

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Reproduktionsmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag -

Das Klinefelter-Syndrom:  
Berücksichtigung in der ärztlichen Praxis und Literatur

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von:  
**Anna Katharina Sophie Bade**  
aus Bielefeld  
2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Eberhard Nieschlag

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dag Moskopp

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Reproduktionsmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Eberhard Nieschlag  
Koreferent: Prof. Dr. Dag Moskopp

### **Zusammenfassung**

Das Klinefelter-Syndrom:  
Berücksichtigung in der ärztlichen Praxis und Literatur  
Bade, Katharina

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,1 - 0,2 % der männlichen Bevölkerung die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus. Nur bei ca. 36 % von geschätzten 80 000 Betroffenen in Deutschland wird die Diagnose gestellt. Bisher ist nicht untersucht, warum bei 2/3 dieser Männer das Klinefelter-Syndrom unerkannt bleibt.

Es wurden 87 Lehrbücher verschiedener Fachrichtungen auf Informationen bezüglich des Klinefelter-Syndroms untersucht, Veröffentlichungen in den Zeitschriften „Der Internist“, „der Urologe“, „Deutsches Ärzteblatt“ und „Ärzte Zeitung“ gesichtet und 290 niedergelassene Ärzte der Fachrichtungen Urologie, Innere Medizin und Allgemeinmedizin zu Ihrem Wissen über das Syndrom befragt.

Es zeigte sich, dass grundlegende Informationen über das Syndrom, insbesondere typische Symptome (z. B. Hodengröße, Gynäkomastie, Infertilität und Hochwuchs), in der Literatur gut beschrieben und auch den meisten Ärzten bekannt sind. Was speziellere Aspekte wie häufige Begleiterkrankungen, psychische und kindliche Entwicklung sowie genauere Angaben zur Einleitung und Durchführung einer Therapie und zu reproduktiven Möglichkeiten betrifft, besteht deutlicher Informationsbedarf. Diese Gesichtspunkte werden wesentlich seltener in Lehrbüchern aufgeführt und sind auch Ärzten weniger gut bekannt.

Da das Syndrom bisher als Chromosomenanomalie gewertet wird, die mit Infertilität einhergeht und dessen Erkennung kaum therapeutische Konsequenzen nach sich zieht, sollte ausführlicher darüber informiert werden, damit es im Bewusstsein von Ärzten unterschiedlichster Fachrichtungen eine größere Rolle spielt und häufiger diagnostiziert wird.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Definition: Klinefelter-Syndrom .....	1
1.2	Ätiologie .....	1
1.3	Klinik .....	1
1.4	Diagnose .....	3
1.5	Therapie .....	4
1.6	Fragestellung der Arbeit .....	5
<b>2</b>	<b>Material und Methode .....</b>	<b>6</b>
2.1	Literaturrecherche.....	6
2.1.1	Fachbücher .....	6
2.1.2	Zeitschriften .....	6
2.2	Befragung.....	7
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>13</b>
3.1	Literaturrecherche.....	13
3.1.1	Fachbücher .....	13
3.1.1.1	Urologie .....	13
3.1.1.2	Psychiatrie.....	19
3.1.1.3	Dermatologie.....	23
3.1.1.4	Humangenetik .....	28
3.1.1.5	Pädiatrie .....	34
3.1.1.6	Innere Medizin .....	42
3.1.1.7	Endokrinologie .....	53
3.1.1.8	Andrologie .....	67
3.1.2	Zeitschriften .....	76
3.1.2.1	Der Internist .....	76
3.1.2.2	Der Urologe.....	82
3.1.2.3	Deutsche Ärzteblatt .....	86
3.1.2.4	Ärzte Zeitung .....	90
3.2	Befragung.....	94
3.3	Zusammenfassung der Ergebnissteile .....	107
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>112</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>121</b>
	Literaturverzeichnis .....	124
	Danksagung.....	138
	Lebenslauf.....	139

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition: Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,1 - 0,2 % der männlichen Bevölkerung (Perwein, 1984; Bojesen et al., 2003; Nielsen u. Wohler, 1991) die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus. Demnach gibt es in Deutschland etwa 80 000 Betroffene. Abramsky u. Chapple (1997) errechneten, dass etwa 10 % der Fälle pränatal und 26 % in der Kindheit oder als Erwachsene diagnostiziert werden. Damit bleiben 64 % unerkannt. Eine große dänische Registerstudie bestätigte, dass das Klinefelter-Syndrom weitestgehend undiagnostiziert bleibt und nur 10 % der Diagnosen vor der Pubertät gestellt werden (Bojesen et al., 2003).

## 1.2 Ätiologie

Dem Syndrom liegt in etwa 80 % eine numerische Chromosomenaberration mit der Karyotypformel 47, XXY zugrunde (Zang, 1984). Bei den übrigen 20 % finden sich höhergradige X-chromosomale Aneuploidien, zusätzliche Y-Chromosomen (48,XXXY; 48,XXYY; 49XXXXY), ein Mosaik 47,XXY/46,XY oder strukturell abnorme X-Chromosomen (Nieschlag et al., 2000; Kamischke et al., 2003; Foresta et al., 1998).

Die numerischen Aberrationen entstehen durch Non-Disjunction hauptsächlich in den meiotischen Teilungen der elterlichen Keimzellentwicklung oder seltener in frühembryonalen mitotischen Zellteilungen (Zang, 1984; Thomas et al., 2000). Das überzählige X-Chromosom stammt in etwa der Hälfte der Fälle vom Vater (Thomas u. Hassold, 2003). Die Entstehung des XXY-Karyotyps in Abhängigkeit vom Alter der Eltern wird kontrovers diskutiert (Eskenazi et al., 2002; Carothers u. Filippi, 1988; Guttenbach et al., 2000), fortgeschrittenes Alter scheint aber nach Lanfranco et al. (2004) keinen Einfluss zu haben.

Auch scheint anders als bei numerischen Chromosomenanomalien, die Abortrate nicht oder höchstens geringfügig erhöht zu sein (Nieschlag et al., 2000).

## 1.3 Klinik

Das klinische Bild ist abhängig vom Alter des Patienten. Vor der Pubertät liegen höchstens diskrete körperliche Veränderungen vor, z.B. ein leicht unterdurchschnitt-

liches Hodenvolumen oder eine gewisse Langbeinigkeit (Nieschlag et al., 2000; Ratcliffe, 1999). In den meisten Fällen setzt die Pubertät zeitgerecht und mit normaler hypophysärer Funktion ein (Salbenblatt et al., 1985). Bei zunächst noch normalen Androgenspiegeln entwickeln 60 % der Patienten eine normale Penislänge, das normale Wachstum der Hoden bleibt in den meisten Fällen jedoch aus. Das mittlere Hodenvolumen liegt lediglich bei etwa 5,5 ml (Lanfranco et al., 2004). Somit zeigt sich beim Adoleszenten und im postpubertären Alter das typische Bild von sehr kleinen festen Hoden und unterschiedlich ausgeprägten Androgenmangelsymptomen.

In der Pubertät entwickeln sich auch die typischen Skelettproportionen. Patienten mit Klinefelter-Syndrom sind normal bis überdurchschnittlich groß. Dem vermehrten Wachstum liegt ein stärkerer Längenzuwachs der Beine zugrunde, der schon vor der Pubertät in Erscheinung tritt und daher wahrscheinlich mit der für das Syndrom ursächlichen Chromosomenveränderung zusammen hängt und nicht mit dem sekundären Androgendefizit. Die für den Eunuchoidismus typische vergrößerte Armspannweite ist bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom nicht zu beobachten (Nieschlag et al., 2000).

Ab dem 25. Lebensjahr klagen etwa 70 % der Patienten über nachlassende Libido und Potenz. Normaler Bartwuchs ist nur bei etwa 1/5 vorhanden (Nieschlag et al., 2000). Infolge des Androgendefizits entwickelt sich häufig eine frühzeitige Osteoporose und die Muskelkraft lässt nach (Horowitz et al., 1992; Breuil et al., 2001; van den Bergh, 2001). Bei ca. 1/3 der Patienten findet sich eine Varikosis der Beine, die oft zu Ulcera cruris führt. Auch thromboembolische Komplikationen sind häufig (Breit, 1984; Zollner et al., 1997; Igawa u. Nishioka, 2003). Ebenso werden vermehrt Adipositas, verminderte Glucosetoleranz und Diabetes mellitus beobachtet (Swerdlow et al., 2001).

