

Diskussionen, Statistiken und Autorenprofile zu dieser Veröffentlichung finden Sie unter: <https://www.researchgate.net/publication/236094001>

Schlechter sozioökonomischer Status bei 47,XXX - Ein unerwarteter Effekt eines zusätzlichen X-Chromosoms

Artikel im European Journal of Medical Genetics - März 2013

DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.03.008 - Quelle: PubMed

ZITATE

14

READS

2,877

3 Autoren:



KirstineStochholm

UniversitätsklinikumAarh

us

93 VERÖFFENTLICHUNGEN **2.971**
ZITATE

PROFIL SEHEN



Svend Juul

UniversitätAarhu

s

126 VERÖFFENTLICHUNGEN **7.493** ZITATE

PROFIL SEHEN



Claus Højbjerg Gravholt

UniversitätsklinikumAarhus

345 VERÖFFENTLICHUNGEN **13.616** ZITATE

PROFIL SEHEN

Einige der Autoren dieser Publikation arbeiten auch an diesen Projekten mit:



Integrative Analyse von epigenomischen und transkriptomischen Daten beim Turner-Syndrom. [Projekt ansehen](#)



Entstehung, Genotyp und Phänotyp von Geschlechtschromosomen-Syndromen [Projekt anzeigen](#)

Inhaltslisten verfügbar bei [SciVerse ScienceDirect](#)

Europäische Zeitschrift für medizinische Genetik

Homepage der Zeitschrift:



Klinische Forschung

Schlechter sozioökonomischer Status bei 47,XXX e Ein unerwarteter Effekt eines zusätzlichen X-Chromosoms

Kirstine Stochholm ^{a,*}, Svend Juul ^b, Claus H. Gravholt ^{a,c}

^a Abteilung für Innere Medizin und Endokrinologie, Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus, Dänemark
^b Abteilung für Epidemiologie, Abteilung für öffentliche Gesundheit, Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus, Dänemark
^c Abteilung für Molekulare Medizin, Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus, Dänemark

article info

Artikel Geschichte:

Eingegangen am 15. Januar 2013

Akzeptiert am 20. März 2013

Online verfügbar xxx

Schlüsselwörter:

47,XXX

Turner-Syndrom

Sozioökonomischer Status

Sterblichkeit

Fruchtbarkeit

im Ruhestand

abstract

Eine der häufigsten geschlechtschromosomalen Anomalien bei Frauen ist das 47,XXX-Syndrom, das durch Hochwuchs und einen verminderten IQ gekennzeichnet ist, aber einen variablen Phänotyp aufweist. Um die Merkmale dieses Syndroms näher zu untersuchen, haben wir eine Untersuchung aller diagnostizierten 47,XXX-Risikofrauen in Dänemark durchgeführt und ihren sozioökonomischen Status mit einer altersgleichen Kohorte der weiblichen Grundgesamtheit sowie mit allen Dänen, bei denen das Turner-Syndrom diagnostiziert wurde, verglichen. Wir konzentrierten uns auf Lebensgemeinschaften, Mutterschaften, Einkommen, Bildung, Ruhestand und Verurteilungen. Außerdem untersuchten wir, ob einige dieser Parameter die zuvor festgestellte erhöhte Sterblichkeit beeinflussen. So wurden sozioökonomische Daten von 108 47,XXX Personen, 10.297 Kontrollen und 831 Personen mit Turner-Syndrom erhoben. Beim Vergleich der 47,XXX-Personen mit den Kontrollpersonen stellten wir fest, dass die Zahl der ersten Partnerschaft, die Zahl der Mütter und die Zahl der Personen mit einer Ausbildung bei den 47,XXX-Personen signifikant niedriger war. Signifikant mehr 47,XXX Personen gingen in den Ruhestand. In den jüngeren Altersgruppen lag die Zahl der Personen mit einem Einkommen unter dem Median der Kontrollgruppe höher. Die zuvor festgestellte erhöhte Sterblichkeit wurde nicht durch die geringere Anzahl von Partnerschaften oder die geringere Anzahl von Personen mit einer Ausbildung erklärt. Beim Vergleich der 47,XXX Personen mit Personen mit Turner-Syndrom stellten wir eine erhöhte Anzahl von Partnerschaften, eine höhere Anzahl von Müttern und ein geringeres Bildungsniveau fest. Wir stellen die Hypothese auf, dass die signifikant geringere Zahl von 47,XXX Personen, die Mütter werden, auf Hypogonadismus zurückzuführen sein könnte. Der betroffene sozioökonomische Status deutet darauf hin, dass das Vorhandensein eines zusätzlichen X-Chromosoms mehr nachteilige Auswirkungen hat, als bisher angenommen wurde.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Alle Rechte vorbehalten.

1. Einführung

47,XXX-Frauen zeichnen sich durch Hochwuchs, einen im Vergleich zu Kontrollpersonen reduzierten IQ und motorische Defizite aus [1]. Ihr klinischer Phänotyp ist jedoch nicht eindeutig und nicht notwendigerweise abnormal [2,3], wie kleine Studien mit inhärenten Erfassungsfehlern zeigen.

