

Die Epidemiologie von Geschlechtschromosomen-Anomalien

 Agnethe Berglund ^{1,2,3} 

 |Kirstine Stochholm³

 |Claus Højbjerg Gravholt ^{2,3}
¹Abteilung für klinische Genetik,
 Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus, Dänemark

²Abteilung für Molekulare Medizin,
 Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus,
 Dänemark

³Abteilung für Endokrinologie und Innere
 Medizin, Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus,
 Dänemark

Korrespondenz

 Agnethe Berglund, Abteilung für klinische
 Genetik, Universitätsklinikum Aarhus, Aarhus,
 Dänemark.

E-Mail: agnethe.berglund@clin.au.dk

Informationen zur Finanzierung

 Familie Hede Nielsens Fond; Novo Nordisk
 Fonden, Zuschuss-/Vergabe-Nummern:
 NNF130C0003234, NNF150C0016474

Abstrakt

Geschlechtschromosomenanomalien (SCA) sind durch den Gewinn oder Verlust ganzer Geschlechtschromosomen oder von Teilen der Geschlechtschromosomen gekennzeichnet. Die bekanntesten Syndrome sind das Turner-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom, das 47,XXX-Syndrom und das 47,XYY-Syndrom. Seit diese Syndrome vor mehr als 60 Jahren erstmals beschrieben wurden, wurde in mehreren Veröffentlichungen über Krankheiten und gesundheitliche Probleme, neurokognitive Defizite und soziale Probleme der Betroffenen berichtet. Die allgemein erhöhte Komorbiditätslast mit spezifischen Komorbiditätsmustern innerhalb und zwischen den Syndromen sowie der frühe Tod der Betroffenen wurde jedoch erst in den letzten Jahrzehnten erkannt, als bevölkerungsbasierte epidemiologische Studien durchgeführt wurden. Darüber hinaus lieferten diese epidemiologischen Studien Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen SCAs und einem negativ reduzierten sozioökonomischen Status in Bezug auf Bildung, Einkommen, Ruhestand, Zusammenleben mit einem Partner und Elternschaft. Diese Übersicht befasst sich mit den Aspekten der Epidemiologie des Turner-, Klinefelter-, 47,XXX- und 47,XYY-Syndroms.

KEYWORDS

47,XXX-Syndrom, 47,XYY-Syndrom, Epidemiologie, Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom stammen - dem Vereinigten Königreich, Schweden und Dänemark. Jedes Studiendesign hat Vor- und Nachteile. Dennoch zeichnen sich fast alle klinischen Studien zu SCAs durch weniger als

1 | EINFÜHRUNG

Anomalien der Geschlechtschromosomen (SCAs) sind die am häufigsten auftretenden Chromosomenstörungen und betreffen 1 von 400 Neugeborenen (Linden, Bender, & Robinson, 1995). SCAs sind entweder durch den Gewinn oder Verlust ganzer Geschlechtschromosomen (Aneuploidie) oder von Teilen der Geschlechtschromosomen (strukturelle Anomalien, z. B. Isochromosomen) gekennzeichnet. Die bekanntesten Syndrome unter den SCAs sind das Turner-Syndrom (45,X), das Klinefelter-Syndrom (47,XYY), das 47,XXX-Syndrom und das 47,XYY-Syndrom.

Die derzeitige Literatur über SCA wird dominiert von Fallberichten, kleinen klinischen Querschnittstudien aus einem einzigen Zentrum, wenigen klinischen experimentellen Studien mit eingehender Untersuchung eines bestimmten Merkmals, z. B. Neurokognition, Endokrinologie, Fruchtbarkeit, einigen Längsschnittstudien, die typischerweise die Entwicklung eines Merkmals beobachten, z. B. die Entwicklung der Knochenmineralisierung (Kubler, Schulz, Cordes, Beyer, & Krause, 1992), und schließlich einigen epidemiologischen Studien. Krause, 1992), und schließlich einige epidemiologische Studien, die alle aus drei Ländern

Epidemiologische Studien haben viele Vorteile - sie können recht genaue Schätzungen der Prävalenz, des Alters bei der Diagnose, der Morbidität und Mortalität liefern und sich insbesondere auf das vermehrte Auftreten anderer Erkrankungen zusammen mit der betreffenden SCA konzentrieren. Sie können Informationen über spezifische Medikationsmuster liefern, die die aus den Daten über Morbidität und Mortalität gewonnenen Informationen ergänzen (Hagman et al., 2011; Taylor et al., 1967). Sie können uns wichtige Lektionen über die Sozioökonomie vermitteln und uns somit indirekt über die Lebensbedingungen von Menschen mit SCA informieren. Epidemiologische Studien können uns jedoch in der Regel keine Informationen über klinische Daten liefern, und natürlich können sie uns auch nicht über die Wirkung einer bestimmten Art von Medikamenten im Vergleich zu einer anderen informieren, wie dies bei randomisierten klinischen Studien der Fall ist. Dennoch sind epidemiologische Studien in Situationen, in denen es unethisch wäre, eine bestimmte Art von Medikamenten nicht zu verabreichen, wie bei KS (das Zurückhalten von Testosteron über einen längeren Zeitraum würde als unethisch angesehen) und TS (ähnliche Überlegungen wie beim Zurückhalten von Östradiol), wahrscheinlich das beste Surrogat für randomisierte klinische Studien. Dies haben wir kürzlich mit der Untersuchung der Wirkung von Testosteron-Supplementierung bei KS und Estradiol-Supplementierung bei TS getan (Chang et al., 2019; Viuff et al., 2020).

Diese Übersicht bietet spezifische Einblicke in die Epidemiologie von SCAs mit dem Ziel, einen aktuellen Überblick über den neuesten Wissensstand zu geben, der sich in erster Linie auf Erkenntnisse aus der epidemiologischen Literatur stützt, aber auch andere Arten von Studien, wie z. B. klinische Studien, einbezieht, sofern diese relevant sind. Abschließend werden Perspektiven aufgezeigt und der Schwerpunkt auf Bereiche gelegt, in denen das Wissen noch fehlt oder nur spärlich vorhanden ist. Die gesamte PubMed-Datenbank wurde im Januar 2020 (ohne zeitliche Einschränkungen) mit den Suchbegriffen "Klinefelter-Syndrom", "47,XXX-Syndrom", "47,XYY-Syndrom" sowie "Epidemiologie" und anderen gleichnamigen Varianten der SCAs durchsucht. Für das Thema relevante Artikel wurden beschafft und überprüft, ebenso wie andere von den Autoren ausgewählte Arbeiten.

2 | PREVALENCE

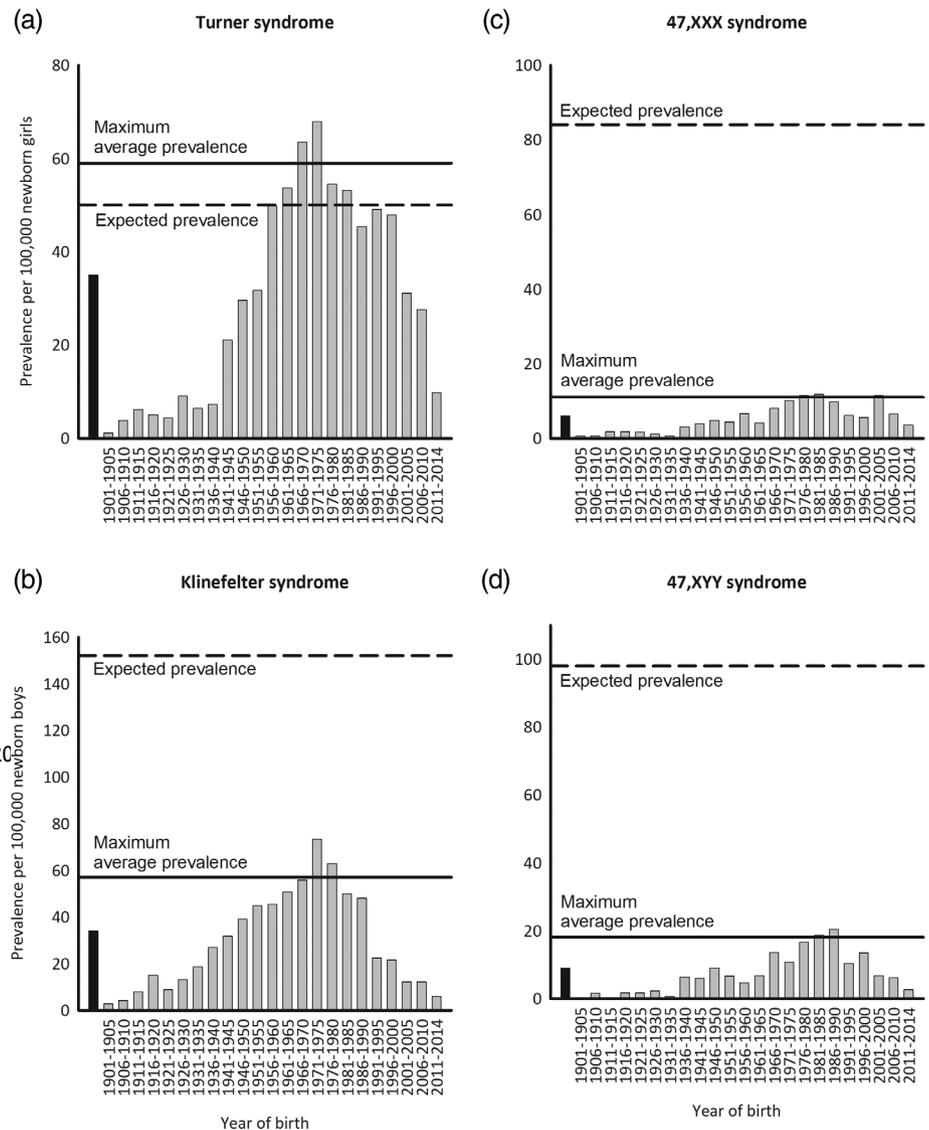
Vor Jahrzehnten, vor allem in den 1960er und 1970er Jahren, wurden in Schottland, England, Dänemark, den Vereinigten Staaten von Amerika, Russland, Japan und Kanada eine Reihe von zytogenetischen Erhebungen bei Neugeborenen durchgeführt, um die Prävalenz von Babys mit Chromosomenanomalien zu ermitteln, die bis zur Lebendgeburt überleben, unabhängig davon, ob sie normalerweise im frühen Säuglingsalter diagnostiziert worden wären. Aus den Daten dieser Erhebungen, die sowohl Mosaik- als auch Nicht-Mosaik-Fälle sowie Fälle mit TS aufgrund einer strukturellen Anomalie des X-Chromosoms umfassen, lässt sich die durchschnittliche Prävalenz von TS, KS, 47,XXX-Syndrom und 47,XYY-Syndrom schätzen: TS: 50 pro 100.000 Frauen (1 pro 2.000 Frauen) (24 TS unter 48.744

weiblichen Neugeborenen) (Bochkov, Kuleshov, Chebotarev, Alekhin, & Midian, 1974; Hamerton, Canning, Ray, & Smith, 1975; Jacobs, Melville, Ratcliffe, Keay, & Syme, 1974; Nielsen & Wohlert, 1991), KS: 152 pro 100.000 Männer (1 pro 658 Männer) (84 KS unter 55.212 männlichen Neugeborenen) (Bochkov et al., 1974; Hamerton et al., 1975; Higurashi, Iijima, Ishikawa, Hoshina, & Watanabe, 1979; Nielsen & Wohlert, 1991; Ratcliffe, 1976; Taylor & Moores, 1967);

unter 73.990 neugeborenen Frauen) (Goad, Robinson, & Puck, 1976; Hamerton et al, 1975; Maclean, Harnden, Brown, Bond, & Mantle, 1964; Maeda, Ohno, Matsunobu, Yoshihara, & Yabe, 1991; Nielsen & Wohler, 1991; Ratcliffe, 1976; Robinson & Puck, 1967; Sergovich, Valentine, Chen, Kinch, & Smout, 1969; Taylor & Moores, 1967); und 47,XY: 98 pro 100.000 Männer (1 pro 1.020 Männer) (51 47,XY unter 52.004 männlichen Neugeborenen) (Goad et al., 1976; Hamerton et al., 1975; Maeda et al., 1991; Nielsen & Wohler, 1991; Ratcliffe, 1976). Da diese Erhebungsstudien in einer unvoreingenommenen Population und ohne klinische Initiative zur Durchführung einer Karyotypisierung durchgeführt wurden, kann man sich darauf einigen, dass die durchschnittliche Prävalenz von SCA in diesen Erhebungen die "wahre" Prävalenz von SCA darstellt. Daher werden diese Schätzungen im Folgenden als die "erwartete" Prävalenz bezeichnet, obwohl man darüber spekulieren kann, ob diese Schätzungen heutzutage allgemein auf die neugeborene Bevölkerung anwendbar sind. Seit der Durchführung der zytogenetischen Erhebungsstudien haben nur wenige Studien, vor allem aus Schweden, dem Vereinigten Königreich und Dänemark, über die Prävalenz von Personen mit diagnostizierten SCAs berichtet oder Daten bereitgestellt, die durch Extrapolation zur Schätzung der Prävalenz diagnostizierter SCAs verwendet werden können. Im Folgenden werden diese Studien für jede der SCAs überprüft. Bei der Interpretation der Daten sind bestimmte Vorbehalte zu beachten. Zum Beispiel, ob die Prävalenz die Anzahl der diagnostizierten Personen widerspiegelt, die am Ende des Studienzeitraums in einer Population *leben* (Gesamtprävalenz), die Anzahl der Personen, die am Ende des Studienzeitraums in einer Population *jemals* diagnostiziert wurden (Rohprävalenz), oder ob sie die Anzahl der diagnostizierten Personen widerspiegelt, die in einer Kohorte geboren wurden, die in einem bestimmten Jahr geboren wurde, unabhängig vom Alter bei der Diagnose? In Dänemark wurde die Prävalenz diagnostizierter SCAs in jeder Geburtskohorte im Zeitraum 1901-2014 geschätzt, indem die Daten der Geburtskohorte mit den nationalen Daten über die Anzahl der im Zeitraum 1960-2014 mit einem SCA diagnostizierten Söhne kombiniert wurden. Es zeigte sich, dass die Prävalenz von diagnostiziertem TS-, KS-, 47,XXX- und 47,YY-Syndrom im Laufe der Zeit nach einem charakteristischen Muster variierte: Sie war in den Geburtskohorten, die vor den 1960er Jahren oder in den letzten Jahrzehnten geboren wurden, eher niedrig, während sie in den Geburtskohorten, die in den 1960er bis 1990er Jahren geboren wurden, deutlich höher war (Abbildung 1). Der deutliche Anstieg der Prävalenz in den 1960er- bis 1990er-Jahren spiegelt wahrscheinlich wider, dass die Personen aus diesen Geburtskohorten Zeit hatten, in die Diagnose "hineinzuwachsen", da bekanntlich ein erheblicher Anteil an Spät Diagnosen vorliegt. Daher kann die durchschnittliche Prävalenz in diesen Geburtskohorten als die "maximale durchschnittliche Prävalenz" diagnostizierter SCAs unter Neugeborenen in Dänemark angesehen werden. Studien, die über die Prävalenz von SCAs berichten, werden im Folgenden überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