Während der Pubertät entwickelt etwa die Hälfte der Patienten eine beidseitige schmerzlose Gynäkomastie (Ratcliffe, 1999). Kontrovers wird das Risiko für die Entstehung von Mammacarcinomen diskutiert. So gibt es sowohl Annahmen aus Studien nach denen ein erhöhtes Risiko besteht (Weiss et al., 2005; Giordano et al., 2002), als auch Untersuchungen, die diese Ergebnisse nicht bestätigen (Hasle et al. 1995, Bojesen et al., 2004). Nach Lanfranco et al. (2004) kann auch kein erhöhtes Risiko für maligne hämatologische Erkrankungen und mediastinale Keimzelltumoren gefunden werden.

Die intellektuellen Fähigkeiten sind, ähnlich wie die körperlichen Merkmale und der Streubreite in der Allgemeinbevölkerung entsprechend, ganz unterschiedlich entwickelt. Sie können völlig normal sein, bei manchen Patienten sind sie vermindert.

Oft finden sich keine generellen Einschränkungen, sondern Defizite in bestimmten Bereichen, dabei sind besonders verbale und kognitive Fähigkeiten betroffen (Temple u. Sanfilippo, 2003; Geschwind et al., 2000; Ratcliffe, 1999). Ein Teil der Jungen fällt durch Schulschwierigkeiten auf und bleibt hinter dem Leistungs- und Berufsniveau der Familie zurück. Bei derartigen Problemen spielt wahrscheinlich eine Rolle, dass den Jungen ihre Andersartigkeit gegenüber Gleichaltrigen auffällt und dass sie sich dadurch in eine Außenseiterrolle gedrängt fühlen. Dieses Ausgegrenztsein, ist eventuell auch ein Grund dafür, dass manche Patienten kriminell auffällig werden (Nieschlag et al., 2000). Ein generell erhöhtes Risiko für psychiatrische Erkrankungen, Kriminalität und Intelligenzminderung, wie in älteren Studien angenommen (Forssman, 1970), konnte von neueren Studien auf der Basis von Chromosomenuntersuchungen, nicht bestätigt werden (Nielsen u. Wohlert, 1991; Gotz et al., 1999).

Patienten mit höhergradigen Aneuploidien sind in zunehmendem Maße von Veränderungen sowohl physischen als auch intellektuellen betroffen (Visootsak, 2001).

Patienten mit chromosomalem Mosaik können hingegen manchmal nur eine gering ausgeprägte Symptomatik aufweisen und gelegentlich sind einige zumindest eingeschränkt fertil.

## **1.4 Diagnose**

Eine Verdachtsdiagnose ergibt sich häufig aufgrund der typischen klinischen Befundkonstellation. Besonders das niedrige Hodenvolumen und die feste Konsistenz der Hoden sind hier von Bedeutung (Behre et al., 2000). Bei einigen Patienten führt ein unerfüllter Kinderwunsch zur Diagnose (Abramsky u. Chapple, 1997).

Der Nachweis von Barr-Körperchen im Mundepithelausstrich ist ein schneller und verlässlicher Screeningtest, kann aber die Chromosomenanalyse letztlich nicht ersetzen (Kamischke et al., 2003; Zang, 1984). Sollte sich bei der Chromosomenanalyse ein normaler männlicher Karyotyp ergeben, ermöglicht eine Karyotypisierung von Hautfibroblasten eventuell den Nachweis eines Mosaiks (Nieschlag et al., 2000).

Testosteronspiegel können in der Pubertät anfänglich steigen, dann aber ab dem 15. Lebensjahr sinken und sind bei 80 % der Erwachsenen erniedrigt (Salbenblatt, 1985).

Im Durchschnitt ist die Estradiol-Konzentration erhöht, ebenso die Serumkonzentration



des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), was zu einem weiteren Abfall des biologisch aktiven freien Testosterons führt. Luteinisierendes Hormon (LH) und besonders Follikelstimulierendes Hormon (FSH) liegen meist deutlich über der oberen Normgrenze (Nieschlag et al., 2000). Praktisch alle Ejakulate von Patienten mit XXY-Karyotyp zeigen eine Azoospermie. Sehr selten werden Spermien beobachtet, in wenigen Ausnahmen wurde sogar von spontanen Vaterschaften berichtet (Terzoli et al., 1992). Lanfranco et al. (2004) fanden bei 131 Patienten, die sich bereit erklärten und in der Lage dazu waren ein Ejakulat abzugeben, nur bei 11 Männern Spermatozoen.

Die Hodenhistologie zeigt in der Regel eine hyalinisierende Fibrose der Tubuli seminiferi und eine relative Hyperplasie der Leydig-Zellen (Wikström et al., 2004).

In Einzelfällen ist es möglich, mittels testikulärer Spermatozoen Extraktion (TESE) Spermien zu erhalten und Eizellen zu befruchten (Tournaye et al., 1996). In spezialisierten Reproduktionszentren fanden sich mit Hilfe dieser Technik Spermien bei bis zur Hälfte aller Patienten, die sich dort vorstellten (Zitzmann et al., 2004; Friedler et al., 2001; Palermo et al., 1999; Vernaev et al., 2004). Die Embryonen weisen normale oder aneuploide Karyotypen auf, so dass für Paare, bei denen reproduktive Verfahren im Frage kommen, eine ausführliche genetische Beratung sinnvoll ist.

## **1.5 Therapie**

Sind die Serumkonzentrationen von Testosteron erniedrigt, muss eine lebenslange Substitutionstherapie möglichst frühzeitig eingeleitet werden. Sie verbessert signifikant die Lebensqualität der Patienten und vermeidet schwerwiegende Folgen. Sie behebt die biologischen Symptome wie Anämie, Osteoporose, Muskelschwäche und Impotenz und hat außerdem einen positiven Effekt auf Stimmung, Selbstvertrauen, Müdigkeit, soziale Anpassung und Integration (Khalifa u. Struthers, 2002; Pugh et al., 2004; Malkin et al., 2004; Zitzmann et al., 2002; Sorensen, 1992; Kubler et al., 1992; Nielsen et al., 1988). Die Gynäkomastie bleibt unbeeinflusst. Auf Wunsch des Patienten kann aber von einem erfahrenen Chirurgen eine Mastektomie durchgeführt werden (Nieschlag et al., 2000). Ein Sonderfall ergibt sich bei kriminell auffällig gewordenen Patienten. Wegen der Ansicht, Testosteron führe zu vermehrter Aggressivität, scheint Vorsicht bei der Substitution angebracht zu sein. Da der Androgenmangel aber andererseits zu fehlender sozialer Eingliederung führen kann und der daraus entstehende Versuch eines Patienten,

sich zu beweisen, Ursache für kriminelles Verhalten sein kann, ist eine sorgfältig überwachte Substitutionstherapie trotzdem in Erwägung zu ziehen. Es existieren positive Erfahrungen mit Therapien ohne Überschreitung der oberen Normalwerte (Nieschlag, 1992).

## **1.6 Fragestellung der Arbeit**

Bei der eindeutig gegebenen Notwendigkeit zur Durchführung einer adäquaten und rechtzeitigen Therapie stellt sich um so mehr die Frage, warum so viele Betroffenen nie diagnostiziert werden. Ziel dieser Arbeit soll daher sein zu untersuchen, ob die in gängigen Lehrbüchern enthaltenen Informationen bezüglich des Klinefelter-Syndroms dem derzeitigen Wissensstand entsprechen, d.h. ob sie richtig, vollständig und ausreichend sind, um Patienten zu erkennen und adäquat zu beraten. Weiterhin wird die Präsenz des Syndroms in ausgewählten medizinischen Zeitschriften betrachtet, um zu erörtern, ob vorhandene Informationen niedergelassene Ärzte überhaupt erreichen. Schließlich soll erfragt werden, was Ärzte, die die ersten Ansprechpartner eines Patienten sind, tatsächlich über das Syndrom wissen.

## **2 Material und Methode**

### **2.1 Literaturrecherche**

#### **2.1.1 Fachbücher**

Für die Arbeit waren im wesentlichen Texte interessant, die gezielt Beschreibungen des Klinefelter-Syndroms gaben. Daher blieben Verweise, wie z.B. „erhöhtes Vorkommen auch beim Klinefelter-Syndrom“ weitestgehend unberücksichtigt, besonders wenn ausführlichere Abschnitte zu finden waren. Somit ergaben sich als relevante Suchbegriffe „Klinefelter-Syndrom“, „XXY“ und „Hypogonadismus“.

