

Anomalien der Geschlechtschromosomen

Johannes Nielsen

Aus dem Cytogenetic Laboratory,
Aarhus Psychiatric Hospital, Risskov

Die meisten Ärzte haben in ihrer Praxis Patienten mit Geschlechtschromosomenanomalien. Nur ein kleiner Teil dieser Anomalien wird diagnostiziert. Auch wenn es sich dabei um Zustände handelt, die kausaler Behandlung nicht zugänglich sind, schließt das nicht aus, daß Beratung und in gewissen Fällen Hormonbehandlung den Patienten dazu verhelfen können, ein normales Leben zu führen. Voraussetzung hierfür ist aber, daß die Möglichkeit des Vorliegens von Anomalien der Geschlechtschromosomen so früh wie möglich erkannt wird und daß die nötigen zytogenetischen Untersuchungen vorgenommen werden. Im folgenden werden die häufigsten Anomalien der Geschlechtschromosomen sowie die Grundsätze für Beratung und Behandlung beschrieben.

Häufigkeit

Unter 55 000 Kindern, die in Kanada, USA, USSR, Schottland und Dänemark untersucht wurden, betrug die Inzidenz von abweichenden Geschlechtschromosomenzahlen der Körperzellen etwa 2 auf 1000 Neugeborene (Tabelle). Signifikante Unterschiede zwischen den Inzidenzzahlen in den verschiedenen Ländern bestehen nicht. Da die Sterblichkeit im Fall des Vorliegens der erwähnten Abweichungen nicht besonders erhöht ist, muß die Prävalenz – vorausgesetzt, daß die Inzidenz sich nicht während der letzten Generationen geändert hat – vermutlich von derselben Größenordnung sein. Das bedeutet, daß etwa 114 000 Men-

schen der Bundesrepublik Deutschland mit einer Anomalie der Geschlechtschromosomen behaftet sind.

Turner-Syndrom

Eine Person mit Turner-Syndrom (TS) ist von weiblichem Phänotyp mit dem Karyotyp 45,X in allen oder in einem Teil ihrer Körperzellen. Es mag vorkommen, daß nur ein Teil des einen X-Chromosoms fehlt. Aus der Tabelle ergibt sich, daß wahrscheinlich 12 000 Frauen in der Bundesrepublik Deutschland dieses Syndrom aufweisen.

Somatische Merkmale: Beim TS ist die Körpergröße unternormal. Bei 45 von uns untersuchten, erwachsenen Frauen mit Turner-Syndrom war die durchschnittliche Körpergröße 146 Zentimeter, die 10- und 90-Perzentilen betragen 135 bzw. 157 Zentimeter. Die geringe Körpergröße macht sich während des ganzen Wachstums geltend. Praktisch zeigen alle Mädchen mit TS eine Körpergröße unter dem 10-Perzentil der Altersgruppe.

Von neugeborenen Turner-Mädchen haben etwa 25 Prozent Pseudo-Ödeme der Hand- und Fußrücken. Häufige körperliche Merkmale sind: *Cubitus valgus*, *Pterygium colli* und eine gewisse Hörminderung. *Coarctatio aortae* gibt es bei 15 Prozent der Fälle. Tiefer Nackenhaaransatz, *Hypertelorismus*, Strabismus, Nystagmus, Ptosis und Epikanthus werden bei Mädchen mit TS häufiger als in der Normalbevölkerung angetroffen.