Verbale und akademische Schwierigkeiten sind bei 47,XXX-Mädchen, die in Screening-Programmen diagnostiziert werden, gut bekannt [2,4,5]. Über die Morbidität im Allgemeinen liegen nur wenige Informationen vor, während die bei 47,XXX-Frauen festgestellte signifikant erhöhte Sterblichkeit noch ungeklärt ist [6,7]. Ob ein Zusammenhang zwischen der schlechteren Leistung und der erhöhten Sterblichkeit bei 47,XXX Personen besteht, ist noch nicht bekannt [6].

Der genetische Hintergrund für die phänotypischen Folgen von 47,XXX ist nicht geklärt, und es ist nur bekannt, dass die erhöhte Expression des SHOX-Gens [8,9] die Körpergröße beeinflusst, die bei 47,XXX erhöht ist [10]. Wir haben kürzlich dokumentiert, dass der sozioökonomische Status von Personen mit anderen Geschlechtschromosomenanomalien beeinträchtigt ist und sich in unterschiedlichem Maße auf die Mortalität auswirkt. Frauen mit Turner-Syndrom erreichen ein hohes Bildungsniveau und verdienen ein Gehalt, das mit dem gesunder Frauen vergleichbar ist, haben aber weniger Kinder, gehen früher in Rente und leben seltener zusammen [11], aber dieser unterschiedliche Status wirkt sich nicht wesentlich auf die Sterblichkeit aus. Im Gegensatz dazu ist der sozioökonomische Status von Männern mit Klinefelter-Syndrom und 47,YYY-Syndrom im Vergleich zu einer entsprechenden männlichen Kontrollpopulation schlechter und wirkt sich nachteilig auf die Sterblichkeit aus [12,13].

Um den sozioökonomischen Status von Frauen mit 47,XXX und den Zusammenhang mit der Sterblichkeit zu untersuchen, verglichen wir alle diagnostizierten dänischen 47,XXX-Risikopersonen mit einer altersgleichen männlichen Hintergrundpopulation sowie mit allen diagnostizierten Personen mit Turner-Syndrom. Wir gingen davon aus, dass Frauen mit 47,XXX

* Korrespondierender Autor. Abteilung für Innere Medizin und Diabetes, Universitätsklinikum Aarhus, 8000 Aarhus C, Dänemark. Tel.: +45 89 49 16 31; Fax: +45 89 49 20 72.
 E-mail-Adresse: stochholm@dadlnet.dk (K. Stochholm).

ein ähnlich beeinträchtigt Profile haben wie Frauen mit Turner-Syndrom und dass auch die Sterblichkeit betroffen wäre. Wir konzentrierten uns auf Partnerschaft, Einkommen, Bildung, Ruhestand, Mutterschaft und Überzeugungen. Wir analysierten die Sterblichkeit ohne und mit Anpassung für Partnerschaft und Bildung.

2. Material

Mit Hilfe des dänischen zytogenetischen Zentralregisters (DCCR) haben wir alle Dänen identifiziert, bei denen 47,XXX oder ein verwandter Karyotyp diagnostiziert wurde. Die grundlegenden epidemiologischen Befunde bei diesen Personen wurden bereits beschrieben [6]. Nur Personen mit 47,XXX, die am Ende des Studienzeitraums älter als 15 Jahre waren, wurden in die folgenden Analysen einbezogen. Das DCCR enthält alle Informationen über zyto- genetische Analysen, die seit 1960 landesweit durchgeführt wurden, einschließlich des Datums der Diagnose. Identifikationsnummern (ID-Nummern) ermöglichen die Identifizierung jeder einzelnen Person, die mit einer Chromosomenanalyse getestet wurde. Die ID-Nummern wurden ab 1968 an alle dänischen Bürger vergeben. Für jede Person mit 47,XXX-Syndrom ermittelte das dänische Statistikkamt 100 alters- und kalenderzeitgleiche Kontrollen (abgestimmt auf Geburtsmonat und -jahr) aus der weiblichen Hintergrundbevölkerung. Alle Kontrollpersonen lebten zu dem Zeitpunkt, an dem die 47,XXX-Person diagnostiziert wurde, in Dänemark.

Als weitere Kontrollgruppe diente eine Kohorte von Frauen mit diagnostiziertem Turner-Syndrom in Dänemark ($n = 831$). Alle waren am Ende des Studienzeitraums über 15 Jahre alt.

Keines der Register enthält Informationen über den Phänotyp oder die Indikation für die Durchführung der Chromosomenanalysen oder Informationen über Lebensqualität, Intelligenz und Lebensstil, z. B. Rauchen, körperliche Aktivität oder Ernährung.

3. Methoden

3.1. Statistik Dänemark

Vom dänischen Statistikkamt wurden sozioökonomische Parameter wie Lebensgemeinschaften, Anzahl der Geburten, Einkommen, Bildung, Ruhestand, Verurteilungen und Lebensstatus erfasst. Die Definitionen dieser sozioökonomischen Parameter wurden bereits früher beschrieben, Einzelheiten siehe Ref. [11]. Die Erfassungen der Sozioparameter erfolgten hauptsächlich in den Jahren 1984 bis 2006, wobei dieser Zeitraum variierte.

Kurz gesagt, die meisten Parameter wurden jährlich angegeben, und wir konzentrierten uns auf einschneidende Ereignisse, wie den ersten Wechsel vom Single zum Nicht-Single, die Geburt des ersten Kindes, den Wechsel vom Nicht-Ruhestand zum Ruhestand und die erste Verurteilung. Das Erreichen eines Bachelor-Abschlusses wurde als "Ausbildung" betrachtet. Hinsichtlich des Einkommens siehe den Abschnitt Statistik.

