



Endokrinologische Therapien

Ullrich-Turner-Syndrom

von Gerhard Binder

Herausgeber:
P. M. Holterhus
R. Schmedemann

Impressum

Herausgeber: Prof. Dr. P. M. Holterhus, Dr. R. Schmedemann

Copyright: Herausgeber, alle Rechte vorbehalten

Gesamtherstellung: biomedpark Medien GmbH

Sofienstr. 5–7, 69115 Heidelberg

Tel. 06221/13 747 0

www.biomedpark.de

ISBN-Nr.: 978-3-00-037377-0

1. Auflage, Heidelberg 2012

Endokrinologische Therapien

Ullrich-Turner-Syndrom

Gerhard Binder

**Herausgeber:
P. M. Holterhus
R. Schmedemann**

Vorwort zum vierten Band der Reihe „Endokrinologische Therapien“

Die Diagnostik, Beratung, Behandlung und Verlaufskontrolle bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom setzt eine umfassende Kenntnis der vielfältigen endokrinen und nicht endokrinen gesundheitlichen Problembereiche Betroffener voraus. Eine erfolgreiche Langzeitbetreuung sollte zusätzlich einen vorbereiteten und gut begleiteten Übergang in die Erwachsenenendokrinologie einbeziehen.

Es freut mich sehr, dass wir für den vorliegenden Band der Reihe „Endokrinologische Therapien: Ullrich-Turner-Syndrom“ wieder einen deutschlandweit wie international besonders anerkannten Kinderendokrinologen, Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder aus Tübingen, als Autor gewinnen konnten.

Nach seiner Promotion an der Universität Göttingen 1992 wechselte Herr Binder in die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ranke an die Universität Tübingen. Hier baute er ein kinderendokrinologisches Speziallabor maßgeblich mit auf und erhielt durch seinen akademischen Lehrer Prof. Dr. med. Michael Ranke später auch die Zusatzweiterbildung zum Kinderendokrinologen und -diabetologen. Im Rahmen eines DFG-Forschungsstipendiums bei Prof. Dr. John Park an der Emory University, Department of Pediatric Endocrinology, Atlanta, Georgia, USA, hat sich Gerhard Binder zwischen 1994 und 1995 intensiv mit den Grundlagen der hormonellen und molekularen Wachstumsregulation befasst – ein Thema, das seit dieser Zeit bis heute den Schwerpunkt seiner wissenschaftlichen Arbeiten darstellt. Zahlreiche seiner vielen Originalarbeiten widmen sich dem Ullrich-Turner-Syndrom und dem *SHOX*-Gen. Zu seinen

wichtigsten wissenschaftlichen Preisen zählt der Young Investigator Award der European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) 1997 und der Jürgen-Bierich-Preis der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie (APE) 1999 zur *SHOX*-Haploinsuffizienz. Seit 2008 leitet Prof. Dr. Binder die Kinderendokrinologie an der Universitätskinderklinik in Tübingen. Aktuell umfassen seine wissenschaftlichen Interessen genetische und epigenetische Fragestellungen zu verschiedenen Wachstumsthemen und schließen Untersuchungen der GH-IGF-1-Achse ein. Das vorliegende Büchlein fasst wichtige Punkte zur Diagnostik, vor allem aber Beratung und Therapie des Ullrich-Turner-Syndroms in der gebotenen Kürze zusammen. Es beinhaltet nicht nur zusammengefasstes Wissen aus Originalartikeln, Reviews und Leitlinien, sondern profitiert von der jahrelangen Erfahrung der Tübinger Schule mit dem Ullrich-Turner-Syndrom, die Herr Binder an vielen Stellen in dieses Büchlein einfließen lässt.

Paul-Martin Holterhus

Wichtiger Hinweis:

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. In jedem Fall und insbesondere auch bei Abweichungen von den Empfehlungen erfolgen das therapeutische Vorgehen und auch die Verschreibung von Medikamenten in eigener Verantwortung des Arztes.

Vorwort

Die medizinische Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit Ullrich-Turner-Syndrom kann vom Kinderendokrinologen allein nicht durchgeführt werden. Die komplexe Erkrankung bedarf einer interdisziplinären Behandlung, dabei kommt allerdings dem in der Hormonbehandlung erfahrenen Kinderarzt eine koordinierende und leitende Funktion zu. Dieses Büchlein soll die aktuelle Behandlungspraxis darstellen. Es basiert auf den Inhalten von internationalen Leitlinien und wichtigen Originalartikeln sowie auf den Erfahrungen eines Zentrums, in dem die erste Ullrich-Turner-Syndrom-spezifische Wachstumskurve im Jahre 1983 entwickelt wurde und das sich seit dieser Zeit intensiv mit der Behandlung von Mädchen und jungen Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom klinisch und wissenschaftlich beschäftigt hat.

Gerhard Binder

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | Grundlagen | |
| 1.1 | Definition und Genetik..... | 8 |
| 1.2 | Genetische Diagnostik..... | 10 |
| 1.3 | Aufklärung bei Erstdiagnose..... | 11 |
| 1.4 | Klinische Evaluation bei Erstdiagnose..... | 12 |
| 1.5 | Prognose..... | 13 |
| 2. | Monitoring und Therapie | |
| 2.1 | Herz und Kreislauf..... | 14 |
| 2.2 | Gehör..... | 15 |
| 2.3 | Pubertät und Reproduktion..... | 15 |
| 2.4 | Wachstum..... | 19 |
| 2.5 | Nieren..... | 23 |
| 2.6 | Augen..... | 23 |
| 3. | Psychologie..... | 24 |
| 4. | Transition..... | 25 |
| 5. | Literatur..... | 27 |

1. Grundlagen

1.1 Definition und Genetik

Aus der Sicht des Endokrinologen ist die Diagnose Ullrich-Turner-Syndrom zunächst eine klinische Verdachtsdiagnose, die durch einen auffälligen Chromosomenbefund bestätigt wird. Es liegt eine numerische oder eine strukturelle Störung der Geschlechtschromosomen vor, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist es eine Störung eines X-Chromosoms. Der klassische Karyotyp 45,X wird bei fast jedem zweiten Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom gefunden, andere mit dem Syndrom assoziierte Karyotypen und ihre Häufigkeit sind in Tabelle 1 genannt (1). Für die wenigen Fälle rein struktureller Aberrationen des X-Chromosoms im Bereich der Telomere des langen oder kurzen Arms gilt als Mindestanforderung für die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose Ullrich-Turner-Syndrom, dass der telomerische Verlust über die Banden Xp22.3 oder Xq24 hinausgeht.