Anomalien der Geschlechtschromosomen sind erst in jüngerer Zeit systematisch erfaßt worden. Der Autor errechnet für die Bundesrepublik eine Häufigkeit von ca. 114 000 Fällen. Im einzelnen handelt es sich um: Turner-Syndrom, Triplo-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, XYY-Syndrom. Die wichtigsten somatischen und psychischen Symptome werden beschrieben. Es handelt sich einerseits um Anomalien der Körpergröße und andere Auffälligkeiten des Körperbaus, andererseits um Intelligenzstörungen, die keineswegs regelmäßig und meist gering ausgeprägt sind, sowie Persönlichkeitsstörungen. Die Kenntnis der Symptomatik ist für die Frühdiagnose wichtig. Zwar ist eine kausale Behandlung nicht möglich; jedoch eröffnen sich bei frühzeitiger Erkennung wesentliche Möglichkeiten der Beratung in der persönlichen und beruflichen Lebensgestaltung. Insbesondere werden auch die Probleme der Geschlechtsidentität und Geschlechtsrolle erörtert.

Bei der erwachsenen Frau mit TS sind besonders primäre Amenorrhöe und Sterilität sowie Kleinwuchstypisch. Die Mammaentwicklung ist dürftig oder fehlt. Die Ovarien sind dünne, saitenförmige fibröse Gebilde, meistens ganz ohne Primordialfollikeln. Hormonuntersuchung zeigt vermehrte Ausscheidung von Hypophysengonadotropinen und geringe Ausscheidung von Östrogenen. Die Harnausscheidung von 17-Ketosteroiden und 17-ketogenen Steroiden ist normal.

Psychische Merkmale: Die Intelligenz liegt innerhalb des Normalbereichs, der Handlungs-IQ ist manchmal bedeutend niedriger als der Verbal-IQ. Die Leistungen bei Handlungstests sind schlecht, während sich im verbalen Bereich keine Störungen zeigen. Im allge-

Geschlechtschromosomen

meinen scheint der geringe Handlungs-IQ die generelle geistige Kapazität nur sehr wenig (wenn überhaupt) zu beeinflussen. Frauen mit einem TS kommen in der Regel genauso gut wie ihre Schwestern in der Schule durch und erreichen dasselbe Ausbildungsniveau.

Mädchen mit einem TS zeigen im Vergleich zu ihren Schwestern oft eine verspätete seelische Reifung, das vor allem, wenn sie von ihrer Umgebung nicht gestützt und angeregt werden. Im allgemeinen verfügen sie über gutes Kontaktvermögen und ausgeglichene Stimmungslage. Sie sind meistens fleißig, sorgfältig, gewissenhaft und hilfsbereit.

Behandlung: Das Verhalten von Eltern und Geschwistern den Turner-Mädchen gegenüber soll dem Alter und dem seelischen Entwicklungsstand dieser Mädchen entsprechen und nicht ihrem Kleinwuchs oder ihrer retardierten körperlichen Entwicklung, wie es so oft geschieht. Überprotektion und der Versuch, die Mädchen zu lange als Kleinkinder zu behandeln, würden nur die Tendenz zu geistiger Unreife verstärken und Ängstlichkeit und Unsicherheit züchten.

Unsere Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß die Diagnose schon in der Kindheit gestellt werden sollte, damit die Eltern die nötige Information und Beratung erhalten können. Insbesondere müssen die Eltern über die sehr guten Aussichten für die geistige Entwicklung des Kindes informiert werden. In angemessenem Alter sollen die Mädchen erfahren, daß für sie die Möglichkeit besteht, ihre Körpergröße durch die Behandlung (ab 12. Lebensjahr) mit einem anabolischen Steroid (Oxandrolon) um durchschnittlich 5 bis 7 Zentimeter zu erhöhen und daß eine zyklische Hormonbehandlung mit einem Östrogen/Gestagen-Präparat zur Menstruation und zur Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale führen kann. Es ist besonders wichtig, die Eltern und später auch die Mädchen darüber zu informieren, daß sie ein ganz normales Sexuelle-

ben führen, heiraten und Kinder adoptieren können (ihre Aussichten, eigene Kinder zu bekommen, sind allerdings sehr gering). Sie brauchen weder an ihrer Weiblichkeit noch an ihrer Fähigkeit zu zweifeln, gute Ehefrauen und gute Mütter adoptierter Kinder werden zu können.