Ausgewählt wurden Bücher der Fachrichtungen Innere Medizin, Urologie, Genetik, Andrologie, Endokrinologie, Kinderheilkunde, Dermatologie und Psychiatrie. Alle Werke sind in der Zweigbibliothek Medizin der Universitätsbibliothek Münster erhältlich und überwiegend Bestandteil der Lehrbuchsammlung.

Alle Texte wurden, sortiert nach Fachrichtungen, hinsichtlich ihrer Informationen zu den Kategorien Definition/Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie ausgewertet. Dabei wurden ähnlich lautende Formulierungen gleichen Inhalts zusammengefasst und jeweils nur einmal unter Nennung aller Autoren, von denen der entsprechende Sachverhalt erwähnt wurde, aufgeführt.

#### **2.1.2 Zeitschriften**

Um einen Eindruck von der Darstellung des Syndroms in der Fachpresse zu erhalten, sollten Zeitschriften untersucht werden, die einerseits eine möglichst große Zahl an Ärzten erreichen und andererseits speziell Ärzte der Fachgruppen betreffen, die Zielgruppe der durchgeführten Umfrage waren.

Daher wurden u.a. aufgrund der Mediadatenanalyse des Allensbacher Instituts von 2003, die Zeitschriften „Deutsches Ärzteblatt“, „Der Internist“ und „Der Urologe“ ausgesucht sowie die „Ärzte Zeitung“.

Es wurde eine computergestützte Suche in PubMed nach Artikeln in den Zeitschriften „Der Urologe A/B“ und „Der Internist“ in allen Ausgaben ab 1970 durchgeführt.

Vom Deutschen Ärzteblatt waren über das Internet alle Ausgaben ab 1996 einsehbar. Frühere Ausgaben von 1970 bis 1996 wurden in der Bibliothek der Universität Münster gesichtet. Die „Ärzte Zeitung“ wurde über das Online-Archiv des Ärzte Verlags für den

Zeitraum von 1998 bis 2004 abgefragt. Die Suchbegriffe entsprachen jeweils denen, die bei der Recherche in Fachbüchern verwendet wurden, also „Klinefelter-Syndrom“, „XXY“ und „Hypogonadismus“.

Anzahl der Artikel, ihre Erscheinungsdaten und damit die Medienpräsenz des Klinefelter-Syndroms und welche Informationen über das Syndrom Ärzte auf diesem Wege erhalten konnten, wurden ausgewertet.

## **2.2 Befragung**

Um Informationen über den Wissensstand niedergelassener Ärzte zum Thema Klinefelter-Syndrom in Erfahrung zu bringen, wurde ein Fragebogen entwickelt und an 1953 Ärzte der Fachrichtungen Urologie, Innere Medizin und Allgemeinmedizin in Nordrhein-Westfalen verschickt, in der Annahme, dass diese Gruppen Ansprechpartner für die meisten männlichen Patienten wären. Die KV Nordrhein stellte eine vollständige Datei aller niedergelassenen Ärzte der entsprechenden Fachrichtungen zur Verfügung. Aus dieser wurden durch den Computer per Zufallsprinzip 296 Allgemeinmediziner, 308 Internisten und 278 Urologen ausgewählt, um an der Befragung teilzunehmen. Im Gebiet der KV Westfalen-Lippe war dies wegen der Interpretation der Datenschutzbestimmungen nicht möglich. Es wurde eine Liste mit 1071 Adressaufklebern übermittelt, die nicht weiter nach Fachrichtungen unterteilt war, so dass nicht sicher geklärt werden konnte, wie die Verteilung auf die einzelnen Gruppen aussah.

Die ausgewählten Ärzte erhielten per Post einen dreiseitigen Fragebogen und ein Anschreiben, das kurz über den Sinn der Untersuchung informieren sollte, mit der Bitte um Unterstützung. Um einerseits nicht erwartete Antworten vorzugeben und um andererseits keine abwegigen Antworten vorzuschlagen, wurden überwiegend offene Fragen gestellt. Dies sollte den Angeschriebenen ermöglichen, frei nach ihrem Wissen und ihren Erfahrungen zu antworten.

Der Fragebogen mit dem Titel „Das Klinefelter-Syndrom in der Praxis“ war in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil wurden grundsätzliche Fragen zu dem Syndrom gestellt, der Zweite richtete sich nur an die Ärzte, die schon einmal einen Patienten mit Klinefelter-Syndrom in ihrer Praxis gesehen hatten.

So wurde zunächst nach der am häufigsten zugrunde liegenden Chromosomenveränderung gefragt, nach typischen Symptomen, einem ätiologischen Zusammenhang mit dem

Alter der Mutter, nach diagnostischen Möglichkeiten und Beratungs- und Therapieoptionen. Zum Abschluss dieses Abschnitts wurden noch Antworten zu häufig genutzten Informationsquellen der Ärzte erbeten. Alle eingegangenen Antworten wurden mit Hilfe von Excel für die jeweiligen Fachrichtungen ausgewertet und verglichen.

Es folgt der erste Abschnitt des Fragebogens, Fragen 1 bis 12:

### Das Klinefelter-Syndrom in der Praxis

1. Kennen Sie die dem Klinefelter-Syndrom am häufigsten zugrunde liegende Chromosomenveränderung?

Nein

Ja, welche?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Nein; 2 = 47,XXY oder XXY und Mosaik;  
3 = Falsche

2. Welche der folgenden Symptome assoziieren Sie mit dem Klinefelter-Syndrom?

kleine feste Hoden

verminderter Bartwuchs

eher weiblicher Behaarungstyp

eher weibliche Fettverteilung

verminderte Muskelmasse

Gynäkomastie

Adipositas

Varikosis der Beine

Osteoporose

verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus

gesteigerte Karzinomhäufigkeit

Infertilität

Schulschwierigkeiten

soziale Anpassungsschwierigkeiten

Kategorien: - Zahl der angekreuzten Merkmale 1 – 14

Häufigkeit einzelner Merkmale

3. Hat das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Entstehung eines Klinefelter-Syndroms?

↑ Ja

↑ Nein

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Nein; 2 = Ja

4. Mit welchen Untersuchungen/Methoden würden Sie ein Klinefelter-Syndrom diagnostizieren?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Klinik: körperliche Untersuchung, Labor, 2 = Barr-Körperchen; 3 = Chromosomenanalyse; 4 = sonstige

5. Würden Sie Testosteron in jedem Fall substituieren?

↑ Ja, warum?

↑ Nein, warum nicht?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Ja; 2 = nur bei entsprechenden Laborwerten; 3 = Nein; 4 = nicht bei Straftätern; 5 = Überweisung

6. Welche alternativen/zusätzlichen Behandlungsmöglichkeiten würden Sie wählen?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 2 = keine; 3 = psychologische Betreuung; 4 = reproduktive Techniken; 5 = sonstige

7. Wie würden Sie einen Patienten mit Kinderwunsch beraten?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = nicht behandelbar; 2 = an Humangenetik überweisen; 3 = Adoption/Fremdinsemination; 4 = assistierte Reproduktion; 5 = sonstige

8. Würden Sie eine genetische Beratung empfehlen?

↑ Ja, warum?

↑ Nein, warum nicht?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Ja; 2 = Ja, wenn assistierte Reproduktion denkbar; 3 = Ja, zur Abschätzung des familiären Risikos; 4 = Nein; 5 = sonstige

9. Wo informieren Sie sich generell über neue Forschungsergebnisse?

↑ Internet

↑ Fachbücher, welche?

↑ Zeitschriften, welche?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Internet; 2 = Bücher; 3 = Zeitschriften

10. Wo informieren Sie sich generell über seltene Krankheitsbilder?

↑ Internet

↑ Fachbücher, welche?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Bücher; 2 = Zeitschriften

11. Für wie sinnvoll halten Sie es, im Studium stärker über seltenere Krankheitsbilder zu informieren?

*Bitte kreuzen Sie an, ob Sie der Meinung sind, dass es eher gut ist, von selteneren Krankheiten frühzeitig zu hören oder ob es eher schlecht ist und in die Facharztausbildung gehört.*

gut 1 2 3 4 5 6 7 8 9 schlecht

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = 1 – 2; 2 = 3 – 4; 3 = 5; 4 = 6 – 7; 5 = 8 – 9

12. Wie würden Sie sich effektive Information wünschen?

- Sammeln aller Nennungen

Im zweiten Teil richteten sich die Fragen an Ärzte, die Patienten in ihrer Praxis gesehen haben. Dabei war zunächst die Anzahl der Patienten von Interesse. Des Weiteren wurde gefragt, worauf sich die Verdachtsdiagnose begründete, ob der jeweilige Arzt die Chromosomenveränderung selbst diagnostiziert hatte und wenn ja, wie das weitere Vorgehen aussah. Abschließend wurden wieder alle Ärzte gefragt, ob ihnen Selbsthilfegruppen bekannt seien und ob sie Interesse an den Ergebnissen der Umfrage hätten.