Der Verlust an gonosomalem genomischem Material verursacht eine genetische Haploinsuffizienz der ca. 54 biallelisch exprimierten gonosomalen Gene (wie z.B. *SHOX*) (2). Aber auch die Aneuploidie selbst

Tabelle 1:

Häufige Karyotypen bei Turner-Syndrom nach einer Erhebung in Süddeutschland (1)

| Karyotyp | Häufigkeit |
|----------------|------------|
| 45,X | 46% |
| 45,X/46,XX | 13% |
| 45,X/46,Xi(Xq) | 12% |
| 45,X/47,XXX | 7% |
| 46,Xi(Xq) | 4% |
| andere (<2%) | 18% |

soll zelluläre Effekte wie z.B. eine Störung der Meiose bewirken, die den Phänotyp des Ullrich-Turner-Syndroms determinieren. Die betroffenen Mädchen haben fast immer einen Kleinwuchs durch eine Osteochondrodysplasie und einen primären Hypogonadismus durch eine Entwicklungsstörung der Gonaden. Zusätzlich können Störungen des Herzens, der Ohren, der Nieren und anderer Organsysteme auftreten. Die klinische Ausprägung ist sehr variabel und nicht allein durch die Schwere der chromosomalen Störung, die in allen Zellen des Körpers oder als Mosaik nur in einem Teil der Zellen vorliegen kann, erklärt.

Selten enthält der Karyotyp beim Ullrich-Turner-Syndrom ein komplettes oder ein fragmentiertes Y-Chromosom (<1% aller Betroffenen in Deutschland) (1). Sogenannte Markerchromosomen – Chromosomenanteile, die mit der üblichen Lichtmikroskopie nicht zugeordnet werden können – sind meistens Fragmente eines Y-Chromosoms und sollten z.B. mit FISH (fluorescence in situ hybridization) oder CGH (comparative genomic hybridization) genau charakterisiert werden. Die Konstellation mit dem Karyotyp 45,X/46,XY wird auch als gemischte Gonadendysgenese bezeichnet. Es besteht in diesen Fällen ein erhöhtes Risiko, dass sich in den dysgenetischen Gonaden ein Gonadoblastom oder ein Carcinoma in situ entwickelt (ca. 12%) (3, 4). Es wird deshalb allgemein empfohlen, in dieser Situation eine laparoskopische bilaterale Gonadektomie anzustreben (4, 4b). Eine gezielte Suche nach einem Mikromosaik mit einem Y-Chromosom mit hochsensitiven molekulargenetischen Methoden wie PCR (polymerase chain reaction) ist ohne klinische oder endokrinologische Hinweise wie Hirsutismus, Vergrößerung der Klitoris oder erhöhte Testosteronspiegel jedoch nicht sinnvoll, kann vermehrt falsch-positive Befunde verursachen und somit eine unnötige Verunsicherung der Patientin bewirken (5). Sollte jedoch der Nachweis eines Y-Chromosoms bereits aus der Chromosomenanalyse hervorgehen (z.B. 45,X/46,XY), so besteht vor dem Hintergrund des geschilderten Sachverhalts ein erweiterter, ggf. interdisziplinärer Beratungsbedarf.

Die Variabilität der phänotypischen Ausprägung des Ullrich-Turner-Syndroms wird besonders deutlich bei Mädchen mit dem Zufallsbefund einer pränatalen positiven Chromosomenanalyse (bei z.B. erhöhtem mütterlichem Alter), die keine oder kaum klinische Symptome des Ullrich-Turner-Syndroms aufweisen (6). Auf der anderen Seite des Spektrums befinden sich die seltenen Fälle von Mädchen mit der eindeutigen Klinik des Ullrich-Turner-Syndroms, die aber einen normalen weiblichen Chromosomensatz in allen untersuchten Geweben aufweisen.

Die Fortschritte und vermehrte Anwendung der pränatalen Bildgebung der letzten Jahre, die eine genaue Darstellung von zystischen Nackenhygromen, Hufeisennieren oder Herzfehlern ermöglicht, haben eine Zunahme der pränatalen Diagnose des Ullrich-Turner-Syndroms bewirkt (7). Häufig war die Konsequenz die Abtreibung des Fetus.

1.2 Genetische Diagnostik

Die Klinik des Ullrich-Turner-Syndroms ist so variabel, dass klare Symptome vorgeburtlich oder erst spät in der Adoleszenz oder auch gar nicht auftreten können. Zufallsbefunde sind durch die Häufigkeit des Einsatzes einer Chromosomenanalyse im medizinischen Alltag nicht selten. Daher sind Anlass und Alter bei Erstdiagnose sehr verschieden (Tabelle 2). Generell gilt, dass ein klinischer Verdacht auf ein Ullrich-Turner-Syndrom die Untersuchung von mindestens 30 Metaphasen kultivierter Blutlymphozyten erforderlich macht, damit biologisch rele-

Tabelle 2:

Unterschiedliche Erstmanifestationen

| Alter | Klinische Zeichen |
|--------------|--|
| Fetus | Nuchale Hygrome, Fehlbildungen oder auch keine Zeichen |
| Neugeborenes | Hand-/Fußrückenödeme, Aortenisthmusstenose |
| Schulkind | Kleinwuchs mit oder ohne Minoranomalien |
| Adoleszent | Pubertas tarda oder primäre Amenorrhoe |

vante Mosaik ausreichend sicher erkannt werden können (4). Pränatale pathologische Chromosomenbefunde müssen postnatal aus den Blutzellen des Neugeborenen bestätigt werden, bevor die genetische Diagnose gestellt werden darf. Im Fall einer charakteristischen Klinik ohne auffällige Chromosomenanalyse aus dem Blut sollte eine Hautbiopsie zur Gewinnung von Fibroblasten für eine Chromosomenanalyse angestrebt werden.

1.3 Aufklärung bei Erstdiagnose

Der Kinderendokrinologe diagnostiziert das Ullrich-Turner-Syndrom häufig im Rahmen der Abklärung von Kleinwuchs, von einer Pubertas tarda oder einer primären Amenorrhoe und muss in ganz verschiedenen Lebensabschnitten der kindlichen Entwicklung die Erstdiagnose der Patientin und den Eltern mitteilen. Sie sollte unbedingt in einem persönlichen Gespräch, niemals jedoch etwa am Telefon oder nur über einen Arztbrief erfolgen.