Das Turner-Syndrom ist in der Tat ein gutes Beispiel dafür, daß Chromosomenanomalien nicht unbedingt zu Abweichungen der Persönlichkeit oder Intelligenz führen müssen. Es ist sogar so, daß viele Charakterzüge, die bei den Turner-Frauen vorkommen, als wertvoll geschätzt werden.

Triplo-X-Syndrom

Frauen mit einer X-Triploidie sind phänotypisch weiblich mit dem Karyotyp 47,XXX in allen oder einem Teil der Körperzellen. Aus der Tabelle geht hervor, daß wahrscheinlich etwa 38 000 Frauen in der Bundesrepublik Deutschland die genannte Geschlechtschromosomenkonstellation aufweisen.

Somatische Merkmale: Frauen mit einem Triplo-X-Syndrom haben leicht übernormale Körpergröße und neigen zu *Hypertelorismus*. Erwachsene Frauen haben wahrscheinlich eine normale Fertilität, die Menopause tritt allerdings früh ein. Sie haben keine besonderen körperlichen Charakteristika. Die Diagnose läßt sich nicht durch eine somatische Untersuchung stellen.

Psychische Merkmale: Nachuntersuchungen von neugeborenen Mädchen, bei denen das Triplo-X-Syndrom festgestellt wurde, ergaben ein unternormales Intelligenzniveau, besonders auf dem verbalen Gebiet. Die meisten hatten einen IQ zwischen 70 und 89, während der IQ der Geschwister und der Kinder einer Kontrollgruppe zwischen 90 und 110 lag. Bei etwa der Hälfte der Mädchen mit Triplo-X-Syndrom war die Sprachentwicklung verzögert, weiter hatten sie im Vergleich zu ihren Geschwistern größere Lern- und

Schulschwierigkeiten. Etwa ein Drittel zeigte eine verzögerte Entwicklung der motorischen Koordination. Mädchen mit dem Triplo-X-Syndrom sind scheinbar passiver als ihre Geschwister und nehmen nicht gern an Gruppentätigkeiten teil. – Bei Untersuchung von 5693 schizophrenen Frauen wurde das Triplo-X-Syndrom viermal häufiger gefunden als erwartet.

Behandlung: Angesichts dieser Befunde scheint es wichtig, die Diagnose Triplo-X-Syndrom schon während der Kindheit zu stellen und die Eltern vor allem bezüglich sozialer und psychischer Anregungen sowohl zu Hause als auch im Kindergarten und in der Schule zu beraten. Besonders sollten motorische Tätigkeit und Sprachentwicklung angeregt werden. In vielen Fällen ist Unterricht durch Sprachpädagogen erforderlich. Vornehmlich in den ersten Schuljahren ist Hilfe in bezug auf Lernen und Teilnahme an Gruppenaktivitäten nötig. Es besteht kein Zweifel, daß Kinder mit Triplo-X-Syndrom ein erhöhtes Risiko zeigen, was Abweichungen von der geistigen Entwicklungsnorm betrifft. Wir haben erfahren, daß ihre Eltern Informationen und Rückhalt brauchen, weil jede anregende, erzieherische Hilfe sowohl im Vorschulalter als später in der Schule die geistige Entwicklung dieser Mädchen fördern kann. Hormonbehandlung von Frauen mit der Triplo-X-Chromosomen-Konstellation ist nicht indiziert.

XYY-Syndrom

Männer mit doppeltem Y sind phänotypisch männlich und haben 47,XYY in allen oder einem Teil der Zellen. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es wahrscheinlich etwa 30 000 Männer mit der Chromosomenkonstellation 47,XYY.

Somatische Merkmale: Der konstanteste Befund bei Männern mit doppeltem Y ist eine überdurchschnittliche Körpergröße; 80 bis 90 Prozent von den bisher Untersuchten waren 180 Zentimeter groß. In Dänemark beträgt ihre Durchschnittsgröße 183

Geschlechtschromosomen

Zentimeter gegenüber 176 Zentimeter in der Normalbevölkerung. Der Großwuchs setzt offensichtlich erst in der Pubertät ein.