13. Haben Sie in den letzten Jahren einen Patienten mit Klinefelter-Syndrom in Ihrer Praxis gesehen?

↑ Ja, wie viele?

↑ Nein

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = ein Patient; 2 = zwei Patienten; 3 = drei oder mehr Patienten; 4 = Keine Patienten

14. Worauf begründete sich Ihr Verdacht?

Kategorien: 0 = keine Patienten; 1 = körperliche Untersuchung; 2 = Sonographie;  
3 = Labor; 4 = Spermiogramm; 5 = bereits diagnostiziert; 6 = sonstige

15. Haben Sie

↑ die Diagnose selbst gestellt? Wie?

↑ den Patienten an eine Kollegin/einen Kollegen überwiesen?

Welcher Fachrichtung gehörte diese/dieser an?

Kategorien: 0 = keine Patienten; 1 = selbst gestellt; 2 = überwiesen; 3 = bereits bekannt

16. Zeigte der Patient eins oder mehrere der oben genannten Symptome?

↑ Ja, welche?

↑ Nein

Registrierung und Häufigkeit aller genannten Merkmale

17. Haben sie die Therapie selber übernommen?

↑ Ja, wie sah diese aus?

↑ Nein

Kategorien: 0 = keine Patienten; 1 = Nein, 2 = keine Therapie; 3 = Hormonsubstitution;  
4 = sonstige

18. Haben Sie schon einmal vermutet, ein Patient könne ein Klinefelter-Syndrom haben, haben diese Überlegung aber nicht weiter verfolgt?

↑ Ja, warum?

↑ Nein

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Nein; 2 = Ja

19. Kennen Sie Selbsthilfegruppen für Patienten mit Klinefelter-Syndrom?

↑ Ja, welche?

↑ Nein

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Nein; 2 = Ja; 3 = DKSV



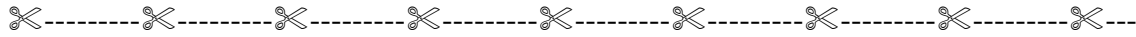
20. Welcher Fachrichtung gehören Sie an?

Urologie

Innere Medizin

Allg.-Medizin

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit



Gerne informieren wir Sie bei Interesse über die Ergebnisse.

Ja, ich möchte über die Ergebnisse informiert werden,

meine E-mail Adresse lautet:

senden Sie diese bitte an folgende Postanschrift:

Frage 21: Möchten Sie über die Ergebnisse informiert werden?

Kategorien: 0 = Enthaltungen; 1 = Nein; 2 = Ja; Auswertung nach Fachrichtung

Selbstverständlich wird Ihre Adresse von dem Fragebogen getrennt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Literaturrecherche

#### 3.1.1 Fachbücher

##### 3.1.1.1 Urologie

###### *Literatur:*

- Ludwig, G., „Infertilität“ in: Thüroff (Hrsg.), "Urologische Differentialdiagnose", 1995
- Conte, F. u. Grumbach, M., „Störungen der Geschlechtsdifferenzierung“; McClure, R., „Infertilität des Mannes“ in: Tanagho (Hrsg.), "Smiths Urologie", 1992
- Martinez et al., „Andrologie – Fertilitätsstörungen“; Conrad, S., „Kinderurologie und Fehlbildungen des Urogenitaltraktes – Intersexuelle und genitale Fehlbildungen“ in: Huland (Hrsg.), "Urologie", 2001
- Ebert, W., „Urologische Andrologie“ in: Ebert and Bob (Hrsg.), "Urologie", 2001
- Fehr, J.-L., „Infertilität“ in: Hauri and Jaeger (Hrsg.), "Checkliste Urologie", 2000
- Ludwig, G., „Urologische Endokrinologie – Hypogonadismus“ in: Alken (Hrsg.), "Urologie", 1998
- Leibundgut, B., „Fertilitätsstörungen des Mannes“ in: Wetterauer, U. (Hrsg.), „Urologie“, 1995
- Klippel, K. u. Altwein, J., „Urologische Erkrankungen im Kindesalter – Störungen der Sexualdifferenzierung“ in: Altwein (Hrsg.), "Urologie", 1993
- Sökeland et al., „Fehlbildungen und urologische Erkrankungen im Kindesalter - Störungen der Sexualdifferenzierung“ in: Sökeland and Alken (Hrsg.), "Urologie : verstehen - lernen - anwenden", 2002

Das Klinefelter-Syndrom wird wie oben ersichtlich zum Einen als urologisches Krankheitsbild bei Erwachsenen im Kapitel „Fertilitätsstörungen“ und zum Anderen bei der Darstellung urologischer Erkrankungen im Kindesalter unter „Störungen der sexuellen Differenzierung“ behandelt. Einzige Ausnahme ist eine Bearbeitung des Themas im Kapitel „Urologische Endokrinologie – Hypogonadismus“.

Die Ausführlichkeit der Beiträge variiert stark, von einigen Zeilen bis zu mehreren Seiten Umfang.

### *Definition*

Das Klinefelter-Syndrom sei die häufigste Form des primären Hypogonadismus (Ludwig, 1995; Conte u. Grumbach, 1992; Ebert, 2001; Fehr, 2000; Ludwig, 1998). Es beruhe auf einer chromosomalen Aberration und weise im klassischen Fall den Karyotyp 47,XXY auf.

Ergänzend beschreiben mehrere Autoren das Vorkommen weiterer zusätzlicher X-Chromosomen (Ludwig, 1995; Conte u. Grumbach, 1992; Martinez et al., 2001; Fehr, 2000, Ludwig, 1998; Klippel u. Altwein, 1993; Sökeland et al., 2002) und einige die Möglichkeit der Mosaikbildung (Conte u. Grumbach, 1992; Mc Clure, 1992; Martinez et al., 2001; Fehr, 2000; Sökeland et al., 2002).

Laut Fehr (2000) tritt der Karyotyp 47,XXY mit einer Häufigkeit von 80 % auf, die übrigen 20 % verteilen sich auf Mosaikformen und Varianten mit weiteren zusätzlichen X-Chromosomen, während Mc Clure (1992) die Häufigkeit von Mosaikbildungen mit 10 % angibt. In seltenen Fällen soll eine XX-Konstellation beobachtet worden sein (Conte u. Grumbach, 1992), ebenso wie XX/YY-Konstellationen (Klippel u. Altwein, 1993). Angaben zur Häufigkeit des Syndroms in der Bevölkerung gehen von 2-4 % bei männlichen Neugeborenen (Ludwig, 1995; Leibundgut, 2002) über 0,2 % (Mc Clure, 1992; Martinez et al., 2001; Conrad, 2001; Ebert, 2001; Fehr, 2000) bis 0,1 % (Conte u. Grumbach, 1992).

Zur Pathogenese geben allein Conte u. Grumbach (1992) eine genauere Erklärung. Non-Disjunction und fortgeschrittenes Alter der Mutter spielten eine Rolle bei der Entstehung des Klinefelter-Syndroms. In 67 % der Fälle seien beide X-Chromosomen mütterlichen Ursprungs. Ludwig (1998) erwähnt, eine Teilungsstörung der Keimzelle sei ursächlich.

### *Klinik*

Als typische Merkmale des Syndroms nennen alle Autoren Gynäkomastie, Infertilität und kleine, feste Hoden (Tab.1). Auch eunuchoider Hochwuchs (Ludwig, 1995; Klippel u. Altwein, 1993) bzw. Hochwuchs (Martinez et al., 2001; Ebert, 2001; Fehr, 2000; Sökeland et al., 2002) wird mit einer Ausnahme (Leibundgut, 2002) in allen Büchern als häufig auftretende Besonderheit aufgeführt. Lediglich Conte u. Grumbach (1992)

und Ludwig (1998) erwähnen, dass das vermehrte Längenwachstum auf disproportio-  
niert langen Beinen beruht. Überwiegend wird die Penisgröße als normal angegeben,  
allerdings beschreiben Conte u. Grumbach (1992), Fehr (2000) und Sökeland et al.  
(2002) ein kleines Genital mit verminderter Penisgröße. Ebenso bemerken alle Autoren  
mehr oder weniger ausdrücklich, dass die kindliche Entwicklung oft unauffällig verläuft  
und das Syndrom daher häufig erst nach Beginn der Pubertät diagnostiziert wird.