Die Diagnose ist für die Betroffenen fast immer ein Schock. Es beunruhigt die Eltern sehr, dass ihr zuvor noch ganz gesund geglaubtes Kind eine chronische, nicht heilbare Störung haben soll; dass es im Innersten, in seinen genetischen Anlagen, auffällig sei. Die Tatsache, dass es sich um eine Störung der Geschlechtschromosomen handelt, löst bei manchen Eltern eine besondere Betroffenheit und Unsicherheit aus. Mein persönliches Vorgehen in dieser Situation besteht darin, zu der erklärenden Mitteilung, ihr Kind sei klein oder habe eine gestörte pubertäre Entwicklung, da ihm ein X-Chromosom fehle, den Eltern die viel wichtigere Botschaft zu vermitteln, dass ihr Kind in den allermeisten Fällen eine gute Lebensqualität mit nur geringen Einschränkungen haben werde. Auch viele „normale“ Frauen ohne Ullrich-Turner-Syndrom sind klein (3% aller Frauen) oder sie sind ungewollt in einer Partnerschaft kinderlos (17,4 % aller Partnerschaften in Deutschland) (8). Die Situation darf selbstverständlich nicht bagatellisiert werden, jedoch sollte versucht werden, eine positive, die neue Situation bewältigende Grundhaltung aufzubauen.

1.4 Klinische Evaluation bei Erstdiagnose

Bei der allgemeinen klinischen Untersuchung eines Mädchens mit Kleinwuchs sollten die in Tabelle 3 genannten Minoranomalien gezielt gesucht und dokumentiert werden. Der tiefe inverse Haaransatz im Nacken ist bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom ein sehr häufiges, klar charakterisiertes Merkmal. Seine Abwesenheit bei der Untersuchung eines kleinwüchsigen Mädchens macht ein Ullrich-Turner-Syndrom unwahrscheinlich, schließt es aber nicht aus.

Zahlreiche Naevi-Zell-Naevi können Anlass zu einer dermatologischen

Tabelle 3:

Minoranomalien beim Turner-Syndrom in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit

| |
|-----------------------------------|
| weiter Mamillenabstand |
| inverser Haaransatz im Nacken |
| Naevi-Zell-Naevi |
| hoher Gaumen |
| Nageldysplasien |
| kurzer Hals |
| Cubitus valgus |
| Ohrmuscheldysplasie/-fehlstellung |
| Ptosis |
| Metakarpalverkürzung IV/V |
| Mikrognathie |
| Pterygium colli |

Vorstellung sein, die Inzidenz von Melanomen ist aber für das Ullrich-Turner-Syndrom, wenn überhaupt, nur ganz gering erhöht (9).

Chronische Lymphödeme der Fußrücken und der Knöchel können auch im Kleinkindes- und Schulalter auftreten und sollten ebenfalls dem Spezialisten vorgestellt und mit entsprechender Physiotherapie behandelt werden.

Alle anderen Organsysteme, die beim Ullrich-Turner-Syndrom betroffen sein können, sollten nach Diagnosestellung von den jeweiligen Spezialisten erstuntersucht und regelmäßig begleitet werden (siehe Kapitel 2.1 bis 2.6).

1.5 Prognose

Die Prognose von Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom ist gut. Im Unterschied zu allen anderen numerischen und strukturellen Chromosomenstörungen ähnlichen Ausmaßes geht das Ullrich-Turner-Syndrom nicht mit einer Intelligenzminderung einher. Allerdings haben einige Mädchen Teilleistungsschwächen, die einer besonderen Förderung bedürfen. Die Lebensqualität kann jedoch dann relevant vermindert sein, wenn eine Schwerhörigkeit die soziale Interaktion erschwert oder wenn durch Kinderärzte unangemessene Erwartungen in Bezug auf die Körperhöhenentwicklung geweckt werden (10). Eine dänische Untersuchung ergab eine erhöhte Mortalität des Ullrich-Turner-Syndroms mit einer SMR (standard mortality rate) von 2,86 (95 % Konfidenzintervall, 2,18–3,55) für die gesamte Gruppe (11). Als Ursachen wurden in dieser Studie angeborene Fehlbildungen (hier vor allem vermutlich Herzfehler mit dem Risiko der Aortendissektion) genannt, die koronare Herzerkrankung und andere Gründe (11). Natürliche Schwangerschaften sind eine Rarität. Wenn sie zustande kommen, sind sie gemäß einer neuen schwedischen Studie häufig komplikationslos und nicht mit einer erhöhten Fehlbildungsrate assoziiert (12). Reproduktionsmedizinisch erzeugte Schwangerschaften hingegen sind für Schwangere mit Ullrich-Turner-Syndrom und ihre Feten sehr risikobelastet, wenn keine ausreichende Gesundheitserhebung vor der reproduktionstechnischen Maßnahme durchgeführt wurde (13). In Deutschland ist die Durchführung einer Oozytenspende nicht erlaubt und zurzeit wird Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom von reproduktionsmedizinisch erzeugten Schwangerschaften abgeraten.

2. Monitoring und Therapie

2.1 Herz und Kreislauf

Fehlbildungen des Herzens und der Aorta können lebensbedrohliche Ereignisse hervorrufen. Deshalb ist eine akkurate kardiologische Betreuung durch einen Kinderkardiologen sehr wichtig.

Die biskupide Aortenklappe kommt bei 16 % aller Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom vor und bei ca. 37 % aller Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom und Flügelfell (14). Die derart fehlgebildete Aortenklappe schließt zwar primär suffizient, im Verlauf kann aber eine funktionell relevante Aortenstenose oder Aorteninsuffizienz entstehen.

Die bikuspidale Aortenklappe ist mit aortalen Gefäßwandveränderungen assoziiert, die dieses wichtige Gefäß für Dilatationen, Aneurysmen und auch Dissektionen empfänglich machen (15). Diese fatalen Ereignisse können auch in Abwesenheit einer arteriellen Hypertonie bei Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom auftreten!

Eine Aortenisthmusstenose wird bei ca. 11 % aller Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom diagnostiziert und ist ebenfalls mit Wandanomalien der Aorta assoziiert (15).

Blutdruckkontrollen sollten routinemäßig erfolgen, da eine arterielle Hypertonie eine Aortendilatation bahnen kann. Risikopatienten sollten mit 24-h-Blutdruckmessung untersucht werden (4).

Eine Endokarditisprophylaxe wird bei den o.g. Herzfehlern bei fehlenden zusätzlichen Risikofaktoren in Deutschland nicht empfohlen (AWMF-Leitlinien-Register Nr. 019/012).

- **Erstdiagnostik** (Kinderkardiologe)
RR an allen 4 Extremitäten, Echokardiographie, EKG
- **Follow-up bei Herz-Gesunden einmal vor Transition**
(Kinderkardiologe)
Echokardiographie (besser: MRI), EKG
- **Follow-up bei Herz-Kranken nach Maßgabe des Kinderkardiologen**

2.2 Gehör

Das Gehör von Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom wird sehr häufig in den ersten Jahren durch rezidivierende Mittelohrentzündungen und ein chronisches Seromukotympanon in Mitleidenschaft gezogen. Ursächlich ist vermutlich eine durch die besondere Anatomie bedingte Minderbelüftung des Mittelohres. Die Mittelohrentzündungen können Komplikationen wie Mastoiditis und Cholesteatom nach sich ziehen. Später im Erwachsenenalter, manchmal aber auch schon im Schulalter, kann eine davon unabhängige zunehmende Innenohrschwerhörigkeit auftreten, die eine Hörgeräteversorgung notwendig macht (4).