3.2. Statistik

Für die verschiedenen sozioökonomischen Parameter wurde das mittlere Alter bei der ersten relevanten Episode berechnet, und wir verwendeten den Kruskal-Wallis-Test, um die Altersverteilungen zu vergleichen.

Kaplane-Meier-Schätzungen wurden für das erste Ereignis einer Partnerschaft, Mutterschaft, Ausbildung, Ruhestand und Verurteilung erstellt. Die gesamte Risikolaufzeit begann mit dem relevanten Eintrittsalter (z. B. 15 Jahre) und endete mit dem Datum des ersten Ereignisses oder mit dem relevanten Austrittsalter (z. B. 50 Jahre), je nachdem, was zuerst eintrat. Die Risikolaufzeit vor der Diagnose endete spätestens am Tag der Diagnose, und die Risikolaufzeit nach der Diagnose begann nicht vor dem Tag der Diagnose.

Hazard Ratios (HR) und p -Werte wurden mit Hilfe der Cox-Regression berechnet, wobei jede Person mit 47,XXX-Syndrom und die entsprechenden Kontrollpersonen eine Schicht bildeten, die um Alter und Kalenderzeit bereinigt wurde.

Das Einkommen wurde jährlich mit Hilfe einer bedingten logistischen Regression analysiert, wobei jeder Fall und die dazugehörigen Kontrollen eine Schicht bildeten. Da Personen im Ruhestand mit einem festen und reduzierten Einkommen unterstützt werden, wurden sie von der Analyse des Einkommens ab der ersten Registrierung des Ruhestands ausgeschlossen. Die Daten sind in Fünf-Jahres-Intervallen dargestellt. Die abhängige Variable war dichotom, d. h. sie gab an, ob das Einkommen über oder unter dem Medianeinkommen der Kontrollen im Fünfjahresintervall lag. Der dargestellte Standardfehler ist eine robuste Standardfehlerschätzung.

Da wir keine Alters- und Kalenderzeitübereinstimmung zwischen 47,XXX und der aus dem Turner-Syndrom bestehenden Kontrollgruppe sicherstellen konnten, hatten wir bei all diesen Vergleichen das Geburtsjahr als Kovariate. Wir haben nur die primäre Todesursache verwendet. Wir übersetzten alle ICD-8-Diagnosen in ICD-10 und ordneten die Todesfälle für die Analyse der ursachenspezifischen Mortalität den neunzehn Kapiteln der ICD-10 zu. Die HRs wurden für alle Kapitel sowie für die Gesamtmortalität berechnet. Die Sterblichkeit von 47,XXX Personen im Vergleich zu den Kontrollen wurde bereinigt um Partnerschaft und Bildung analysiert.

Alle Ergebnisse sind mit 95 % KI oder, falls relevant, mit Spannen angegeben, und $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Wir haben keine formale Korrektur für Mehrfachvergleiche vorgenommen. Für alle Berechnungen wurde Stata 11.2 (Stata Corp. College Station, TX, USA) verwendet.

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 134 Frauen mit 47,XXX-Syndrom identifiziert, von denen 108 vor Ende des Studienzeitraums mindestens 15 Jahre alt waren und somit in die folgenden Analysen einbezogen wurden. Sie wurden je nach Karyotyp in zwei Untergruppen eingeteilt, eine mit "reinen" 47,XXX-Personen ($n = 62$) und eine mit Mosaiken (46,XX/47,XXX) ($n = 46$). Das Statistikkamt Dänemarks identifizierte 10 297 Kontrollen, die nach Geschlecht und Alter gematcht waren. Für jede Index-Person wurden mindestens 81 Kontrollen identifiziert. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

4.1. 47,XXX gegenüber Kontrollen

Bei 47,XXX Personen war die Gesamthäufigkeit der Eingehung einer ersten Lebenspartnerschaft signifikant verringert (Abb. 1). Im Alter von 30 Jahren waren 88 Prozent der lebenden Kontrollpersonen mindestens einmal in einer Lebensgemeinschaft gewesen, während der entsprechende Prozentsatz bei 47,XXX Personen 79% betrug. Vor der Diagnose lag die Hazard Ratio (HR) bei 0,99 (95% CI: 0,61e1,61), nach der Diagnose bei 0,52 (95% CI: 0,33e0,83).

Die HR von 47,XXX Frauen, die mindestens einmal entbunden hatten, war signifikant verringert (Abb. 2). Dreiundsechzig Prozent der Kontrollpersonen hatten bis zum Alter von 30 Jahren entbunden, entsprechend 50 Prozent bei 47,XXX Personen. Die HR in der Untergruppe 46,XX/47,XXX betrug 0,73 (95% CI: 0,50e1,06, $p = 0,10$).

Die Odds Ratio (OR) für ein Einkommen oberhalb des Medians war in den jüngeren Altersgruppen signifikant niedriger (Abb. 3). Die Gesamt-OR für das Erreichen eines Bildungsabschlusses betrug 0,36 (95% CI: 0,18e0,73).