Beinahe alle Männer mit doppeltem Y haben normale sekundäre Geschlechtsmerkmale und ein normales maskulines Gepräge. Ektopisches Gewebe, Krampfadern und Akne sowie Händetremor kommen gehäuft vor. Die Fertilität ist beschränkt; die Histologie der Hoden zeigt bei 80 Prozent der 47,XYY-Männer eine erheblich beeinträchtigte Spermatogenese.

Psychische Merkmale: Das Intelligenzniveau bei Männern mit doppeltem Y scheint im Vergleich zu ihren Geschwistern vermindert, der IQ beträgt im Durchschnitt 90. XYY-Knaben sind oft sehr aktiv. Sie haben Schwierigkeiten in der Schule, Anpassungsfähigkeit und Kontaktvermögen sind gering. Der erwachsene XYY-Mann hat größere Schwierigkeiten als seine Geschwister, emotionale Kontakte aufzubauen; die Gefühlskontrolle ist oft schwach; verminderte Impulsbeherrschung kann zu aggressivem Verhalten führen, obwohl die XYY-Männer von sich aus nicht aggressiv sind. Bei der psychologischen Untersuchung findet sich oft eine niedrige Angschwelle, was zum Teil die schlechten Anpassungsleistungen und das geringe Durchhaltevermögen bedingt. Das erhöhte Kriminalitätsrisiko kann auf dieses abweichende Persönlichkeitsmuster zurückgeführt werden.

Behandlung: Sicher spielen die Umweltfaktoren bei der Entwicklung von Persönlichkeit und Verhalten und ebenso bei der Entstehung des Kriminalitätsrisikos von XYY-Männern eine ebenso große Rolle wie bei Männern mit einem normalen Chromosomensatz. Der gesamte Phänotyp und besonders die Persönlichkeits- und Verhaltensmerkmale sind das Ergebnis des Wechselspiels zwischen Genotyp und Umweltfaktoren. Nach unserer Erfahrung ist daher eine frühzeitige Diagnose bei Kindern mit doppeltem Y und genauso bei Kindern mit an-

Tabelle: Prävalenz der aneuploiden Geschlechtschromosomen-Anomalien

Anomalien der Geschlechtschromosomen	Inzidenz auf 1000 lebend geborene Knaben/Mädchen*)	Vermutete Anzahl von Personen mit Geschlechtschromosomenanomalien in der Bundesrepublik Deutschland**)
Turner-Syndrom	0,39	12 000
Triplo-X-Syndrom	1,18	38 000
Klinefelter-Syndrom	1,13	33 000
XYY-Syndrom	1,02	30 000
Gesamt	1,86	114 000

*) Berechnet auf dem Hintergrund der Chromosomenuntersuchung von 20 370 bzw. 34 379 nichtselektierten lebend geborenen Mädchen und Knaben in Schottland, Kanada, USA, der Sowjetunion und Dänemark.
**) Berechnet auf der Grundlage der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland 1976: 29 306 300 Männer und 32 206 600 Frauen.

deren Formen der Geschlechtschromosomen-Anomalie sehr wichtig, damit die Eltern durch die nötige Information und Beratung die besten psychologischen und Umweltfaktoren für diese Knaben aufbauen können. Eltern von Knaben mit doppeltem Y müssen unbedingt Verständnis haben für das hohe Tätigkeitsniveau dieser Kinder und wissen, wie man es zweckmäßig kanalisiert. Es scheint auch, als ob diese Knaben bei der Sprachentwicklung, bei dem Eingewöhnen in die Schule, bei der Kontaktaufnahme zu anderen und bei ihrer emotionalen Entwicklung Anregung und Hilfe brauchen.