In Dänemark lag die maximale durchschnittliche Prävalenz von Personen, bei denen TS diagnostiziert wurde, im Jahr 2014 bei 59 pro 100.000 weiblichen Neugeborenen (1 pro 1.695) (Berglund et al., 2019) und damit über der erwarteten Prävalenz von 50 TS pro 100.000 weiblichen Neugeborenen (Abbildung 1a). Die Gesamtprävalenz war jedoch deutlich niedriger und wurde auf 35 TS pro 100.000 Frauen (1 pro 2.847) geschätzt (980 TS-Frauen bei einer Bevölkerung von 2,84

ABBILDUNG 1 Prävalenz von diagnostizierten Geschlechtschromosomenanomalien in Dänemark. Die grauen Balken zeigen die Prävalenz diagnostizierter Geschlechtschromosomenanomalien bei Neugeborenen in Dänemark im Zeitraum 1901-2014. Die Personen wurden in dem Jahr, in dem sie geboren wurden, als prävalent betrachtet. Schwarze Balken zeigen die Prävalenz aller diagnostizierten Geschlechtschromosomenanomalien in der dänischen weiblichen und männlichen Gesamtbevölkerung an, wobei alle diagnostizierten Personen im Jahr 2014 in Dänemark lebten. Die durchgezogenen Linien zeigen die maximale durchschnittliche Prävalenz von Personen, bei denen eine Geschlechtschromosomenanomalie diagnostiziert wurde, und die gestrichelten Linien zeigen die erwartete Prävalenz, die aus zytogenetischen Erhebungen geschätzt wurde. Überarbeitete Abbildung aus Berglund et al. (2014)



Millionen Frauen), also nur 70 % der erwarteten (Abbildung 1a). Dieser Unterschied zwischen der erwarteten und der Gesamtprävalenz von TS ist höchstwahrscheinlich auf eine verzögerte Diagnose von TS-Personen zurückzuführen und zeigt, dass eine beträchtliche Anzahl von TS-Mädchen und -Frauen in Dänemark derzeit aufgrund ihrer klinischen Präsentation nicht diagnostiziert wird.

Nur wenige andere Studien liefern Daten zur Schätzung der TS-Prävalenz. Eine davon stammt aus Schweden, wo Ji et al. alle im schwedischen Patientenregister oder im schwedischen Ambulanzregister registrierten Personen mit einer TS-Diagnose identifizierten, um das Risiko für solide Tumore und hämatologische Malignität bei TS zu untersuchen (Ji et al., 2016). Durch Extrapolation der Daten aus dieser Studie kann eine grobe Prävalenz von 30 TS pro 100.000 Frauen (1 pro 3.333) geschätzt werden

(1.409 TS-Personen in einer Bevölkerung von 4,69 Millionen Frauen, 60 % der erwarteten). Durch Extrapolation von Daten aus einer bevölkerungsbasierten britischen Studie zur Untersuchung der Sterblichkeit bei TS wurden 4.909 TS-Frauen aus 25 von 27 genetischen Labors im Vereinigten Königreich identifiziert. Bei einer britischen weiblichen Bevölkerung von 29,45 Millionen Frauen kann man eine grobe Prävalenz von 17 TS pro 100.000 Frauen (1 pro 5.882 Frauen) schätzen, was 34 % der erwarteten Prävalenz entspricht.

Polymorphism (SNP)-Array-Daten aus der UK Biobank analysiert, um Frauen mit X-Chromosomen-Aneuploidien zu identifizieren. Unter 240.000 Frauen im Alter von 40 bis 69 Jahren, die zwischen 2006 und 2010 in ganz Großbritannien rekrutiert wurden, lag die Prävalenz von Frauen mit X-Chromosomenverlust bei 88 pro 100.000 (1 pro 1.136 Frauen) und damit deutlich höher als bisher berichtet (176 % der erwarteten Werte). Diese auffallend hohe Prävalenz ist vor allem auf Frauen mit 45,X/46,XX-Mosaizismus zurückzuführen, die 86 % aller identifizierten Fälle ausmachten (186 von 216). Die entsprechende Prävalenz von 45,X und 45,X/46,XX lag bei 12 bzw. 76 pro 100.000 Frauen (Tuke et al., 2019).

Die britische Biobank-Studie erforderte eine aktive Teilnahme, und es gibt Hinweise auf eine Verzerrung bei der Auswahl "gesunder Freiwilliger" (Fry et al., 2017). Im Gegensatz dazu setzen sich die TS-Personen aus den anderen bevölkerungsbasierten Studien im Vereinigten Königreich, Schweden und Dänemark höchstwahrscheinlich aus einer Kombination von Personen zusammen, von denen einige offenere klinische Merkmale aufweisen, als sie in der Klinik auffielen, und andere, bei denen die Diagnose aufgrund von Unfruchtbarkeit erst relativ spät im Leben gestellt wurde. Folglich ist die

TA BL E 1 Prävalenz diagnostizierter Geschlechtschromosomen-Anomalien, geschätzt aus bevölkerungsbezogenen Studien in Dänemark, Schweden und Großbritannien

	Neugeborene	Insgesamtne PrävalenzPräv
Turner-Syndrom		
Dänemark (Berglund et al., 2019) Sundquist, & Sundquist,	35/100.000	59/100.000
Großbritannien (Schoemaker, Swerdlow, Higgins, Wright, & Jacobs, 2008b)	17/100.000	
Voraussichtlich ^a	50/100.000	
Klinefelter-Syndrom		
Dänemark (Berglund et al., 2019)	34/100.000	57/100.000
Schweden (Ji et al., 2016)	23/100.000	
Großbritannien (Swerdlow et al., 2005a)	11/100.000	
Erwartet ^a	152/100.000	
47,XXX-Syndrom		
Dänemark (Berglund et al., 2019)	6/100.000	11/100.000
Großbritannien (Swerdlow et al., 2005c)	2/100.000	
Erwartet ^a	84/100.000	
47,XYY-Syndrom		
Dänemark (Berglund et al., 2019)	9/100.000	18/100.000
Großbritannien (Higgins, Swerdlow, Schoemaker, Wright, & Jacobs, 2007)	3/100.000	
Voraussichtlich ^a	98/100.000	

Anmerkung: Gesamtprävalenz: Prävalenz diagnostizierter Geschlechtschromosomenanomalien unter allen männlichen oder weiblichen Personen in der Bevölkerung des jeweiligen Landes. Prävalenz bei Neugeborenen: maximale durchschnittliche Prävalenz der diagnostizierten Geschlechtschromosomenanomalien in den dänischen Geburtskohorten.

^aBasierend auf zytogenetischen Untersuchungen (Bochkov et al., 1974; Goad et al., 1976; Hamerton et al., 1975; Higurashi et al., 1979; Jacobs et al., 1974; Maclean et al., 1964; Maeda et al., 1991; Nielsen & Wohler, 1991; Ratcliffe, 1976; Robinson & Puck, 1967; Sergovich et al., 1969; Taylor & Moores, 1967).

der Schweregrad der klinischen Manifestation von TS ungefähr parallel zum Ausmaß des defizitären X-Chromosomenmaterials verläuft (Cameron-Pimblett, La Rosa, King, Davies, & Conway, 2017; El-Mansoury et al., 2007), erklärt dies wahrscheinlich die relativ höhere Prävalenz von Frauen mit 45,X/46,XX-Mosaik in der UK Biobank-Studie. Dennoch ist eine Prävalenz von 76 pro 100.000

(10-20 %) und eine Kombination aus anderen Karyotypen (mit einem Ringchromosom, einem Y-Chromosom oder anderen Varianten) (Cameron-Pimblett et al., 2017; Gravholt, Juul, Naeraa, & Hansen, 1998; Zelinska, Shevchenko, & Globa, 2018). Das ist nicht trivial, denn es ist klar, dass es zumindest schwache Karyotyp-Phänotyp-Beziehungen gibt, auch wenn es schwierig war, diese klar abzugrenzen (El-Mansoury et al., 2007). Jüngste Arbeiten deuten auch auf recht tiefgreifende Veränderungen im individuellen Proporz hin. (Berglund et al., 2019; Tuke et al., 2019), u. a. aufgrund von Nichtdiagnose, verspäteter Diagnose, Methodik (Anzahl der gezählten Zellen), möglicherweise frühem Tod bei den am schwersten Betroffenen und anderen Faktoren. Daher ist es wichtig, die genauen Karyotyp (oder sogar Genotyp [Murdoch et al., 2017]) kennen, beim Vergleich verschiedener Studien und der Bewertung von Prävalenz, Morbidität und Mortalität.

2.2 | Klinefelter-Syndrom

In einer großen Screening-Studie aus Georgia, Vereinigte Staaten von Amerika, 2009, DNA aus getrockneten Blutflecken von 36.124 neugeborenen Jungen zeigte eine Prävalenz von 158 KS pro 100.000 männlichen Neugeborenen (1 pro 632) (Coffee et al., 2009). Dies steht im Einklang mit der Prävalenz von 152 KS pro 100.000 neugeborenen Männern, wie anhand der älteren zytogenetischen Daten geschätzt Erhebungen sowie mit der geschätzten pränatalen Prävalenz in Dänemark von 153 KS pro 100.000 Männer (Bojesen, Juul, & Gravholt, 2003). Immer noch, die Prävalenz von postnatal diagnostizierten KS-Personen ist erheblich niedriger. In Dänemark wurde die durchschnittliche Höchstprävalenz von KS auf gepaart mit 57 von 100.000 neugeborenen Männchen (1 von 1.754) (Berglund Frauen (1 pro 1.316) auffallend hoch. Zweifellos machen Frauen mit einer 45,X-Zelllinie aufgrund des altersbedingten X-Chromosomenverlusts einen Teil der mit 45,X/46,XX-Mosaizismus identifizierten Personen aus, aber da gezeigt wurde, dass nur 0,45 % der Frauen im Alter von 75 Jahren eine 45,X-Zelllinie haben (Machiela et al., 2016), ist die Auswirkung auf die Prävalenz begrenzt.

Die meisten Studien über TS zeigen, dass der Anteil der Frauen mit 45,X in der Regel bei 40-60 % liegt, während die übrigen Fälle auf 45,X/46,XX (10-20 %) zurückzuführen sind, Karyotypen, die ein Isochromosom enthalten

et al., 2019), und die Gesamtprävalenz wurde auf 34 KS pro 100.000 Männer (1 pro 2.941) geschätzt (962 KS in einer Bevölkerung von 2,79 Millionen Männern), was 23 % der erwarteten Prävalenz entspricht (Berglund et al., 2019) (Abbildung 1b). Extrapoliert man die Daten einer bevölkerungsbasierten britischen Studie, in der Männer identifiziert wurden, die in 25 von 27 britischen genetischen Labors mit einem KS-Karyotyp registriert wurden, kann eine grobe Prävalenz von 11 KS pro 100.000 (1 pro 9.091) geschätzt werden (332 KS in einer Bevölkerung von 29,45 Millionen Männern), was 7 % der erwarteten Prävalenz entspricht (Swerdlow, Schoemaker, Higgins, Wright, & Jacobs, 2005a). Die Extrapolation von Daten aus einer schwedischen Studie, in der die Autoren Männer identifizierten, die entweder im schwedischen Patientenregister oder im schwedischen Ambulanzregister mit einer KS-Diagnose registriert waren, ergibt eine grobe Prävalenz von 23 KS pro 100.000 Männer (1 pro 4.347) (1.085 KS-Männer in einer Bevölkerung von 4,69 Millionen Männern), was 15 % der erwarteten Werte entspricht (Ji et al., 2016). Somit werden in Dänemark, dem Vereinigten Königreich und Schweden derzeit mehr als drei Viertel der erwarteten KS-Männer aufgrund ihrer klinischen Präsentation nicht diagnostiziert. Interessanterweise war in einer bevölkerungsbasierten viktorianischen Studie (Australien) die Prävalenz diagnostizierter KS-Männer etwas höher als in den europäischen Studien und wurde auf 87 pro 100.000 Männer (1 pro 1.149) geschätzt, also 57 % der erwarteten Prävalenz. Außerdem wurde in der Studie bei Neugeborenen eine auffallend hohe Prävalenz von 223 KS-Männer pro 100.000 neugeborene Männer (1 pro 448) (Herlihy, Halliday, Cock, & McLachlan, 2011). Die Autoren spekulieren, ob das höhere Alter der australischen Frauen im Vergleich zum Alter der dänischen Frauen

bei der Geburt kann zu der höheren Prävalenz von KS bei australischen Neugeborenen beitragen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Prävalenz von KS in einer asiatischen Kohorte ($n = 848$) 355 pro 100.000 Männer (1 pro 298) betrug und dass 8 % der australischen Bevölkerung asiatischer Abstammung sind, spekulieren die Autoren, ob eine unterschiedliche rassische Zusammensetzung der australischen Bevölkerung die Prävalenz beeinflussen könnte (Herlihy, Halliday, et al., 2011). Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass es keine Beweise gibt, die diese Spekulation unterstützen oder widerlegen.