Vor diesem Hintergrund wird empfohlen, bis zum Alter von 8 Jahren regelmäßige Ohrspiegelungen zum Ausschluss eines Seromukotympans durchzuführen. Die Otitis media beim Kleinkind mit Ullrich-Turner-Syndrom sollte aggressiv behandelt werden. 6 bis 10 Wochen nach einer Otitis media soll überprüft werden, ob ein Mittelohrerguss persistiert. Falls ein Seromukotympanon über mehr als 3 Monate persistiert oder rezidivierende Otitiden auftreten, wird eine Paukenröhrcheneinlage oder auch eine Adenotomie empfohlen (4). Hörprüfungen sollten durch den Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde bei Erstdiagnose und bei Kindern mit Ohrproblemen im Verlauf jährlich durchgeführt werden. Bei allen anderen Patientinnen sind Kontrollen alle 2 bis 3 Jahre empfehlenswert.

- **Erstdiagnostik** (HNO-Arzt)
Otoskopie und objektive Hörprüfung
- **Follow-up bei Ohrproblemen** (HNO-Arzt)
Otoskopie und objektive Hörprüfung jährlich
- **Follow-up bei Ohr-Gesunden** (HNO-Arzt)
Otoskopie und objektive Hörprüfung alle 2 bis 3 Jahre

2.3 Pubertät und Reproduktion

Die meisten Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom kommen nicht spontan in die Pubertät. Sie können eine spärliche Sekundärbehaarung entwickeln, die Brustspaltung bleibt aber aus. Eine Minderzahl von ca.

20% der Mädchen hat eine spontane Thelarche, ihre Pubertät schreitet aber nur selten bis zur Menarche und zu einem Abschluss der Brustentwicklung voran (16). Mindestens 90% aller Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben eine primäre Ovarialinsuffizienz. Morphologisch handelt es sich hierbei um einen frühen Untergang funktionellen Ovargewebes, das in fibröses Gewebe umgewandelt wird (Stranggonaden).

Eine hormonelle Substitution der Ovarfunktion setzt eine Bestimmung der Gonadotropine voraus, die gewöhnlich im pubertären Alter von 11 bis 12 Jahren in den pathologischen Bereich ansteigen (4). Die FSH-Bestimmung ist sensitiver als die LH-Bestimmung. Ein anderer guter

Tabelle 4:

Östrogen- und Gestagensubstitution bei Mädchen mit Turner-Syndrom

| Zeitintervall (Therapiemonat) | Medikation (Beginn mit 12–13 Jahren; siehe Kap. 2.3) |
|----------------------------------|--|
| 1.–6. | 0,25 mg Estradiolvalerat p.o. täglich |
| 6.–12. | 0,5 mg Estradiolvalerat p.o. täglich |
| 13.–18. | 1,0 mg Estradiolvalerat p.o. täglich |
| 18.–24. | 1,5 mg Estradiolvalerat p.o. täglich |
| ab 25. | 2,0 mg Estradiol täglich plus 10 mg Dydrogesteron an Tag 14–25 (z. B.) |

Geeignete Präparate:

Estradiolvalerat: z. B. Estradiol 2 mg fem JENAPHARM oder Gynokadin-Tabletten, dosiert und kapsuliert durch die Apotheke

Estradiolvalerat plus Gestagen: z. B. Femoston 2/10

Marker für ovarielles Versagen ist das DHEAS, das früher als FSH im Alter von 6 bis 8 Jahren über dem Referenzbereich hinaus ansteigt, wahrscheinlich wegen mangelnder Metabolisierung in den funktionslosen Strangonaden (17).

Für eine normale körperliche Entwicklung und Reifung der Mädchen sollte die Östrogensubstitution niedrig dosiert begonnen und sukzessive dem Alter und der Entwicklung angepasst werden (4) (Schema in Tabelle 4). Es gibt experimentelle Protokolle, die eine Östrogensubstitution in sehr niedriger Dosierung vor dem Pubertätsalter empfehlen, um auf diese Weise den schwer messbaren präpubertären Östrogenmangel auszugleichen (18). Dieses Vorgehen hat sich aber noch nicht allgemein durchgesetzt und stößt auch auf Probleme bei der medikamentösen Darreichung.

Das ideale Alter für die medikamentöse Behandlung zur Induktion der Pubertät ist nicht bekannt und dürfte individuell verschieden sein. Nach unseren Erfahrungen mit Behandlungsbeginn im mittleren Alter von 13 Jahren wuchsen die Mädchen nach Behandlungsbeginn in der Pubertät noch 10 cm, was relativ wenig ist. Anhand der Analyse von Massa und Kollegen (22; Abbildung 1), die auf der Beobachtung von 186 Wachstumshormon-behandelten Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom beruht, ist ein pubertäres Wachstum von ca. 12,5 cm bei Pubertätsinduktion im Alter von 12 Jahren zu erwarten. Induziert man später, so sind es bei Pubertätsbeginn im Alter von 13 Jahren noch ca. 10,0 cm und bei Pubertätsinduktion im Alter von 14 Jahren noch ca. 7,5 cm.

Mädchen und Eltern sollten darüber informiert sein und in den Entscheidungsprozess über den Zeitpunkt des Pubertätsbeginns aktiv mit eingeschlossen werden. Hier sollte im Gespräch die psychosoziale Bedeutung einer dem Alter angemessenen Pubertätsreifung dem Effekt auf die weitere Wachstumsentwicklung, die sich aus den oben genannten Zahlen errechnen lässt, gegenübergestellt werden (19). Die Induktion der Pubertät mit oder vor dem 13. Geburtstag kann eine Stärkung des Selbstbewusstseins und der sozialen Integration wie auch einen adäquaten Beginn des Sexuallebens begünstigen (19).

Die Brustentwicklung von Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom ist meistens normal, nur eine kleine Untergruppe (7%) kommt manchmal nicht über ein Tannerstadium B3 hinaus (20). Die Ursache hierfür ist nicht geklärt. Anders verhält es sich mit dem Uterus. Die Gebärmutter ist schon

beim Kleinkind ungewöhnlich klein und wächst unter Hormonsubstitution bei ca. 20 % der Patientinnen nicht zur normalen Größe für eine erwachsene Frau heran (20). Generell wird empfohlen, die Gestagen-substitution spät zu beginnen, nach mindestens 2 Jahren Östrogen-mo-
notherapie oder nach der ersten Abbruchblutung, da auf diese Weise eine normale Ausformung des Uterus besser gewährleistet sei (4).