Klinefelter-Syndrom

Ein Proband mit Klinefelter-Syndrom (KS) ist phänotypisch männlich und hat mehr als ein X in allen oder einem Teil seiner Zellen. Der häufigste Karyotyp ist 47,XYY. Etwa 33 000 Männer in der Bundesrepublik Deutschland weisen ein KS auf.

Somatische Merkmale: Beim KS findet man einen ausgeprägten Hypogonadismus; da aber die hypogonadalen Zeichen unregelmäßig vorkommen, ist es wichtig zu wissen, daß die sehr kleinen Hoden der einzig konstante Befund sind. Weil die Untersuchung der Hoden unterlas-

sen oder mangelhaft vorgenommen wird, wird das KS nur bei wenigen Betroffenen diagnostiziert. Außer den kleinen Hoden findet sich eine Reihe weiterer hypogonadaler Zeichen. Die meisten Probanden haben geringen Bartwuchs. Gynäkomastie kommt bei etwa 40 Prozent vor. Weibliche Schambehaarung und Fettverteilung werden bei einem Drittel angetroffen. Sie haben relativ lange Beine im Vergleich zu ihrer Körpergröße und verhältnismäßig schmale Schultern und breite Hüften. Alle Männer mit KS haben Azospermie, die histologische Untersuchung der Hoden zeigt hyalinisierte Tubuli seminiferi und eine Vermehrung der Leydig-Zellen.

Psychische Merkmale: Die Intelligenz bei Knaben und Männern mit KS liegt durchschnittlich etwas niedriger (etwa einem IQ von 90 entsprechend) als die der Geschwister und der Normalbevölkerung. Das herabgesetzte Intelligenzniveau ist ausschließlich auf den herabgesetzten Verbal-IQ, nicht auf den Handlungs-IQ zurückzuführen. Die Sprachentwicklung war bei der Hälfte der Knaben mit KS derjenigen ihrer Geschwister sowie Knaben der Normalbevölkerung gegenüber verspätet. Im Zusammenhang mit einer leicht herabgesetzten Intelligenz und vielleicht noch mehr im Zusammenhang mit retardierter Sprach-

Geschlechtschromosomen

entwicklung und psychischer Reife fanden wir bei etwa der Hälfte der Knaben mit KS größere Lernprobleme als bei ihren Geschwistern. Klinefeller-Knaben haben im Vergleich mit ihren Geschwistern und mit Knaben im allgemeinen eine verzögerte grobmotorische Koordination. Sie weisen anscheinend auch ein größeres Risiko für Verhaltensstörungen und für leichtere psychiatrische Probleme in der Jugendzeit auf als ihre Geschwister.

Erwachsene Männer mit KS wirken oft psychisch weniger reif, haben mehr Minderwertigkeitsgefühle und sind asthenischer und passiver als erwartet. Psychologische Untersuchungen deuten darauf hin, daß diese Probanden oft durch Konzentrationschwierigkeiten, psychische Unreife und Unsicherheit in der Geschlechtsidentität gekennzeichnet sind; Gefühle von Angst, Unzulänglichkeit und Verstimmungen werden bei Männern mit KS häufiger beobachtet als normalerweise.

Mehrere Untersuchungen deuten darauf hin, daß diese Männer eine größere Anfälligkeit für psychische Erkrankungen unspezifischer Art zeigen und – wie es auch der Fall bei Männern mit doppeltem Y ist – ein erhöhtes Risiko, kriminelle Handlungen leichter Art zu begehen.