Die weitere Beschreibung des klinischen Bildes variiert deutlicher. Dem allgemeinen  
Eindruck eines Zurückbleibens der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale  
(Sökeland et al., 2002) und unterschiedlich ausgeprägter Virilisierung (Martinez et al.,  
2001; Mc Clure, 1992) entsprechen bei anderen Autoren genauere Beschreibungen des  
Erscheinungsbildes, wie ein weiblicher Behaarungstyp (Conrad, 2001) mit horizontaler  
Schamhaargrenze (Ludwig, 1995 und 1998) oder spärliche Gesichts- und Körper-  
behaarung (Conte u. Grumbach, 1992), mit Bartwuchs nur bei 20 % der Patienten (Fehr,  
2000).

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäko- mastie	Hochwuchs	Androgenmangel- zeichen	
					allgemein	einzelne genannt
Ludwig, 1995	+	+	+	+		+
Conte u. Grumbach, 1992	+	+	+	+		+
McClure, 1992	+	+	+	-	+	
Martinez, 2001	+	+	+	+	+	
Conrad, 2001	+	+	+	-		+
Ebert, 2001	+	+	+	+	+	
Fehr, 2000	+	+	+	+		+
Ludwig, 1998	+	+	+	+		+
Leibundgut, 1995	+	+	+	-	-	
Klippel u. Altwein, 1993	+	+	+	+	-	
Sökeland, 2002	+	+	+	+	+	

Tab.1 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Urologie

Fehr (2000), Klippel u. Altwein (1993), Mc Clure (1992), Ludwig (1995 und 1998) und  
Sökeland et al. (2002) nehmen zur geistigen Entwicklung von Patienten Stellung, wobei  
die ersten drei Autoren angeben, dass leichte Intelligenzdefekte häufig auftraten, die  
Anderen bloß deren gelegentliches Vorkommen beschreiben. Häufigkeit und Schwere-

grad der Intelligenzminderung steige jedoch mit dem Vorkommen weiterer zusätzlicher X-Chromosomen (Ludwig, 1995 und 1998). Sökeland et al. (2002) und Conte u. Grumbach (1992) stellen fest, dass präpuberal Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen auftreten können und dass Patienten häufiger einen niedrigeren verbalen IQ als Kontrollgruppen haben, dass der Gesamt-IQ jedoch nicht betroffen ist.

Eine gesonderte Stellung nähmen Patienten mit Mosaikformen ein. Sie könnten insgesamt weniger stark betroffen und z.T. auch zeugungsfähig sein (Conte u. Grumbach, 1992; Mc Clure, 1992; Fehr, 2000), während Männer mit höhergradigen Anomalien oft eine stärkere Ausprägung von Symptomen zeigten und entwicklungsbedingte Missbildungen, so wie schwerere geistige Defizite aufweisen könnten (Conte u. Grumbach, 1992; Klippel u. Altwein, 1993). Mögliche Missbildungen seien ein kurzer Hals, Mongolenfalte, radioulnare Synostose und Klinodaktylie, aber auch angeborene Herzerkrankungen, Gaumenspalten, Strabismus und Mikrozephalie und ein typischer Gesichtsausdruck mit Prognathie, Hypertelorismus und Myopie bei der XXXXY-Variante (Conte u. Grumbach, 1992).

Weitere, über die anderen Texte hinausgehende Informationen, finden sich bei Conte u. Grumbach (1992), die als Androgenmangelzeichen zusätzlich schwache Muskelausbildung und insgesamt ein häufigeres Auftreten von Diabetes mellitus, Thyreoditis, chronischen Lungenerkrankungen (auch Mc Clure, 1992), Varizen und Brustkrebs angeben. Fehr (2000) führt nachlassende Libido und Potenz ab dem 25. Lebensjahr, Anämie, Muskelschwäche und frühzeitige Osteoporose (ebenfalls erwähnt von Leibundgut, 2002) als Begleiterscheinungen auf (Tab.2) Bei Sökeland et al. (2002) wird das Vorkommen von Schilddrüsenfunktionsstörungen erwähnt.

Eine insgesamt differierende Beschreibung des Syndroms geben Klippel u. Altwein (1993). Während die übrigen Autoren den Phänotyp von Patienten als eindeutig männlich beschreiben, meinen Klippel u. Altwein (1993), dass die Mehrzahl der betroffenen Kinder wegen der Größe des Phallus als Knaben erzogen würde. Sie erklären, dass die Kinder gewöhnlich eine Hypospadie mit unterschiedlicher labioskrotaler Fusionsstörung zeigen und man häufig auf Kryptorchismus oder Leistenhernien trafe, in denen das Ovar, die gemischten Gonaden oder auch der Uterus liegen könnten. Die Differenzierung der inneren Gonaden korreliere gewöhnlich mit dem äußeren Erscheinungsbild.

Autoren/ Symptome	Diabetes	Varikosis	Osteo- porose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	Geistige Entwicklung		Verhaltens- auffälligkeiten bei Erwachsenen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Aus- führlich		
Ludwig, 1995	-	-	-	-	+		-	-
Conte u. Grumbach, 1992	+	+	-	+		+	-	+
McClure, 1992	-	-	-	-	+		-	-
Martinez, 2001	-	-	-	-	-		-	-
Conrad, 2001	-	-	-	-	-		-	-
Ebert, 2001	-	-	-	-	-		-	-
Fehr, 2000	-	-	+	-	+		-	-
Ludwig, 1998	-	-	-	-	+		-	-
Leibundgut, 1995	-	-	+	-	-		-	-
Klippel u. Altwein, 1993	-	-	-	-	+		-	-
Sökeland, 2002	-	-	-	-		+	-	+

Tab.2 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Urologie

## Diagnostik

Anlass zu weiteren Untersuchungen gäbe nach Meinung aller Autoren oft der klassische Phänotyp mit den im vorigen Absatz beschriebenen häufigen Merkmalen. Der Hoden habe typischerweise eine Länge von weniger als 2 cm, auf jeden Fall weniger als 3,5 cm, entsprechend einem Volumen von 2 bzw. 12 ml (Conte u. Grumbach, 1992; Mc Clure, 1992). Fehr (2000) schreibt, das Hodenvolumen läge überwiegend bei ca. 1-2 ml. Weitere Hinweise gäben Hormonveränderungen. Eine Erhöhung der Gonadotropine in Serum und Urin, besonders des FSH, und ein normales oder erniedrigtes Testosteron werden, abgesehen von Ludwig (1995 und 1998), von allen Autoren beschrieben. Mc Clure (1992) ergänzt außerdem, dass durch erhöhtes Serumöstradiol (auch Sökeland et al., 2002) und gestiegenes TBG die Konzentration an freiem Testosteron weiter vermindert würde. Das Spermogramm zeige eine Oligo- oder Azoospermie (Ludwig, 1995; Conte u. Grumbach, 1992; Mc Clure, 1992; Ebert, 2001; Fehr, 2000; Ludwig, 1998; Leibundgut, 2002; Klippel u. Altwein, 1993).

Die Histologie des Hodens wird wie folgt von verschiedenen Autoren beschrieben: Sie zeige eine sklerosierende Tubulusdegeneration (Ebert, 2001; Sökeland et al., 2002) und

herdförmig atypische Leydig-Zellwucherungen (Ebert, 2001), eine Dysgenese der Tubuli seminiferi und pseudoadenomatöse Verklumpung der Leydig-Zwischenzellen (Conte u. Grumbach, 1992), Hyalinisierung der Tubuli (Klippel u. Altwein, 1993), bzw. Sklerosierung und Hyalinisierung der Tubuli seminiferi und trotz hyperplastisch erscheinender Leydig-Zwischenzellen eine normale Gesamtzahl pro Hoden (Mc Clure, 1992). Die Hodenbiopsie ergebe fehlende oder mangelhafte Spermatogenese mit zum Teil ganz vereinzelt Spermien (Fehr, 2000; Conte u. Grumbach, 1992).

Eine Chromosomenanalyse (Klippel u. Altwein, 1993; Sökeland et al., 2002) aus Zellen eines Mundhöhlenabstrichs oder aus Leukozyten (Ludwig, 1995 und 1998; Leibundgut, 2002) bestätige letztendlich die Verdachtsdiagnose. Conte u. Grumbach (1992) empfehlen die Karyotypbestimmung aus Blut, Haut oder Gonaden und bei Vorliegen einer Mosaikform, Kulturen aus zwei oder mehr Geweben. Conte u. Grumbach (1992), Ebert (2001) und Ludwig (1998) weisen auf die Existenz von Barr-Körperchen in 10-40 % der Zellkerne hin, die eventuell eine Chromosomenanalyse ersetzen könnten.