2.3 | 47,XXX-Syndrom

Die Gesamtprävalenz von Mädchen und Frauen, bei denen ein 47,XXX-Syndrom diagnostiziert wurde, lag 2014 in Dänemark bei 6 pro 100.000 Frauen (1 pro 16.667) (165 47,XXX-Frauen bei einer Bevölkerung von 2,84 Millionen Frauen), also bei nur 7 % der erwarteten Prävalenz, während die maximale durchschnittliche Prävalenz 11 pro 100.000 neugeborene Mädchen (1 pro 9.091) betrug (Abbildung 1c) (Berglund et al., 2019). Im Vereinigten Königreich identifizierten Swerdlow et al. bei 25 von 27 genetischen Labors 747 Frauen, bei denen ein Karyo-Typ mit drei oder mehr X-Chromosomen diagnostiziert wurde. Unter Berücksichtigung einer britischen Bevölkerung von 29,45 Millionen Frauen kann eine grobe Prävalenz von etwa 2 pro 100.000 Frauen (2 % der erwarteten) geschätzt werden (Swerdlow et al., 2005c), was eine noch geringere diagnostische Ausbeute als in Dänemark bedeutet. Zum Vergleich: Von den 240.000 Frauen, die aktiv an der UK Biobank Study teilnahmen, wurden 110 Frauen mit 47,XXX identifiziert, was einer Prävalenz von 45 pro 100.000 Frauen (1 pro 2.222) und 53 % der erwarteten Prävalenz entspricht (Tuke et al., 2019). Dies zeigt sehr deutlich, dass viele Frauen mit 47,XXX-Syndrom der Diagnose entgehen, wenn eine klinische Initiative zur Durchführung eines Karyotyps erforderlich ist. Die Prävalenz von Frauen mit einem 47,XXX-Karyotyp war jedoch immer noch nur halb so hoch wie die erwartete Prävalenz. Es gibt Hinweise darauf, dass Teilnehmerinnen der UK Biobank mit geringerer Wahrscheinlichkeit in sozioökonomisch benachteiligten Gebieten leben als Nichtteilnehmerinnen (Fry et al., 2017), und es wurde ein Zusammenhang zwischen dem 47,XXX-Syndrom und einem niedrigeren sozioökonomischen Status nachgewiesen (Stochholm, Juul, & Gravholt, 2013). Zusammengenommen könnte dies erklären, warum die beobachtete Prävalenz niedriger ist als erwartet.

2.4 | 47,XYY-Syndrom

In Dänemark betrug 2014 die Gesamtprävalenz von Männern, bei denen das 47,XYY-Syndrom diagnostiziert wurde, 9 pro 100 000 Männer (239 47,XYY-Männer bei einer Bevölkerung von 2,79 Millionen Männern, 9 % der erwarteten Zahl), während die maximale durchschnittliche Prävalenz 18 47,XYY-Männer pro 100 000 neugeborene Männer (18 % der erwarteten Zahl) betrug (Berglund et al., 2019) (Abbildung 1d). Bei der Extrapolation von Daten aus einer

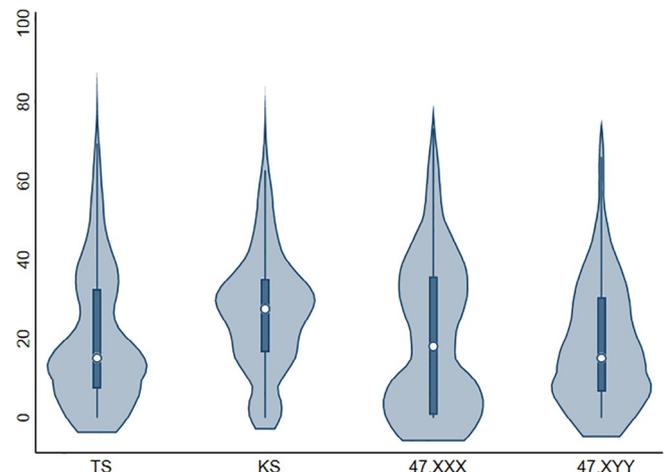
bevölkerungsbasierten britischen Studie zur Sterblichkeit bei Männern, bei denen zwei oder mehr Y-Chromosomen diagnostiziert wurden, zeigte sich, dass die Diagnoseausbeute sogar noch geringer war als in Dänemark, da bei einer Bevölkerung von 29,45 Millionen Männern 987 Männer mit 47,XYY-Syndrom/Polosomie Y diagnostiziert worden waren. Dies entspricht einer Prävalenz von nur 3 pro 100.000 und 3 % der erwarteten Prävalenz (Higgins et al., 2007).

3 | ALTER BEI DIAGNOSE UND NICHT-DIAGNOSE

Das mittlere Alter bei der Diagnose lag bei TS bei 15,1 Jahren (Spanne: 0,0-85,4),

Mit einem Alter von 27,5 (Bereich: 0,0-82,8) Jahren bei KS, 17,9 (Bereich: 0,0-73,2) Jahren beim 47,XXX-Syndrom und 15,1 (Bereich: 0,0-70,7) Jahren beim 47,XYY-Syndrom (Abbildung 2) wird die Diagnose von SCAs erheblich verzögert (Berglund et al., 2019). Darüber hinaus ist, wie oben beschrieben, die diagnostische Ausbeute sowohl beim KS-, 47,XXX- als auch beim 47,XYY-Syndrom auffallend niedrig, während die diagnostische Ausbeute bei TS höher ist. In Dänemark entsprach die maximale durchschnittliche Prävalenz der diagnostizierten TS-Mädchen und -Frauen tatsächlich der erwarteten Prävalenz von TS. Während für TS ein gut charakterisierter Phänotyp beschrieben wird (Kleinwuchs, charakteristisches Gesichtsaussehen mit Nackengeflecht und Lymphödem, primäre oder sekundäre Amenorrhoe und kardiale Fehlbildungen) (Gravholt et al., 2017), und auch einen etwas präziseren Phänotyp bei KS (Hochwuchs, kleine Hoden, hypergonadotropher Hypogonadismus, Gynäkomastie und Unfruchtbarkeit) (Groth, Skakkebaek, Host, Gravholt, & Bojesen, 2013), gibt es keinen so gut etablierten Phänotyp für das 47,XXX- und 47,XYY-Syndrom. Wichtig ist, dass das, was als "klassischer" SCA-Phänotyp angesehen wird, in Wirklichkeit die extremste Ausprägung eines SCA darstellen kann. Die Population der diagnostizierten SCAs kann dann in drei Hauptkategorien eingeteilt werden: einen eher schweren Phänotyp mit einem vergleichsweise jungen Alter bei der Diagnose, einen milderen Phänotyp, bei dem die zugehörigen Individuen mit erheblicher Verzögerung diagnostiziert werden (Herlihy et al., 2011), und den Phänotyp mit den pränatal festgestellten Individuen (Close, Fennoy, Smaldone, & Reame, 2015; Tartaglia, Ayari, Hutaff-Lee, & Boada, 2012). Daher kennen wir möglicherweise nicht das gesamte klinische Spektrum einer der SCAs, was viele Kliniker davon abhalten könnte, die Initiative zu ergreifen, um

ABBILDUNG UR E 2 Alter bei der Diagnose von Geschlechtschromosomenanomalien. Geigenplots zur Darstellung des Alters (Jahre) bei der Diagnose von Geschlechtschromosomenanomalien in Dänemark im Zeitraum 1970-2014 (47,XXX, 47,XXX-Syndrom; 47,XYY, 47,XYY-Syndrom; KS, Klinefelter-Syndrom; TS, Turner-Syndrom). Der kleine Kreis in der Mitte des Diagramms ist der Median des Alters, das dunkle Rechteck stellt den Interquartilsbereich dar, die dünnen dunklen Linien das 95 %-Konfidenzintervall, und die Breite des Dichtediagramms entspricht der Häufigkeit des Alters bei der Diagnose. Überarbeitete Abbildung von Berglund et al. (2019)



Karyotypisierung oder andere Maßnahmen zur Diagnose von Personen mit einem SCA. Es ist wahrscheinlich, dass dies eine Erklärung dafür ist, warum so viele Personen, die vom KS-, 47,XXX- und 47,XYY-Syndrom betroffen sind, ein Leben lang nicht diagnostiziert werden. Dennoch muss dieser Bereich weiter untersucht werden. Wir glauben, dass nur landesweite Neugeborenen-Screening-Programme den vollen phänotypischen Atem der SCAs zeigen werden.

4 | PRÄNATALE DIAGNOSE VON SCAs

Ein kombiniertes Ersttrimester-Screening auf der Grundlage des mütterlichen Alters, der Nackentransparenz (NT), des freien beta humanen Choriongonadotropins (β -hCG) und des schwangerschaftsassozierten Plasmaproteins-A (PAPP-A) ist ein wirksames Instrument zur Erkennung von Schwangerschaften mit Trisomie 13, 18 oder 21. Die zufällige Entdeckung von Föten mit SCAs kann jedoch als Nebeneffekt dieser Art von Screening betrachtet werden, obwohl die Risikoalgorithmen nicht auf diese Bedingungen ausgerichtet sind (Christiansen et al., 2016). Um die Fähigkeit des kombinierten Ersttrimester-Screenings zur Entdeckung von SCAs zu bewerten, wurden 134.768 und 140.269 weibliche und männliche Schwangerschaften in Dänemark ausgewertet, die zwischen 2008 und 2012 einem Screening unterzogen wurden. Insgesamt wurden 172 von einem SCA betroffene Föten entdeckt, was einer pränatal erkannten Prävalenz von 87 TS pro 100.000 Frauen (1 pro 1.149) ($n = 117$), 19 KS pro 100.000

Männer (1 pro 5.263) ($n = 27$), 16 47,XXX pro 100.000 Frauen (1 pro 6.250) ($n = 21$), und 5 47,XYY pro 100.000 Männer (1 pro 20.000) ($n = 7$) (Viuff et al., 2015). Unter Berücksichtigung einer pränatalen Prävalenz von 209 TS pro 100.000 Frauen (1 pro 478) (Gravholt, Juul, Naeraa, & Hansen, 1996),

153 KS pro 100.000 Männer (1 pro 654) (Bojesen et al., 2003), 84 47,XXX pro 100.000 Frauen (1 pro 1.190) (Berglund et al., 2019) und 98 47,XYY pro 100.000 Männer (1 pro 1.020) (Berglund et al., 2019) entspricht dies, dass 42 % der TS-Feten, 12 % der KS-Feten, 19 % der 47,XXX-Feten und 5 % der 47,XYY-Feten vorgeburtlich entdeckt werden. Davon endeten 69 % der TS-Schwangerschaften ($n = 81$), 48 % der KS-Schwangerschaften ($n = 13$), 24 % der 47,XXX-Schwangerschaften ($n = 5$) und 29 % der 47,XYY-Schwangerschaften ($n = 2$) mit einem Abbruch der Schwangerschaft (Viuff et al., 2015). Diese Raten von Schwangerschaftsabbrüchen sind in etwa vergleichbar mit den Schwangerschaftsabbruchraten von KS (≈ 42 %), 47,XXX (≈ 32 %) und 47,XYY (≈ 28 %), die von Boyd et al. nach Auswertung von Daten, die im Zeitraum 2000-2005 vom europäischen Netz von Registern zur epidemiologischen Überwachung angeborener Anomalien (EUROCAT) gesammelt wurden, das jährlich mehr als 1,5 Millionen Geburten in ganz Europa erfasst (Boyd, Loane, Garne, Khoshnood, & Dolk, 2011). Darüber hinaus entsprachen sie den durchschnittlichen Abbruchraten von TS (76 %, Spanne: 33-100 %) und KS (61 %, Spanne: 44-85 %), die von Jeon et al. in einer Übersichtsarbeit mit Schwerpunkt auf der Entscheidung zum Abbruch nach einer pränatalen Diagnose eines SCA berichtet wurden (Jeon, Chen, & Goodson, 2012). Wendet man

die in Dänemark beobachteten Schwangerschaftsabbruchraten auf die erwartete Prävalenz von SCAs an, kann man einen Rückgang der Prävalenz von 50 auf 32 TS pro 100.000 neugeborene Frauen, von 152 auf

142 KS pro 100.000 männliche Neugeborene, von 84 auf 81 47,XXX pro 100.000 weibliche Neugeborene und von 98 auf 97 47,XYY pro 100.000 männliche Neugeborene. Dennoch ist es wichtig zu betonen, dass die gemeldeten Raten von Schwangerschaftsabbrüchen möglicherweise nicht für alle verallgemeinerbar sind

BERGLUND ET AL. AMERICAN JOURNAL OF Medical Genetics WILEY
Ländern. Darüber hinaus könnte sich mit der zunehmenden Umsetzung der multidisziplinären Beratung von Eltern, die ein Kind erwarten, bei dem vorgeburtlich ein KS diagnostiziert wurde, die Rate der Schwangerschaftsabbrüche in Zukunft ändern, da sich mehr Eltern für die Fortsetzung der Schwangerschaft entscheiden könnten. Dies war der Fall in einer französischen Studie, in der die Ergebnisse von 188 KS-Schwangerschaften im Zeitraum 1985-2009 untersucht wurden. Nach der Einrichtung multidisziplinärer Pränataldiagnosezentren im Jahr 1997 wurde ein deutlicher Rückgang der Schwangerschaftsabbrüche beobachtet (46,9-11,6 %) (Gruchy et al., 2011). Dementsprechend wurde in der Übersichtsarbeit von Jeon et al. der Schluss gezogen, dass schwangere Frauen, die eine genetische Beratung erhielten, mit größerer Wahrscheinlichkeit ihre SCA-Schwangerschaft fortsetzten, verglichen mit Frauen, die von einem Nicht-Spezialisten beraten wurden (Jeon et al., 2012).