Die HR der Verrentung war signifikant erhöht (Abb. 4). Im Alter von dreißig Jahren waren 11,7 % der 47,XXX Personen und 1,1 % der Kontrollen im Ruhestand. Die HR vor der Diagnose betrug 5,4 (95% CI: 2,2e 13,3) und 1,18 (95% CI: 0,72e1,94) nach der Diagnose. Die Zahl der 47,XXX Personen, die jemals verurteilt wurden, war ähnlich wie bei den Kontrollen (OR: 1,05 (95% CI: 0,62e1,78)) (Tabelle 1).

Wir haben zuvor eine Gesamtmortalität bei allen diagnostizierten 47,XXX Personen in Dänemark ermittelt, die nur für Alter und Kalenderzeit bereinigt wurde, mit einer HR von 2,5 (95% CI: 1,6e3,9) [6]. In dieser ~~Studie~~ in der nur 47,XXX Personen, die am Ende des Studienzeitraums mindestens 15 Jahre alt waren, eingeschlossen sind, beträgt die Gesamtmortalitäts-HR

2,2 (95% CI: 1,4e3,6). Bereinigt um Partnerschaft und Bildungsstatus lag das Verhältnis bei 2,1 (95% CI: 1,3e3,4). Abb. 5 zeigt die um diese sozialen Daten bereinigten Sterblichkeitsquoten für alle Ursachen und für bestimmte Ursachen.

Tabelle 1

Angaben zu Kontrollen und Personen mit 47,XXX-Syndrom. Angaben zu Kontrollen und Personen mit 47,XXX-Syndrom, aufgeteilt in zwei Untergruppen je nach Karyotyp. Zum Vergleich sind Daten zu 45,X (Turner-Syndrom) enthalten. *Einschließlich von den folgenden Berechnungen ausgeschlossen. **Die Untergruppen von 47,XXX ohne Mosaik werden mit 46,XX/47,XXX verglichen. CI: 95% Konfidenzintervall.

	Kontrollen47	,XXX, einschließlich Mosaiken	p-value Kontrollen im Vergleich zu 47,XXX	45,X47	,XXX Mosaik ausgeschlossen	46,XX
Gesamtzahl der Personen	10	297108	831624	66	1976	1976
Medianes Alter bei der Diagnose (Bereich)	26,7	26,7		(0,0e73,2)e17,5	(0,0e85,5)13,6	(0,0e85,5)13,6
Medianes Geburtsjahr (Bereich)	1963	1963		(1895e1992)e1966	(1886e1992)1976	(1886e1992)1976
Medianes Jahr bei der Diagnose (Spanne)		1985		(1963e2008)e1986	(1962e2009)1984	(1962e2009)1984
Anzahl mit Partnerschaft (%)	0,47	0,47	7685	(74,6)67 (62,0)	p < 0,005313	p < 0,005313
Medianes Alter bei der ersten Partnerschaft (CI)*25	36 (78,3)	25,1 (23,9e27,5)	p < 0,005	0,6724,5	(21,4e28,8)24,5	(21,4e28,8)24,5
Anzahl der Mütter (%)	5657	49 (45,4)	p < 0,05181	(21,8)	21	(21,8)
Medianes Alter der Mütter bei der Geburt des ersten Kindes (CI)	24,0	(24,0e24,0)26,0 (23,1e27,0)		p < 0,005		0,15
Anzahl mit mindestens einer Ausbildung* (%)	1715	(29,6)8 (12,9)	p < 0,005193		(34,5)4	(34,5)4
Rentner* (%)	1605	(18,4)22 (26,8)	p < 0,005	0,07134	(19,9)12	(19,9)12
Medianes Alter bei Eintritt in den Ruhestand* (CI)	59,9	(59,7e60,0)39,8 (29,2e49,5)		p < 0,005	0,000545,3	0,000545,3
Anzahl der Personen mit mindestens einer Verurteilung (%)	1329	(12,9)14 (13,0)	p < 0,8591		(11,0)9	(11,0)9

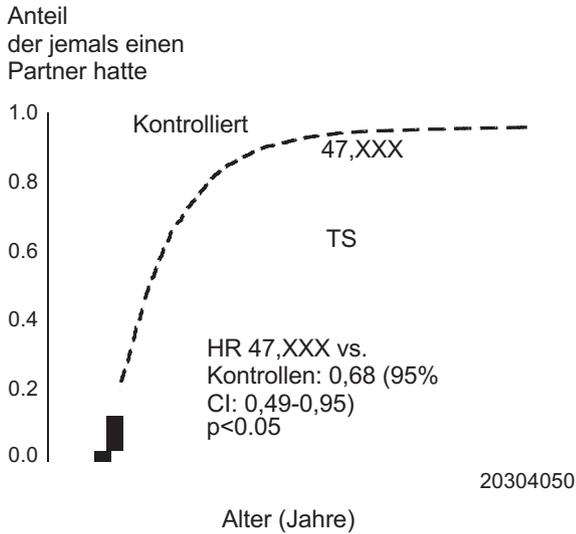


Abb. 1. Anteil der Personen mit 47,XXX-Syndrom und Partner. Kaplan-Meier-Diagramm, das den Anteil der Personen mit 47,XXX-Syndrom (fette Linie) und der Kontrollpersonen (fette gestrichelte Linie) zeigt, die zum ersten Mal mit einem Partner zusammenleben. Zum Vergleich haben wir ähnliche Daten für Frauen mit Turner-Syndrom (TS) aufgenommen (dünne Linie). Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir die Überlebenskurve für die Kontrollen für die Frauen mit Turner-Syndrom weggelassen, die praktisch identisch mit der Überlebenskurve für die 47,XXX-Kontrollen war [1]. HR: Hazard Ratio.

