eine Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit. Gleichzeitig sorgen sie für einen Verschluss der Wachstumsfugen. Niedrigere Östrogenspiegel sind im Vergleich zu gesunden Mädchen bei Mädchen mit UTS schon im Kindesalter zu finden. Es stellte sich die Frage, ob die niedrigeren Östrogenspiegel einen Einfluss auf den Kleinwuchs haben. Diesbezüglich wurde untersucht, ob sich neben der hGH-Therapie mit einer *low-dose*-Östrogentherapie die Endgröße noch weiter verbessern ließe. In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Ergebnisse. Eine Studie mit 60 und eine mit über 200 Probanden zeigten negative Effekte der Östrogentherapie auf die Endgröße (Chernausk et al. 2000; Quigley et al. 2002). Eine neuere Studie mit 149 Patientinnen zeigte einen positiven Effekt der *ultra-low-dose*-Therapie mit Östrogenen in der Kindheit auf die Endgröße (Quigley et al. 2014).

In unserer Studie konnte bei den 130 Probandinnen, die eine hGH-Therapie erhalten haben, nicht der in der Literatur beschriebene Benefit der hGH-Therapie auf die Endgröße gezeigt werden. Auch die Dauer der hGH-Therapie korrelierte nicht mit einer besseren Endgröße. Hier muss berücksichtigt werden, dass von nur 84 Patientinnen das genaue Alter (in Jahren) bei Beginn der hGH-Therapie bekannt war. Hinzu kommt, dass die Angaben zum Knochenalter bei Beginn der Therapie in diesem Fall ein genauerer Parameter zur Abschätzung des Wachstumsbenefits durch hGH gewesen wäre. Angaben dazu lagen aber leider nur von wenigen Patientinnen vor, sodass dies in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde.

Die Größe der Eltern war von 78 Patientinnen bekannt. Hinzu kommt, dass die Angaben zur Dosis der hGH-Therapie in den Akten bei nur sehr wenigen Patientinnen zurückverfolgt und somit nicht analysiert werden konnte. Aus den genannten Gründen ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt aussagekräftig. Unsere Datenanalyse von 40 Patientinnen, bei denen die Größe bei Therapiebeginn bekannt war, unterstreicht aber den in der Literatur beschriebenen Wachstumsbenefit durch hGH, der maßgeblich mit der Länge der Therapie korrelierte. Die Patientinnen, die nicht spontan in die Pubertät kamen, waren unabhängig von der hGH-Therapie im Schnitt größer als die Frauen, die spontan in die Pubertät kamen. Dies unterstützt die Beobachtung von Ranke, in dessen Studie die Mädchen mit spontaner Pubertät, trotz

gleichen Alters bei Beginn der Pubertät, weniger gewachsen waren. Die Mädchen mit UTS, die spontan in die Pubertät kommen, zeigen höhere Östrogenspiegel als die Mädchen, die nicht spontan in die Pubertät kommen (Hagen et al. 2010). Unser Ergebnis unterstreicht den in den Studien von Chernausek und Quigley gezeigten negativen Effekt von Östrogenen auf die Endgröße (Chernausek et al. 2000; Quigley et al. 2002). Damit in weiteren Studien der Erfolg der hGH-Therapie noch genauer evaluiert werden kann, sollte bei der Transition der genaue Zeitraum der hGH-Therapie sowie der Stand auf der Wachstumsperzentile nach Ranke vor und nach Therapie erfasst werden. So würden die Daten und damit auch die Auswertungslage erheblich verbessert werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass, um eine optimale Endgröße zu erreichen, eine möglichst lange Therapie mit hGH erfolgen sollte. Weiterhin wirkt sich eine spontane Menarche ungünstig auf die Endgröße aus, was die Frage aufkommen lässt, ob die spontane Pubertät zugunsten des Wachstums frühzeitig unterdrückt werden sollte. Hier wären entsprechende weitere Studien zum Einfluss der spontanen Pubertät auf die Endgröße sinnvoll. Auch wenn in dieser Studie kein konkreter Zusammenhang zum Alter bei Beginn der hGH-Therapie festgestellt werden konnte, spricht das Ergebnis, dass der Erfolg der hGH-Therapie mit der Länge der Therapie korreliert, dennoch für einen frühen Therapiebeginn, damit lange therapiert werden kann. Hinzu kommt, dass bei frühem Therapiebeginn die Pubertätsinduktion gegebenenfalls zeitgerecht, ohne erheblichen Größenverlust, erfolgen kann.

In dieser von uns vorgestellten Studie wurde der Einfluss der verschiedenen Therapien des Kleinwuchses (hGH, keine Therapie, Oxandrolon und hGH+ Oxandrolon) auf die LDL-, die HbA1c-Werte sowie den BMI untersucht. Für jeden untersuchten Parameter lagen Angaben von über 150 Patientinnen vor. Es zeigte sich, dass die Gruppe, die mit hGH therapiert wurde auch nach Ende der Therapie signifikant niedrigere LDL-Werte aufwies. Die HbA1c-Spiegel und der BMI unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant voneinander. Dieses Ergebnis zeigt, dass die hGH-Therapie einen positiven Einfluss auf die LDL-Werte haben kann. Bezüglich der Auswirkung der hGH-Therapie auf den metabolischen Stoffwechsel der Frauen nach Absetzen der Therapie war nur wenig Literatur zu finden. Im Folgenden werden zwei Studien genannt, die sich mit dem Einfluss auf die Glukosetoleranz und das Lipidprofil während sowie nach Absetzen der Therapie beschäftigten, wobei es bezüglich des Lipidprofils unterschiedliche Studienergebnisse gibt. Van Pareren zeigte in einer Studie mit 56 Probandinnen, dass unter hGH-Therapie das Risiko für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz, erhöhte Cholesterinwerte und erhöhte Blutdruckwerte steigt. Dieser Effekt zeigte sich

aber sechs Monate nach Beendigung als vollständig reversibel (Van Pareren et al. 2002). Bannink et al. untersuchten in einer randomisierten Studie 93 Probandinnen. Diese hatten hGH in verschiedenen Dosierungen bekommen. Es wurde der langfristige Effekt der hGH-Therapie auf den metabolischen Stoffwechsel untersucht (Bannink et al. 2009). Auch hier zeigte sich nach fünf Jahren Therapie, die vorübergehende hGH-induzierte Insulinresistenz als reversibel und der positive Effekt auf die Serumlipide als noch nachweisbar. Der in unserer Studie festgestellte positive Einfluss der früheren hGH-Therapie auf die LDL-Werte stützt im Wesentlichen die Ergebnisse der Studie von Bannink et al. Anhand der HbA1c-Spiegel konnte durch die hGH-Therapie kein HbA1c-wirksamer Einfluss auf die Blutzuckerwerte festgestellt werden. Dies unterstützt die in der Literatur beschriebene Annahme, dass die hGH-induzierte Insulinresistenz reversibel ist. Das Ergebnis, dass die hGH-Therapie auch nach Absetzen noch einen positiven Effekt auf die LDL-Werte der Patientinnen haben kann, ist gerade bei dem erhöhten kardialen Risiko für die Patientinnen und der Entstehung von Komorbiditäten von hoher Relevanz. Einschränkend ist zu sagen, dass in dieser Studie der genaue Zeitraum seit Therapieende nicht erfasst wurde. Dieser war oft nicht bekannt, sodass diese Fragestellung weiter untersucht werden sollten.

Über 50% der Frauen zeigten in den hier vorgestellten Daten eine Erhöhung der Leberenzyme oder eine isolierte Erhöhung der Gamma-GT. Mittels multipler Regression wurde von uns untersucht, welche Parameter Einfluss auf die Leberwerterhöhung haben. Das abschließende Modell, in das alle signifikanten Parameter eingingen, beinhaltete 104 Patientinnen. In diesem Modell zeigte sich, dass unter Einbezug aller signifikanten Parameter die LDL-Werte und das Alter signifikant mit den erhöhten Leberwerten zusammenhängen. Die erhöhte Prävalenz an Leberwerterhöhungen ist in der Literatur beschrieben (Koulouri et al. 2008; Salerno et al. 1999). Der genaue Pathomechanismus ist aber noch ungeklärt. Einige Studien haben den Zusammenhang der Leberwerterhöhung mit der Östrogentherapie untersucht. Die Autoren zeigten, dass die Östrogentherapie mit einer niedrigeren Prävalenz der Leberwerterhöhung bei Frauen mit UTS vergesellschaftet ist (Elsheikh et al. 2001b; Koulouri et al. 2008). In der Studie von Koulouri mit 125 Probandinnen korrelierte die Leberwerterhöhung signifikant mit den LDL-Werten, dem BMI und dem Alter. Dies konnte in der schwedischen Querschnittstudie von El-Masoury mit 218 Probandinnen bestätigt werden. Hier war die Leberwerterhöhung in einem 5-Jahres-*follow-up* vor allem mit dem Gesamt-Cholesterolemie und dem Alter assoziiert. El-Masoury zeigte, dass die Senkung der Leberwerte mit einer Senkung des Gesamtcholesterols verbunden war. Die von den Autoren

beschriebene Korrelation der erhöhten Leberwerte mit den LDL-Werten und dem Alter konnte auch in unserer Studie gezeigt werden (El-Mansoury et al. 2008). Unter Einbezug aller signifikanten Parameter konnte der Zusammenhang zwischen Leberwerten und einem erhöhten BMI in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Allerdings sind die Studienergebnisse nur bedingt vergleichbar, da in unserer Studie die alkalische Phosphatase, Bilirubin und Albumin nicht mit einbezogen wurden. Hinzukommt, dass die genaue Höhe der Laborwerte in unsere Studie nicht erfasst wurde, sondern nur eine Kategorisierung in erhöht und nicht erhöht stattfand. Der in Studien beschriebene positive Einfluss von Östrogenen konnte in dieser Studie statistisch nicht aussagekräftig untersucht werden, da nur sehr wenige Teilnehmerinnen keine Östrogene substituierten.