Behandlung: Wichtig ist für diese Probanden vor allem, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen, damit die Eltern durch rechtzeitige Beratung und Information für die günstigsten Umweltfaktoren sorgen und gleichzeitig den oft passiven, scheuen und anregungsbedürftigen Knaben entsprechende Hilfe gewähren können. Wie bereits erwähnt, ist die Hälfte der Probanden sprachlich, motorisch und emotional retardiert. Sprachpädagogik und besonderer Hilfsunterricht in der Schule sind angezeigt. Wichtig ist auch, schon im Pubertätsalter eine Testosteronbehandlung zu beginnen und den erwachsenen KS-Probanden auf eine mögliche Sterilität, auf Adoptionsmöglichkeiten und auf eine Testosteronbehandlung aufmerksam zu machen, letzteres im Hinblick auf

eine früh einsetzende Impotenz und auf die Möglichkeit, eine Osteoporose zu beseitigen. Die Behandlung mit Testosteron bei mehreren KS-Probanden zeigte besseres Lebensgefühl, höhere psychische Stabilität und größere Leistungsfähigkeit. Testosteron muß dabei aber regelmäßig und in adäquaten Dosen genommen werden.

Chromosomen und Geschlechtsrolle

Personen mit Geschlechtschromosomenanomalien zeigen die Geschlechtsrolle und die Geschlechtsidentität, die dem Phänotyp des zugehörigen Geschlechts entsprechen, zumal sie ohne Rücksicht auf die Geschlechtschromosomenkonstitution erzogen sind. Das ist auch der Fall bei phänotypischen Frauen mit dem männlichen Karyotyp 46,XY, bei Frauen mit dem sogenannten *Morris-Syndrom* oder mit reiner Gonadaldysgenese, und genauso bei phänotypischen Männern mit dem weiblichen Chromosomensatz 46,XX.

Viele KS-Männer haben Schwierigkeiten, die Rolle reifer Erwachsener auszufüllen, und viele haben sexuelle Probleme. Das kommt anscheinend auch bei Männern mit doppeltem Y vor. Frauen mit Turner-Syndrom und Frauen mit Triplo-X haben eine rein feminine Identifikation und keine Probleme mit ihrer Geschlechtsrolle oder Geschlechtsidentität. Diese Erscheinungen zeigen eindeutig, daß die Wirkung eines überzähligen oder fehlenden Geschlechtschromosoms keine spezifische Wirkung auf die Geschlechtsrolle oder Geschlechtsidentität ausübt.

Amnionzentese und Beratung von Eltern eines Fötus mit einer Geschlechtschromosomenabweichung

Eine Chromosomenuntersuchung der Amnionflüssigkeit kann in der 14. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Sie ist vor allem in-

diziert, wenn bei dem Fötus das Risiko einer autosomalen Chromosomenanomalie, die zu Schwachsinn führt, erhöht ist. Unserer Meinung nach wäre es unethisch, in solchen Fällen Schwangerschaftsunterbrechung zu empfehlen. Es wäre eine Diskriminierung jener Tausender von Menschen mit Geschlechtschromosomenabweichungen und zugleich ein psychisches Trauma für sie, wenn behauptet würde, daß Kinder mit derselben Chromosomenabweichung gar nicht geboren werden sollten. Wir wissen noch viel zuwenig über die geistige und körperliche Entwicklung und über die Behandlungsmöglichkeiten der verschiedenen körperlichen oder psychischen Störungen bei Geschlechtschromosomenabweichungen, um den Rat zur Schwangerschaftsunterbrechung geben zu können.

Wir haben bei gut 400 Kindern und Erwachsenen Geschlechtschromosomenuntersuchungen durchgeführt. Mehrere davon sind erneut untersucht. Nach unserer Erfahrung ist es vor allem wichtig, die Eltern von Kindern mit Geschlechtschromosomenabweichungen dahingehend zu informieren, daß sie den Kindern so früh wie möglich die besten Hilfen, die besten Anregungen und die beste Behandlung geben, wo immer sie deren bedürfen. Ebenso brauchen Erwachsene mit Chromosomenabweichungen Beratung über Hormonbehandlung, da diese wahrscheinlich das Risiko der Entwicklung von Persönlichkeitsabweichungen, von psychischen Erkrankungen und der Kriminalität bei Männern mit KS und doppeltem Y auf dasselbe Niveau reduzieren kann, wie es sich in der Normalbevölkerung findet.