Ein weiterer Faktor, der sich auf die künftige epidemiologische Landkarte der SCAs auswirken könnte, ist die zunehmende Einführung nicht-invasiver pränataler Tests (NIPT), da dies sowohl die Anzahl der pränatal entdeckten SCAs als auch die Frage, wer wie früh ermittelt wird, beeinflussen könnte. In einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie in Victoria (Australien) aus den Jahren 1986-2016, die alle Frauen einschloss, die sich vor der 25. Schwangerschaftswoche einer Pränataldiagnose unterzogen ($n = 2.043.345$ Geburten), stieg der Prozentsatz der NIPTs, die zu einer SCA-Diagnose führten, deutlich von 0,95 % im Jahr 2010 auf 2,93 % im Jahr 2016. Die jährliche Pränataldiagnoserate von SCAs blieb jedoch stabil bei 4,4 pro 10.000 Geburten. Es wurden keine Daten zu Schwangerschaftsabbruchraten vorgelegt (Howard-Bath, Poulton, Halliday, & Hui, 2018). Zweifelsohne könnte der verstärkte Einsatz von NIPT in Zukunft die diagnostische Ausbeute von pränatal festgestellten SCAs beeinflussen, vorausgesetzt, die derzeitigen Probleme mit der Sensitivität und Spezifität werden gelöst.

5 | MORBIDITÄT

Die Morbidität von Personen, bei denen ein SCA diagnostiziert wurde, ist in bevölkerungsbezogenen Studien aus Dänemark, dem Vereinigten Königreich und Schweden beschrieben worden, indem nationale Registerdaten zu Krankenhausdiagnosen untersucht wurden, die nach der siebten, achten, neunten oder zehnten Ausgabe der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD) klassifiziert sind. Im Folgenden wird die Morbidität für jedes Syndrom gesondert betrachtet.

5.1 | Turner-Syndrom

In einer Studie an allen Frauen, bei denen zwischen 1960 und 1992 TS diagnostiziert wurde ($n = 594$), und an der dänischen weiblichen Bevölkerung ($n = 2.594.036$ Frauen) wurde das Auftreten von Krankheiten, von denen angenommen wird, dass sie bei TS mit erhöhter Häufigkeit auftreten, anhand des relativen Risikos (RR) als Maß für die Assoziation verglichen (Gravholt et al.,

1998). Das RR von endokrinen Erkrankungen, einschließlich Myxödem, Schilddrüsenentzündung, Osteoporose und Typ-1- und Typ-2-Diabetes, war deutlich erhöht, ebenso wie das RR von ischämischen Herzerkrankungen und Arteriosklerose, Bluthochdruck und Gefäßerkrankungen des Gehirns. Außerdem waren Leberzirrhose und angeborene Fehlbildungen des Herzens, der Harnwege, des Gesichts, der Ohren und des Halses signifikant erhöht, während kein Unterschied in der RR für entzündliche Darmerkrankungen (IBD) festgestellt wurde. Kürzlich wurde jedoch bei der Analyse der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten im Zusammenhang mit einer IBD-Diagnose in

TS-Frauen, die im Zeitraum 1960-2014 diagnostiziert wurden ($n = 1156$), und altersgleichen weiblichen Kontrollen ($n = 115578$) aus der dänischen Referenzpopulation war die Inzidenz von CED bei TS signifikant erhöht (Inzidenzratenverhältnis (IRR) = 3,5 (1,9-6,5) (Viuff et al., eingereichte Daten). Dies bestätigt frühere Berichte über ein erhöhtes Risiko für IBD bei TS (Price, 1979). In denselben Kohorten von TS-Frauen und Kontrollpersonen wurde eine erhöhte Inzidenz von Krankenhausaufenthalten im Zusammenhang mit endokrinen und kardiovaskulären Störungen sowie mit Zöliakie festgestellt (Viuff et al., 2020).

Gemäß den TS-Leitlinien sollte bei TS-Personen mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe eine Hormonersatztherapie (HRT) eingeleitet werden, um die Pubertät einzuleiten, die sekundären Geschlechtsmerkmale zu erhalten, das Gebärmutterwachstum zu fördern, eine angemessene Spitzenknochenmasse zu gewährleisten und das Stoffwechselprofil zu verbessern (Gravholt et al., 2017). Die empirischen Daten zu den langfristigen Folgen der HRT sind jedoch begrenzt. Um die Auswirkungen der HRT auf kardiovaskuläre und endokrine Erkrankungen zu untersuchen, wurde die Inzidenz von Krankenhausaufenthalten bei 45,X TS-Frauen, die eine HRT erhielten ($n = 288$), im Vergleich zu 45,X TS-Frauen, die keine HRT erhielten ($n = 44$), untersucht. Unter Verwendung von IRRs als Maß für den Zusammenhang war das Risiko für Schlaganfall und Bluthochdruck bei 45,X TS, die eine HRT erhielten, signifikant erhöht. Außerdem war die HRT mit einem klaren Trend zu einem geringeren Risiko für Typ-1- und Typ-2-Diabetes, osteoporotische Frakturen und Schilddrüsenerkrankungen verbunden. Im Gegensatz dazu bestand bei TS-Frauen, die eine HRT erhielten, ein erhöhtes Risiko für ischämische Herzkrankheiten und Hyperlipidämie. Die Zahl der Ereignisse war jedoch begrenzt, so dass keine zusätzlichen Erkenntnisse zu diesem Thema gewonnen werden konnten (Viuff et al., 2020).

Das Gesamtkrebsrisiko bei TS wurde in bevölkerungsbasierten Studien aus dem Vereinigten Königreich (Schoemaker, Swerdlow, Higgins, Wright, & Jacobs, 2008a), Schweden (Ji et al., 2016) und Dänemark (Gravholt et al., 1998) untersucht, wobei die britische und die schwedische Studie standardisierte Inzidenzraten (SIR) und die dänische Studie RR-Schätzungen berichteten. Sowohl die britische als auch die dänische Studie meldeten ein ähnliches Gesamtkrebsrisiko wie die Referenzbevölkerung (Gravholt et al., 1998; Schoemaker et al., 2008a), während in der schwedischen Studie das Risiko erhöht war, wenn auch nur leicht (Ji et al., 2016). Bei der Untersuchung des Risikos für bestimmte Krebsarten bei TS wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für gutartige ZNS-Tumore (Meningiome und Astrozytome) und Krebs des Nervensystems (Ji et al., 2016; Schoemaker et al., 2008a) sowie für Magen-Darm-Krebs (Gravholt et al., 1998; Hasle et al., 1996) festgestellt. In der schwedischen Studie wurde TS zudem mit einem dreifach erhöhten Melanomrisiko in Verbindung gebracht (Ji et al., 2016). Die Studien zeigen übereinstimmend, dass TS mit einem deutlich geringeren Brustkrebsrisiko verbunden ist (Ji et al., 2016; Schoemaker et al., 2008a), was wahrscheinlich auf eine unterdurchschnittliche Östrogenexposition bei diesen Frauen zurückzuführen ist. Kürzlich wurde durch den Vergleich der Inzidenz von Krebsdiagnosen bei Frauen in der dänischen TS-Kohorte, die zwischen 1960 und 2014

diagnostiziert wurden ($n = 1156$), mit altersgleichen weiblichen Kontrollen aus der dänischen Referenzbevölkerung ($n = 115578$ Frauen) gezeigt, dass TS-Frauen ein signifikant verringertes Brustkrebsrisiko haben (HR = 0,44, 95% CI: 0,22-0,88), was die früheren Berichte hierüber bestätigt. Darüber hinaus hatten TS-Frauen ein zweifach erhöhtes Risiko für Hautkrebs, mit Ausnahme von Melanomen (HR = 2,23, 95% CI: 1,19-4,17), und interessanterweise hatten TS-Frauen, stratifiziert nach Karyotyp

BERGLUND ET AL. | mit einem 45,X-Karyotyp hatten ein dreifach erhöhtes Risiko für gutartige ZNS-Tumore (HR = 3,2, 95% CI: 1,2-8,5) (Viuff et al., eingereichte Daten).

Derzeit ist das Gonadoblastom-Risiko bei TS mit einem Karyotyp, der Y-Chromosom-Material enthält, nicht genau quantifiziert, aber eine Gonadektomie wird bei diesen Personen empfohlen (Gravholt et al., 2017). In keiner der oben genannten Studien wurde ein erhöhtes Risiko für ein Gonadoblastom festgestellt, was die Notwendigkeit weiterer Studien zu diesem Thema deutlich macht.

5.2 | Klinefelter-Syndrom

Zur Beschreibung des Morbiditätsmusters in der dänischen KS-Kohorte ($n = 832$) wurde die Häufigkeit von Entlassungsdiagnosen aus dem dänischen nationalen Patientenregister im Vergleich zu altersgleichen männlichen Kontrollen ($n = 4.033$) aus der dänischen Referenzbevölkerung untersucht, wobei die HRs als Maß für die Assoziation ermittelt wurden. Unterteilt man die Diagnosen nach den in der ICD-10 definierten Kapiteln, so wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für fast alle Kapitel gefunden, mit der einzigen Ausnahme des Kapitels, das Diagnosen von Krankheiten im Zusammenhang mit der Neugeborenenperiode umfasst (z. B. intrauterine Hypoxie, Atemnot des Neugeborenen und Krankheiten im Zusammenhang mit Geburtstrauma). Bei den endokrinen Erkrankungen wurde KS mit einem signifikant erhöhten Risiko für Typ-1- und Typ-2-Diabetes, Adipositas, Myxödeme, Hypogonadismus und Osteoporose in Verbindung gebracht (Bojesen, Juul, Birkebaek, & Gravholt, 2006). Infektionen, Anämie, psychiatrische Erkrankungen (neurokognitive Behinderungen, Psychosen, Persönlichkeitsstörungen/Neurosen), neurologische Erkrankungen (Epilepsie und Zerebralparese), Augenerkrankungen, Atemwegserkrankungen (Lungenentzündung, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung), Magen-Darm-Erkrankungen (Darmthrombose, Geschwür und Leberzirrhose), Erkrankungen der Haut (Infektionen und Ekzeme/Blasenerkrankungen), Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems (Arthrose), urogenitale Erkrankungen (Infektionen und Gynäkomastie), angeborene Fehlbildungen (Herz und Hodenhochstand) und Erkrankungen infolge eines Traumas (Knochenbrüche) waren ebenfalls signifikant erhöht (Bojesen et al., 2006). Darüber hinaus war KS mit einem deutlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich ischämischer Herzerkrankungen, Darmthrombose und zerebrovaskulärer Erkrankungen, Thrombophlebitis und Venenthrombose sowie Lungenembolie verbunden (Bojesen et al., 2006).

Das Risiko venöser Thromboembolien (VTE) wurde anschließend in einer schwedischen Studie untersucht, die alle Patienten umfasste, die zwischen 1969 und 2010 mit der Diagnose KS im schwedischen Krankenhausentlassungsregister und im schwedischen Ambulanzregister registriert wurden ($n = 1.085$). Unter Verwendung der schwedischen männlichen Bevölkerung als Referenz war KS mit einem sechsfach erhöhten Risiko für VTE verbunden (standardisierte Inzidenzrate (SIR), 6,4, KI: 5,2-7,9) (Zoller, Ji, Sundquist, & Sundquist, 2016). Der Zusammenhang zwischen KS und VTE wurde in einer neueren dänischen Studie weiter untermauert, die die Inzidenz von VTE-Diagnosen bei KS ($n = 1.115$)

mit der Inzidenz in der Kontrollbevölkerung ($n = 115.765$) verglichen und eine signifikant erhöhte HR von 3,9 (KI: 2,8-5,5) ergab (Chang, Christiansen, et al., 2019). Im Gegensatz dazu wurde bei der Untersuchung von Diagnosen arterieller Thromboembolien in derselben Kohorte von KS-Männern und Kontrollen kein signifikanter Unterschied festgestellt. Allerdings war KS mit einem fast zweifach erhöhten Risiko verbunden, an einem arteriellen thrombotischen Ereignis zu sterben (HR, 1,7, CI: 1,2-2,5) (Chang, Christiansen, et al., 2019).

Hypogonadismus kann einen Teufelskreis aus abdominaler Adipositas und Insulininsensitivität auslösen, der wiederum zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und einer Verschiebung des hämostatischen Gleichgewichts führt (Carragea, Oliveira, Alves, & Monteiro, 2019; Chang et al., 2019). Eine Testosteronbehandlung kann diesem Teufelskreis entgegenwirken und das kardiovaskuläre und thrombotische Risiko verringern, wenn auch in umgekehrter Richtung. Es kann spekuliert werden, dass eine Testosteronbehandlung das thrombotische Risiko durch die Induktion einer Erythrozytose erhöhen könnte. Um die Auswirkungen der Testosteronbehandlung auf das Thromboserisiko bei Männern der dänischen KS-Kohorte zu untersuchen, wurden die mit Testosteron behandelten ($n = 563$) mit den nicht mit Testosteron behandelten ($n = 592$) verglichen. Dieser Vergleich ergab keinen formalen Unterschied im thrombotischen Risiko. Überraschenderweise zeigte sich bei den mit Testosteron behandelten KS-Männern eine signifikant höhere Inzidenz der Verschreibung von Antidiabetika, Statinen, Thrombozytenaggregationshemmern und Antihypertensiva, was auf einen Zusammenhang zwischen der Testosteronbehandlung und einer erhöhten kardiovaskulären Komorbidität schließen lässt (Chang, Biloft, et al., 2019). Im Gegensatz dazu kann man auch darüber spekulieren, ob die erhöhte Inzidenz dieser Verschreibungen tatsächlich auf einen höheren Versorgungsstandard bei testosteronbehandelten KS-Männern und entgangene kardiovaskuläre Diagnosen bei unbehandelten KS-Männern hinweist. Zur Klärung dieses Themas wären zukünftige Studien, die sich auf die Langzeitwirkung der Testosteronbehandlung bei KS-Männern konzentrieren, sehr zu begrüßen.