Leibundgut (2002) erklärt, der Nachweis des Syndroms könne anhand kultivierter Lymphozyten aus dem Serum, einer Hodenbiopsie oder durch eine Meiose-Chromosomenuntersuchung im Ejakulat erfolgen.

### *Therapie*

Ebert (2001) und Klippel u. Altwein (1993) machen keine Angaben zur Therapie. Ludwig (1995 und 1998) schreibt, dass etwa 1/3 der Patienten eine Testosteronsubstitution benötigten, die Infertilität jedoch nicht zu beeinflussen sei. Mc Clure (1992), Conrad (2001), Leibundgut (2002) und Sökeland et al. (2002) empfehlen eine Testosteronsubstitution, allein Conte u. Grumbach (1992) und Fehr (2000) beschreiben diese genauer. Conte u. Grumbach (1992) empfehlen öliges Testosteronönanthathat 200 mg i.m. alle 2 Wochen. Fehr (2000) erklärt, eine orale Substitution sei bei gewisser Eigenproduktion möglich, sonst sei Testosteronönanthathat i.m. alle 3-4 Wochen erforderlich. Auch transdermale Applikationen seien erhältlich, der Patient müsse letztlich mitentscheiden, was ihm am liebsten sei. Eine Gynäkomastie könne gegebenenfalls operativ entfernt werden (Conte u. Grumbach, 1992; Sökeland et al., 2002) (Tab.3)

Autoren/Therapie	Testosteron-substitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Ludwig, 1995	+		-	-	-	-
Conte u. Grumbach, 1992		+	-	-	-	-
McClure, 1992	+		-	-	-	-
Martinez, 2001	-		-	-	-	-
Conrad, 2001	+		-	-	-	-
Ebert, 2001	-		-	-	-	-
Fehr, 2000		+	-	-	-	-
Ludwig, 1998	+		-	-	-	-
Leibundgut, 1995	+		-	-	-	-
Klippel u. Altwein, 1993	-		-	-	-	-
Sökeland, 2002	+		-	-	-	-

Tab.3: Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Urologie

### 3.1.1.2 Psychiatrie

#### *Literatur:*

- Schäfer, U., „Kinder- und Jugendpsychiatrie – Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung“ in: Klingelhöfer (Hrsg.), "Klinikleitfaden Neurologie, Psychiatrie", 2001
- Zerbin-Rüdin, E., „Genetische Aspekte – geistige Behinderung“; Kockott, G., „Sexuelle Störungen – Transsexualität“ in: Faust (Hrsg.), "Psychiatrie", 1995
- Brunnhuber, S. „Kinder- und Jugendpsychiatrie – Intelligenzminderung“ in: Brunnhuber and Lieb (Hrsg.), "Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik", 2000
- Dilling et al., „Störungen aus dem Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Intelligenzminderung“ in: Dilling, Reimer and Arolt (Hrsg.), "Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie", 2001
- Specht, F., „Entwicklungsstörungen“ in: Machleidt, Bauer and Lamprecht (Hrsg.), "Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie", 1999
- Remschmidt, H. u. Niebergall, G., „Intelligenzminderungen“ in: Möller (Hrsg.), "Psychiatrie und Psychotherapie", 2003
- Huber, G., „Sexualstörungen“, „Oligophrenien“ in: Huber (Hrsg.), "Psychiatrie", 1999
- Stafford-Clark, D. u. Smith, A., „Geistige Behinderung“ in: Stafford-Clark and Smith (Hrsg.), "Psychiatrie : ein Kompendium", 1991



- Haring, C., „Intelligenzminderung“ in: Haring (Hrsg.), "Psychiatrie", 1995
- Blindauer, C., „Spezielle Syndrome der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Oligophrenien“ in: Blindauer (Hrsg.), "Psychiatrie in Frage und Antwort", 1998
- Ebert, D., „Intelligenzminderung“ in: Ebert (Hrsg.), "Psychiatrie systematisch", 2001
- Tölle et al., „Geistig Behinderte / Intelligenzminderung“, „Transsexualität / Geschlechts-identitätsstörung“ in: Tölle and Windgassen (Hrsg.), "Psychiatrie", 2003

Beiträge zum Klinefelter-Syndrom finden sich zum Thema „Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung“, welches überwiegend dem Abschnitt Kinder- und Jugendpsychiatrie untergeordnet ist. In drei Büchern gibt es Verweise auf das Syndrom im Kapitel „Transsexualität“. Überwiegend sind die Beiträge sehr kurz gehalten und erwähnen das Syndrom lediglich als eine mögliche Ursache der Intelligenzminderung. Daher finden sie sich häufig nur unter „Ätiologie der geistigen Behinderung“ oder schlicht in tabellarischer Aufstellung.

Dieser Art der Darstellung entsprechend, beschreiben neun der dreizehn Autoren das Syndrom als Chromosomenanomalie (Schäfer, 2001; Brunnhuber, 2000; Specht, 1999; Haring, 1995) oder als Aberration der Geschlechtschromosomen mit dem Karyotyp XXY (Zerbin-Rüdin, 1995; Stafford-Clark u. Smith, 1991; Schäfer, 2001; Blindauer, 1998; Tölle et al., 2003), bzw. kurz als XXY- Konstellation (Ebert, 2001), die Ursache einer geistigen Entwicklungsstörung sein könne.

In diesen Beiträgen bleibt eine mögliche Intelligenzminderung, Oligophrenie bzw. Minderbegabung der einzig genannte klinische Aspekt des Klinefelter-Syndroms (Tab.5). Zerbin-Rüdin (1995) erwähnt als weiteres Symptom Unfruchtbarkeit, und Tölle et al. (2003) ergänzen Unfruchtbarkeit und Hochwuchs.

Informationen zu Diagnose und Therapie werden nicht gegeben.

Die übrigen drei Autoren gehen etwas genauer auf das Syndrom, speziell auf dessen klinische Merkmale ein (Tab.4). Dilling et al. (2001) erwähnen außer der klassischen XXY-Konstellation auch das Vorkommen einer XXXY-Variante und geben die Häufigkeit des Syndroms in der Bevölkerung mit einem Betroffenen unter 5000 männlichen Geburten an, während Renschmidt u. Niebergall (2000) für den Karyotyp 47,XXY von einem Betroffenen unter 600 Männern ausgehen.

### Klinik

Dilling et al. (2001) führen folgende Merkmale an: nach der Pubertät eunuchoid, feminine Züge, Gynäkomastie, Hochwuchs, Debilität, Störung der Geschlechtsreife, Sklerosierung der Hoden und als klinisch wichtiger Hinweis Hodenhypoplasie.

Huber (1999) erklärt für Aberrationen der Geschlechtschromosomen allgemein, dass sich neben teilweise funktionsunfähigen Gonaden (beim Klinefelter-Syndrom Hodenhypoplasie) Intelligenzminderungen unterschiedlichen Grades und gehäuft psychopathische und neurotische Persönlichkeitsstörungen finden.

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäkomastie	Hochwuchs	Androgenmangelzeichen	
					allgemein	einzelne genannt
Schäfer, 2001	-	-	-	-	-	-
Zerbin-Rüdin, 1995	+	-	-	-	-	-
Brunnhuber, 2000	-	-	-	-	-	-
Dilling et al., 2001	-	+	+	+	-	-
Specht, 1999	-	-	-	-	-	-
Remschmidt u. Niebergall, 2003	-	-	+	+	-	-
Huber, 1999	+	+	-	-	-	-
Stafford-Clark u. Smith, 1991	-	-	-	-	-	-
Haring, 1995	-	-	-	-	-	-
Blindauer, 1998	-	-	-	-	-	-
Ebert, 2001	-	-	-	-	-	-
Tölle et al., 2003	+	-	-	+	-	-

Tab.4 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Psychiatrie

Am ausführlichsten gehen Remschmidt u. Niebergall (2000) auf das Syndrom ein und beschreiben als typische Merkmale einen eunuchoiden Hochwuchs mit weiblicher Brustentwicklung, eine Störung der Geschlechtsentwicklung und Minderbegabung unterschiedlichen Ausmaßes. Außerdem stellen sie fest, dass es auch Jungen mit normaler Intelligenz gibt. In tabellarischer Form zeigen sie, dass die Entwicklung betroffener Jungen im Kindesalter oft unauffällig ist, abgesehen von einer eventuell überdurchschnittlichen Beinlänge. Jungen fielen häufiger durch angepasstes Verhalten, infantile Züge, Passivität und Beeinflussbarkeit auf. Handlungen seien in der Pubertät oft impulsiv-triebhaft, gelegentlich käme es zu Sexualdelikten. Abschließend bemerken sie, dass

betroffenen Kindern vielfach eine Neigung zu Kriminalität zugeschrieben würde, was in dieser allgemeinen Form unrichtig sei.