4.2. 47,XXX versus Turner-Syndrom

Bei den 47,XXX Frauen wurde die Diagnose in einem deutlich höheren Alter gestellt als bei den Frauen mit Turner-Syndrom (mittleres Alter bei der Diagnose 26,7 Jahre vs. 17,5 Jahre). 47,XXX hatten eine höhere Anzahl an ersten Partnerschaften (HR: 1,20 (95% CI: 1,01e1,43), $p < 0,05$), wurden mit größerer Wahrscheinlichkeit Mütter (HR: 9,8 (95% CI: 6,4e15,1), $p < 0,001$), hatten aber ein geringeres Bildungsniveau (HR: 0,62 (95% CI: 0,43e0,88)) und eine geringere Einkommen (OR: 0,95 (95%CI: 0,89e1,00), $p 0,06$), obwohl Letzteres keine Signifikanz erreichte. Hinsichtlich des Ruhestands gab es keine signifikanten Unterschiede (Ergebnisse nicht gezeigt). 47,XXX-Frauen hatten eine ähnliche Anzahl von Erstverurteilungen (HR: 1,21 (95% CI: 0,91e1,60)) wie Frauen mit Turner-Syndrom. Die Sterblichkeit bei 47,XXX-Frauen war

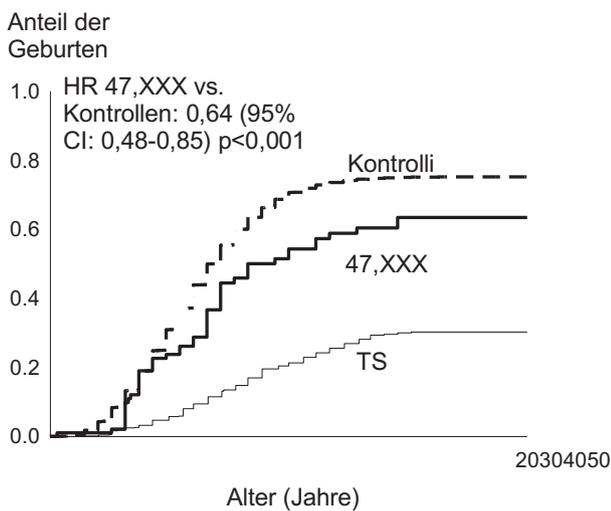


Abb. 2. Anteil der Personen mit 47,XXX-Syndrom, die ein Kind haben. Kaplan-Meier-Diagramm des Anteils der Personen mit einem registrierten erstgeborenen Kind bei Personen mit 47,XXX-Syndrom (fette Linie) und Kontrollen (fette gestrichelte Linie). Zum Vergleich haben wir ähnliche Daten für Frauen mit Turner-Syndrom (TS) aufgenommen (dünne Linie). Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir die Überlebensgrafik für die Kontrollen für die Turner-Syndrom-Frauen weggelassen, die praktisch identisch mit der Überlebensgrafik für die 47,XXX-Kontrollen war [1]. HR: Hazard Ratio.

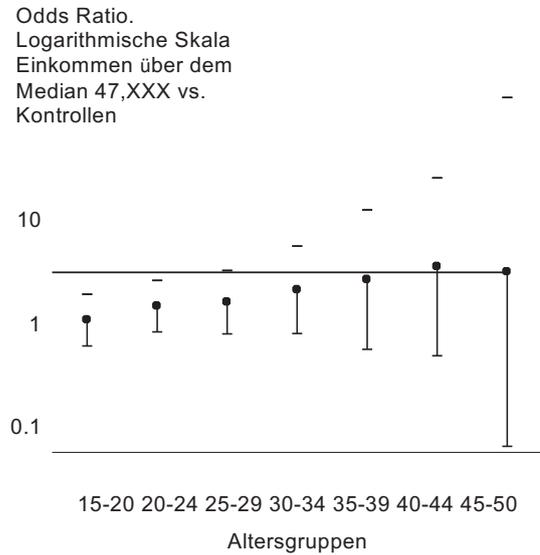


Abb. 3. Einkommen über dem Median für Personen mit 47,XXX-Syndrom. Odds Ratios des Einkommens über dem Median für 47,XXX-Personen im Vergleich zu den Kontrollen. Für jedes 5-Jahres-Intervall des Alters wurde das Medianeinkommen für die Kontrollen jedes Falles ermittelt. Die Verhältnisse sind um das Kalenderjahr bereinigt. Alle Personen im Ruhestand sind ab dem ersten Jahr der Registrierung des Ruhestands von der Risikogruppe ausgeschlossen. Die vertikalen Linien geben 95%ige Konfidenzintervalle an.

ähnlich, wobei es keine Veränderungen gab, wenn man sie weiter um Partnerschaft und Bildung bereinigte (keine Daten gezeigt).