Unsere Daten zeigen, dass die Frauen mit UTS ein deutlich erhöhtes Risiko haben erhöhte Leberwerte zu entwickeln. Hier haben, wie in der Literatur empfohlen, regelmäßige Leberwertkontrollen und Kontrollen der Cholesterinwerte einen hohem Stellenwert (Stalla et al. 2014). Die gute Datenlage in unsere Studie bezüglich der Leber und Cholesterinwerte zeigt, dass dies in der Praxis adäquat durchgeführt wird. Als Konsequenz dieser Ergebnisse stellt sich die Frage, in wie weit Statine einen positiven Effekt auf die Leberwerterhöhung haben können. In weiteren Studien könnte zum Beispiel untersucht werden, ob die konsequente Senkung des LDL-Wertes eine Rolle in der Therapie der Leberwerterhöhung spielen könnte. Dabei sollte die alkalische Phosphatase mit einbezogen und die genauen Werte der Leberenzyme und der Gamma-GT erfasst werden. Außerdem sollte die Statingabe und deren Dosierung in die Fragestellungen einbezogen werden, denn unabhängig von den Leberwerten stehen erhöhte LDL-Werte vor allem mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang (Vallejo-Vaz et al. 2017).

Bezüglich der Knochendichte gab es in der von uns durchgeführten Studie anamnestische Angaben in den Akten von 58 Patientinnen. Eine Knochendichtebestimmung in Form einer DXA-Messung lag von 47 Patientinnen (18%) vor. Von den 58 Patientinnen lag bei über 60% eine verminderte Knochendichte vor: davon hatten 50% eine Osteopenie und 19% eine Osteoporose. Zum Zeitpunkt der DXA-Messung waren die Frauen 37,3 Jahre alt (SD \pm 10,89). In unserer Datenanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen der Knochendichte von L1-L4 und dem Alter der Patientinnen gefunden werden. In dem von uns untersuchten Kollektiv führten alle Patientinnen, die eine DXA-Messung erhalten haben, mit Ausnahme einer einzelnen eine Östrogensubstitution durch. Aus diesem Grund konnte das Ergebnis

bezüglich der Abhängigkeit der Knochendichte von der Östrogensubstitution nicht statistisch ausgewertet werden. Es zeigte sich aber, dass die Knochendichte unabhängig von der Art der Applikation der Östrogene ist und dass die hGH-Therapie keinen Einfluss auf die Knochendichte hat. Frauen mit UTS, die später ihre Menarche bekamen, zeigten tendenziell eine bessere Knochendichte der Lendenwirbelsäule (T-Score L1-L4). An den anderen Messorten (linker und rechter Femur) konnte diese Tendenz nicht ermittelt werden. Dieses Ergebnis ist aber auf Grund der inhomogenen Verteilung in den Gruppen und der niedrigen Fallzahl nur bedingt aussagekräftig. Der Vitamin-D-Spiegel der Frauen, von denen es Angaben zur Knochendichte gab, lag bei 59,5 nmol/l (SD \pm 33,95 nmol). Die Knochendichte korreliert nicht mit dem Vitamin-D-Spiegel. Der Einfluss der Vitamin-D-Substitution auf die Knochendichte konnte in dieser Studie nicht untersucht werden. Alle Patientinnen, die eine DXA erhalten haben, substituierten Vitamin-D.

Die in unserer Studie ermittelte Prävalenz einer verminderten Knochendichte wurde mit Studien, vergleichbaren Altersdurchschnitts verglichen. Eine retrospektive Studie, mit 57 Probandinnen, im Mittel 31 Jahre alt, zeigte eine Osteoporoseinzidenz von 36% (Sakakibara et al. 2011). In einer anderen prospektiven Studie mit 60 Patientinnen, im Mittel 37 Jahre, hatten 28% eine Osteopenie und 23% eine Osteoporose (Gravholt et al. 2002b). In beiden genannten Studien erfolgte die Knochendichtemessung mittels DXA. In der Studie von Sakakibara wurde eine DXA nur von L1-L4 durchgeführt, von Gravholt et al. wurde auch die DXA des Femurs mit einbezogen.

Die Prävalenz der verminderten Knochendichte ist etwas höher und die in der DXA-Messung ermittelten Mittelwerte der T-Scores und Z-Scores, der Lendenwirbelsäule und des Femurs waren etwas niedriger als in der Literatur beschrieben. Hier ist anzumerken, dass eine DXA nur bei 18% der 258 in diese Studie eingegangenen Probandinnen durchgeführt wurde. Dies zeigt, dass die DXA in den Zentren nicht zur Routineuntersuchung bei Frauen mit UTS zählt. Es ist folglich davon auszugehen, dass in der Vorgeschichte Zeichen einer verminderten Knochendichte, wie Frakturen oder Knochenschmerzen vorlagen, wobei in unserer Studie die Frakturrate nicht mit einbezogen wurde, da hier wenig bis keine Informationen vorlagen. Sie stellten möglicherweise in einigen Fällen den Grund für die DXA dar. So ist unser Kollektiv nicht ganz mit den in der Literatur beschriebenen Kollektiven zu vergleichen und die Prävalenz einer Osteopenie und Osteoporose sind vermutlich etwas niedriger einzuschätzen. Um hier aussagekräftigere Prävalenzen zu ermitteln, müssten höhere Fallzahlen zur Verfügung stehen.

Die Korrelation der Knochendichte zum Alter ist in einigen Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen beschrieben. Eine Studie mit 842 Mädchen mit UTS ermittelte, dass das Osteoporoserisiko mit dem Alter zunimmt (Yesilkaya et al. 2015). Eine andere Studie - mit 70 Probandinnen - beschrieb, dass das Fraktur- und Osteoporoserisiko vor allem ab dem 45. Lebensjahr ansteigt (Landin-Wilhelmsen et al. 1999). Im Gegensatz dazu beschreibt eine Studie mit 27 Probandinnen das Fehlen der Korrelation zwischen dem Alter und dem Auftreten von Osteoporose und diskutiert die Annahme eines im Rahmen des UTS auftretenden *primary bone defect* (Zuckerman-Levin et al. 2007). Dies mag auch an dem, im Schnitt jungen, Alter der Patientinnen liegen ($21,2 \text{ Jahre} \pm 6,3$). Bezüglich des Einflusses der Östrogen-substitution gibt es in der Literatur viele Studien. Eine aktuelle Metaanalyse von Cintron zeigte unter Einbezug von 771 Frauen mit UTS aus 25 Studien (randomisiert, kontrollierten und Kohortenstudien, mit UTS-Patientinnen über 40 Jahre), dass die Knochendichte signifikant von der Östrogen-substitution, aber nicht von deren Applikation abhängt (Cintron et al. 2017). Bemerkenswert ist, dass keine Studie die von uns ermittelte Tendenz, dass eine spätere Menarche mit einem besseren T-Score L1-L4 einhergeht, bestätigt. Um dieses Ergebnis genauer zu untersuchen, müssten weitere Studien mit höheren Fallzahlen erfolgen. Eine generelle Erklärung für dieses Phänomen könnte sein, dass bei den Mädchen mit später Menarche durch das retardierte Knochenalter (fehlender Einfluss der Östrogene) eine längere Therapie mit hGH möglich war. Denn Nour et al. zeigten in einer Studie, dass die hGH-Therapie mit einer höheren Knochendichte einhergeht (Nour et al. 2016). Dieser positive Effekt der hGH-Therapie konnte in unserer Studie aber nicht bestätigt werden. Ein Vitamin-D-Spiegel $> 75 \text{ nmol/l}$ ist der im Rahmen der Prävention definierte Zielbereich (Ärzte Zeitung Online 2013). In Studien ist beschrieben, dass Frauen mit UTS häufig niedrige Vitamin-D-Spiegel aufweisen (Gravholt et al. 2002b; Landin-Wilhelmsen et al. 1995). Der Vitamin-D-Spiegel in unserer Studie lag unter dem in der Osteoporoseprävention genannten Zielbereich. Bei denen, die eine DXA bekamen, war der Spiegel im Vergleich zum ganzen Kollektiv höher. Dies zeigt, dass in der Praxis bei diagnostizierter Osteopenie oder Osteoporose ein besonderes Augenmerk auf den Vitamin-D-Spiegel gelegt wird. Leider ist in dieser Studie die genaue Dosierung des Vitamin D aufgrund fehlender Angaben nicht erfasst worden. Somit ist nicht zu klären, ob die Dosis zu niedrig war oder bei den Frauen mit UTS eventuell ein Defekt im Vitamin-D-Stoffwechsel vorliegt. Einzubeziehen ist auch eine mögliche fehlende Compliance bezüglich der täglichen Einnahme des Vitamin D von Seiten der Patientinnen.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass auch schon junge Frauen mit UTS ein erhöhtes Risiko haben, eine verminderte Knochendichte zu entwickeln. Die schlechte Datenlage im Bereich der Knochendichte zeigt, dass eine Sensibilisierung für dieses Thema noch nicht in der Praxis angekommen ist. Hier steht eine konsequente Prophylaxe mit Lebensstilveränderung an erster Stelle. Hierzu gehören regelmäßige Bewegung und Sicherung der Kalzium- und Vitaminaufnahme über die Nahrung sowie die Durchführung einer konsequenten Hormonersatztherapie. In den Guidelines von 2016 werden regelmäßige Vitamin-D-Kontrollen (alle 2-3 Jahre ab dem 11. Lebensjahr) und eine DXA nach Etablierung einer Hormonersatztherapie oder bei diskontinuierlicher Östrogenzufuhr empfohlen (Gravholt et al. 2017). Das Alter korreliert in dieser Studie nicht mit der Knochendichte.

Anhand der von uns durchgeführten Studie wird deutlich, dass die Versorgung im Bereich der Frauen mit UTS, wie in der Literatur beschrieben, in vielen Bereichen nicht zufriedenstellend ist (Devernay et al. 2009; Hokken-Koelega et al. 2016). Die oft fehlenden Angaben zeigen, dass hier noch ein großer Handlungsbedarf besteht. Daher kann an dieser Stelle keine generelle Aussage über die Versorgung der Frauen mit UTS in Deutschland getroffen werden, denn nicht alle diese Frauen sind in endokrinologischer Behandlung. In der Literatur ist beschrieben, dass die Versorgung durch Pädiater und Endokrinologen der Versorgung durch den Hausarzt oder Gynäkologen überlegen ist (Devernay et al. 2009). In diese Studie wurde nur die Versorgung durch die Endokrinologika untersucht. Nach Devernay et al. ist also davon auszugehen, dass die Versorgung der Frauen generell noch schlechter ist, als in diesem Kollektiv beschrieben. Dies unterstreicht den Handlungsbedarf in der medizinischen Versorgung der Frauen mit UTS.