Die Hormonsubstitution muss bis zum Menopausenalter, also zumindest bis zum 50. Geburtstag, fortgeführt werden, damit keine Osteoporose auftritt und die erzielte Feminisierung aufrechterhalten werden kann. Die ideale Pille für Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom sollte keine Hormonpause beinhalten, d. h., das Präparat sollte an allen 28 Tagen eines Zyklus Östrogen enthalten. Es sollten 17beta-Estradiol oder Estradiol-valerat und nicht Ethinylestradiol oder konjugierte Estrogene verwendet werden. Als Gestagenkomponente ist ein Gestagen mit geringem additiven Thrombophilie-Risiko zu bevorzugen. Die wissenschaftliche Meinung über die Wertigkeit verschiedener Gestagene ist allerdings nicht einheitlich, was die Wahl nicht einfach macht. Die Einnahme von Kontrazeptiva, die eine einwöchige Hormonpause beinhalten, ist für Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom nur dann geeignet, wenn tatsächlich eine Ovarfunktion vorhanden ist und eine Schwangerschaft verhindert werden soll. In allen anderen Fällen verursacht die kontrazeptive Pille einen einwöchigen Östrogenmangel in jedem Monatszyklus, der sich zumindest für die Knochenbiologie nachteilig auswirken könnte. Eine transdermale Sexualhormonsubstitution kann bei Bedarf die orale ersetzen (4).

Es ist wichtig, den Mädchen mitzuteilen, dass sie ein ebenso erfülltes Sexualeben haben können wie jede andere Frau auch, aber nur in Ausnahmefällen auf natürlichem Wege schwanger werden können. Die ersten internationalen Erfahrungen mit Schwangerschaften von Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom nach Oozytenspende, die in Deutschland als reproduktionsmedizinische Maßnahme gesetzlich nicht erlaubt ist (s.o.), zeigen ein enorm erhöhtes Risiko für zum Teil fatale Komplikationen für Mutter und Kind, sodass zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen beim Ullrich-Turner-Syndrom abgeraten wird (13).

- **Erstdiagnostik** (Kinderendokrinologie)
Pubertätsstatus BPH nach Tanner, Sonographie von Uterus und Gonaden (Größe und Struktur). Labor für LH, FSH, DHEAS und Estradiol, falls Alter > 9 Jahre.
- **Follow-up** (Kinderendokrinologie)
Pubertätsstatus, Sonographie Uterus jährlich, Knochenalter jährlich.
Medikation: siehe Tabelle 4
- **Follow-up bei Transition** (Kinderendokrinologie)
Pubertätsstatus, Sonographie von Uterus und Gonaden, feste Medikation mit Kombinationspräparat.

2.4 Wachstum

Die meisten Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom werden aufgrund ihres Kleinwuchses diagnostiziert. Der Kleinwuchs ist mit einer geringen Disproportion des Körperbaus assoziiert: Die Mädchen haben eher kurze Arme und Beine und ihr Stamm ist für die Körperhöhe etwas zu breit. Erwachsene Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom sind im Mittel 20 cm kleiner (entsprechend -3 SDS) als gesunde Frauen, in Deutschland ist die mittlere Endgröße 146,9 cm (21). In Abhängigkeit von der Körperhöhe der Eltern, der Ausprägung der ossären Störung, der Ovarfunktion und vermutlich auch der chromosomalen Störung können die Frauen aber auch deutlich kleiner oder größer werden.

Die Wachstumsstörung beginnt vorgeburtlich. Neugeborene sind ca. 1SD kleiner und leichter als gesunde weibliche Neugeborene (21). Die von Michael Ranke publizierte Wachstumskurve für das Ullrich-Turner-Syndrom zeigt (21), dass die Wachstumsstörung vor allem in den ersten drei Lebensjahren („infancy phase“) des Wachstums massiv ist, denn am Ende dieser Phase ist die mittlere Körperhöhe einer 4-Jährigen mit Ullrich-Turner-Syndrom 90,5 cm: Diese Körperhöhe liegt mehr als 3 SD unter der mittleren Körperhöhe gesunder Mädchen nach Prader. Das Wachstum in der „childhood phase“ ist normal oder nur leicht vermindert, hingegen ist die Knochenreifung meistens bis zum Beginn der pubertären Wachstumsphase altersgerecht und schreitet normal voran. Ähnliche Wachstumsverläufe kennen wir von anderen ossären Störungen.

gen des Wachstums. Ohne Substitution mit Sexualhormonen beginnt die pubertäre Wachstumsphase verzögert oder gar nicht, die Knochenreifung verlangsamt sich und retardiert um 2 Jahre oder mehr. Wenn die Pubertätsinduktion spät (nach dem 13. Lebensjahr) erfolgt, ist das pubertäre Wachstum verkürzt und langsamer, sodass der durchschnittliche Körperhöhengewinn in der „puberty phase“ meistens 10 cm nicht überschreitet (normal 15–20 cm) (22). Ein Wachstumshormonmangel kommt beim Ullrich-Turner-Syndrom nicht häufiger als bei anderen Mädchen vor, deshalb ist eine Testung auch nur dann angezeigt, wenn das Wachstum in Bezug auf die Syndrom-spezifische Kohorte auffällig schlecht ist.

Die genetische Ursache des Kleinwuchses beim Ullrich-Turner-Syndrom ist eine Haploinsuffizienz für das *SHOX*, ein Gen, das im äußersten Bereich auf der Spitze des kurzen Armes des X-Chromosoms liegt und praktisch bei allen denkbaren Karyotyp-Varianten betroffen ist (23). Diese Haploinsuffizienz ist mit einer ossären Störung verbunden, da *SHOX* eine regulatorische Rolle beim Knochenwachstum zukommt. Der Transkriptionsfaktor wird schon im Embryo in der Mitte der wachsenden Extremitätenknospe und im ersten und zweiten Kiemenbogen exprimiert. Aus diesen Strukturen gehen Unterarm und Unterschenkel sowie Oberkiefer, Unterkiefer und die äußeren Gehörgänge hervor (review: 24).

Das *SHOX*-Protein wird aber auch beim Kind in den hypertrophen Chondrozyten der Wachstumsfugen nachgewiesen, wo es vermutlich die Proliferation hemmt und die Zelldifferenzierung fördert. Bei Mangel an *SHOX* wurde in betroffenen Wachstumsfugen eine Höhenminderung und Strukturstörung des Säulenknorpels nachgewiesen (review: 24). Interessanterweise gibt es *SHOX*-Haploinsuffizienz sehr viel häufiger ohne Ullrich-Turner-Syndrom im Rahmen von *SHOX*-Gendeletionen und Missense-Mutationen, die einen Kleinwuchs und häufig eine Dyschondrosteose mit oder ohne ausgereifte Madelung-Deformität des Handgelenks zur Folge haben (Leri-Weill-Syndrom) (25).