Es gibt auch keinen Zweifel, daß Information, Beratung und Hormonbehandlung zum richtigen Zeitpunkt den Mädchen mit Turner-Syndrom die gleiche normale Entwicklung ermöglichen wie ihren Geschwistern. Unser Wissen über erwachsene Frauen mit Triplo-X-Syndrom ist im Hinblick auf psychologische Entwicklung und psychische Erkran-

kungen bis jetzt nicht genügend. Wir neigen aber zu der Auffassung, daß frühzeitige Diagnose, Information und Beratung nicht nur den Knaben mit Klinefelter-Syndrom und doppelem Y, sondern auch diesen Mädchen die Chance einer normalen psychischen Entwicklung geben werden können.

Da die Anzahl der Kinder mit Geschlechtschromosomenanomalien in nichtselektierten Populationsgruppen stets relativ klein ist, sind weitere Populationsuntersuchungen auf diesem Gebiet unerlässlich.

Literatur

- (1) Jacobs, P. A.; Melville, M.; Ratcliffe, S.; Keay, A. J.; Syme, J.: A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann. Hum. Genet.* **37** (1974) 359-376 - (2) Hamerton, J. L.; Canning, N.; Ray, M.; Smith, S.: A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin. Genet.* **8** (1975) 223-243 - (3) Hamerton, J. L.; Ray, M.; Abbott, J.; Williamson, C.; Ducasse, G. C.: Chromosome studies in a neonatal population. *Canad. med. Ass. J.* **106** (1972) 776-779 - (4) Sergovich, F.; Valentine, G. H.; Chen, A. T. L.; Kinch, R. A. H.; Smout, M. S.: Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. *New Engl. J. Med.* **280** (1969) 851-855 - (5) Gerald, P. S.; Walzer, S.: Chromosome studies of normal newborn infants. In: *Human Population Cytogenetics* (ed. P. A. Jacobs), pp. 143-151. Edinburgh: The University Press **1970** - (6) Lubs, H. A.; Ruddle, F. H.: Chromosomal abnormalities in the human population: Estimation of rates based on New Haven newborn study. *Science* **169** (1970) 495-497 - (7) Lubs, H. A.; Ruddle, F. H.: Applications of quantitative karyotypy to chromosome variation in 4400 consecutive newborns. In: *Human Population Cytogenetics* (ed. P. A. Jacobs), pp. 119-142. Edinburgh: The University Press **1970** - (8) Walzer, S.; Gerald, P. S.: Chromosome abnormalities in 11,154 newborn infants. *Amer. J. hum. Genet.* **24** (1972) 38a - (9) Walzer, S.; Breaux, G.; Gerald, P. S.: A chromosome survey of 2400 normal newborn infants. *J. Pediat.* **74** (1969) 438-448 - (10) Bochkov, N. P.; Kuleshov, N. P.; Chebotarev, A. N.; Alekhin, V. I.; Midian, S. A.: Population cytogenetic investigation of newborns in Moscow. *Humangenetik* **22** (1974) 139-152 - (11) Friedrich, U.; Nielsen, J.: Chromosome studies in 5,049 consecutive newborn children. *Clin. Genet.* **4** (1973) 333-343 - (12) Nielsen, J.; Sillesen, I.: Incidence of chromosome aberrations among 11,148 newborn children. *Humangenetik* **30** 1-12 (1975)

Anschrift des Verfassers:
Dr. Johannes Nielsen
The Cytogenetic Laboratory
Aarhus Psychiatric Hospital
Risskov
Denmark

Propranolol bei drohendem Herzinfarkt

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (nach durchgemachtem Infarkt) senken Betablocker das Risiko, an plötzlichem Herztod (infolge von Arrhythmien) zu sterben. Ebenso nimmt die Wahrscheinlichkeit, einen Reinfarkt zu erleiden, ab. Letzteres kann noch nicht als statistisch gesichert gelten, da die Practololstudie wegen der Nebenwirkungen des okulokutanen Syndroms vorzeitig abgebrochen wurde und lediglich Tendenzen erkennbar wurden.