Autoren/ Symptome	Diabetes	Varik- osis	Osteo- porose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	Geistige Entwicklung		Verhaltens- auffälligkeit- en bei Er- wachsenen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Ausführ- lich		
Schäfer, 2001	-	-	-	-	+		-	-
Zerbin- Rüdin, 1995	-	-	-	-	+		-	-
Brunnhuber, 2000	-	-	-	-	+		-	-
Dilling et al., 2001	-	-	-	-	+		-	-
Specht, 1999	-	-	-	-	+		-	-
Renschmidt u. Niebergall, 2003	-	-	-	-		+	-	+
Huber, 1999	-	-	-	-	+		+	-
Stafford- Clark u. Smith, 1991	-	-	-	-	+		-	-
Haring, 1995	-	-	-	-	+		-	-
Blindauer, 1998	-	-	-	-	+		-	-
Ebert, 2001	-	-	-	-	+		-	-
Tölle et al., 2003	-	-	-	-	+		-	-

Tab.5 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Psychiatrie

Im Kapitel Sexualstörungen schreibt Kockott (1995), bei Transsexualität seien somatische Störungen auszuschließen, die zumindest vorübergehend mit einer Störung der Geschlechtsidentität einhergehen könnten, wie u.a. das Klinefelter-Syndrom. Huber (1999) und Tölle et al. (2003) erklären, dass sich nur in sehr seltenen Fällen ein Klinefelter-Syndrom bei Transsexualität nachweisen lässt.

Es finden sich keine Informationen bezüglich therapeutischer Maßnahmen.

### 3.1.1.3 Dermatologie

#### *Literatur:*

- Rassner, G., „Andrologische Erkrankungen – Anlagebedingte Fertilitätsstörungen“ in: Rassner (Hrsg.), "Dermatologie : Lehrbuch und Atlas", 2002
- Toppe, E., „Andrologie“ in: Toppe and Bob (Hrsg.), "Dermatologie", 2001
- Hofmann, H., „Andrologie – Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen“ in: Jung, E., „Duale Reihe Dermatologie“, 2004
- Schill, W. u. Köhn, F., „Andrologie – Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen“ in: Fritsch (Hrsg.), "Dermatologie und Venerologie", 1998
- Paus, R. u. Sterry, W., „Andrologie – Primärer Hypogonadismus“ in: Sterry and Paus (Hrsg.), "Checkliste Dermatologie", 2000
- Amon, U. et al., „Andrologische Erkrankungen“ in: Amon, Fandrey and Fedler (Hrsg.), "Dermatologie", 1996
- Mach, K., „Andrologie – Hypergonadotroper Hypogonadismus“ in: Mach (Hrsg.), "Dermatologie", 1995
- Schütte, B., „Andrologie – Fertilitätsstörungen“ in: Henz and . (Hrsg.), "Dermatologie und Venerologie", 1998
- Heckmann, M., „Knochen“ in: Heckmann (Hrsg.), "Taschenlexikon Dermatologie", 1999
- Driesch, Peter – von den, „Andrologie – Männliche Fertilität und ihre Störungen“ in: Driesch (Hrsg.), "Dermatologie kompakt", 1995
- Schmoeckel, C., „Diagnosen – Klinefelter-Syndrom“ in: Schmoeckel (Hrsg.), "Lexikon und Differentialdiagnose der klinischen Dermatologie", 1994

Das Klinefelter-Syndrom wird im Abschnitt „Andrologie“ im Wesentlichen im Kapitel „Fertilitätsstörungen“ behandelt.

#### *Definition*

Das Syndrom wird von allen Autoren als Chromosomenaberration mit Vorhandensein zusätzlicher X-Chromosomen beschrieben, dass im klassischen Fall den Karyotyp 47,XXY aufweise.

Betroffen sei, je nach Autor, einer von 500 männlichen Lebendgeborenen (Rassner, 2002; Hofmann, 2004; Schill u. Köhn, 1998), einer unter 1000 Geburten (Schütte, 1998) oder 2 % der Gesamtbevölkerung (Amon et al., 1996). Außer der klassischen Form träten Varianten mit mehreren zusätzlichen X- und Y-Chromosomen (z.B. 48,XXXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY) und Mosaikformen auf (Schill u. Köhn, 1998; Paus u. Sterry, 2000; Amon et al., 1996).

### *Ätiologie*

Die Chromosomenveränderung entstehe durch Non-disjunction während der Meiose ( Schill u. Köhn, 1998; Amon et al., 1996; Schmoeckel, 1994), während der Keimzellentwicklung oder später, während frühembryonaler mitotischer Zellteilungen (Schill u. Köhn, 1998). Die übrigen Autoren machen keine Angaben zur Ursache des Syndroms.

### *Klinik*

Typisches Merkmal seien kleine feste Hoden bzw. Hoden- oder Gonadenhypoplasie. Als weitere klassische Symptome fielen Infertilität, eunuchoider Hochwuchs und Gynäkomastie auf (Rassner, 2002; Toppe, 2001; Schill u. Köhn, 1998; Paus u. Sterry, 2000; Amon et al., 1996; Mach, 1995; Schütte, 1998; Driesch, von den, 1995; Schmoeckel, 1994 - Gynäkomastie nicht genannt von Hofmann, 2004; Heckmann, 1999). Angaben zur Infertilität unterscheiden sich nur insofern, dass einige Verfasser einräumen, in seltenen Fällen sei die Spermatogenese zumindest noch teilweise erhalten (Schill u. Köhn, 1998; Amon et al., 1996; Heckmann, 1999) während andere Infertilität als unabänderlich ansehen. Toppe (2001) und Schütte (1998) gehen auf die Überlänge der Extremitäten als Ursache für den Hochwuchs ein. Nach Paus u. Sterry (2000) träte bei etwa 40 % der Patienten eine Gynäkomastie auf, laut Amon et al. (1996) seien sogar 60 % betroffen. Der Androgenmangel zeige sich in spärlicher bis fehlender männlicher Körperbehaarung bzw. als eher weibliches Behaarungsmuster (Toppe, 2001; Schill u. Köhn, 1998; Amon et al., 1996; Schütte, 1998; Heckmann, 1999; Schmoeckel, 1994), sowie durch ein eher weibliches Fettverteilungsmuster (Toppe, 2001; Hofmann, 2004; Schütte, 1998; Heckmann, 1999) (Tab.6).

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäkoma	Hochwuchs	Androgenmangelzeichen	
					allgemein	einzelne genannt
Rassner, 2002	+	+	+	+	-	-
Toppe, 2001	+	+	+	+		-
Hofmann, 2001	+	+	-	+		-
Schill u. Köhn, 1998	+	+	+	+		-
Paus u. Sterry, 2000	+	+	+	+	-	-
Amon et al., 1996	+	+	+	+		-
Mach, 1995	+	+	+	+	-	-
Schütte, 1998	+	+	+	+		-
Heckmann, 1999	+	+	-	+		-
Driesch, 1995	+	+	+	+	-	-
Schmoeckel, 1994	+	+	+	+		-

Tab.6 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Dermatologie

Mögliche Komplikationen seien frühzeitige Varikosis, Ulcera cruris (Rassner, 2002; Paus u. Sterry, 2000; Heckmann, 1999; Driesch, von den, 1995; Schmoeckel, 1994), Osteoporose (Hofmann, 2004; Schill u. Köhn, 1998; Paus u. Sterry, 2000; Amon et al., 1996; Schütte, 1998; Heckmann, 1999; Driesch, von den, 1995; Schmoeckel, 1994) und häufiger ein Diabetes mellitus (Paus u. Sterry, 2000; Driesch, von den, 1995). Einige Patienten litten unter Sexual- und Potenzstörungen oder verminderter Libido (Rassner, 2002; Toppe, 2001; Schill u. Köhn, 1998; Paus u. Sterry, 2000; Schütte, 1998; Driesch, von den, 1995). Allerdings schreiben Hofmann (2004), Heckmann (1999) und Schmoeckel (1994), dass Erektions- und Ejakulationsfähigkeit trotz bestehender Infertilität meist normal sind.