Wachstumskurven für deutsche Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom sind vorhanden (21). Die gängige Methode zur Bestimmung der prognostischen Endgröße ist die sog. *projected final height*-Methode (26). Es wird dabei angenommen, dass sich der Perzentilenrang des Mädchens in der Ullrich-Turner-Syndrom-spezifischen Wachstumskurve im Verlauf nicht ändern wird. Mit dieser Annahme ist die Endgrößenpro-

gnose unmittelbar in dieser Wachstumskurve ablesbar. Diese sehr alte „Daumenregel“ wurde nie akkurat überprüft. Sie mag für die Mehrheit der Mädchen zutreffen, für andere, wie z. B. die Mädchen, die spontan in die Pubertät kommen, sicher nicht. In Abwesenheit einer vernünftigen Alternative wird man sich mit dieser Methode weiterhin zufriedengeben müssen.

Die Therapie der kleinwüchsigen Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom mit Wachstumshormon (Growth hormone, GH) in einer Dosis von 45 bis 50 µg/kg Körpergewicht und Tag ist eine etablierte Behandlungsform in der Kinderendokrinologie. Das rekombinante Hormon soll am Abend von den Eltern oder der Patientin mit einer Injektionshilfe s.c. gespritzt werden. Die Behandlung sollte im ersten Monat einschleichend mit einem Drittel der Zieldosis in den ersten zwei Wochen, gefolgt von zwei Dritteln der Zieldosis in den weiteren zwei Wochen begonnen werden.

Der Körperhöhengewinn beträgt im Durchschnitt 7 cm – gemäß einer kanadischen Studie, die einzige randomisierte und kontrollierte Studie, die den Behandlungserfolg bis zum Wachstumsende verfolgte (27). Dieser Therapieerfolg würde für die Mehrheit der behandelten Mädchen eine Körperhöhe im untersten Normalbereich erwirken. Die persönlichen Erfahrungen in Tübingen waren allerdings weniger erfreulich, mit einem mittleren Körperhöhengewinn von knapp 5 cm (28).

Die Behandlung kann zum Zeitpunkt der Erstdiagnose begonnen werden und sollte bis zum Ende des Wachstums fortgesetzt werden. Das Ergebnis ist abhängig von der Dauer und der Dosis der Behandlung. Dabei sollte die Dosis nach der bekannten Dosisempfehlung und nach den gemessenen IGF-1-Serumspiegeln ausgerichtet werden. IGF-1-Spiegel oberhalb der Referenz sollten vermieden werden. Erwartungsgemäß ist die Endgröße von Mädchen größer, wenn sie große Eltern haben und selbst bei Therapiestart für das Syndrom überdurchschnittlich groß waren (29). Die Mädchen beschleunigen ihr Wachstum im ersten Behandlungsjahr meistens um 3 cm im Vergleich zum Vorjahreswachstum (29, 30). Meistens kommt es in den nächsten zwei Jahren der Behandlung zu einer Dezeleration der Wachstumsgeschwindigkeit. Ab dem vierten Therapiejahr wird meistens keine Wachstumsbeschleunigung mehr erzielt. Wird in dieser Situation das GH abgesetzt, fällt die Wachstumsgeschwindigkeit über 1 bis 2 Jahre so stark ab, dass der erzielte Körperhöhengewinn wieder verloren geht.

Einige Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom zeigen keine ausreichende Wachstumsbeschleunigung unter einer suffizient dosierten Wachstumshormontherapie (30). So sollte bei einer Wachstumsbeschleunigung im ersten Jahr von 2 cm oder weniger nach Ausschluss von Compliance-Problemen die Behandlung wieder abgesetzt werden, da kein relevanter Effekt auf das weitere Wachstum und die Endgröße zu erwarten ist (30). Andere Mädchen hingegen wachsen im ersten Behandlungsjahr und in den letzten Behandlungsjahren überdurchschnittlich gut und erreichen einen ungewöhnlich hohen Therapieeffekt. Diese Mädchen tragen häufig auf ihren beiden Wachstumshormonrezeptor-Allelen den seltenen del-exon-3-Polymorphismus, der eine genetische Voraussetzung für ein supraoptimales Ansprechen darstellt (31, 32).

Nebenwirkungen der Behandlung sind selten, aber häufiger als bei anderen Indikationen für die Wachstumshormontherapie (siehe Tabelle 5 für die wichtigsten zwei; 33, 34). Sie sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs zu Beginn der Behandlung benannt werden, damit sie von Patientin und Eltern rechtzeitig erkannt werden können.

Tabelle 5:

Inzidenz von Nebenwirkungen der GH-Therapie pro 1000 Patientinentherapien bei Mädchen mit Turner-Syndrom im Vergleich zu Kindern mit Wachstumshormonmangel und Kindern ohne GH-Therapie

| Nebenwirkung | Turner-Syndrom | WH-Mangel | Kind ohne GH-Therapie |
|---------------------|----------------|-----------|-----------------------|
| Hüftkopflösung | 2,5–3,0 | 0,5 | 0,1 |
| Pseudotumor cerebri | 2,0–2,3 | 0,4 | 0,01 |

Im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoiditis kann es zu einer Hypothyreose und konsekutiv zu einer endokrinen Wachstumsstörung beim Ullrich-Turner-Syndrom kommen, auch unter pharmakologischer GH-Therapie. Deshalb sollten die Schilddrüsenfunktionsparameter regelmäßig bestimmt werden. Bei Schilddrüsenvergrößerung oder -funktionsstörung sind eine Sonographie und eine serologische Untersuchung der Peroxidase- und Thyreoglobulin-Antikörper indiziert und eine Substitution mit L-Thyroxin.