5. Diskussion

Diese Studie zeigt wichtige Unterschiede zwischen Frauen, bei denen das 47,XXX-Syndrom diagnostiziert wurde, und einer altersgleichen weiblichen Bevölkerung sowie einer Gruppe von Personen mit Turner-Syndrom in Bezug auf Zusammenleben, Geburten, Einkommen, Bildung, Ruhestand und Sterblichkeit.

Die deutlich geringere Wahrscheinlichkeit, dass 47,XXX-Frauen zusammenleben und Mütter werden, ist eine neue Erkenntnis und lässt sich nicht ohne weiteres erklären. Eine Kombination aus vermindertem Selbstvertrauen und erhöhter Schüchternheit sowie

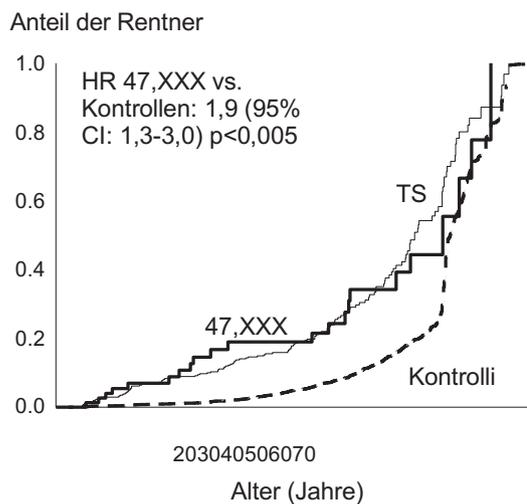


Abb. 4. Anteil der Personen mit 47,XXX-Syndrom, die in Rente gegangen sind. Der Anteil der Personen mit 47,XXX-Syndrom (fette Linie) und der Kontrollpersonen (fette gestrichelte Linie) mit einer Erstregistrierung des Ruhestands (Einzelheiten siehe Material und Methoden). Zum Vergleich haben wir ähnliche Daten für Frauen mit Turner-Syndrom (TS) einbezogen (dünne Linie). Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir die Überlebenskurve für die Kontrollen für die Frauen mit Turner-Syndrom weggelassen, die praktisch identisch mit der Überlebenskurve für die 47,XXX-Kontrollen war [1]. HR: Hazard Ratio.

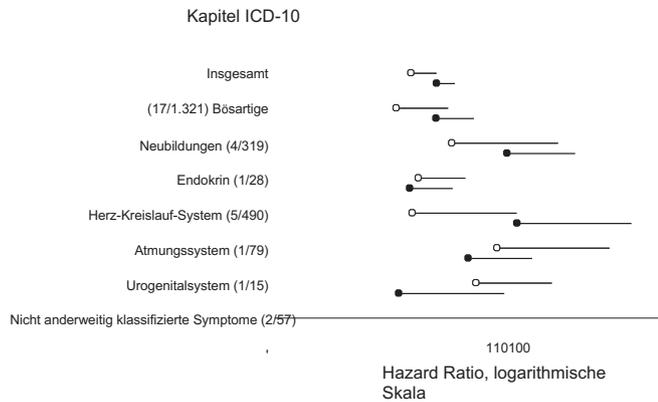


Abb. 5. Sterblichkeit bei Personen mit 47,XXX-Syndrom. Gesamtmortalitätsrate und ursachenspezifische Mortalitätsrate bei Personen mit 47,XXX-Syndrom im Vergleich zu Kontrollpersonen (B) und Mortalitätsquotienten bereinigt um Familienstand und Bildung (C). Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der verstorbenen Personen, der Personen mit 47,XXX-Syndrom bzw. der Kontrollen an. Es sind nur informative Kapitel enthalten. Beachten Sie die logarithmische Skala auf der X-Achse.

Empfindlichkeit bei 47,XXX-Personen [1] kann möglicherweise eine Beeinträchtigung des Antriebs und der Möglichkeit, mit einer anderen Person intim zu werden, erklären. Unsere Daten geben keine Antwort auf die Ursache der geringeren Anzahl von Erstpartnerschaften oder der geringeren Anzahl von Müttern, aber wir halten die Assoziation zu Frauen mit der Diagnose 47,XXX für wichtig. Zweifellos bleibt die Fruchtbarkeit bei einigen 47,XXX-Personen erhalten, und Schwangerschaften und Geburten werden in vielen Arbeiten beschrieben, eine der ersten von Barr et al. Es kann jedoch kein Zufall sein, dass die erste Frau, über die mit diesem Syndrom berichtet wurde, hypogonadal war und eine sekundäre Amenorrhoe hatte [15]. Unsere Ergebnisse deuten auf eine nahezu normale Fruchtbarkeit bis zum Alter von etwa 25 Jahren hin. Danach könnte das Auftreten einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (POF) die Kluft zwischen 47,XXX und den Kontrollen noch vergrößern. POF wurde bereits bei 47,XXX-Personen beschrieben [16]. Es werden jedoch dringend mehr Daten über den Sexualhormonstatus bei 47,XXX benötigt. Solange keine Daten zum Sexualhormonstatus vorliegen, schlagen wir vor, dass die klinische Betreuung von 47,XXX-Personen auch eine jährliche Routineuntersuchung des Sexualhormonstatus bei Mädchen ab dem Teenageralter und eine Ultraschalluntersuchung des Urogenitalbereichs mindestens einmal im jungen Erwachsenenalter umfassen sollte.