Die erste bevölkerungsbezogene Studie, die das Krebsrisiko bei KS untersuchte, stützte sich auf eine Kohorte von KS-Männern, die bis Dezember 1992 in Dänemark diagnostiziert wurden ($n = 696$). Informationen über die Krebsinzidenz wurden aus dem dänischen Krebsregister entnommen und dann mit der erwarteten Inzidenz in der dänischen männlichen Bevölkerung verglichen, was zu einem RR führte. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Gesamtkrebsrisiko festgestellt, aber das Risiko für mediastinale Keimzelltumore bei KS wurde als hoch eingestuft.

67-fach erhöht in der Altersgruppe vom jungen Erwachsenenalter bis zum 30. Lebensjahr (Hasle, Mellempgaard, Nielsen, & Hansen, 1995). Später erweiterten Bojesen et al. die KS-Kohorte auf 832 KS-Männer und verglichen die Häufigkeit von Mediastinaltumoren bei KS-Männern mit der Häufigkeit bei 4.033 altersgleichen männlichen Kontrollen, was eine HR von 14,2 ergab und damit einen Zusammenhang zwischen KS und Mediastinaltumoren unterstützt. Eine überzeugende Erklärung für diesen Zusammenhang ist jedoch lückenhaft. Bojesen et al. untersuchten auch die Inzidenz von Krebserkrankungen bei KS und Kontrollen und fanden eine leicht erhöhte HR von 1,3 (CI: 1,03-1,7). Darüber hinaus wurden in der KS-Kohorte drei Fälle von Brustkrebs beobachtet, während bei den Kontrollen keine Fälle beobachtet wurden (Bojesen et al., 2006).

In Schweden wurden alle KS-Männer, die zwischen 1969 und 2010 im schwedischen Entlassungsregister und im schwedischen Ambulanzregister registriert waren ($n = 1\ 085$), identifiziert und mit dem schwedischen Krebsregister verknüpft, um die SIRs für Krebs zu

schätzen und die allgemeine Bevölkerung als Referenz zu verwenden. Dabei wurde ein signifikant erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome, hämatologische Malignität und Leukämie festgestellt, während das Risiko für solide Tumore signifikant reduziert war. Es wurde kein Unterschied im Gesamtrisiko einer Krebserkrankung festgestellt (Ji et al., 2016), was mit der Schlussfolgerung einer früheren britischen Studie übereinstimmt, in der die Krebsinzidenz bei 3 518 KS-Männern, bei denen zwischen 1959 und 2002 eine Diagnose gestellt wurde, mit der erwarteten Inzidenz einer Krebserkrankung in der britischen männlichen Bevölkerung verglichen wurde (Swerdlow et al., 2005b). Die britische

Daten zeigten jedoch eine signifikant erhöhte Inzidenz von Brustkrebs bei KS, während die Inzidenz von Non-Hodgkin-Lymphomen und Lungenkrebs nur unwesentlich erhöht war. Kürzlich wurde von Watts et al. ein signifikant verringertes Risiko für Prostatakrebs bei KS festgestellt (HR, 0,6, CI: 0,37-0,91), als sie britische Daten über Prostatakrebsdiagnosen bei KS ($n = 1\ 992$) mit einer Referenzkohorte von Männern im Alter von ≥ 35 Jahre und ohne bekannte Vorgeschichte von Prostatakrebs. Die Autoren spekulieren, dass niedrige zirkulierende Testosteronkonzentrationen die Androgenrezeptor-Signalübertragung in der Prostata verringern und damit das Prostatakrebsrisiko senken könnten (Watts et al., 2019).

In Dänemark und dem Vereinigten Königreich wurden bevölkerungsbezogene Registerstudien zur Sterblichkeit bei TS, KS, 47,XXX und 47,XYY durchgeführt. In allen Studien wurde die ursachenspezifische Sterblichkeit analysiert, indem die verschiedenen Todesursachen nach Kapiteln im achten, neunten oder vierten Lebensjahr klassifiziert wurden.

5.3 | 47,XXX- und 47,XYY-Syndrom

Die Morbidität des 47,XXX- und 47,XYY-Syndroms ist bisher nicht umfassend beschrieben worden, und die begrenzten Daten zur Morbidität dieser Syndrome stammen nur aus Fallberichten oder kleinen Studien. Kürzlich wurde jedoch die Häufigkeit von Diagnosen im Zusammenhang mit stationären und ambulanten Krankenhausaufenthalten im Zeitraum 1977-2014 in der dänischen Kohorte von Männern untersucht, bei denen im Zeitraum 1960-2014 das 47,XYY-Syndrom diagnostiziert wurde ($n = 251$), zusammen mit einer Untersuchung der Häufigkeit der verschriebenen Medikamente im Zeitraum 1995-2014. Zum Vergleich wurden 25 100 altersgleiche männliche Kontrollen aus der Referenzpopulation identifiziert, die HRs als Maß für den Zusammenhang ergaben. Bei der Aufteilung der Krankenhausdiagnosen nach den in der ICD-10 definierten Kapiteln zeigte sich, dass das 47,XYY-Syndrom mit einem signifikant erhöhten Risiko für Erkrankungen des Nerven-, Atmungs-, Kreislauf-, Urogenital- und Magen-Darm-Systems, für psychische und endokrine Störungen sowie für Erkrankungen des Auges, der Haut, des Bindegewebes und der Knochen verbunden ist. Auch die Zahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Traumata war deutlich erhöht. Männer mit 47,XYY-Syndrom hatten auch ein erhöhtes Risiko für verschiedene Arten von Medikamenten, einschließlich eines signifikant erhöhten Risikos für die Verschreibung von Androgenen und Medikamenten im Zusammenhang mit dem Genitaltrakt. Darüber hinaus bestand ein erhöhtes Risiko für Verschreibungen im Zusammenhang mit Blut und blutbildenden Organen, dem Nervensystem, dem Atmungssystem, dem Herz-Kreislauf-System, dem Muskel-Skelett-System und dem Magen-Darm-System. Systemische Hormone, die keine Sexualhormone sind, Dermatika, Antiinfektiva und Medikamente, die mit den Sinnesorganen in Verbindung stehen, wurden 47,XYY-Männern ebenfalls häufiger verschrieben (Berglund et al., Genetics in Medicine, Artikel angenommen April 2020). Diese Ergebnisse deuten stark darauf hin, dass das 47,XYY-Syndrom mit einer substanziellen Komorbiditätsbelastung einhergeht und somit noch weitreichendere Auswirkungen auf den langfristigen Gesundheitszustand hat, als bisher angenommen wurde. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Vermutung zu untermauern.

10. Auflage der ICD. Nachfolgend werden die Ergebnisse für jedes Syndrom einzeln betrachtet. Es besteht ein großer Bedarf an Daten aus anderen Ländern und anderen Kontinenten, um diese Daten zu ergänzen und das Bild der Sterblichkeit bei Personen mit SCA zu vervollständigen.

al., 2008b; Stochholm et al., 2006, 2010a, 2010b; Swerdlow et al., 2001, 2005a, 2005c; Viuff et al., 2020).

6.1 | Turner-Syndrom

In einer Kohorte von 400 TS-Frauen, die zwischen 1959 und 1990 in drei zytogenetischen Zentren im Vereinigten Königreich identifiziert wurden, wurde die Häufigkeit der Sterblichkeit bewertet und mit den Erwartungen verglichen, die sich aus den britischen Sterblichkeitsraten in der weiblichen Bevölkerung ergaben, was zu RR-Schätzungen führte (Swerdlow et al., 2001). Diese Studie wurde später in einer erweiterten und aktualisierten Kohorte weiterverfolgt, die 3.439 TS-Frauen umfasste, die zwischen 1959 und 2002 in 27 von 29 genetischen Zentren im Vereinigten Königreich diagnostiziert wurden (Schoemaker et al., 2008b). In beiden Studien wurde TS mit einer drei- bis vierfach erhöhten Gesamtsterblichkeit in Verbindung gebracht (Tabelle 2) und mit einer erhöhten Sterblichkeit für fast alle Haupttodesursachen, einschließlich Krankheiten im Zusammenhang mit dem Hormonsystem, dem Nervensystem, dem Kreislaufsystem und den Atemwegen,

TA BL E 2 Gesamt mortalität bei diagnostizierten Geschlechtschromosomen-Anomalien

Turner-Syndrom	Risikoschätzungen
Swerdlow et al., 20014	.16 (3.22-5.39)*
Schoemaker et al., 2008b3	Gesamt mortalität ,0 (2,7-3,4)***
Stochholm, Juul, Juel, Naeraa, & Højbjerg Gravholt, 2006	2.9 (2.2-3.6)**
Stochholm, Hjerrild, et al., 2012	2.9 (2.4-3.5)***
Viuff et al. (2020)	3.3 (2.8-3.8)**
<i>Klinefelter-Syndrom</i>	
Swerdlow et al., 2001	1.6 (1.4-1.9)*
Bojesen, Juul, Birkebaek, & Gravholt, 2004	1.4 (1.1-1.7)***
Swerdlow et al. 2005a	1.5 (1.4-1.7)**
<i>47,XXX-Syndrom</i>	
Swerdlow et al., 2001	2.1 (1.4-3.0)*
Swerdlow et al., 2005c	2.5 (1.9-3.2)**
Stochholm, Juul, & Gravholt, 2010b	2.5 (1.6-3.9)***
<i>47,XY-Syndrom</i>	
Swerdlow et al., 20011	,9 (1,20-2,85)*
Higgins et al., 20072	,0 (1,5-2,6)**
Stochholm, Juul, & Gravholt, 2010a3	,6 (2,6-5,1)***

Anmerkung: Risikoschätzungen für die Gesamt mortalität bei Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, 47,XXX-Syndrom und 47,XY-Syndrom. Die Risikoschätzungen stellen relative Risiken*, standardisierte Mortalitätsraten** oder ***Risikoverhältnisse dar. 95% Konfidenzintervalle sind in Klammern angegeben. Basierend auf bevölkerungsbasierten Studien aus dem Vereinigten Königreich und Dänemark (Bojesen et al., 2004; Higgins et al., 2007; Schoemaker et

BERGLUND ET AL. | Urogenital- und Bewegungsapparat sowie durch angeborene Fehlbildungen, Unfälle und Verletzungen (Schoemaker et al., 2008b). Es wurde festgestellt, dass 41 % der Übersterblichkeit auf Kreislauferkrankungen zurückzuführen sind, und bei einer genaueren Untersuchung der kardiovaskulären Sterblichkeit wurde eine signifikant erhöhte Sterblichkeit aufgrund von ischämischen Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Aortenklappenerkrankungen, zerebrovaskulären Erkrankungen und Aortenaneurysmen festgestellt (Schoemaker et al., 2008b). Bei dänischen und schwedischen TS-Frauen wurde das Aortenaneurysma auf 40 pro 100 000 TS-Frauen im Vergleich zu 6 pro 100 000 in der Allgemeinbevölkerung geschätzt und trägt somit ebenfalls stark zur Morbidität und Mortalität bei (Gravholt et al., 2006).

Über die Sterblichkeit innerhalb der dänischen TS-Kohorte wurde in drei Arbeiten berichtet. Die erste Studie umfasste alle weiblichen TS-Patienten, die zwischen 1970 und 2000 diagnostiziert wurden ($n = 741$) (Stochholm et al., 2006). Diese Kohorte wurde in einer zweiten ($n = 979$) und dritten ($n = 1.156$) Studie erweitert und weiterverfolgt (Stochholm, Hjerrild, et al., 2012; Viuff et al., 2020). Während die erste Studie über die Sterblichkeit berichtete, indem sie die SMR auf der Grundlage der Sterblichkeitsraten in der dänischen weiblichen Bevölkerung berechnete, berechneten die zweite und die dritte Studie die HRs, indem sie jedes TS mit 100 alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen aus der Referenzbevölkerung verglichen. In allen Studien war TS mit einer dreifach erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (Tabelle 2), und stratifiziert nach Karyotyp war die Gesamtmortalität bei Frauen mit TS aufgrund eines 45,X-Karyotyps am stärksten ausgeprägt, was auch in der Studie von Shoemaker et al. berichtet wurde (Schoemaker et al., 2008b; Stochholm et al., 2006; Viuff et al., 2020). Beim Vergleich von 45,X TS, die eine HRT erhielten, mit 45,X TS, die keine HRT erhielten, wurde ein Trend zu einer geringeren Gesamsterblichkeit bei den mit HRT behandelten TS festgestellt (Viuff et al., 2020), was die zentrale Rolle der HRT für die allgemeine Gesundheit von TS-Frauen untermauert. Die ursachenspezifische Sterblichkeit im Zusammenhang mit TS wurde sowohl in der ersten als auch in der zweiten dänischen Studie berichtet, wobei die erste Studie eine signifikant erhöhte Sterblichkeit aufgrund von endokrinen Erkrankungen und "anderen Krankheiten" (Unfälle, Traumata und Selbstmord) aufwies (Stochholm et al., 2006). In der zweiten Studie war die Sterblichkeit für alle ICD-10-Kapitel erhöht, wenn auch nicht unbedingt signifikant (Stochholm, Hjerrild, et al., 2012).

6.2 | Klinefelter-Syndrom

Alle Studien haben einen Anstieg der Sterblichkeit bei KS-Männern im Vergleich zu Kontrollen oder der Referenzbevölkerung festgestellt. Britische Daten über die Sterblichkeit von 646 Männern, bei denen in den Jahren 1959-90 KS diagnostiziert wurde, zeigten, dass KS im Vergleich zu den Erwartungen auf der Grundlage der nationalen Raten mit einer um 60 % erhöhten Sterblichkeit (RR) verbunden war (Tabelle 2), die vor allem durch Diabetes, nicht-ischämische Herzkrankheiten, Atemwegserkrankungen und vaskuläre Insuffizienz des Darms

erhöht war (Swerdlow et al., 2001). Dieses Ergebnis wurde durch eine SMR von 1,5 (Tabelle 2) untermauert, als die Kohorte auf 3.518 KS-Männer erweitert wurde, die im Zeitraum 1959-2003 diagnostiziert wurden (Swerdlow et al., 2005a). In dieser Studie wurde außerdem eine signifikant erhöhte ursachenspezifische Sterblichkeit aufgrund von endokrinen und metabolischen Erkrankungen (Diabetes), psychischen Störungen (vor allem Alkohol-/Drogenmissbrauch und Demenz) und Erkrankungen des Nervensystems (Epilepsie), des Kreislaufsystems (Lungenembolie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Subarachnoidalblutungen) festgestellt.