5 Fragebogen

Als Resultat dieser Studie ist ein Dokumentationsbogen (siehe Anlage) entstanden. Dieser soll helfen, gerade bei der Anamnese alle wichtigen gesundheitlichen Aspekte der Frauen mit UTS zu erfassen. Er stützt sich auf Ergebnisse dieser Studie, Literaturrecherche, den UTS-Pass der Selbsthilfegruppe und die neuen Leitlinien (Gravholt et al. 2017). Der Dokumentationsbogen beinhaltet auch Empfehlungen für die durchzuführende Diagnostik. Er soll helfen, die Versorgung in den Endokrinologika zu standardisieren und zu verbessern. Er beinhaltet auch Aspekte, die in dieser Studie nicht erhoben wurden. Diese stellen aber dennoch wichtige Aspekte in der Versorgung der Frauen dar. In einer Nachkontrolle des in dieser Studie beschriebenen Kollektivs könnte der Erfolg der in dieser Arbeit beschriebenen Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung der Frauen mit UTS prospektiv kontrolliert

werden. Hier stellt der Dokumentationsbogen auch eine wichtige Komponente für die Verbesserung der Datenlage dar. Ein Ziel sollte auf jeden Fall sein, dass vor allem eine Verbesserung auf der Ebene der kardialen Versorgung erfolgt, da sie maßgeblich die Lebenserwartung beeinflusst. Weiterhin scheint die Prophylaxe eines weiteren Knochendichteverlustes sinnvoll zu sein. Die Osteoporosedagnostik sollte mit in die Routinediagnostik aufgenommen werden.

6 Ausblick

Die Versorgungslage von Frauen mit UTS in endokrinologischen Zentren ist durch die lückenhafte Datenlage nur eingeschränkt beurteilbar. Um dies zu ändern, müssten die Endokrinologen/innen die Rolle als primäre Versorgungseinrichtung für Frauen mit UTS übernehmen. Sie sollten den Anspruch haben, als Koordinator bei den mit dem UTS einhergehenden gesundheitlichen Problemen zu agieren. In die Betreuung mit einzubeziehen sind auch die nicht primär endokrinologischen Probleme der Frauen. Endokrinologen/innen sollten als zentrale Sammelstelle für alle mit dem UTS einhergehenden Befunde der Patientinnen dienen. Der in dieser Studie entwickelte standardisierte Dokumentationsbogen soll dabei helfen, die Datenlage in den nächsten Jahren zu verbessern. Ein weiterer Aspekt ist die aktive Einbeziehung der Patientinnen, denn die in der Literatur beschriebene inadäquate Versorgung ist zum Teil auch auf die Non-Compliance der Frauen mit UTS zurückzuführen (Stalla et al. 2014). Gerade im Umgang mit chronisch kranken Patientinnen und Patienten hat sich das Konzept des „*shared- decision- making*“ bewährt (Isfort et al. 2002). In diesem Zuge wären auch Schulungen und Informationsabende für die Betroffenen sinnvoll. So können die Patientinnen aufgeklärt Entscheidungen treffen und aktiv an der Qualität ihrer Versorgung mitwirken. Um die Rolle der Selbsthilfegruppe für diese Frauen zu beurteilen, ist es auch sinnvoll, diese in weitere Studien mit einzubeziehen und zu dokumentieren, ob die Frauen in einer Selbsthilfegruppe sind oder nicht.

7 Zusammenfassung

In der vorgestellten Studie wurden die Daten von Patientinnen mit UTS aus fünf verschiedenen Endokrinologika retrospektiv analysiert. Die Frauen in der Studie waren im Mittel 29,8 Jahre alt und 152,7 cm groß. Mit einem mittleren BMI von ca. 26 kg/m² zeigte sich dieser erhöht. 50% der Frauen waren übergewichtig, 25% adipös und 12% wiesen eine Glukosestoffwechselstörung auf. Bei über 50% wurde eine Erhöhung der Leberenzyme oder der Gamma-GT festgestellt. Eine kardiale Beteiligung im Rahmen des UTS zeigten 28% der Frauen. In 39% der Fälle wurde dokumentiert, dass eine Echokardiographie und bei 8% eine

Kardio-MRT durchgeführt wurde. Die Prävalenz einer Autoimmunthyreoiditis lag bei 37%. Bei 71% der Frauen mit UTS zeigte sich kein spontaner Eintritt der Menarche, bei 29% trat diese spontan ein. Im Mittel kam es mit 15,05 Jahren zur Menarche. Eine Substitutionstherapie mit Östrogen führten 81,4% durch, bei 4% erfolgte sie nicht kontinuierlich. Mit 77,6% bekam der Großteil eine orale Östrogentherapie, 16,6% führten eine dermale Substitution und 5,7% eine kombinierte Therapie durch. 8,5% bekamen keine Hormonsubstitution und von 10% gab es keine Angaben zur Hormonsubstitution. In dieser Studie waren die Größe der Eltern und der spontane Pubertätseintritt signifikante Einflussparameter auf die Endgröße der Frauen. Der nicht-spontane Pubertätseintritt zeigte einen positiven Einfluss auf die Endgröße. Bezüglich des Erfolges der hGH-Therapie stellte sich die Länge der Therapie als signifikanter Parameter heraus. Im Rahmen der Langzeitauswirkung der hGH-Therapie auf die Frauen zeigte sich ein positiver Effekt auf die LDL-Werte auch noch nach Absetzen der Therapie. Einen signifikanten Einfluss auf die Leberwerterhöhung hatten das Alter und die LDL-Werte. Hohe Werte gingen mit einer erhöhten Prävalenz der Leberwerterhöhung einher. Eine DXA-Messung erfolgte nur bei 18% der Frauen, wobei über 60% eine erniedrigte Knochendichte zeigten. Die Knochendichte wies keine Korrelation zu Alter, Vitamin-D-Spiegel, Art der Applikation der Östrogentherapie oder Zeitpunkt der Menarche auf. Diese Studie verdeutlicht, dass die Versorgung der Frauen mit UTS in den verschiedenen Zentren nicht in jedem Bereich zufriedenstellend ist und von vielen Patientinnen Informationen fehlten. Dies kann auf eine inadäquate Versorgung hinweisen oder das Ergebnis einer unvollständigen Dokumentation sein.

Anhand einer erneuten Auswertung des Kollektivs in fünf Jahren kann die Versorgung dieses Kollektivs nach Integration des entstandenen Dokumentationsbogens erneut beurteilt, dessen Auswirkung auf die Versorgungslage von Frauen mit UTS bewertet sowie bestimmte, in dieser Arbeit beschriebene Aspekte genauer beleuchtet werden.

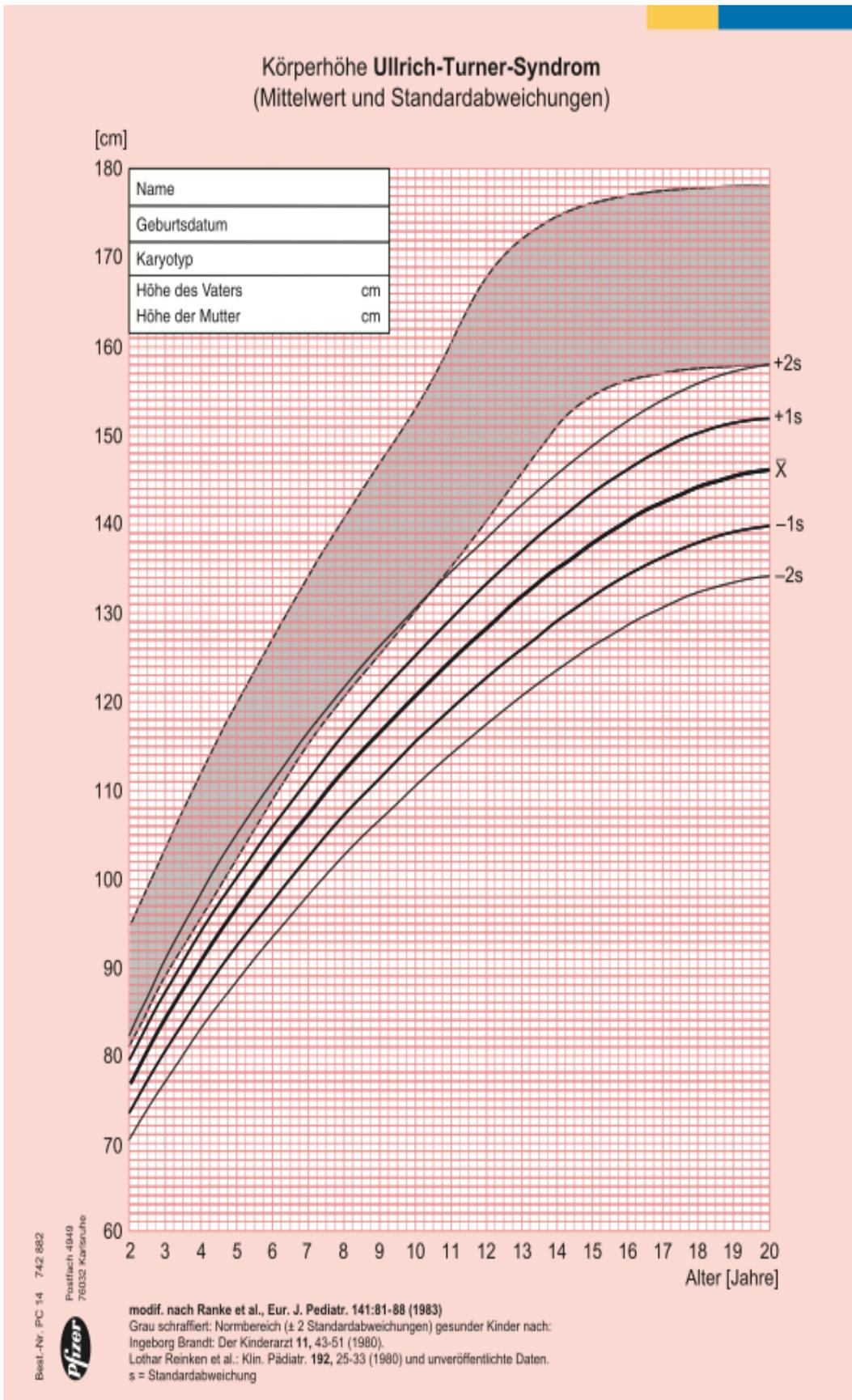
8 Anhang

Codierung der nominalen Variablen

Tabelle 32: Kodierung der nominalen Variablen für die statistische Analyse in SPSS und Excel