- **Erstdiagnostik** (Kinderendokrinologie)
Anlegen einer Wachstumskurve (z. B. Prader Perzentilen- und Ullrich-Turner-Syndrom-spezifische Perzentilenkurven) unter Zuhilfenahme der im Gelben Heft dokumentierten Daten;
Wachstumsverlauf für Diagnose normal?
Messung der Körperhöhe der Eltern und Berechnung der Zielgröße
Untersuchung des Pubertätsstatus
Röntgen-Bild der linken Hand
Hormonlabor: IGF-1, IGFBP-3, fT4, TSH
- **Follow-up bei GH-Therapie** (Kinderendokrinologie)
Wachstumsverlauf, Therapie effektiv?
Untersuchung des Pubertätsstatus
Röntgen-Bild der linken Hand (jährlich)
Hormonlabor: IGF-1, IGFBP-3, fT4, TSH
- **Follow-up ohne GH-Therapie** (Kinderendokrinologie)
Wachstumsverlauf für Diagnose normal?
Untersuchung des Pubertätsstatus

2.5 Nieren

Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben sehr häufig eine Hufeisenniere. Diese Fehlbildung der beiden Nieren mit Brückenbildung ist jedoch mit keiner Nierenfunktionsstörung verbunden. Die Diagnose kann leicht mit Hilfe der Abdomensonographie gestellt werden. Obstruktive oder andere Störungen der Harnwege mögen ebenfalls vorkommen; sie manifestieren sich im Rahmen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen.

2.6 Augen

Weitsichtigkeit und Strabismus kommen häufiger vor als bei gesunden Mädchen und sollten nach Erstdiagnose durch den Augenarzt abgeklärt und ggf. behandelt werden. Bei schwerer Ptosis kann eine Operation mit Raffung des Augenoberlides erforderlich sein, um den Visus zu erhalten.

3. Psychologie

Mädchen und junge Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom haben häufiger als ihre Altersgenossinnen Verhaltensprobleme. Sie sind weniger sozial aktiv, sind in ihrem Verhalten häufiger unreif und haben nicht selten Schwierigkeiten, diskrete Signale der sozialen Interaktion korrekt zu erkennen (35, 36). Sexuelle Erfahrungen werden später gemacht, was nach einer späten Pubertät aber auch nicht verwundert (19). Allerdings ist auch die Bindung in einer Ehe seltener als bei anderen Frauen.

Mit Ausnahme der seltenen Patientinnen mit Ringchromosom X, die wegen einer Störung der Inaktivierung des aberranten X-Chromosoms häufig mental retardiert sind (37), ist die Intelligenz normal. Intelligenztests zeigen eine gewisse Schwäche bei Untertests, die Ausführungsleistungen abfragen (38). Das Schulfach Mathematik stellt einige Mädchen vor große Anforderungen (39). Hingegen ist die sprachliche Ausdrucksfähigkeit überdurchschnittlich gut.

Das Wissen um ihre ovarielle Insuffizienz und die Unmöglichkeit, schwanger zu werden, belastet viele Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom. Sie sind schüchtern, wenig selbstbewusst und eher introvertiert (40). Patientinnen und ihre Eltern sollten auf diese Probleme angemessen angesprochen werden und in Abhängigkeit vom Bedarf pädagogische oder psychologische Unterstützung organisiert werden. Dabei sollten auch schmerzhaft Themen wie die mangelnde Funktion der Eierstöcke und die Infertilität angemessen angesprochen werden. Für viele Patientinnen und ihre Familien stellt der Kontakt zur Selbsthilfeorganisation (www.turner-syndrom.de) eine große Hilfe dar.

4. Transition

Der Übergang zum Erwachsenenarzt kann eine Art Behandlungskrise sein, die Chancen und Risiken beinhaltet. Zurzeit überwiegen häufig noch die Risiken, wie Untersuchungen der letzten Jahre zeigen (41, 42).

Zunächst liegt es in der Aufgabe des Kinderarztes, den Transit vorzubereiten und den Zeitpunkt zu bestimmen. Deshalb sollte zunächst die Notwendigkeit der Transition frühzeitig vom Pädiater angekündigt und die vom Erwachsenenmediziner erwartete Selbständigkeit der Patientin eingeübt werden (41). Der Arztwechsel sollte in die aktuelle Lebensphase integrierbar sein. Die junge Frau mit Ullrich-Turner-Syndrom sollte ein adäquates Alter (16 bis 18 Jahre) und eine adäquate körperliche Reife (abgeschlossene Pubertätsentwicklung) erreicht haben. Es gilt auch zu verhindern, dass der junge Mensch in einer Überschätzung seiner Selbstwirksamkeit den Arztwechsel als Chance nutzt, sich der ärztlichen Betreuung vollständig zu entziehen, wie es leider häufig passiert.

Pädiatrie und Erwachsenenmedizin haben ihre ganz eigene charakteristische Kultur, die aus den Erfordernissen der unterschiedlichen Praxis erwachsen ist. Der Erwachsenenmedizin fehlt zum Teil noch die Erfahrung mit Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom, sodass bei der Transition darauf geachtet werden sollte, dass die weitere Betreuung fachmännisch erfolgt, um Frustrationen vorzubeugen. Die jungen Frauen sollten wissen, dass die ärztliche Fürsorge im Allgemeinen in der Erwachsenenmedizin im Unterschied zur Pädiatrie durch kürzere Behandlungskontakte, weniger Interaktion, mehr Krankheits- als Patientenzentrierung und durch eine gewisse Zurückhaltung in der Berücksichtigung von emotionalen und psychosozialen Aspekten gekennzeichnet ist. Auch fehlt in der Erwachsenenmedizin häufig die Einbindung von Familienangehörigen, die in der Pädiatrie eine Selbstverständlichkeit darstellt. Der Übergang wird erleichtert durch eine gute Kommunikation zwischen Pädiater und Erwachsenenarzt, die sich strukturell in einer Übergangssprechstunde oder auch in einer ausführlichen gut strukturierten Epikrise mit der Möglichkeit telefonischer Nachfragen darstellen kann.

Es bleibt die Frage nach dem besten Erwachsenenmediziner für die junge Frau mit Ullrich-Turner-Syndrom. Die endokrinologisch-pädiatrische Versorgung des Kleinwuchses und des Ausbleibens der Pubertät sind zum Zeitpunkt der Transition ausgestanden. Die nun verbleiben-

den medizinischen Probleme sind individuell verschieden, sodass eine allgemeine Definition des idealen Erwachsenenmediziners für junge Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom hier nicht gegeben werden kann. Die jungen Frauen benötigen eine schriftliche Empfehlung über die notwendige Häufigkeit der verschiedenen Arztkontakte, wie sie in Tabelle 6 dargestellt ist. Dabei kann der koordinierende Arzt des Vertrauens ein am Ullrich-Turner-Syndrom interessierter Erwachsenenendokrinologe sein, eine endokrinologisch erfahrene Frauenärztin, die Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom betreut, oder auch ein Facharzt für Allgemeinmedizin mit entsprechender Expertise. Wichtig ist die dauerhafte Anbindung an den Kardiologen und den HNO-Arzt, damit mögliche krankhafte Veränderungen von Aorta und Hörorgan rechtzeitig erkannt und gut behandelt werden.