Blutungen, andere Herzerkrankungen und nicht spezifiziertere periphere Gefäßerkrankungen), der Atemwege (Lungenentzündung und chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen) und des Urogenitalsystems (Nieren- und Harnleitererkrankungen) sowie durch angeborene Anomalien, vor allem Herz-Kreislauf-Fehlbildungen. Die Sterblichkeit aufgrund von Oberschenkelbrüchen war ebenfalls erhöht. Die Sterblichkeit aufgrund von Krebserkrankungen war nur unwesentlich erhöht (Swerdlow et al., 2005a). Analysen nach Krebsart ergaben jedoch eine erhöhte Sterblichkeit durch Lungen- und Brustkrebs sowie durch Non-Hodgkin-Lymphome, während die Sterblichkeit durch Prostatakrebs signifikant reduziert war (Swerdlow et al., 2005b).

In Dänemark wurde durch den Vergleich der Todesfälle in einer landesweiten Kohorte von 781 Männern, bei denen bis 1999 KS diagnostiziert wurde, mit den Todesfällen bei 3 803 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen aus der dänischen Referenzbevölkerung festgestellt, dass KS mit einer um 40 % erhöhten Gesamtsterblichkeit (HR = 1,4) verbunden ist (Tabelle 2). Bei Erweiterung der Kohorte auf 1.049 männliche KS, die bis 2009 diagnostiziert wurden, war die Gesamtsterblichkeit etwa zweifach erhöht (Tabelle 2), was einem mittleren Verlust von bis zu 5,6 Lebensjahren entsprach, und auch nach Bereinigung um Zusammenleben und Bildungsstatus blieb die Gesamtsterblichkeit signifikant erhöht (HR, 1,5, CI: 1,3-1,8) (Bojesen, Stochholm, Juul, & Gravholt, 2011). Die erhöhte Sterblichkeit war hauptsächlich auf infektiöse (Septikämie), neurologische, kreislaufbedingte, respiratorische (Lungenentzündung und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung), endokrine und urogenitale Erkrankungen zurückzuführen (Bojesen et al., 2004; Bojesen et al., 2011). Kürzlich wurde in einer aktualisierten Analyse, die alle bis Dezember 2016 diagnostizierten KS-Männer umfasste, die Mortalität unter 30 Jahren mit einer HR von 4,2 (2,7 bis 6,4) erhöht, während die Mortalität unter 15 Jahren mit einer HR von 9,6 (4,4 bis 20,8) erhöht war (Gravholt et al., 2018). In ähnlicher Weise war auf der Grundlage britischer Daten die Sterblichkeit unter 45 Jahren mit einer fast zweifach erhöhten Sterblichkeit verbunden (SMR, 1,8, KI: 1,4-2,2), also höher als die Sterblichkeit unter 65 Jahren (SMR, 1,4, KI: 1,2-1,6) (Swerdlow et al., 2005a).

6.3 | 47,XXX-Syndrom

Im Vereinigten Königreich identifizierten Swerdlow et al. 542 Mädchen und Frauen, bei denen im Zeitraum 1959-2004 das 47,XXX-Syndrom ($n = 513$) oder Polosomie X (48,XXXX, $n = 18$; 48,XXXX/Mosaik, $n = 5$, und 49,XXXX, $n = 6$) diagnostiziert wurde, und berechneten die SMRs unter Verwendung der nationalen Mortalitätsraten für die weibliche Bevölkerung als Referenz (Swerdlow et al., 2005c). Diese Studie war eine Erweiterung einer früheren Studie, die 119 Fälle von 47,XXX-Syndrom und 2 Fälle von Polosomie X (48,XXXX) umfasste, in der die Mortalität durch Berechnung von RR-Schätzungen analysiert wurde (Swerdlow et al., 2001). Diese Studien ergaben eine Gesamtsterblichkeit, die bis zu 2,5 Mal höher war als in der Allgemeinbevölkerung (Tabelle 2). In ähnlicher Weise wurde bei einem Vergleich von 134 Frauen, bei

denen zwischen 1963 und 2008 in Dänemark das 47,XXX-Syndrom diagnostiziert wurde, mit 13.400 altersgleichen weiblichen Kontrollpersonen aus der Referenzbevölkerung die Gesamtsterblichkeit mit einer HR von 2,5 erhöht, was einem Verlust von mehr als 7 Jahren beim mittleren Überleben entspricht (Stochholm et al., 2010b). Wenn nur Personen einbezogen wurden, die am Ende des Studienzeitraums mindestens 15 Jahre alt waren, war die Gesamtsterblichkeit mit einer HR von 2,2 erhöht (Tabelle 2), und wenn für den Familienstand bereinigt wurde

BERGLUND ET AL. Status und Zusammenleben lag die HR bei 2,1 (CI, 1,3-3,4) (Stochholm et al., 2013).

Sowohl im Vereinigten Königreich als auch in Dänemark war die ursachenspezifische Sterblichkeit bei Erkrankungen des Kreislaufsystems erhöht (Stochholm et al., 2010b; Swerdlow et al., 2001, 2005c), wobei die zweite britische Studie ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufgrund von Erkrankungen des Kreislaufsystems (ischämische und nicht-ischämische Herzerkrankungen) und des Atmungssystems (Lungenentzündung) zeigte. Darüber hinaus wurde in dieser Studie auch eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund von psychischen Erkrankungen, neurologischen Erkrankungen und angeborenen Anomalien des Herz-Kreislauf-Systems festgestellt. Bei der Sterblichkeit aufgrund von Krebserkrankungen aller Art wurde kein Unterschied festgestellt, allerdings war die Sterblichkeit aufgrund von Non-Hodgkin-Lymphomen um das Zehnfache erhöht (Swerdlow et al., 2005c). In Dänemark starb keiner der Fälle aufgrund eines Non-Hodgkin-Lymphoms (Stochholm et al., 2010b). Bei diesem britischen Befund könnte es sich also um eine zufällige Beobachtung handeln, oder die Zahl der Todesfälle in der dänischen Kohorte ist zu gering, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen. Neben der erhöhten Sterblichkeit aufgrund von Erkrankungen des Kreislaufsystems zeigten die dänischen Daten eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund von Erkrankungen des Urogenitalsystems, Chromosomenstörungen/kongenitalen Defekten sowie aufgrund von "nicht spezifizierten" Erkrankungen (Stochholm et al., 2010b).

Es genügt zu sagen, dass die Sterblichkeit beim 47,XXX-Syndrom im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung fast genauso hoch ist wie bei TS. Dies unterstreicht, dass es sich beim 47,XXX-Syndrom wahrscheinlich nicht um ein harmloses Syndrom handelt. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass diese Daten natürlich auf der diagnostizierten Population von Frauen mit 47,XXX-Syndrom beruhen und sie als solche nicht den großen Anteil der nicht diagnostizierten Fälle berücksichtigen können. Ferner ist zu betonen, dass die britische Studie Frauen mit mehr als drei X-Chromosomen umfasste. Da diese Personen häufig stärker betroffen sind als diejenigen mit drei X-Chromosomen, könnte sich dies negativ auf die Studienergebnisse ausgewirkt haben.

6.4 | 47,XYY-Syndrom

Bis 2008 wurde in Dänemark bei insgesamt 208 männlichen Personen das 47,XYY-Syndrom diagnostiziert. Im Vergleich zu 20.078 geschlechts- und altersgleichen Personen aus der Referenzpopulation, die HRs als Maß für die Assoziation ergaben, war das 47,XYY-Syndrom mit einer mehr als dreifach erhöhten Gesamtsterblichkeit verbunden (Tabelle 2), was einem medianen Verlust von 10,4 Lebensjahren entspricht (Stochholm et al., 2010a). Nach Anpassung an den Familienstand und den Bildungsstatus verringerte sich die HR der Gesamtsterblichkeit auf 2,7 (CI, 1,9-3,8) (Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012). Bei einer Aufteilung der Diagnosen nach ICD-10 war die ursachenspezifische Mortalität für alle Kapitel mit mindestens einer registrierten Todesursache sowohl bei den Fällen als auch bei den

Kontrollen erhöht, und die Mortalität war signifikant erhöht für die Kapitel mit Krebs, neurologischen, Atemwegs- und Geschlechtskrankheiten sowie für die Kapitel mit angeborenen Krankheiten, nicht spezifizierten Krankheiten und Traumata (Stochholm et al., 2010a).

Im Vereinigten Königreich wurde die Sterblichkeit von 667 Männern, bei denen im Jahr 1959 das 47,XYY-Syndrom ($n = 659$) oder andere Formen der Polosomie Y (48,XXYY/Mosaik, $n = 7$; nicht spezifizierte Polosomie Y, $n = 1$) diagnostiziert wurden

bis 2005 wurde mit den Sterblichkeitsraten der allgemeinen männlichen Bevölkerung verglichen, was die SMR als Maß für die Assoziation ergab (Higgins et al., 2007). Dabei zeigte sich, dass das 47,XYY-Syndrom/Polosomie Y mit einer zweifach erhöhten Gesamt mortalität assoziiert war (Tabelle 2), was die erhöhte Gesamt mortalität von 1,90 (RR) bestätigt, die zuvor von Swerdlow et al. bei der Bewertung der Mortalität für eine Untergruppe dieser Kohorte ($n = 157$) berichtet wurde (Swerdlow et al., 2001). Für die erweiterte Kohorte wurde berichtet, dass die ursachenspezifische Sterblichkeit aufgrund von Erkrankungen des Nervensystems (Epilepsie), Atemwegserkrankungen (Lungenentzündung), Kreislaufkrankungen, Erkrankungen des Urogenitalsystems und angeborenen Anomalien erhöht ist. Die Sterblichkeit aufgrund von Krebserkrankungen war nicht erhöht, und es wurde kein Unterschied bei der Sterblichkeit aufgrund bestimmter Krebsarten festgestellt (Higgins et al., 2007).

7 | SOZIOÖKONOMISCHER STATUS

Die erhöhte Morbidität und Mortalität bei Personen mit TS, KS, 47,XXX- und 47,XYY-Syndrom zeigen die tiefgreifenden Auswirkungen, die SCAs auf die langfristige Gesundheit haben können. Das Muster von Morbidität und Mortalität ist jedoch sehr vielfältig und lässt sich nur schwer mit den phänotypischen Merkmalen in Einklang bringen, die typischerweise bei Personen auftreten, bei denen ein SCA diagnostiziert wurde. Zugrundeliegende genetische Mechanismen und Hypogonadismus können einen Teil der beobachteten Muster erklären, während Unterschiede im sozioökonomischen Status einen anderen Teil erklären können. Zur Beschreibung des sozioökonomischen Status von Personen, die von SCA betroffen sind, wurden landesweite dänische Registerdaten über den Status des Zusammenlebens, die Elternschaft, den Bildungsstand, das Einkommen und das Ausscheiden aus dem Arbeitsmarkt für die nationalen Kohorten von TS ($n = 831$), KS ($n = 1.049$), 47,XXX ($n = 108$) und 47,XYY-Syndrom untersucht ($n = 206$), im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen aus der dänischen Referenzpopulation (Bojesen et al., 2011; Stochholm et al., 2013; Stochholm, Hjerrild, et al., 2012; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012). Das Einkommen wurde jährlich mittels bedingter logistischer Regression analysiert, die ein Odds Ratio (OR) als Maß für die Assoziation ergab. Alle anderen Ergebnisse wurden mittels Cox-Regression analysiert, wobei nur die erste Registrierung eines Ereignisses berücksichtigt wurde, auch wenn es bei einigen Variablen möglicherweise mehrere Registrierungen gab. Falls zutreffend, wurden die Analysen auf die Zeit des Risikos vor der SCA-Diagnose und auf die Zeit des Risikos nach der SCA-Diagnose aufgeteilt, um einen eventuellen Einfluss der Diagnose auf die untersuchten Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Häufigkeit des Zusammenlebens mit einem Partner war sowohl beim TS-, KS-, 47,XXX- als auch beim 47,XYY-Syndrom mit HRs zwischen 0,45 und 0,68 signifikant reduziert. Im Allgemeinen waren die HRs vor der SCA-Diagnose niedriger als nach der SCA-Diagnose, was auf einen negativen Zusammenhang zwischen dem Bekanntwerden der SCA-Diagnose und dem Anstoß zur Aufnahme einer Lebensgemeinschaft hindeutet (Bojesen et al., 2011; Stochholm et al., 2013; Stochholm, Hjerrild, et al., 2012; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012). Es ist daher wahrscheinlich, dass das Wissen um die SCA bis zu einem gewissen Grad die Erwartungen und das Selbstwertgefühl einer Person beeinflusst oder dass potenzielle Partner die Diagnose als Hindernis für eine durchlässige Beziehung betrachten. Auch verminderte soziale Fähigkeiten (Gotz, Johnstone, & Ratcliffe, 1999; Leggett, Jacobs, Nation, Scerif, & Bishop, 2010; McCauley, Ito, & Kay, 1986; van Rijn, Swaab, Aleman, & Kahn, 2008) könnten sich negativ auf die Chancen auswirken, einen Partner zu finden.