Variable	Codierung					
	1	2	3	4	5	6
Zentrum	Göttingen	Berlin	Frankfurt	Hannover	Hamburg	
Karyotyp	X0	X/XX	Teile des Y vorhanden	Andere	X/XXX	X/XX/XXX
Kardiale Beteiligung	nein	ja				
Art der kardialen Beteiligung	ISTA	VSD	bikus. AK	Andere	komb. HF	
Menarche	spontan	eingeleitet				
HRT	ja	nein				
Art der Substitution der HRT	oral	dermal				
Schwangerschaft	nein	ja				
Wachstumstherapie	hGH	keine Thera- pie	Ox	hGH+Ox		
Knochendichte	normal	Osteopenie	Osteoporose			
Vitamin-D-Substitution	ja	nein				
SD-Erkrankung	nein	AIT	Andere SD- Erkrankungen			
SD-Antikörper	negativ	positiv				
SD-Antikörper früher einmal po- sitiv	ja					
L-Thyroxin Substitution	nein	ja				
Leberwerterhöhung	nein	ja	nur Gamma GT erhöht			
Leberwerte früher erhöht	ja					
Glukosestoffwechselstörung	nein	DM2	Insulinresis- tenz	DM1		
Therapie des Diabetes	OAD	Insulin s.c.	OAD+Insulin	diätätisch		
Laborwerte bei letzter Untersu- chung älter als zwei Jahr	ja					

Wachstumsperzentile für UTS, modifiziert nach Ranke:



Analyse der einzelnen Einflussparameter auf die Endgröße

Tabelle 33: Allgemeines lineares Modell: Einfluss auf die Endgröße der Frauen

Variable	N (Anzahl)	Regressions- koeffizient	Konstante	p-Wert	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat
Größe Mutter	78	0,49	72,56	0,000	0,287	0,277
Größe Vater	77	0,40	81,65	0,000	0,231	0,221
Alter bei Diagnosestellung	149	-0,01	153,01	0,929	0	0,007
Menarche	156	-	154,32	0,116	0,016	0,01
spontan	46	-2,09	-	-	-	-
nicht spontan	110	0	-	-	-	-
Alter bei Menarche	139	0,35	147,97	0,232	0,01	0,003
Therapie des Kleinwuchses	194	-	153,63	0,248	0,021	0,006
hGH-Therapie	130	0,24	-	-	-	-
keine Therapie	56	-1,63	-	-	-	-
Oxandrolon	2	-7,78	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	6	0	-	-	-	-
nur hGH und keine Therapie	186	-	152,00	0,133	0,012	0,007

Analyse der Einflussfaktoren auf die Endgröße der Frauen unter Einbezug der Größe der Eltern

Tabelle 34: Allgemeines lineares Modell: Einfluss auf die Endgröße der Frauen unter Einbezug der Größe der Eltern (Referenz-Gruppen grau hinterlegt)

Variable	N (Anzahl)	Regressions- koeffizient	Konstante	p-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Größe Mutter	77	0,37	237,85	0,000	0,366	0,349
Größe Vater	-	0,25	-	0,004	-	-
Alter bei Diagnosestellung	57	-0,13	49,32	0,244	0,394	0,362
Größe Mutter	-	0,37	-	0,000	-	-
Größe Vater	-	0,25	-	0,016	-	-
Menarche	67	-	53,87	0,015	0,443	0,417
spontan	20	-3,43	-	-	-	-
nicht spontan	47	0	-	-	-	-
Größe Mutter	-	0,35	-	0,000	-	-
Größe Vater	-	0,24	-	0,007	-	-
Alter bei erster Menarche	60	-0,15	46,62	0,708	0,390	0,357
Größe Mutter	-	0,43	-	0,000	-	-
Größe Vater	-	0,21	-	0,032	-	-
Therapie des Kleinwuchses	71	-	51,08	0,482	0,021	0,006
hGH-Therapie	51	-1,60	-	-	-	-
keine-Therapie	15	-3,08	-	-	-	-
Oxandrolon	0	-	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	5	0	-	-	-	-
Größe Mutter	-	0,38	-	0,000	-	-
Größe Vater	-	0,23	-	0,016	-	-
Länge der HGH Therapie	107	0,26	54,35	0,247	0,340	0,299
Größe Mutter	-	0,32	-	0,003	-	-
Größe Vater	-	0,26	-	0,019	-	-

Analyse des Einflusses der Wachstumstherapie auf die metabolischen Stoffwechselfparameter

Tabelle 35: Allgemeines lineares Modell: Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf die LDL-Werte (Referenz-Gruppe grau hinterlegt)

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	Konstante	p-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Therapie des Kleinwuchses	165	-	110,67	0,000	0,153	0,137
hGH-Therapie	109	-11,55	-	-	-	-
keine Therapie	48	19,42	-	-	-	-
Oxandrolon	2	11,83	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	6	0	-	-	-	-

Tabelle 36: Allgemeines, lineares Modell: Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf die BMI-Werte

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	Konstante	P-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Therapie des Kleinwuchses	185	-	29,05	0,174	0,027	0,011
hGH-Therapie	123	-3,55	-	-	-	-
keine Therapie	55	-1,78	-	-	-	-
Oxandrolon	1	-6,86	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	6	0	-	-	-	-

Tabelle 37: Allgemeines, lineares Modell: Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf die HbA1c-Werte

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	Konstante	P-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Therapie des Kleinwuchses	153	-	5,38	0,284	0,025	0,005
hGH-Therapie	103	-0,19	-	-	-	-
keine Therapie	43	-0,03	-	-	-	-
Oxandrolon	2	-0,18	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	5	0	-	-	-	-

Analyse des Einflusses der Wachstumstherapie auf die metabolischen Stoffwechselfparameter unter Einbezug der LDL-Werte

Tabelle 38: Allgemeines lineares Modell: Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf den BMI, unter Einbeziehung der LDL-Werte (Referenz-Gruppe grau hinterlegt)

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	Konstante	p-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Therapie des Kleinwuchses	155	-	22,96	0,174	0,12	0,097
hGH-Therapie	102	-2,68	-	-	-	-
keine Therapie	46	-1,98	-	-	-	-
Oxandrolon	1	-6,94	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	6	0	-	-	-	-
LDL	-	0,06	-	0,000	-	-

Tabelle 39: Allgemeines lineares Modell: Einfluss der verschiedenen Wachstumstherapien auf den HbA1c, unter Einbeziehung der LDL-Werte (Referenz-Gruppe grau hinterlegt)

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	Konstante	p-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Therapie des Kleinwuchses	135	-	5,24	0,518	0,036	0,006
hGH-Therapie	90	-0,16	-	-	-	-
keine Therapie	38	-0,01	-	-	-	-
Oxandrolon	2	-0,19	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	5	0	-	-	-	-
LDL	-	0,00	-	0,330	-	-

Analyse der Einflussparameter auf die Erhöhung der Leberwerte

Tabelle 40: Multinomiale logistische Regression (Referenzkategorie: Leberwerte normal)

Variable	Anzahl: Leberwerte normal	Anzahl: Leberwerte erhöht	Anzahl: Gamma-GT erhöht	Regressionskoeffizient: Leberwerte erhöht	Konstante 1	Exp(B)	Regressionskoeffizient: Gamma-GT erhöht	Konstante 2	Exp(B)	P-Wert	Pseudo-R-Quadrat: Nagelkerke
Alter	117	98	26	0,06	-1,89	1,06	0,06	-3,23	1,06	0,000	0,108
BMI	108	94	25	0,05	-1,58	1,06	0,05	-2,90	1,06	0,042	0,032
LDL	99	87	21	0,02	-2,52	1,02	0,02	-3,25	1,02	0,000	0,126
HbA1c	95	73	19	0,82	-4,57	2,27	0,74	-5,48	2,09	0,032	0,043

Tabelle 41: Multinomiale logistische Regression (Referenzkategorie: Leberwerte normal; Anzahl in den verschiedenen Gruppen: Leberwerte normal: 96, Leberwerte erhöht: 76, nur Gamma-GT erhöht: 15)

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient: Leberwerte erhöht	Konstante 1	Exp(B)	Regressionskoeffizient: Gamma-GT erhöht	Konstante 2	Exp(B)	p-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
Wachstumstherapie	-	-	-	-	-	-	-	0,037	0,083
hGH-Therapie	125	0,00	-0,405	1,000	-1,57	-1,099	0,208	-	-
keine Therapie	54	0,58	-	1,786	0,13	-	1,143	-	-
Oxandrolon	2	20,11	-	544279346,014	20,81	-	1088558692,029	-	-
hGH und Oxandrolon	6	0	-	-	0	-	-	-	-

Tabelle 42: Multinomiale logistische Regression (Referenzkategorie: Leberwerte normal; Anzahl in den verschiedenen Gruppen: Leberwerte normal: 103, Leberwerte erhöht: 93, nur Gamma-GT erhöht: 24)

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient: Leberwerte erhöht	Konstante 1	Exp(B)	Regressionskoeffizient: Gamma-GT erhöht	Konstante 2	Exp(B)	p-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
Östrogentherapie	-	-	-0,773	-	-	-1,872	-	0,328	0,012
ja	199	0,74	-	2,094	0,46	-	1,589	-	-
nein	21	0	-	-	0	-	-	-	-

ANHANG

Tabelle 43: Multinomiale logistische Regression (Referenzkategorie: Leberwerte normal; Anzahl in den verschiedenen Gruppen: Leberwerte normal: 89, Leberwerte erhöht: 78, nur Gamma-GT erhöht: 20)

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient: Leberwerte erhöht	Konstante 1	Exp(B)	Regressionskoeffizient: Gamma-GT erhöht	Konstante 2	Exp(B)	P-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
Östrogentherapie	-	-	0,999	-	-	-0,336	-	0,007	0,060
oral	156	-1,33	-	0,265	-1,36	-	0,256	-	-
dermal	31	0,00	-	-	0	-	-	-	-