Der in verschiedenen Kohorten von 47,XXX-Personen im Vergleich zu Kontrollpersonen [2,17,18] festgestellte geringere IQ in Verbindung mit dem zuvor beschriebenen Phänotyp könnte die erhöhte Verrentungsrate und das geringere Einkommen und Bildungsniveau bei 47,XXX-Personen erklären, wobei das Alter das Einkommen zu beeinflussen scheint. Inwieweit 47,XXX mit Autismus und neurologischen Entwicklungsproblemen verbunden ist, wird noch untersucht. In einem früheren Fallbericht über zwei Personen mit 47,XXX wurden Autismus-Spektrum-Störungen und ein Bedarf an intensiver Unterstützung in Aktivitätszentren beschrieben [19]. In einer Gruppe von 58 Mädchen mit 47,XXX fanden Bishop et al. zwar Bildungsschwierigkeiten, aber keine diagnostizierten Autismus-Spektrum-Störungen [20]. Eines der Hauptprobleme bei der Untersuchung dieser Fragen ist die Selektionsverzerrung, die in den meisten Kohorten, auch in unserer, vorhanden ist.

Wir vermuteten, dass ein zusätzliches Geschlechtschromosom das Risiko der Kriminalität erhöhen würde, fanden aber keinen Zusammenhang zwischen dem 47,XXX-Syndrom und Verurteilungen; eine wichtige Erkenntnis, da der niedrigere IQ, das geringere Bildungsniveau und die verletzlichere Persönlichkeit der 47,XXX-Personen zu mehr Gesetzesverstößen geführt haben könnten. Wir fanden es interessant, die Zahl der Verurteilungen zu untersuchen, da wir vor kurzem alte Daten bestätigen konnten, dass Männer mit Klinefelter-Syndrom und 47,YYY im Vergleich zur Normalbevölkerung eine höhere Kriminalitätsrate aufweisen [12]. Diese erhöhte Kriminalität ist unerklärt, aber diese neuen Daten scheinen darauf hinzudeuten, dass es sich nicht nur um eine Auswirkung des zusätzlichen Geschlechtschromosoms handelt.

Die Gesamtmortalität änderte sich nicht, nachdem sie um Partnerschaft und Bildung bereinigt worden war. Daher können wir davon ausgehen, dass die erhöhte Sterblichkeit direkt mit dem Syndrom zusammenhängt und nicht ein indirekter Effekt des schlechteren sozioökonomischen Status ist. Es bleibt zu prüfen, ob Frauen mit 47,XXX auch eine erhöhte Morbidität im Vergleich zu einer Kontrollpopulation aufweisen.

Der Nachteil dieser Studie ist das Fehlen klinischer Daten und der Gründe für die Durchführung der Karyotypisierung. Dadurch können die vorgestellten Ergebnisse nicht mit einem bestimmten Phänotyp innerhalb der 47,XXX-Personen in Verbindung gebracht werden. Da alle Daten von diagnostizierten 47,XXX-Personen stammen, ist eine Extrapolation auf nicht diagnostizierte 47,XXX als Kohorte nicht ratsam. Die Literatur über 47,XXX-Personen basiert in erster Linie auf den beeindruckenden Screening-Studien, die in den frühen 1970er Jahren begannen und bei denen viele der identifizierten Kinder in Längsrichtung verfolgt wurden.

Darüber hinaus stammen viele Informationen aus Fallberichten, bei denen das Triple-X-Syndrom oft mit angeborenen Anomalien oder anderen Schwierigkeiten verbunden ist, was zu einer Verzerrung der Auswahl führt. Hier stellen wir Daten zu einer großen Kohorte von 47,XXX Personen vor, bei denen die Diagnose in erster Linie aufgrund des klinischen Verdachts auf ein mögliches Syndrom gestellt wurde. Diese 47,XXX Personen repräsentieren also die Patienten, auf die die Ärzte aufmerksam werden und die sie täglich in ihren Kliniken sehen. Dennoch ist es wichtig, sich der möglichen Unterschiede zwischen 47,XXX-Personen, die in Screening-Studien im Rahmen des pränatalen Screenings identifiziert werden [21], und denjenigen, die in der täglichen Klinik identifiziert werden, bewusst zu sein. Wir empfehlen, dass die hier vorgestellten Informationen zu den Merkmalen von 47,XXX-Personen zu einer breiteren diagnostischen Sensibilisierung und zu einer Verbesserung der Nachsorge dieser Personen führen können.

6. Schlussfolgerung

In einer landesweiten Kohorte aller diagnostizierten 47,XXX Personen, die älter als 15 Jahre sind, haben wir im Vergleich zu einer altersgleichen weiblichen Hintergrundbevölkerung ein deutlich geringeres Einkommen, die Anzahl der ersten Lebenspartnerschaft, die Anzahl der Mütter, das Bildungsniveau und eine deutlich höhere Anzahl von Frühverrentungen festgestellt. Das unterschiedliche sozioökonomische Profil erklärte nicht die zuvor festgestellte signifikant erhöhte Sterblichkeit beim 47,XXX-Syndrom. Im Vergleich zu Personen mit Turner-Syndrom hatten 47,XXX-Personen häufiger eine Partnerschaft und wurden häufiger Mütter, während ihr Bildungsniveau und ihr Einkommen beeinträchtigt waren.