Unfruchtbarkeit ist sowohl bei TS als auch bei KS ein großes Problem, und es wurde festgestellt, dass der Anteil der Frauen mit TS, die ein Kind bekommen, signifikant niedriger ist als bei den Kontrollpersonen (Stochholm, Hjerrild, et al., 2012). Der Anteil der Männer mit KS, die als Väter registriert wurden, war ebenfalls signifikant geringer (Tabelle 3) (Bojesen et al., 2011). Keine der Studien berücksichtigte die Art und Weise, wie die Schwangerschaft erreicht wurde. In Schweden wurden von 112 Frauen, bei denen zwischen 1973 und 2007 TS diagnostiziert wurde und die ein Kind zur Welt brachten, 45 % ($n = 50$) mit einem Karyotyp von 45,X/46,XX gemeldet (Hagman et al., 2011). Dies ähnelt in gewisser Weise den Ergebnissen aus Dänemark, wo 43 % (77 von 181) der gebärenden TS-Frauen einen 45,X/46,XX-Karyotyp aufwiesen (Stochholm, Hjerrild, et al., 2012). Bei Frauen und Männern, bei denen ein 47,XXX- bzw. 47,XYY-Syndrom diagnostiziert wurde, war die Inzidenz der Elternschaft ebenfalls signifikant reduziert (Tabelle 3) (Bojesen et al., 2011; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012), was für das 47,XYY-Syndrom mit den jüngsten Erkenntnissen über eine erhöhte Inzidenz von Krankenhausaufenthalten (einschließlich ambulanter und stationärer Aufenthalte) im Zusammenhang mit der Diagnose von Unfruchtbarkeit (IRR; 11,-3, CI: 6,0-21,2) übereinstimmt (Berglund et al., Genetics in Medicine, Daten akzeptiert April 2020). Unfruchtbarkeit ist daher höchstwahrscheinlich ein Faktor, der zur geringeren Inzidenz der Elternschaft beim 47,XYY-Syndrom beiträgt.

Der Bildungsgrad wurde analysiert, indem Bildung als Bachelor-Abschluss definiert wurde. Bei KS, 47,XXX- und 47,XYY-Syndrom war die Wahrscheinlichkeit, einen Bildungsabschluss zu erreichen, mit einer HR von etwa 0,30 erheblich reduziert (Bojesen et al., 2011; Stochholm et al., 2013; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012) (Tabelle 3). Sowohl beim KS- als auch beim 47,XYY-Syndrom war die Inzidenz nach der SCA-Diagnose deutlicher reduziert als vor der SCA-Diagnose (HR_{KS}: 0,40 vs. 0,18,

TA BL E 3 Sozioökonomischer Status bei Personen, bei denen eine Geschlechtschromosomenanomalie diagnostiziert wurde

Turner-Syndrom

Klinefelter-Syndrom

47,XXX-Syndrom

47,XYY-Syndrom

BEREICH	0.45 (0.40-0.50)	0.66 (0.59-0.72)	0.68 (0.49-0.85)	0.37 (0.17-0.66)
Zusammenleben	0.45 (0.40-0.50)	0.66 (0.59-0.72)	0.68 (0.49-0.85)	0.37 (0.17-0.66)
Kinder	0.18 (0.16-0.21)	0.24 (0.21-0.27)	0.64 (0.48-0.85)	0.35 (0.26-0.46)
Bildung	1.00 (0.87-1.15)	0.27 (0.20-0.37)	0.36 (0.18-0.73)	0.35 (0.18-0.71)
Ruhestand	1.8 (1.5-2.2)	2.4 (2.1-2.4)	1.9 (1.3-3.0)	4.2 (3.0-5.8)

Anmerkung: Gefährdungsquotienten für die Häufigkeit des ersten Zusammenlebens mit einem Partner, der ersten Geburt eines Kindes, des Erreichens eines Bildungsabschlusses und des Ausscheidens aus dem Erwerbsleben im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen. 95%-Konfidenzintervalle sind in Klammern angegeben (Bojesen et al., 2011; Stochholm et al., 2013; Stochholm, Hjerrild, et al., 2012; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012).

HR47,_{XY}:0,59 vs. 0,29). Im Gegensatz dazu gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit, einen Bildungsabschluss zu erreichen, wenn man TS-Frauen und -Staatsangehörige vergleicht (Tabelle 3), oder wenn man die Analysen auf die Zeit vor und nach der TS-Diagnose aufteilt. Nach der Diagnose hatten TS-Frauen jedoch ein zweifach erhöhtes Risiko, aus dem Arbeitsmarkt auszuschneiden (HR, 2,0, CI: 1,7-2,4), während vor der Diagnose kein signifikanter Unterschied beobachtet wurde (Stochholm, Hjerrild, et al., 2012). Die Gesamtinzidenz der Verrentung war auch bei KS, 47,_{XXX} und 47,_{XY}-Syndrom signifikant erhöht (Tabelle 3), und sowohl bei KS als auch bei 47,_{XY}-Syndrom war die Inzidenz nach der Diagnose deutlicher erhöht als vor der Diagnose (Bojesen et al., 2011; Stochholm et al., 2013; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012). Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass ein Antrag auf Verrentung leichter angenommen wird, wenn ein Syndrom diagnostiziert worden ist. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse könnte man daher spekulieren, dass die Diagnose eines SCA zu einer schlechteren sozioökonomischen Leistung führen könnte und dass eine späte Diagnose per se zu einer besseren Leistung führen würde. Dennoch können die Daten eine solche Kausalität nicht beweisen.

Das Einkommen wurde analysiert, indem alle Personen ab dem Jahr der Pensionierung ausgeschlossen wurden. Bei Männern mit KS- und 47,_{XY}-Syndrom war das Jahreseinkommen im Laufe des Lebens im Vergleich zu den Kontrollpersonen stark reduziert. Wenn nur Personen ohne Ausbildung einbezogen wurden, änderte sich dieses Muster nicht, was auf eine Marginalisierung von KS- und 47,_{XY}-Männern auf dem Arbeitsmarkt hinweist (Bojesen et al., 2011; Stochholm, Juul, & Gravholt, 2012). Ein anderes Muster wurde bei TS- und 47,_{XXX}-Frauen beobachtet, da das Jahreseinkommen vor dem Alter von 30 Jahren sank, während danach kein Unterschied mehr beobachtet wurde (Stochholm et al., 2013; Stochholm, Hjerrild, et al., 2012).

8 | ÜBERLEGUNGEN UND PERSPEKTIVEN

Obwohl man sagen könnte, dass die Prävalenz von SCA vor vielen Jahren mit großen Chromosomenstudien in verschiedenen Ländern ermittelt wurde, geht aus neueren epidemiologischen Studien hervor, dass viele, wenn nicht die meisten Menschen mit SCA spät (vielleicht zu spät?) oder nie diagnostiziert werden. Viele Menschen mit SCA erhalten daher nicht die optimale medizinische Versorgung und Aufmerksamkeit, z. B. im Bildungssystem, was vielleicht entscheidend sein könnte, um eine Ausbildung zu erreichen und dadurch den sozioökonomischen Status zu verbessern. Trotz Unterschieden in Größe und Design sind die ausgewerteten Studien zur Morbidität und Mortalität einheitlich und zeigen deutlich, dass Personen, die mit einem SCA geboren werden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Komorbiditätsbelastung und ein früheres Ableben erfahren. Darüber hinaus geht aus den Studien der dänischen SCA-Kohorten hervor, dass ein SCA sogar noch weitreichendere Folgen haben kann, da wir bei Personen, bei denen ein SCA diagnostiziert wurde, insgesamt einen negativeren

sozioökonomischen Status als in der Allgemeinbevölkerung festgestellt haben. Somit wird das tägliche Leben von SCA-Betroffenen durch eine Vielzahl von Parametern beeinträchtigt. Epidemiologische Studien lassen keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Mechanismen zu, die zu der bei SCA-Patienten beobachteten erhöhten Morbidität, Mortalität oder späten Diagnose führen. Möglicherweise haben komplexe genetische Mechanismen eine direkte Auswirkung auf einige der Krankheiten, die mit einer erhöhten

BERGLUND ET AL. | Häufigkeit kann sich ein hormonelles Ungleichgewicht aufgrund einer gonadalen Dysfunktion direkt oder indirekt auf die Entwicklung anderer Krankheiten auswirken. Aus der ausgewerteten Literatur geht auch hervor, dass zumindest ein beträchtlicher Teil der Personen mit TS und KS keine angemessene Hormonsubstitutionsbehandlung erhält. Darüber hinaus können viele der Diagnosen, die bei SCA-Personen mit erhöhter Häufigkeit beobachtet werden, durch einen ungünstigen Lebensstil in Verbindung mit einem niedrigeren sozioökonomischen Status verursacht werden.

Künftige Studien in der ganzen Welt, insbesondere außerhalb Nordeuropas, sollten sich auf die Erhebung ähnlicher epidemiologischer Daten konzentrieren, um die Wissensbasis weiter zu konsolidieren. Mehrere Fragen verdienen besondere Aufmerksamkeit. Wie nachteilig wirkt sich beispielsweise eine späte Diagnose auf das Leben von SCA-Patienten aus? Würde eine frühzeitige Diagnose in Verbindung mit einem multidisziplinären klinischen Ansatz die langfristigen Gesundheitsergebnisse von SCA-Patienten verbessern? Kann eine frühzeitige Intervention im Kindesalter die schulischen Leistungen und sozialen Fähigkeiten verbessern und damit auch den sozioökonomischen Status im Erwachsenenalter? Welche Art von Intervention wäre darüber hinaus die beste? Was ist mit dem großen Anteil der SCA-Patienten, die der Diagnose entgehen? Unterscheiden sie sich von denen, die in die klinische Behandlung kommen, und wie? Man könnte argumentieren, dass diejenigen, bei denen keine Diagnose gestellt wird, der Allgemeinbevölkerung ähnlich sind, und warum sollte man sich dann die Mühe machen, sie zu identifizieren? In der täglichen klinischen Praxis haben wir den Eindruck, dass SCA-Betroffene, selbst wenn sie erst sehr spät diagnostiziert werden, von einem Leben mit vielen Problemen berichten, zu denen oft eine problematische Schulzeit mit Mobbing und das Gefühl gehören, in der Pubertät und danach "anders" zu sein, und dass sie oft Mühe haben, im Bildungssystem und auf dem Arbeitsmarkt mitzuhalten. Daher setzen wir uns für eine frühzeitige Diagnose von SCA-Personen ein, indem wir die Diagnostik von SCA in Neugeborenen-Screening-Programme einbeziehen. Die Epidemiologie kann helfen, relevante klinische Fragen zu stellen, die in einigen Fällen auch Antworten liefern können, z. B. Fragen zur Hormonsubstitution bei TS und KS, wo große randomisierte klinische Studien wahrscheinlich nie durchgeführt werden.

DANKSAGUNGEN

Claus H. Gravholt, Agnethe Berglund und Kirstine Stochholm sind Mitglieder des European Reference Network on Rare Endocrine Conditions (ENDO-ERN), Projekt-ID-Nummer 739543.

INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren erklären, dass es keine potenziellen Interessenkonflikte gibt.

ORCID

Agneth Berglund  <https://orcid.org/0000-0001-9185-1342>

REFERENZEN

Berglund, A., Viuff, M. H., Skakkebaek, A., Chang, S., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2019). Veränderungen in der Kohortenzusammensetzung des Turner-Syndroms und der

schweren Nicht-Diagnose des Klinefelters, 47,XXX und 47,XYY-Syndroms: A nationwide cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 16.

Bochkov, N. P., Kuleshov, N. P., Chebotarev, A. N., Alekhin, V. I., & Midian, S. A. (1974). Populationszytogenetische Untersuchung von Neugeborenen in Moskau. *Humangenetik*, 22(2), 139-152.