Tabelle 44: Multinomiale logistische Regression (Referenzkategorie: Leberwerte normal; Anzahl in den verschiedenen Gruppen: Leberwerte normal: 86, Leberwerte erhöht: 74, nur Gamma-GT erhöht: 20)

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient: Leberwerte erhöht	Konstante 1	Exp(B)	Regressionskoeffizient: Gamma-GT erhöht	Konstante 2	Exp(B)	P-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
Autoimmunthyreoiditis	-	-	-0,105	-	-	-0,981	-	0,058	0,036
ja	89	-0,09	-	0,918	-1,24	-	0,290	-	-
nein	91	0	-	-	0	-	-	-	-

ANHANG

Analyse der signifikanten Einflussparameter auf die Leberwerte unter Einbezug aller signifikanten Parameter

Tabelle 45: Multinomiale logistische Regression: Leberwerte normal = Referenzkategorie, Anzahl in den verschiedenen Gruppen: Leberwerte normal: 51, Leberwerte erhöht: 42, nur Gamma-GT erhöht: 11

Variable	N (Anzahl)	Regressionskoeffizient: Leberwerte erhöht	Konstante 1	Exp(B)	Regressionskoeffizient: Gamma-GT erhöht	Konstante 2	Exp(B)	p-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
-	-	-	-4,788	-	-	-3,413	-	-	0,353
Alter	104	0,067	-	1,069	0,082	-	1,085	0,031	-
BMI	104	0,022	-	1,022	0,018	-	1,018	0,275	-
LDL	104	-0,352	-	0,704	-0,879	-	0,415	0,015	-
HbA1c	104	0,083	-	1,087	0,078	-	1,081	0,650	-
Wachstumstherapie									
hGH-Therapie	74	0,290	-	1,337	-1,230	-	0,292	0,408	-
keine Therapie	25	-0,181	-	0,834	-0,049	-	0,952	-	-
Oxandrolon	-	-	-	-	-	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	5	0	-	-	0	-	-	-	-
Östrogentherapie									
oral	87	-0,263	-	0,769	1,041	-	2,833	0,475	-
dermal	17	0	-	-	0	-	-	-	-

Analyse der Einflussparameter auf die Knochendichte

Tabelle 46: Allgemeines lineares Modell: Einfluss auf die Knochendichte (T-Score L1-L4) der Frauen

Variable	Anzahl	Regressionskoeffizient	Konstante	p-Wert	R-Quadrat	korrigiertes R-Quadrat
Alter	43	-0,02	-0,88	0,401	0,017	0,007
Vitamin-D-Spiegel	39	0,00	-1,242	0,641	0,006	0,021
Größe	43	0,00	-1,341	0,978	0	-0,024
Alter bei Menarche	21	0,24	-4,680	0,098	0,137	0,092
Menarche	20	-	-1,607	0,513	0,024	-0,03
spontan	5	0,41	-	-	-	-
nicht spontan	15	0	-	-	-	-
Östrogentherapie	37	-	-2,500	0,408	0,02	-0,008
ja	36	1,09	-	-	-	-
nein	1	0	-	-	-	-
Östrogentherapie	34	-	-0,624	0,319	0,031	0,001
oral	22	-0,48	-	-	-	-
dermal	12	0	-	-	-	-
Wachstumstherapie	33	-	0,100	0,395	0,096	0,003
hGH-Therapie	17	-1,64	-	-	-	-
keine Therapie	13	-1,98	-	-	-	-
Oxandrolon	2	-1,55	-	-	-	-
hGH und Oxandrolon	1	0	-	-	-	-

Analyse des Einflusses der kardialen Beteiligung

Tabelle 47: Multinomiale logistische Regression: Einfluss der kardialen Beteiligung auf das Alter bei Diagnosestellung (Referenz: Gruppe kardiale Beteiligung ja; Anzahl der Pat. mit kardialer Beteiligung: 15, ohne kardiale Beteiligung: 47)

Variable	Anzahl	Regressions- koeffizient	Konstante 1	Exp(B)	P-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
Alter bei Diagnosestellung	62	0,022	0,958	1,022	0,684	0,004

Tabelle 48: Multinomiale logistische Regression: Einfluss der kardialen Beteiligung auf die Leberwerte (Referenz: Gruppe kardiale Beteiligung ja; Anzahl der Pat. mit kardialer Beteiligung: 23, ohne kardiale Beteiligung: 63)

Variable	Anzahl	Regressions- koeffizient	Konstante 1	Exp(B)	P-Wert	Pseudo-R-Quadrat
Leberwerte	86	-	0,000	-	0,447	0,027
keine Leberwerterhöhung	57	1,12	-	3,071	-	-
Leberwerterhöhung	23	1,04	-	2,833	-	-
nur Gamma-GT-erhöht	6	0	-	-	-	-

Tabelle 49: Multinomiale logistische Regression: Einfluss der kardialen Beteiligung auf die Inzidenz von Autoimmunthyreoiditis (Referenz: Gruppe kardiale Beteiligung ja; Anzahl der Pat. mit kardialer Beteiligung: 24, ohne kardiale Beteiligung: 63)

Variable	Anzahl	Regressions- koeffizient	Konstante 1	Exp(B)	P-Wert	Pseudo-R-Quadrat Nagelkerke
Autoimmunthyreoiditis	-	-	1,07	0,800	0,642	0,004
nein	40	-0,22	-	-	-	-
ja	47	0	-	-	-	-

Dokumentationsbogen: Ullrich-Turner-Syndrom

Name: _____	Karyotyp: _____
Geburtsdatum: _____	Datum: _____
Aktuelle Klinik	
RR: _____	Nüchtern-BZ: _____
Größe (cm): _____	Gewicht (kg): _____
Pädiatrie	
Geburtsgewicht (kg): _____	Geburtsgröße (cm): _____
Herzfehler: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Herz-OP: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
EKG, QT-Zeit Verlängerung: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Datum: _____
	Medikation: _____
Hufeisenniere: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Wachstumshormontherapie: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Von: _____ Bis: _____
Größe (cm) Mutter: _____	Größe (cm) bei Beginn: _____
Größe (cm) Vater: _____	
Pubertätseintritt: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Wann erste Regelblutung: _____
Spontan: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Wann eingeleitet: _____
	Aktuelle Substitutionstherapie: _____
Erwachsene	
Hypothyreose: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Medikation: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Alter bei Diagnose: _____	Medikation, Dosierung: _____
Diabetes: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Medikation, Dosierung: _____
Alter bei Diagnose: _____	<input type="checkbox"/> oAD: _____
	<input type="checkbox"/> Insulin _____
Hypercholesterinämie <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Medikation, Dosierung: _____
Alter bei Diagnose: _____	
Kardiale Beteiligung: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Diagnose: _____
Hypertonus: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Medikation: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
	Name, Dosierung: _____
Leberwerterhöhung: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Medikation, Dosierung: _____
Alter bei Diagnose: _____	
Osteoporose: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Medikation, Dosierung: _____
Alter bei Diagnose: _____	<input type="checkbox"/> Vitamin D: _____
	<input type="checkbox"/> Calcium: _____
	<input type="checkbox"/> Bisphosphonate: _____
	<input type="checkbox"/> Andere: _____
Hörverlust: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Alter bei Diagnose: _____
	Hörgerät: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Sonstige Erkrankungen: _____	
Kontakt zu Selbsthilfegruppe: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	

Dokumentationsbogen: Ullrich-Turner-Syndrom

Untersuchungen		
Jährlich:	<u>Körperliche Untersuchung:</u>	RR, Gewicht, Größe → ggf. Lebensstilberatung
	<u>Laborwerte:</u>	Großes Blutbild, Nüchtern-BZ, Hba1C Schilddrüsenfunktion: TSH, fT3, fT4 → ggf. AK (TPO, TRAK) Nierenwerte Leberwerte Cholesterinwerte Östrogen (+FSH, LH) Vitamin D (alle zwei bis drei Jahre)
	<u>Gyn.-Untersuchung:</u>	PAP, Mamma, Adaptation der HRT
	<u>Haut:</u>	Hautinspektion: Naevi
	<u>Schilddrüse:</u>	Ggf. Sonographie
3- bis 5-jährlich:	<u>Kardiologische Untersuchung:</u>	EKG/Echo/MRT/24 Stundenblutdruck
	<u>HNO-Untersuchung:</u>	Audiometrie
Nach Etablierung der HRT & bei Beendigung der HRT:	<u>Knochendichte:</u>	DXA
Bei Transition zusätzlich:	<u>Ausführliche krankheitsbezogene Anamnese:</u>	Siehe erste Seite
	<u>Erfassung der psychosozialen Situation:</u>	Beruf, Wohnsituation, allgemeine Zufriedenheit ggf. → psychologische Unterstützung bieten
	<u>HLA-Typisierung:</u>	Risikoabschätzung Zöliakie HLA-DQ2/HLA-DQ8: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein IgA-Mangel: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

9 Literaturverzeichnis

- Aso K, Koto S, Higuchi A, Ariyasu D, Izawa M, Miyamoto Igaki J, Hasegawa Y (2010): Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocr J* 57, 909-913
- Bakalov VK, Chen ML, Baron J, Hanton LB, Reynolds JC, Stratakis CA, Axelrod LE, Bondy CA (2003): Bone mineral density and fractures in Turner syndrome. *Am J Med* 115, 259-264
- Bakalov VK, Cooley MM, Quon MJ, Luo ML, Yanovski JA, Nelson LM, Sullivan G, Bondy CA (2004): Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3516-3520
- Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM (2009): Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res* 71, 343-349
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, et al. (2010): ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. (new version 2010) *Eur Heart J* 31, 2915-2957
- Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R (2007): Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane* 2007, CD003887
- Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B (2010): Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 167-177
- Bergamaschi R, Bergonzoni C, Mazzanti L, Scarano E, Mencarelli F, Messina F, Rosano M, Iughetti L, Cicognani A (2008): Hearing loss in Turner syndrome: results of a multi-centric study. *J Endocrinol Invest* 31, 779-783
- Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perriere A, Albarel F, Fevre A, Kerlan V, Brue T, et al. (2016): Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod* 31, 782-8
- Binder G, Wölfle J (2016): S1 Leitlinie Kleinwuchs. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-0041_S1_Kleinwuchs_2017-03.pdf
- Bodri D, Vernaev V, Figueras F, Vidal R, Guillen JJ, Coll O (2006): Oocyte donation in patients with Turner's syndrome: a successful technique but with an accompanying high risk of hypertensive disorders during pregnancy. *Hum Reprod* 21, 829-832
- Bodri D, Guillen JJ, Schwenn K, Casadesus S, Vidal R, Coll O (2009): Poor outcome in oocyte donation after elective transfer of a single cleavage-stage embryo in Turner syndrome patients. *Fertil Steril* 91, 1489-1492