Danksagungen

Kirstine Stochholm wurde durch einen Forschungszuschuss der Region Mitteldänemark und des dänischen Ministeriums für Wissenschaft, Technologie und Innovation unterstützt. Jan Hansen vom Danish Cytogenetic Central Office wird für die Identifizierung von 47,XXX Personen gedankt. Das dänische Statistikamt lieferte die Kontrollen und die sozioökonomischen Daten.

Referenzen

- [1] M. Otter, C.T. Schrandt-Stumpel, L.M. Curfs, Triple X syndrome: a review of the literature, *European Journal of Human Genetics* 18 (2010) 265e271.
- [2] J. Rovet, C. Netley, J. Bailey, M. Keenan, D. Stewart, Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy: a longitudinal perspective, *American Journal of Medical Genetics Part A* 60 (1995) 356e363.
- [3] M.G. Linden, B.G. Bender, R.J. Harmon, D.A. Mrazek, A. Robinson, 47, XXX: Wie sieht die Prognose aus? *Pediatrics* 82 (1988) 619e630.
- [4] B.G. Bender, M.G. Linden, A. Robinson, Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities, *American Journal of Medical Genetics* 48 (1993) 169e173.
- [5] J. Nielsen, M. Wohler, Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark, *Birth Defects, Original Article Series* 26 (1990) 209e223.
- [6] K. Stochholm, S. Juul, C. Gravholt, Mortalität und Inzidenz bei 47,XXX und Varianten, *American Journal of Medical Genetics* 152A (2) (2010) 367e372.

- [7] A. Swerdlow, M. Schoemaker, C. Higgins, A. Wright, P. Jacobs, Mortality and cancer incidence in women with extra X chromosomes: a cohort study in Britain, *Human Genetics* **118** (2005) 255e260.
- [8] J.W. Ellison, Z. Wardak, M.F. Young, R.P. Gehron, M. Laig-Webster, W. Chiong, PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome, *Human Molecular Genetics* **6** (1997) 1341e1347.
- [9] E. Decker, C. Durand, S. Bender, C. Rodelsperger, A. Glaser, J. Hecht, K. U. Schneider, G. Rappold, FGFR3 is a target of the homeobox transcription factor SHOX in limb development, *Human Molecular Genetics* **20** (2011) 1524e1535.
- [10] A.M. Ottesen, L. Aksglaede, I. Garn, N. Tartaglia, F. Tassone, C.H. Gravholt, A. Bojesen, K. Sorensen, N. Jorgensen, E. Rajpert-De Meyts, T. Gerdes, A.M. Lind, S. Kjaergaard, A. Juul, Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy, *American Journal of Medical Genetics* **152A** (5) (2010) 1206e1212.
- [11] K. Stochholm, B. Hjerrild, K. Mortensen, S. Juul, M. Frydenberg, C. Gravholt, Socio-economic parameters and mortality in Turner syndrome, *European Journal of Endocrinology* **166** (2012) 1013e1019.
- [12] A. Bojesen, K. Stochholm, S. Juul, C.H. Gravholt, Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96** (2011) 2098e2104.
- [13] K. Stochholm, S. Juul, C. Gravholt, Socio-economic factors affect mortality in XYY syndrome: a comparison with the background population and Klinefelter syndrome, *American Journal of Medical Genetics* (2012) 2421e2429.
- [14] M.L. Barr, F.R. Sergovich, D.H. Carr, E.L. Saver, The triplo-X female: an appraisal based on a study of 12 cases and a review of the literature, *Canadian Medical Association Journal* **101** (1969) 247e258.
- [15] P.A. Jacobs, A.G. Baikie, E.M. Brown, E.M. Gregor, N. Maclean, D.G. Harnden, Evidence for the existence of the human "super female", *Lancet* **2** (1959) 423e425.
- [16] R. Goswami, D. Goswami, M. Kabra, N. Gupta, S. Dubey, V. Dadhwal, Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders, *Fertility and Sterility* **80** (4) (2003) 1052e1054. (Ref. Typ: Generisch).
- [17] R.J. Harmon, B.G. Bender, M.G. Linden, A. Robinson, Transition from adolescence to early adulthood: adaptation and psychiatric status of women with 47,XXX, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* **37** (3) (1998) 286e291.
- [18] S. Ratcliffe, N. Masera, H. Pan, M. McKie, Head circumference and IQ of children with sex chromosome abnormalities, *Developmental Medicine and Child Neurology* **36** (1994) 533e544.
- [19] M. Otter, C.T. Schrandt-Stumpel, R. Didden, L.M. Curfs, The psychiatric phenotype in triple X syndrome: new hypotheses illustrated in two cases, *Developmental Neurorehabilitation* **15** (3) (2012) 233e238.
- [20] D.V. Bishop, P.A. Jacobs, K. Lachlan, D. Wellesley, A. Barnicoat, P.A. Boyd, A. Fryer, P. Middlemiss, S. Smithson, K. Metcalfe, D. Shears, V. Leggett, K. Nation, G. Scerif, Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies, *Archives of Disease in Childhood* **96** (2011) 954e959.
- [21] A. Robinson, B.G. Bender, M.G. Linden, Prognosis of prenatally diagnosed children with sex chromosome aneuploidy, *American Journal of Medical Genetics* **44** (3) (1992) 365e368.