In der vorliegenden Studie erhielten 20 Patienten zunächst 0,1 mg/kg Propranolol i. v. innerhalb von 10 Minuten während der folgenden 27 Stunden nochmals 320 mg oral. Die Kontrollgruppe (23 Personen) erhielt keine spezifische Therapie. 9 der Patienten, die Betablocker erhielten, hatten ischämische EKG-Veränderungen (ST Senkung: 8; T-Inversion: 1) bei Aufnahme, 11 zeigten keine EKG-Veränderungen. In der Kontrollgruppe waren es 11 Patienten ohne entsprechende EKG-Veränderungen. Als Kriterium des Effektes der Betablockade bei drohendem Myokardinfarkt wurde nicht die Überlebensrate (alle Patienten überlebten) oder das Auftreten von Arrhythmien herangezogen, sondern die Häufigkeit der EKG-Veränderungen bei Entlassung sowie Verlauf und maximaler Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK). Während in der Kontrollgruppe 21 von 23 Patienten pathologische EKG-Veränderungen (Q-Zacken, T-Inversion) bei Entlassung aufwiesen (davon 11 Patienten mit zuvor normalem EKG) waren in der behandelten Gruppe bei Entlassung nur bei 9 Patienten (5 davon mit zuvor normalem EKG) entsprechende Veränderungen zu finden. Ähnlich verhielt es sich mit der CPK, die bei 22 von 23 Patienten der Kontrollgruppe pathologische Werte erreichte (zum Teil massiv erhöht), wohingegen bei 9 Patienten in der behandelten Gruppe Normwerte (4-stündliche Messungen) während der Beobachtungsperiode gemessen wurden.

Die Autoren ziehen daraus den Schluß, daß bei einem drohenden Myokardinfarkt eine rechtzeitige (innerhalb von 4 Stunden) eingeleitete Behandlung mit Betablockern die Infarktgröße zu reduzieren vermag, was sich an einer Verminderung der pathologischen EKG-Veränderungen und Enzymwerte zeigt. Zwei Punkte sollten dabei jedoch nicht außer acht gelassen werden: das Kollektiv der Patienten mit drohendem Myokardinfarkt war hinsichtlich des Risikos nicht klar definiert.

Einzige Grundlage der Zuordnung war ein typischer pektanginöser Schmerz, Angaben über Häufigkeit und Schweregrad der koronaren Herzerkrankung durch spätere Koronarangiographie wurden nicht gemacht. Nimmt man die Häufigkeit zuvor durchgemachter Myokardinfarkte als einzig echten Hinweis auf das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung, so kann das Ergebnis der Studie darauf beruhen, daß in der Kontrollgruppe doppelt so viele Patienten zuvor einen Infarkt erlitten hatten. Im zweiten ist die Abschätzung des weiteren Verlaufs bei drohendem Myokardinfarkt lediglich an Hand klinischer Zeichen schwierig. So wird der Einsatz eines Betablockers bei drohendem Verschuß des Ramus descendens anterior der linken Koronararterie, wenn er zu einem entsprechendem Verlust linksventrikulärer Funktion führt, die Entstehung einer Herzinsuffizienz begünstigen; dabei wäre dann der mögliche Einfluß auf die spätere Infarktgröße von untergeordneter Bedeutung.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Gabe von Betablockern bei dem Verdacht auf einen drohenden Myokardinfarkt nur dort vorgenommen werden sollte, wo der Patient fortlaufend hämodynamisch überwacht und entsprechend behandelt werden kann. Der Beweis, daß dadurch die Infarktgröße beim Menschen reduziert wird, steht allerdings immer noch aus. Dej

Norris, R. M., Sammel, N. L., Clarke, E. D., Smith, W. M., Williams, B.: Protective Effect of Propranolol in Treatment Myocardial Infarction. *Lancet* (78) 907-909