LITERATURVERZEICHNIS

- Boissonnas CC, Davy C, Bornes M, Arnaout L, Meune C, Tsatsatris V, Mignon A, Jouanet P (2009): Careful cardiovascular screening and follow-up of women with Turner syndrome before and during pregnancy is necessary to prevent maternal mortality. *Fertil Steril* 91, 929.e925-929.e927
- Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B (2008): Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 344-351
- Bondy CA (2007a): Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 10-25
- Bondy CA (2007b): Heart disease in Turner syndrome. *Minerva Endocrinol* 32, 245-261
- Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, Sachdev V, Malone CA, Ho VB, Rosing DR (2006): Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. *Medicine (Baltimore)* 85, 75-81
- Bondy CA, Matura LA, Wooten N, Troendle J, Zinn AR, Bakalov VK (2007): The physical phenotype of girls and women with Turner syndrome is not X-imprinted. *Hum Genet* 121, 469-474
- Borgstrom B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, Fridstrom M, Hovatta O (2009): Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 74-80
- Brazzelli V, Larizza D, Martinetti M, Martinoli S, Calcaterra V, De Silvestri A, Pandolfi R, Borroni G (2004): Halo nevus, rather than vitiligo, is a typical dermatologic finding of turner's syndrome: clinical, genetic, and immunogenetic study in 72 patients. *J Am Acad Dermatol* 51, 354-358
- Bronshtein M, Zimmer EZ, Blazer S (2003): A characteristic cluster of fetal sonographic markers that are predictive of fetal Turner syndrome in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 188, 1016-1020
- Bryman I, Sylven L, Berntorp K, Innala E, Bergstrom I, Hanson C, Oxholm M, Landin-Wilhelmsen K (2011): Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 95, 2507-2510
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie; [Zugriff: 04.08.2018]
- Cabanas P, Garcia-Caballero T, Barreiro J, Castro-Feijoo L, Gallego R, Arevalo T, Canete R, Pombo M (2005): Papillary thyroid carcinoma after recombinant GH therapy for Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 153, 499-502
- Cameron-Pimblett A, La Rosa C, King TFJ, Davies MC, Conway GS (2017): The Turner syndrome life course project: Karyotype-phenotype analyses across the lifespan. *Clin Endocrinol (Oxf)* 87, 532-383

- Caprio S, Boulware S, Diamond M, Sherwin RS, Carpenter TO, Rubin K, Amiel S, Press M, Tamborlane WV (1991): Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72, 832-836
- Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J (2000): 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* 85, 2439-2445
- Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, Frydman R, Catteau-Jonard S, Greck-Chassain T, Papaxanthos-Roche A, et al. (2011): Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient pre-pregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 96, E260-E267
- Child CJ, Zimmermann AG, Scott RS, Cutler GB, Jr., Battelino T, Blum WF (2011): Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program. *J Clin Endocrinol Metab* 96, E1025-1034
- Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH (2017): Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 55, 366-375
- Correa SC, Rocha MN, Richeti F, Kochi C, Silva ELLA, Magalhaes M, Longui CA (2014): Neonatal detection of Turner syndrome by real-time PCR gene quantification of the ARSE and MAGEH1 genes. *Genet Mol Res* 13, 9068-9076
- Corrigan EC, Nelson LM, Bakalov VK, Yanovski JA, Vanderhoof VH, Yanoff LB, Bondy CA (2006): Effects of ovarian failure and X-chromosome deletion on body composition and insulin sensitivity in young women. *Menopause* 13, 911-916
- Cutfield WS, Wilton P, Benmarker H, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Ranke MB, Price DA (2000): Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 355, 610-613
- Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P (2007): Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res* 68 Suppl 5, 41-47
- Davenport ML (2010): Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 1487-1495
- Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, Gunther DF, Liu C, Geffner ME, Thraikill K, et al. (2007): Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 3406-3416
- Davies MC, Gulekli B, Jacobs HS (1995): Osteoporosis in Turner's syndrome and other forms of primary amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43, 741-746

De Groote K, Demulier L, De Backer J, De Wolf D, De Schepper J, T'Sjoen G, De Backer T (2015): Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens* 33, 1342-1351

Denniston AK, Butler L (2004): Ophthalmic features of Turner's syndrome. *Eye (Lond)* 18, 680-684

Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel JC (2009): Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 3408-3413

Dhooge IJ, De Vel E, Verhoye C, Lemmerling M, Vinck B (2005): Otologic disease in turner syndrome. *Otol Neurotol* 26, 145-150

Dulac Y, Pienkowski C, Abadir S, Tauber M, Acar P (2008): Cardiovascular abnormalities in Turner's syndrome: what prevention? *Arch Cardiovasc Dis* 101, 485-490

El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K (2005): Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2131-2135

El-Mansoury M, Barrenas ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K (2007): Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66, 744-751

El-Mansoury M, Berntorp K, Bryman I, Hanson C, Innala E, Karlsson A, Landin-Wilhelmsen K (2008): Elevated liver enzymes in Turner syndrome during a 5-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68, 485-490

El-Shawarby SA, Sharif F, Conway G, Serhal P, Davies M (2010): Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic. *BJOG* 117, 234-237

Elsheikh M, Wass JA, Conway GS (2001a): Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome--the association with karyotype. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55, 223-226

Elsheikh M, Hodgson HJ, Wass JA, Conway GS (2001b): Hormone replacement therapy may improve hepatic function in women with Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55, 227-231

Freriks K, Timmermans J, Beerendonk CC, Verhaak CM, Netea-Maier RT, Otten BJ, Braat DD, Smeets DF, Kunst DH, Hermus AR, et al. (2011): Standardized multidisciplinary evaluation yields significant previously undiagnosed morbidity in adult women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 96, E1517-1526

Freriks K, Verhaak CM, Sas TC, Menke LA, Wit JM, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Smeets DF, Netea-Maier RT, Hermus AR, et al. (2015): Long-term effects of oxandrolone treatment in childhood on neurocognition, quality of life and social-emotional functioning in young adults with Turner syndrome. *Horm Behav* 69, 59-67

- Gault EJ, Perry RJ, Cole TJ, Casey S, Paterson WF, Hindmarsh PC, Betts P, Dunger DB, Donaldson MD (2011): Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 342, d1980
- Gawlik A, Malecka-Tendera E (2014): Transitions in endocrinology: treatment of Turner's syndrome during transition. *Eur J Endocrinol* 170, R57-74
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH (2015): Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound. Obstet Gynecol* 45, 249-266
- Gould HN, Bakalov VK, Tankersley C, Bondy CA (2013): High levels of education and employment among women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 22, 230-235
- Gravholt CH (2004): Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *EUR J Endocrinol* 151(6), 657-687
- Gravholt CH (2005): Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49, 145-156
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J (1996): Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 312, 16-21
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J (1998): Morbidity in Turner syndrome. *J Clin Epidemiol* 51, 147-158
- Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J (2000): Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 3199-3202
- Gravholt CH, Naeraa RW, Andersson AM, Christiansen JS, Skakkebaek NE (2002a): Inhibin A and B in adolescents and young adults with Turner's syndrome and no sign of spontaneous puberty. *Hum Reprod* 17, 2049-2053
- Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorf L, Christiansen JS (2002b): Marked Disproportionality in Bone Size and Mineral, and Distinct Abnormalities in Bone Markers and Calcitropic Hormones in Adult Turner Syndrome: A Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab* 87(6):2798–2808
- Gravholt CH, Vestergaard P, Hermann AP, Mosekilde L, Brixen K, Christiansen JS (2003): Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59, 89-96
- Gravholt CH, Hansen KW, Erlandsen M, Ebbelohj E, Christiansen JS (2006): Nocturnal hypertension and impaired sympathovagal tone in Turner syndrome. *J Hypertens* 24, 353-360

- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, et al. (2017): Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 177, G1-G70
- Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A (2010): FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Hum Reprod* 25, 3134-3141
- Hagman A, Kallen K, Barrenas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, Wennerholm UB (2011): Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 3475-3482
- Hagman A, Loft A, Wennerholm UB, Pinborg A, Bergh C, Aittomaki K, Nygren KG, Bente Romundstad L, Hazekamp J, Soderstrom-Anttila V (2013): Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod* 28, 1598-1609
- Hamelin CE, Anglin G, Quigley CA, Deal CL (2006): Genomic imprinting in Turner syndrome: effects on response to growth hormone and on risk of sensorineural hearing loss. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3002-3010
- Hanew K, Tanaka T, Horikawa R, Hasegawa T, Fujita K, Yokoya S (2016): Women with Turner syndrome are at high risk of lifestyle-related disease -From questionnaire surveys by the Foundation for Growth Science in Japan. *Endocr J* 63, 449-456
- Hanton L, Axelrod L, Bakalov V, Bondy CA (2003): The importance of estrogen replacement in young women with Turner syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 12, 971-977
- Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N (1996): Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. *Br J Cancer* 73, 1156-1159
- Hjerrild BE, Mortensen KH, Sorensen KE, Pedersen EM, Andersen NH, Lundorf E, Hansen KW, Horlyck A, Hager A, Christiansen JS, et al. (2010): Thoracic aortopathy in Turner syndrome and the influence of bicuspid aortic valves and blood pressure: a CMR study. *J Cardiovasc Magn Reson* 12, 12
- Hokken-Koelega A, van der Lely AJ, Hauffa B, Hausler G, Johannsson G, Maghnie M, Argente J, DeSchepper J, Gleeson H, Gregory JW, et al. (2016): Bridging the gap: metabolic and endocrine care of patients during transition. *Endocr Connect* 5, R44-R54
- Holroyd CR, Davies JH, Taylor P, Jameson K, Rivett C, Cooper C, Dennison EM (2010): Reduced cortical bone density with normal trabecular bone density in girls with Turner syndrome. *Osteoporos Int* 21, 2093-2099
- Isfort J, Floer B, Konecny N, Vollmar HC, Butzlaff M (2002): "Shared decision making". Doctor or patient--who decides? *Dtsch Med Wochenschr* 127, 2021-2024
- King KA MT, Zalewski CK, Bakalov VK, Griffith AJ, Bondy CA, Brewer CC (2007): Analysis of auditory phenotype and karyotype in 200 females with Turner syndrome. *Ear Hear* 28, 831-841