- Bojesen, A., Juul, S., Birkebaek, N., & Gravholt, C. H. (2004). Erhöhte Sterblichkeit beim Klinefelter-Syndrom. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(8), 3830-3834.
- Bojesen, A., Juul, S., Birkebaek, N. H., & Gravholt, C. H. (2006). Morbidität beim Klinefelter-Syndrom: Eine dänische Registerstudie auf der Grundlage von Krankenhausdiagnosen. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(4), 1254-1260.
- Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2003). Pränatale und postnatale Prävalenz des Klinefelter-Syndroms: A national registry study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(2), 622-626.
- Bojesen, A., Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2011). Sozioökonomische Verläufe beeinflussen die Mortalität beim Klinefelter-Syndrom. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 2098-2104.
- Boyd, P. A., Loane, M., Garne, E., Khoshnood, B., Dolk, H., & EUROCAT working group. (2011). Geschlechtschromosomale Trisomien in Europa: Prevalence, prenatal detection and outcome of pregnancy. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 19(2), 231-234.
- Cameron-Pimblett, A., La Rosa, C., King, T. F. J., Davies, M. C., & Conway, G. S. (2017). Das Projekt zum Lebensverlauf des Turner-Syndroms: Karyotyp-Phänotyp-Analysen über die Lebensspanne. *Clinical Endocrinology*, 87(5), 532-538.
- Carrageta, D. F., Oliveira, P. F., Alves, M. G., & Monteiro, M. P. (2019). Adipositas und männlicher Hypogonadismus: Tales of a vicious cycle. *Obesity Reviews*, 20(8), 1148-1158.
- Chang, S., Bilotto, D., Skakkebaek, A., Fedder, J., Bojesen, A., Bor, M. V., ... Munster, A. B. (2019). Testosteronbehandlung und Assoziation mit Thrombinbildung und Gerinnungshemmung beim Klinefelter-Syndrom: A cross-sectional study. *Thrombosis Research*, 182, 175-181.
- Chang, S., Christiansen, C. F., Bojesen, A., Juul, S., Munster, A. B., & Gravholt, C. H. (2019). Klinefelter-Syndrom und Testosteron-Behandlung: A national cohort study on thrombosis risk. *Endocrine Connections*, 9(1), 34-43.
- Christiansen, M., Ekelund, C. K., Petersen, O. B., Hyett, J., Eastwood, N., Ball, S., ... Vogel, I. (2016). Nackentransparenzverteilungen für verschiedene chromosomale Anomalien in einer großen unselektierten Bevölkerungskohorte. *Prenatal Diagnosis*, 36(1), 49-55.
- Close, S., Fennoy, I., Smaldone, A., & Reame, N. (2015). Phänotyp und Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom. *The Journal of Pediatrics*, 167(3), 650-657.
- Coffee, B., Keith, K., Albizua, I., Malone, T., Mowrey, J., Sherman, S. L., & Warren, S. T. (2009). Inzidenz des fragilen X-Syndroms durch Neugeborenscreening auf methylierte FMR1-DNA. *American Journal of Human Genetics*, 85(4), 503-514.
- El-Mansoury, M., Barrenäs, M.-L., Bryman, I., Hanson, C., Larsson, C., Wilhelmsen, L., & Landin-Wilhelmsen, K. (2007). Chromosomaler Mosaicismus mildert Stigmata und kardiovaskuläre Risikofaktoren beim Turner-Syndrom. *Klinische Endokrinologie*, 66(5), 744-751.
- Fry, A., Littlejohns, T. J., Sudlow, C., Doherty, N., Adamska, L., Sprosen, T., ... Allen, N. E. (2017). Vergleich der soziodemografischen und gesundheitsbezogenen Merkmale der britischen Biobank-Teilnehmer mit denen der Allgemeinbevölkerung. *American Journal of Epidemiology*, 186(9), 1026-1034.
- Goad, W. B., Robinson, A., & Puck, T. T. (1976). Inzidenz von Aneuploidie in einer menschlichen Population. *American Journal of Human Genetics*, 28(1), 62-68.
- Gotz, M. J., Johnstone, E. C., & Ratcliffe, S. G. (1999). Kriminalität und antisoziales Verhalten bei unselektierten Männern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Psychologische Medizin*, 29(4), 953-962.
- Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., ... Backeljauw, P. F. (2017). Klinische Praxisleitlinien für die Versorgung von Mädchen und Frauen mit Turner-Syndrom: Proceedings from the 2016 Cincinnati international Turner syndrome meeting. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*, 177(3), G1-g70.
- Gravholt, C. H., Chang, S., Wallentin, M., Fedder, J., Moore, P., & Skakkebaek, A. (2018). Klinefelter syndrome: Integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocrine Reviews*, 39(4), 389-423.
- Gravholt, C. H., Juul, S., Naeraa, R. W., & Hansen, J. (1996). Pränatale und postnatale Prävalenz des Turner-Syndroms: A registry study. *BMJ*, 312(7022), 16-21.
- Gravholt, C. H., Juul, S., Naeraa, R. W., & Hansen, J. (1998). Morbidität beim Turner-Syndrom. *Zeitschrift für klinische Epidemiologie*, 51(2), 147-158.
- Gravholt, C. H., Landin-Wilhelmsen, K., Stochholm, K., Hjerrild, B. E., Ledet, T., Djurhuus, C. B., ... Christiansen, J. S. (2006). Klinische und epidemiologische Beschreibung der Aortendissektion beim Turner-Syndrom. *Cardiology in the Young*, 16(5), 430-436.
- Groth, K. A., Skakkebaek, A., Host, C., Gravholt, C. H., & Bojesen, A. (2013). Klinische Übersicht: Klinefelter syndrome-A clinical update. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(1), 20-30.
- Gruchy, N., Vialard, F., Decamp, M., Choiset, A., Rossi, A., Le Meur, N., ... Leporrier, N. (2011). Schwangerschaftsergebnisse in 188 französischen Fällen von vorgeburtlich diagnostiziertem Klinefelter-Syndrom. *Human Reproduction*, 26(9), 2570-2575.
- Hagman, A., Källén, K., Barrenäs, M. L., Landin-Wilhelmsen, K., Hanson, C., Bryman, I., & Wennerholm, U. B. (2011). Geburtshilfliche Ergebnisse bei Frauen mit Turner-Karyotyp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), 3475-3482.
- Hamerton, J. L., Canning, N., Ray, M., & Smith, S. (1975). Eine zytogenetische Untersuchung von 14.069 Neugeborenen I. Häufigkeit von Chromosomenanomalien. *Clinical Genetics*, 8(4), 223-243.
- Hasle, H., Møllegaard, A., Nielsen, J., & Hansen, J. (1995). Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *British Journal of Cancer*, 71(2), 416-420.
- Hasle, H., Olsen, J. H., Nielsen, J., Hansen, J., Friedrich, U., & Tommerup, N. (1996). Das Auftreten von Krebs bei Frauen mit Turner-Syndrom. *British Journal of Cancer*, 73(9), 1156-1159.
- Herlihy, A. S., Halliday, J. L., Cock, M. L., & McLachlan, R. I. (2011). Die Prävalenz und die Diagnoseraten des Klinefelter-Syndroms: An Australian comparison. *Medical Journal of Australia*, 194(1), 24-28.
- Herlihy, A. S., McLachlan, R. I., Gillam, L., Cock, M. L., Collins, V., & Halliday, J. L. (2011). Die psychosozialen Auswirkungen des Klinefelter-Syndroms und Faktoren, die die Lebensqualität beeinflussen. *Genetics in Medicine*, 13(7), 632-642.
- Higgins, C. D., Swerdlow, A. J., Schoemaker, M. J., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2007). Sterblichkeit und Krebsinzidenz bei Männern mit Y-Polysomie in Großbritannien: A cohort study. *Human Genetics*, 121(6), 691-696.
- Higurashi, M., Iijima, K., Ishikawa, N., Hoshina, H., & Watanabe, N. (1979). Inzidenz der wichtigsten Chromosomenaberrationen bei 12.319 Neugeborenen in Tokio. *Humangenetik*, 46(2), 163-172.
- Howard-Bath, A., Poulton, A., Halliday, J., & Hui, L. (2018). Populationsbasierte Trends in der pränatalen Diagnose von Geschlechtschromosomen-Aneuploidie vor und nach nicht-invasiven pränatalen Tests. *Prenatal Diagnosis*, 38(13), 1062-1068.
- Jacobs, P. A., Melville, M., Ratcliffe, S., Keay, A. J., & Syme, J. (1974). Eine zytogenetische Untersuchung von 11.680 Neugeborenen. *Annals of Human Genetics*, 37(4), 359-376.
- Jeon, K. C., Chen, L. S., & Goodson, P. (2012). Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch nach einer vorgeburtlichen Diagnose einer Geschlechtschromosomenanomalie: A systematic review of the literature. *Genetics in Medicine*, 14(1), 27-38.
- Ji, J., Zöller, B., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2016). Risiko für solide Tumore und hämatologische Malignität bei Personen mit Turner- und Klinefelter-Syndromen: A national cohort study. *International Journal of Cancer*, 139(4), 754-758.
- Kubler, A., Schulz, G., Cordes, U., Beyer, J., & Krause, U. (1992). Der Einfluss der Testosteronsubstitution auf die Knochenmineraldichte bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom. *Experimentelle und klinische Endokrinologie*, 100(3), 129-132.

- Leggett, V., Jacobs, P., Nation, K., Scerif, G., & Bishop, D. V. (2010). Neurokognitive Ergebnisse von Personen mit einem Geschlechtschromosom Tri-somy: XXX, XYY oder XXY: Eine systematische Übersicht. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(2), 119-129.
- Linden, M. G., Bender, B. G., & Robinson, A. (1995). Geschlechtschromosomale Tetrasomie und Pentasomie. *Pediatrics*, 96(4 Pt 1), 672-682.
- Machiela, M. J., Zhou, W., Karlins, E., Sampson, J. N., Freedman, N. D., Yang, Q., ... Chanock, S. J. (2016). Weiblicher Chromosom-X-Mosaizismus ist altersabhängig und betrifft vorzugsweise das inaktivierte X-Chromosom. *Nature Communications*, 7(1), 11843.
- Macleay, N., Harnden, D. G., Brown, W. M., Bond, J., & Mantle, D. J. (1964). Geschlechts-Chromosomen-Anomalien bei Neugeborenen. *Lancet*, 1 (7328), 286-290.
- Maeda, T., Ohno, M., Matsunobu, A., Yoshihara, K., & Yabe, N. (1991). Eine zytogenetische Untersuchung von 14.835 konsekutiven Lebendgeborenen. *Jinrui Idengaku Zasshi*, 36(1), 117-129.
- McCaughey, E., Ito, J., & Kay, T. (1986). Psychosoziales Funktionieren bei Mädchen mit Turner-Syndrom und Kleinwuchs: Soziale Fähigkeiten, Verhaltensprobleme und Selbstkonzept. *Zeitschrift der Amerikanischen Akademie für Kinderpsychiatrie*, 25(1), 105-112.
- Murdock, D. R., Donovan, F. X., Chandrasekharappa, S. C., Banks, N., Bondy, C., Muenke, M., & Kruszka, P. (2017). Whole-Exome-Sequenzierung zur Diagnose des Turner-Syndroms: Toward next-generation sequencing and newborn screening. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(5), 1529-1537.
- Nielsen, J., & Wohlert, M. (1991). Chromosomenanomalien bei 34.910 neugeborenen Kindern: Ergebnisse einer 13-jährigen Inzidenzstudie in Arhus, Dänemark. *Humangenetik*, 87(1), 81-83.
- Price, W. H. (1979). Eine hohe Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Patienten mit Turner-Syndrom. *Journal of Medical Genetics*, 16(4), 263-266.
- Ratcliffe, S. H. (1976). Die Entwicklung von Kindern mit Geschlechtschromosomenanomalien. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 69(3), 189-191.
- Robinson, A., & Puck, T. T. (1967). Studies on chromosomal nondisjunction in man. II. *American Journal of Human Genetics*, 19(2), 112-129.
- Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2008a). Krebsinzidenz bei Frauen mit Turner-Syndrom in Großbritannien: A national cohort study. *Lancet Oncology*, 9(3), 239-246.
- Schoemaker, M. J., Swerdlow, A. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2008b). Sterblichkeit bei Frauen mit Turner-Syndrom in Großbritannien: A National Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(12), 4735-4742.
- Sergovich, F., Valentine, G. H., Chen, A. T., Kinch, R. A., & Smout, M. S. (1969). Chromosomenaberrationen bei 2159 konsekutiven Neugeborenen. *New England Journal of Medicine*, 280(16), 851-855.
- Stochholm, K., Hjerrild, B., Mortensen, K. H., Juul, S., Frydenberg, M., & Gravholt, C. H. (2012). Sozioökonomische Parameter und Mortalität beim Turner-Syndrom. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*, 166(6), 1013-1019.
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2010a). Diagnose und Sterblichkeit bei 47,XYY-Personen: A registry study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 5, 15.
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2010b). Mortalität und Inzidenz bei Frauen mit 47,XXX und Varianten. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 152a(2), 367-372.
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2012). Sozioökonomische Faktoren beeinflussen die Mortalität beim 47,XYY-Syndrom - ein Vergleich mit der Grundgesamtheit und dem Klinefelter-Syndrom. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 158a(10), 2421-2429.
- Stochholm, K., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2013). Poor socio-economic status in 47,XXX-an unexpected effect of an extra X chromosome. *European Journal of Medical Genetics*, 56(6), 286-291.
- Stochholm, K., Juul, S., Juel, K., Naeraa, R. W., & Højbjerg Gravholt, C. (2006). Prävalenz, Inzidenz, Diagnoseverzögerung und Mortalität beim Turner-Syndrom. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 3897-3902.
- Swerdlow, A. J., Hermon, C., Jacobs, P. A., Alberman, E., Beral, V., Daker, M., ... Youngs, S. (2001). Sterblichkeit und Krebsinzidenz bei Söhnen mit numerischen Geschlechtschromosomenanomalien: A cohort study. *Annals of Human Genetics*, 65(2), 177-188.
- Swerdlow, A. J., Schoemaker, M. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2005a). Sterblichkeit bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom in Großbritannien: A cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(12), 6516-6522.
- Swerdlow, A. J., Schoemaker, M. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2005b). Krebsinzidenz und Mortalität bei Männern mit Klinefelter-Syndrom: A cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(16), 1204-1210.
- Swerdlow, A. J., Schoemaker, M. J., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Jacobs, P. A. (2005c). Mortalität und Krebsinzidenz bei Frauen mit zusätzlichen X-Chromosomen: Eine Kohortenstudie in Großbritannien. *Human Genetics*, 118 (2), 255-260.
- Tartaglia, N. R., Ayari, N., Hutaff-Lee, C., & Boada, R. (2012). Symptome der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen mit Aneuploidie der Geschlechtschromosomen: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 33(4), 309-318.
- Taylor, A. I., & Moores, E. C. (1967). Eine Untersuchung des Geschlechtschromatins bei neugeborenen Kindern in zwei Londoner Krankenhäusern. *Journal of Medical Genetics*, 4(4), 258-259.
- Tuke, M. A., Ruth, K. S., Wood, A. R., Beaumont, R. N., Tyrrell, J., Jones, S. E., ... Murray, A. (2019). Mosaikches Turner-Syndrom zeigt reduzierte Penetranz in einer Bevölkerungsstudie für Erwachsene. *Genetics in Medicine*, 21(4), 877-886.
- van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A., & Kahn, R. S. (2008). Soziales Verhalten und autistische Züge bei einer geschlechtschromosomalen Störung: Klinefelter-Syndrom (47XXY). *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(9), 1634-1641.
- Viuff, M. H., Berglund, A., Juul, S., Andersen, N. H., Stochholm, K., & Gravholt, C. H. (2020). Sexualhormonersatztherapie beim Turner-Syndrom: Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(2), 468-478.
- Viuff, M. H., Stochholm, K., Ulbjerg, N., Nielsen, B. B., & Gravholt, C. H. (2015). Nur eine Minderheit der Geschlechtschromosomen-Anomalien wird durch ein nationales pränatales Screening-Programm für das Down-Syndrom entdeckt. *Human Reproduction*, 30(10), 2419-2426.
- Watts, E. L., Goldacre, R., Key, T. J., Allen, N. E., Travis, R. C., & Perez-Cornago, A. (2019). Hormonbedingte Erkrankungen und Prostatakrebs: An English national record linkage study. *International Journal of Cancer*. <https://doi.org/10.1002/ijc.32808>.
- Zelinska, N., Shevchenko, I., & Globa, E. (2018). Landesweite Studie zum Turner-Syndrom bei ukrainischen Kindern: Prävalenz, genetische Varianten und phänotypische Merkmale. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 10(3), 256-263.
- Zoller, B., Ji, J., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2016). Hohes Risiko für venöse Thromboembolien beim Klinefelter-Syndrom. *Journal of the American Heart Association*, 5(5), e003567. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003567>.

So wird dieser Artikel zitiert: Berglund A, Stochholm K, Gravholt CH. Die Epidemiologie von Geschlechtschromosomenanomalien. *Am J Med Genet Part C*. 2020;1-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31805>