Tabelle 6:

Generell empfohlene ärztliche Begleitung im Erwachsenenalter, die individuell anzupassen ist

1 x jährlich beim Arzt mit Turner-Syndrom-Expertise

- Allgemeine körperliche Untersuchung mit RR-Messung und Gewichtskontrolle
- Nüchternlabor mit fT4, TSH, Estradiol, BZ, Insulin, HbA1c, GOT, GPT
- Medikamentöse Behandlung wird besprochen
- Bei Bedarf DXA zur Knochendichtebestimmung

1 x jährlich beim Gynäkologen

- Gynäkologische Routineuntersuchung

**1 x alle 2 Jahre beim Kardiologen
(bei trikuspidaler AO-Klappe alle 3 Jahre)**

- Echokardiographie (Aorta), RR-Messung

1 x alle 3 Jahre beim HNO-Arzt

- Audiometrie

5. Literatur

1. Schweizer R, Blumenstock G, Mangelsdorf K, Ehehalt S, Rössner L, Dorn T, Binder G, Ranke MB. Prevalence and incidence of endocrine disorders in children: results of a survey in Baden-Wuerttemberg and Bavaria (EndoPrIn BB) 2000-2001. *KlinPadiatr.* 2010 Mar;222(2):67-72.
2. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, Platzer M, Howell GR, Burrows C, Bird CP, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature.* 2005 Mar 17;434(7031):325-37.
3. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3199-202.
4. Bondy CA; Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):10-25.
- 4b. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SL, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP; Mosaicism Collaborative Group. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):E1171-80.
5. Binder G, Koch A, Wajs E, Ranke MB. Nested polymerase chain reaction study of 53 cases with Turner's syndrome: is cytogenetically undetected Y mosaicism common? *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Dec;80(12):3532-6.
6. Gunther DF, Eugster E, Zagar AJ, Bryant CG, Davenport ML, Quigley CA. Ascertainment bias in Turner syndrome: new insights from girls who were diagnosed incidentally in prenatal life. *Pediatrics.* 2004 Sep;114(3):640-4.
7. Baena N, De Vigan C, Cariati E, Clementi M, Stoll C, Caballín MR, Guitart M. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries. *Am J Med Genet A.* 2004 Aug 15;129A(1):16-20.
8. Bruckert E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? *Andrologia.* 1991 May-Jun;23(3):245-50.
9. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):239-46.

10. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Léger J, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Coste J. Quality of life determinants in young women with turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):1992-7.
11. Stochholm K, Juul S, Juel K, Naeraa RW, Gravholt CH. Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3897-902.
12. Hagman A, Källén K, Barrenäs ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, Wennerholm UB. Obstetric outcomes in women with turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3475-82.
13. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, Frydman R, et al. Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb;96(2):E260-7.
14. Loscalzo ML, Van PL, Ho VB, Bakalov VK, Rosing DR, Malone CA, Dietz HC, Bondy CA. Association between fetal lymphedema and congenital cardiovascular defects in Turner syndrome. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):732-5.
15. Sybert VP. Cardiovascular malformations and complications in Turner syndrome. *Pediatrics.* 1998 Jan;101(1):E11.
16. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1810-3.
17. Martin DD, Schweizer R, Schwarze CP, Elmlinger MW, Ranke MB, Binder G. The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and the delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1164-8.
18. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, Cutler GB Jr. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 2011 Mar 31;364(13):1230-42.
19. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, Nicolino M, Brauner R, Chaussain JL, Coste J. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome-influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2972-9.

20. Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch CJ, Said E, Sander S, Schwarz HP, Stahnke N, Steinkamp H, Ranke MB. Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001. *Hum Reprod.* 2005 May;20(5):1418-21.
21. Ranke MB, Pflüger H, Rosendahl W, Stubbe P, Enders H, Bierich JR, Majewski F. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. *Eur J Pediatr.* 1983 Dec;141(2):81-8.
22. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, Thomas M, Bourguignon JP, Craen M, François I, Du Caju M, Maes M, De Schepper J; Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep;88(9):4168-74.
23. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997 May;16(1):54-63.
24. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011 Feb;75(2):81-9.
25. Binder G, Renz A, Martinez A, Keselman A, Hesse V, Riedl SW, Häusler G, Fricke-Otto S, Frisch H, Heinrich JJ, Ranke MB. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4403-8.
26. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1985 Oct;60(10):932-5.
27. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3360-6.
28. Schweizer R, Ranke MB, Binder G, Herdach F, Zapadlo M, Grauer ML, Schwarze CP, Wollmann HA. Experience with growth hormone therapy in Turner syndrome in a single centre: low total height gain, no further gains after puberty onset and unchanged body proportions. *Horm Res.* 2000;53(5):228-38.

29. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA; KIGS International Board. Kabi International Growth Study. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4212-8.
30. Bakker B, Frane J, Anhalt H, Lippe B, Rosenfeld RG. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):352-7.
31. Binder G, Trebar B, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. Homozygosity of the d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with a high total effect of GH on growth and a low BMI in girls with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Apr;68(4):567-72.
32. Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):659-64.
33. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database. *Horm Res.* 2007;68(Suppl 5):41-7.
34. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):344-51.
35. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, deMuinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res.* 2005;63(5):238-44.
36. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA.* 2006 Mar 22;295(12):1374-6.
37. Van Dyke DL, Wiktor A, Palmer CG, Miller DA, Witt M, Babu VR, Worsham MJ, Roberson JR, Weiss L. Ullrich-Turner syndrome with a small ring X chromosome and presence of mental retardation. *Am J Med Genet.* 1992 Aug 1;43(6):996-1005. Review.

38. Rovet JF. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil.* 1993 May;26(5):333-41.
39. Murphy MM, Mazzocco MM. Mathematics learning disabilities in girls with fragile X or Turner syndrome during late elementary school. *J Learn Disabil.* 2008 Jan-Feb;41(1):29-46.
40. Sutton EJ, McInerney-Leo A, Bondy CA, Gollust SE, King D, Biesecker B. Turner syndrome: four challenges across the lifespan. *Am J Med Genet A.* 2005 Dec 1;139A(2):57-66.
41. Reiss JG, Gibson RW, Walker LR. Health care transition: youth, family, and provider perspectives. *Pediatrics.* 2005 Jan;115(1):112-20.
42. Devernay M, Ecosse E, Coste J, Carel JC. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3408-13.

Prof. Dr. med. Gerhard Binder
Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel.: +49 (0) 7071 29 87 137

A large, abstract graphic on the left side of the page, consisting of several overlapping, curved shapes in shades of teal and blue, resembling a stylized 'F' or a dynamic wave.

biomedpark Medien GmbH, Heidelberg • ISBN 978-3-00-037377-0

FERRING

ARZNEIMITTEL