- Koulouri O, Ostberg J, Conway GS (2008): Liver dysfunction in Turner's syndrome: prevalence, natural history and effect of exogenous oestrogen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69, 306-310
- Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Wilske J, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson BA (1995): Sunlight increases serum 25(OH) vitamin D concentration whereas 1,25(OH)₂D₃ is unaffected. Results from a general population study in Goteborg, Sweden (The WHO MONICA Project). *Eur J Clin Nutr* 49, 400-407
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Windh M, Wilhelmsen L (1999): Osteoporosis and fractures in Turner syndrome-importance of growth promoting and oestrogen therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51, 497-502
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L (2001): Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4166-4170
- Lee MC, Conway GS (2014): Turner's syndrome: challenges of late diagnosis *Lancet Diabetes. Endocrinol* 2, 333-338
- Lepage JF, Hong DS, Hallmayer J, Reiss AL (2012): Genomic imprinting effects on cognitive and social abilities in prepubertal girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E460-464
- Leppig KA, Sybert VP, Ross JL, Cunniff C, Trejo T, Raskind WH, Disteché CM (2004): Phenotype and X inactivation in 45,X/46,X,r(X) cases. *Am J Med Genet A* 128A, 276-284
- Lim DB, Gault EJ, Kubba H, Morrissey MS, Wynne DM, Donaldson MD (2014): Cholesteatoma has a high prevalence in Turner syndrome, highlighting the need for earlier diagnosis and the potential benefits of otoscopy training for paediatricians. *Acta Paediatr* 103, e282-287
- Linglart A, Cabrol S, Berlier P, Stuckens C, Wagner K, de Kerdanet M, Limoni C, Carel JC, Chaussain JL, French Collaborative Young Turner Study G (2011): Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 164, 891-897
- Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutetakis C (2005): Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid* 15, 1061-1066
- Lunding SA, Aksglaede L, Anderson RA, Main KM, Juul A, Hagen CP, Pedersen AT (2015): AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 100, E1030-1038
- Marin A, Weir-McCall JR, Webb DJ, van Beek EJ, Mirsadraee S (2015): Imaging of cardiovascular risk in patients with Turner's syndrome. *Clin Radiol* 70, 803-814
- Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA (2007): Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 116, 1663-1670

Mazzanti L, Cacciari E (1998): Congenital heart disease in patients with Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner Syndrome (ISGTS). *J Pediatr* 133, 688-692

Meck JM, Kramer Dugan E, Matyakhina L, Aviram A, Trunca C, Pineda-Alvarez D, Aradhya S, Klein RT, Cherry AM (2015): Noninvasive prenatal screening for aneuploidy: positive predictive values based on cytogenetic findings. *Am J Obstet Gynecol* 213, 214.e211-215

Menke LA, Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Zandwijken GR, de Ridder MA, Odink RJ, Jansen M, Delemarre-van de Waal HA, Stokvis-Brantsma WH, Waelkens JJ, et al. (2010): Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 1151-1160

Menke LA, Sas TC, Wit JM (2011): Comments on 'Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome' by Zeger et al., pp. 39-47, this issue. *Horm Res Paediatr* 75, 47-48

Morotti RA, Killackey M, Shneider BL, Repucci A, Emre S, Thung SN (2007): Hepatocellular carcinoma and congenital absence of the portal vein in a child receiving growth hormone therapy for turner syndrome. *Semin Liver Dis* 27, 427-431

Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, Gravholt CH (2009): Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome--influence of age. *Clin Exp Immunol* 156, 205-210

Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA (2009): Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 2009-2014

Nadeem M, Roche EF (2012): Bone health in children and adolescent with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25, 823-833

Negreiros LP, Bolina ER, Guimaraes MM (2014): Pubertal development profile in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 27, 845-849

Neville SE, Boye KS, Montgomery WS, Iwamoto K, Okamura M, Hayes RP (2009): Diabetes in Japan: a review of disease burden and approaches to treatment *Diabetes. Metab Res Rev* 25, 705-716

Nicolaidis KH, Azar G, Snijders RJ, Gosden CM (1992): Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 7, 123-131

Nilsson KO, Albertsson-Wikland K, Alm J, Aronson S, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, Ivarsson SA, Karlberg J, Kristrom B, et al. (1996): Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 635-640

Nishi MY, Domenice S, Medeiros MA, Mendonca BB, Billerbeck AE (2002): Detection of Y-specific sequences in 122 patients with Turner syndrome: nested PCR is not a reliable method. *Am J Med Genet* 107, 299-305

- Nishigaki S, Hamazaki T, Tsuruhara A, Yoshida T, Imamura T, Inada H, Fujita K, Shintaku H (2017): Clinical features of women with Turner syndrome experiencing transition period in Japan. *Endocr J* 64, 499-505
- Nour MA, Burt LA, Perry RJ, Stephure DK, Hanley DA, Boyd SK (2016): Impact of Growth Hormone on Adult Bone Quality in Turner Syndrome: A HR-pQCT Study. *Calcif Tissue Int* 98, 49-59
- Oktay K, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G (2010): Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending premature ovarian failure. *Fertil Steril* 94, 753 e715-759
- Ostberg JE, Conway GS (2003): Adulthood in women with Turner syndrome. *Horm Res* 59, 211-221
- Ostberg JE, Brookes JA, McCarthy C, Halcox J, Conway GS (2004): A comparison of echocardiography and magnetic resonance imaging in cardiovascular screening of adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5966-5971
- Ostberg JE, Attar MJ, Mohamed-Ali V, Conway GS (2005): Adipokine dysregulation in turner syndrome: comparison of circulating interleukin-6 and leptin concentrations with measures of adiposity and C-reactive protein. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2948-2953
- Page DC (1994): Y chromosome sequences in Turner's syndrome and risk of gonadoblastoma or virilisation. *Lancet* 343, 240
- Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G (1997): Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 1810-1813
- Pinsker JE (2012): Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E994-1003
- Quezada E, Lapidus J, Shaughnessy R, Chen Z, Silberbach M (2015): Aortic dimensions in Turner syndrome. *Am J Med Genet* 167A, 2527-2532
- Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ (2002): 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* 87, 2033-2041
- Quigley CA, Wan X, Garg S, Kowal K, Cutler GB, Jr., Ross JL (2014): Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 99, E1754-1764
- Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, Dorr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Schwarz HP, Mehls O, Sander S, Stahnke N, et al. (2002): Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Eur J Endocrinol* 147, 625-633

LITERATURVERZEICHNIS

- Ranke MB, Lindberg A, Brosz M, Kaspers S, Loftus J, Wollmann H, Koltowska-Haggstrom M, Roelants M (2012): Accurate long-term prediction of height during the first four years of growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency or Turner Syndrome. *Horm Res Paediatr* 78, 8-17
- Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadopoulou E, Reinehr T, Onigata K, et al. (2002): 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* 87, 1402-1406
- Reiter EO, Blethen SL, Baptista J, Price L (2001): Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 1936-1941
- Ross JL, Long LM, Feuillan P, Cassorla F, Cutler GB, Jr. (1991): Normal bone density of the wrist and spine and increased wrist fractures in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73, 355-359
- Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB, Jr. (2011): Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 364, 1230-1242
- Roulot D (2013): Liver involvement in Turner syndrome. *Liver Int* 33, 24-30
- Rubin K (1998): Turner syndrome and osteoporosis: mechanisms and prognosis. *Pediatrics* 102, 481-485
- Rubin K (2003): Transitioning the patient with Turner's syndrome from pediatric to adult care. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16, 651-659
- Ruiz C, Lamm F, Hart PS (1999): Turner syndrome and multiple-marker screening. *Clin Chem* 45, 2259-2261
- Sagi L, Zuckerman-Levin N, Gawlik A, Ghizzoni L, Buyukgebiz A, Rakover Y, Bistritzer T, Admoni O, Vottero A, Baruch O, et al. (2007): Clinical significance of the parental origin of the X chromosome in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 846-852
- Sagi Y, Mandel S, Amit T, Youdim MB (2007): Activation of tyrosine kinase receptor signaling pathway by rasagiline facilitates neurorescue and restoration of nigrostriatal dopamine neurons in post-MPTP-induced parkinsonism. *Neurobiol Dis* 25, 35-44
- Sakakibara H, Yoshida H, Takei M, Katsuhata Y, Koyama M, Nagata T, Ishikawa M, Hirahara F (2011): Health management of adults with Turner syndrome: an attempt at multidisciplinary medical care by gynecologists in cooperation with specialists from other fields. *J Obstet Gynaecol Res* 37, 836-842
- Salerno M, Di Maio S, Gasparini N, Rizzo M, Ferri P, Vajro P (1999): Liver abnormalities in Turner syndrome. *Eur J Pediatr* 158, 618-623

LITERATURVERZEICHNIS

Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Jansen M, Otten BJ, Hoorweg-Nijman JJ, Vulsmas T, Massa GG, Rouwe CW, Reeser HM, Gerver WJ, Gosen JJ, Rongen-Westerlaken C, Drop SL (1999): 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* 84, 4607-4612

Sas TC, Gault EJ, Bardsley MZ, Menke LA, Freriks K, Perry RJ, Otten BJ, de Muinck Keizer-Schrama SM, Timmers H, Wit JM, et al. (2014): Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use. *Horm Res Paediatr* 81, 289-297

Savendahl L, Davenport ML (2000): Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 137, 455-459

Sawyer SM, Drew S, Yeo MS, Britto MT (2007): Adolescents with a chronic condition: challenges living, challenges treating. *Lancet* 369, 1481-1489

Sawyer SM, Afifi RA, Bearinger LH, Blakemore SJ, Dick B, Ezech AC, Patton GC (2012): Adolescence: a foundation for future health. *Lancet* 379, 1630-1640

Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, United Kingdom Clinical Cytogenetics G (2008a): Mortality in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 4735-4742

Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA (2008b): Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol* 9, 239-246

Shaw NJ, Rehan VK, Husain S, Marshall T, Smith CS (1997): Bone mineral density in Turner's syndrome--a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47, 367-370

Simm D, Degenhardt K, Gerdemann C, Volkl TM, Rauch A, Dorr HG (2008): Chronological age of patients with Turner syndrome at diagnosis. *Klin Padiatr* 220, 16-20

Skuse DH, James RS, Bishop DV, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, Bacarese-Hamilton M, Creswell C, McGurk R, Jacobs PA (1997): Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature* 387, 705-708

Stahnke N, Keller E, Landy H (2002): Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15, 129-138

Stalla GK, Athanasoulia AP, Führer D, Frank-Herrmann P, Oppelt PG, Hauffa BP, Dörr HG (2013): Transition von jungen Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom in die Erwachsenenmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkd* 161, 1180-1186

Stalla GK, Athanasoulia AP, Führer D, Frank-Herrmann P, Oppelt PG, Hauffa BP, Dörr HG (2014): Junge Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom. *Gynäkologe* 47, 135-144

LITERATURVERZEICHNIS

- Stenberg AE, Wang H, Fish J 3rd, Schrott-Fischer A, Sahlin L, Hultcrantz M (2001): Estrogen receptors in the normal adult and developing human inner ear and in Turner's syndrome. *Hear Res* 157, 87-92
- Stepan JJ, Musilova J, Pacovsky V (1989): Bone demineralization, biochemical indices of bone remodeling, and estrogen replacement therapy in adults with Turner's syndrome. *J Bone Miner Res* 4, 193-198
- Stephure DK (2005): Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 3360-3366
- Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH (2006): Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 3897-3902
- Su MA, Stenerson M, Liu W, Putnam A, Conte F, Bluestone JA, Anderson MS (2009): The role of X-linked FOXP3 in the autoimmune susceptibility of Turner Syndrome patients. *Clin Immunol* 131, 139-144
- Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B (2005): Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A* 139A, 57-66
- Sybert VP, McCauley E (2004): Turner's syndrome. *N Engl J Med* 351, 1227-1238
- Sylvén L, Hagenfeldt K, Ringertz H (1995): Bone mineral density in middle-aged women with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol* 132, 47-52
- Tanaka T, Igarashi Y, Ozono K, Ohyama K, Ogawa M, Osada H, Onigata K, Kanzaki S, Kohno H, Seino Y, et al. (2015): Frequencies of spontaneous breast development and spontaneous menarche in Turner syndrome in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 24, 167-173
- Tarani L, Lampariello S, Raguso G, Colloridi F, Pucarelli I, Pasquino AM, Bruni LA (1998): Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol* 12, 83-87
- Thrasher BJ, Hong LK, Whitmire JK, Su MA (2016): Epigenetic Dysfunction in Turner Syndrome Immune Cells. *Curr Allergy Asthma Rep* 16, 36
- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ (1991): Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 55, 784-791
- Tuffli GA, Johanson A, Rundle AC, Allen DB (1995): Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 80, 1416-1422
- Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK (2017): Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West

of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. *Circulation* 136, 1878-1891

Van Linthoudt D, Ott H (1991): Osteoporosis in Turner's syndrome. *Schweiz Rundsch Med Prax* 80, 805-807

Van Pareren YK, De Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, Sas TC, Drop SL (2002): Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 5442-5448

Verlinde F, Massa G, Lagrou K, Froidecoeur C, Bourguignon JP, Craen M, De Schepper J, Du Caju M, Heinrichs C, Francois I, Maes M, Belgian Study Group of Paediatric Endocrinology (2004): Health and psychosocial status of patients with Turner syndrome after transition to adulthood: the Belgian experience. *Horm Res* 62, 161-167

Verver EJ, Freriks K, Thomeer HG, Huygen PL, Pennings RJ, Alfen-van der Velden AA, Timmers HJ, Otten BJ, Cremers CW, Kunst HP (2011): Ear and hearing problems in relation to karyotype in children with Turner syndrome. *Hear Res* 275, 81-88

Volkl TM, Degenhardt K, Koch A, Simm D, Dorr HG, Singer H (2005): Cardiovascular anomalies in children and young adults with Ullrich-Turner syndrome the Erlangen experience. *Clin Cardiol* 28, 88-92

Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M (1980): Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 1, 167-169

Wasniewska M, De Luca F, Bergamaschi R, Guarneri MP, Mazzanti L, Matarazzo P, Petri A, Crisafulli G, Salzano G, Lombardo F (2004): Early treatment with GH alone in Turner syndrome: prepubertal catch-up growth and waning effect. *Eur J Endocrinol* 151, 567-572

Wasniewska M, Aversa T, Mazzanti L, Guarneri MP, Matarazzo P, De Luca F, Lombardo F, Messina MF, Valenzise M (2013): Adult height in girls with Turner syndrome treated from before 6 years of age with a fixed per kilogram GH dose. *Eur J Endocrinol* 169, 439-443

Yesilkaya E, Bereket A, Darendeliler F, Bas F, Poyrazoglu S, Kucukemre Aydin B, Darcan S, Dundar B, Buyukinan M, Kara C, et al. (2015): Turner syndrome and associated problems in Turkish children: a multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 7, 27-36

Zeger MP, Shah K, Kowal K, Cutler GB, Jr., Kushner H, Ross JL (2011): Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome. *Horm Res Paediatr* 75, 38-46

Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, Kushner H, Schwartz S, Sybert VP, Van Dyke DL, et al. (1998): Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 63, 1757-1766

Zuckerman-Levin N, Yaniv I, Schwartz T, Guttman H, Hochberg Z (2007): Normal DXA bone mineral density but frail cortical bone in Turner's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67, 60-64

LITERATURVERZEICHNIS

Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, Esterly NB (1998): Influence of genetic and environmental factors on melanocytic naevi: a lesson from Turner's syndrome. *Br J Dermatol* 138, 993-997

LITERATURVERZEICHNIS

Internetquellen:

Ärzte Zeitung Online: https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett_und_weichteilkrankheiten/osteoporose/article/848993/osteoporose-vitamin-d-staerkt-gesunde-knochen-nicht.html, Springer Medizin 2013 (Zugriff am:18.12.17)

Spektrum, Lexikon Biologie:

<http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/x-inaktivierung/71276>), Spektrum, akademischer Verlag Heidelberg 1999 (Zugriff am18.12.17)

Statista:

<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/182587/umfrage/praevaleanz-von-diabetes-in-ausgewaehlten-laendern/> 2018 (Zugriff am 13.02.18)

Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>

2018 (Zugriff am 13.02.18)

Ullrich-Turner-Syndrom: Informationen für Eltern, Betroffene und Fachpersonal:

<https://www.turner-syndrom.de/info-uts/presse/Novo-Broschuere.pdf>, novo nordisk, Druckzentrum Lang 2008 (Zugriff: 18.12.17)

WHO: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>, 2018 (Zugriff:13.02.18)

Danksagung

Diese Dissertation wurde unter der Betreuung und Anleitung von Frau Professor Dr. med. Heide Siggelkow aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie und Leiterin des Endokrinologikums durchgeführt. Aus diesem Grund möchte ich als erstes Frau Prof. Dr. med. Heide Siggelkow, die mir bei allen Problemen immer zur Seite stand und ohne die diese Arbeit so nicht existieren würde, meinen Dank aussprechen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Klaus-Peter Liesenkötter aus dem Endokrinologikum Berlin für die inhaltlichen Anregungen und Unterstützung bei der Auswertung der Daten bedanken sowie bei den Standortleitern der Endokrinologika in Berlin, Frankfurt, Hamburg und Hannover, für die Kooperationsbereitschaft. Bei statistischen und technischen Fragestellungen sowie bei organisatorischen Problemen haben mich vor allem Martina Blaschke und Frau Heike Wenderoth, aber auch alle anderen Mitarbeiter des Endokrinologikums Göttingen unterstützt, wofür ich mich bei ihnen bedanken möchte. Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinem Freund Lukas Kaufmann für ihre Unterstützung danken.

Curriculum vitae

Ich, Elin Katharina Kahlert, wurde am 11.04.1989 als erste Tochter von Udo Kahlert und Beate Kahlert in Itzehoe geboren.

Ich besuchte die Grundschule am Königsgraben in Berlin - Lankwitz. Danach führte mich mein schulischer Werdegang auf das Beethoven-Gymnasium. Ich spielte Saxophon in der Schul-Big-Band und war aktiv in der Theatergruppe. Im Jahr 2006 nahm ich an dem Sauzay-Austausch-Programm teil und verbrachte drei Monate in Paris auf dem Lycée Henry Quatre. In dieser Zeit bekam ich einen Einblick in das französische Schulsystem, die französische Kultur und verbesserte meine Französischkenntnisse. In der Oberstufe wählte ich dann die Leistungskurse Französisch und Biologie. Meine Hochschulreife erhielt ich 2009. Nach dem Abitur absolvierte ich ein sechswöchiges Praktikum im sozialpädiatrischen Zentrum der Charité, wo mein Interesse für medizinischen Berufe geweckt wurde. Im Oktober 2009 begann ich dann eine Ausbildung als Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin am St. Joseph Krankenhaus in Berlin Tempelhof, da ich ein großes Interesse an der Arbeit mit Menschen und vor allem Kindern habe. Während der Ausbildung wuchs mein Interesse an der Medizin und so entschied ich, nachdem ich ein halbes Jahr nach der Ausbildung auf der neonatologischen Intensivstation des St. Joseph Krankenhauses gearbeitet hatte, mich auf einen Studienplatz für Medizin zu bewerben. Über die Zentrale Vergabestelle von Studienplätzen erhielt ich einen Studienplatz in Göttingen. Mein erstes Staatsexamen bestand ich im März 2015. Schon während der Ausbildung interessierte mich ganz besonders die Endokrinologie (im Speziellen die Kinderendokrinologie). Dies wurde durch das Studium noch verstärkt. Aus diesem Grund begann ich meine Doktorarbeit in der Endokrinologie bei Frau Prof. Dr. med. Heide Siggelkow aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie. Das Thema reizte mich besonders, da die Therapie der Patientinnen mit UTS im pädiatrischen Bereich zwar größtenteils standardisiert ist, jedoch im Bereich der Erwachsenenversorgung ein deutlicher Nachholbedarf besteht.