Die Intelligenz einiger Patienten könne leicht reduziert sein (Mach, 1995; Schütte, 1998; Driesch, von den, 1995), die psychomotorische Entwicklung sei bisweilen verlangsamt (Mach, 1995) und Persönlichkeitsstörungen kämen vor (Rassner, 2002). Die meisten Patienten fielen bis zur Pubertät klinisch kaum auf (Schill u. Köhn, 1998; Amon et al., 1996; Heckmann, 1999; Schmoeckel, 1994); manchmal sei der Pubertätseintritt verzögert (Amon et al., 1996) (Tab.7).

Autoren/ Symptome	Diabetes	Variko- sis	Osteo- porose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	geistige Entwicklung		Verhaltens- störungen bei Erwach- senen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Aus- führlich		
Rassner, 2002	-	+	-	-	-		+	-
Toppe, 2001	-	-	-	-	-		-	-
Hofmann, 2001	-	-	+	-	-		-	-
Schill u. Köhn, 1998	-	-	+	-	-		-	-
Paus u. Sterry, 2000	+	+	+	-	-		-	-
Amon et al., 1996	-	-	+	-	-		-	-
Mach, 1995	-	-	-	-	+		-	+
Schütte, 1998	-	-	+	-	+		-	-
Heckmann, 1999	-	+	+	-	-		-	-
Driesch, 1995	+	+	+	-	+		-	-
Schmoeckel, 1994	-	+	+	-	-		-	-

Tab.7 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Dermatologie

### Diagnose

Als diagnostisch wegweisend gelten in allen Beiträgen ein vermindertes Hodenvolumen, Azoospermie und primärer oder hypergonadotroper Hypogonadismus, nachweisbar durch die Erhöhung der Gonadotropine, besonders des FSH, aber auch des LH und erniedrigte Testosteronwerte. Wichtigste und beweisende diagnostische Methode sei die Chromosomenanalyse (Toppe, 2001; Schill u. Köhn, 1998; Paus u. Sterry, 2000; Mach, 1995; Driesch, von den, 1995). Oft reiche zur Diagnose allerdings die Durchführung eines so genannten Chromatintests aus, wenn in Zellen eines Abstrichs von der Wangenschleimhaut Barr-Körperchen gefunden würden. Zumindest aber stelle diese Methode einen geeigneten Screeningtest dar (Mach, 1995; Heckmann, 1999; Driesch, von den, 1995). Die Ejakulatmenge sei auf Grund einer Bläschendrüsensuffizienz bei Androgenmangel vermindert, bei der Hodenbiopsie zeige sich teilweise noch eine gewisse Restspermatogenese (Schill u. Köhn, 1998).

Die Hodenhistologie wird wie folgt beschrieben: Sklerohyalinose des Keimepithels (Hofmann, 2004; Schmoeckel, 1994), hyaline Tubulusfibrose und Tubulusklerose,

Fehlen des Keimepithels, Hyperplasie und Degeneration der Leydig-Zellen (Paus u. Sterry, 2000) oder Schrumpfung der Tubuli seminiferi (Tubulusschatten) (Schütte, 1998).

### *Therapie*

Bis auf drei Ausnahmen empfehlen alle Autoren eine Testosteronsubstitution, um die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale zu normalisieren und den negativen Folgen des Hormonmangels vorzubeugen (Rassner, 2002; Hofmann, 2004; Paus u. Sterry, 2000; Amon et al., 1996; Mach, 1995; Schütte, 1998; Heckmann, 1999; Driesch, von den, 1995). Dabei sei es wichtig, frühzeitig und meist lebenslang zu therapieren. Empfohlen werden 250 mg Testosteronönanthathat i.m. alle zwei bis drei Wochen oder Testosteronundecanoat oral 120-160 mg/d bei noch vorhandener Eigenproduktion (Paus u. Sterry, 2000), sowie Testoviron 250 mg i.m. alle 2-4 Wochen (Heckmann, 1999) oder Depotpräparate alle drei Wochen (Driesch, von den, 1995), alle 3-4 Wochen (Mach, 1995) oder 4-8 Wochen (Schütte, 1998). Eine Gynäkomastie könne bei Bedarf chirurgisch entfernt werden (Mach, 1995; Schütte, 1998) (Tab.8). Bei teilweise noch erhaltener Spermatogenese ließen sich bei einigen Patienten Spermatozoen für eine Mikroinjektion extrahieren (Schill u. Köhn, 1998).

Autoren/Therapie	Testosteronsubstitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Rassner, 2002	+	-	-	-	-	-
Toppe, 2001	-	-	-	-	-	-
Hofmann, 2001	+	-	-	-	-	-
Schill u. Köhn, 1998	-	-	-	+	-	-
Paus u. Sterry, 2000	+	+	-	-	-	-
Amon et al., 1996	+	-	-	-	-	-
Mach, 1995	+	+	-	-	-	-
Schütte, 1998	+	+	-	-	-	-
Heckmann, 1999	+	+	-	-	-	-
Driesch, 1995	+	+	-	-	-	-
Schmoeckel, 1994	-	-	-	-	-	-

Tab.8: Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Dermatologie



### 3.1.1.4 Humangenetik

#### *Literatur:*

- Connor, J. u. Ferguson-Smith, M., „Chromosomale Aberration“ in: Connor and Ferguson-Smith (Hrsg.), "Leitfaden der Humangenetik", 1988
- Gödde, E. u. Hörschler-Bätel, B., „Chromosomenaberrationen“, „Genetische Bratung und Diagnostik“ in: Gödde (Hrsg.), "Fünferband Grundlagenfächer", 1997
- Passarge, E., „Sex – Determination und Differenzierung“ in: Passarge (Hrsg.), "Taschenatlas der Genetik", 2004
- Körner, H. u. Wittkowski, R., „Numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen“ in: Körner and Witkowski (Hrsg.), "Humangenetik systematisch", 1997
- Murken, J., „Chromosomenaberrationen“ in: Murken (Hrsg.), "Humangenetik", 1996
- Hennig, W., „Grundlagen menschlicher Vererbung“ in: Hennig (Hrsg.), "Genetik", 1995
- Buselmaier, W. u. Tariverdian, G., „Chromosomenstörungen“ in: Buselmaier and Tariverdian (Hrsg.), "Humangenetik", 1999
- Knippers, R., „DNA im Zellkern – Grundlagen“ in: Knippers (Hrsg.), "Molekulare Genetik", 1995
- Scholz, A., „Chromosomenaberrationen“ in: Scholz and Bob (Hrsg.), "Humangenetik", 2001

Die Beiträge zum Klinefelter-Syndrom variieren stark. Einige Autoren beschränken sich auf die Erwähnung des Syndroms und dessen Häufigkeit im Zusammenhang mit numerischen Aberrationen allgemein, andere stellen es ausführlicher vor. Es wird jedoch immer unter „Chromosomenaberrationen“ aufgeführt.

#### *Definition/ Ätiologie*

Der klassische Karyotyp 47,XXY wird von allen Autoren genannt. Überwiegend erwähnen sie auch das Vorkommen von Varianten mit weiteren zusätzlichen X- und Y-Chromosomen (Passarge, 2004; Körner u. Wittkowski, 1997; Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999) oder von Mosaiken (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Körner u. Wittkowski, 1997; Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999; Scholz, 2001).

Die Häufigkeit, mit der das Syndrom aufträte, betrage etwa 1:1000 bei männlichen Geburten (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999; Scholz, 2001) bzw. 1:580 bei neugeborenen Knaben (Körner u. Wittkowski, 1997), etwa 1:800 – 1000 bei Neugeborenen (Passarge, 2004) oder 1-3 von 1000 in der Bevölkerung (Knippers, 1995). Bezogen auf die Bevölkerung Deutschlands habe es 1990 ungefähr 38500 Betroffene gegeben (Murken, 1996). Unter Insassen von Heimen geistig Behinderter bzw. unter Knaben mit leichter mentaler Retardierung habe 1/100 ein Klinefelter-Syndrom, unter infertilen Männern sogar 1/10 (Connor u. Ferguson-Smith, 1988 und Buselmaier u. Tariverdian, 1999).

Mosaikformen träten bei ca.15 % auf (Connor u. Ferguson-Smith, 1988). Nach Körner u. Wittkowski (1997), Murken (1996), Buselmaier u. Tariverdian (1999) und Scholz (2001) verteilen sich die 20 %, in denen nicht der klassische Karyotyp vorliegt, auf Mosaikformen und weitere Polysomien der X- und Y-Chromosomen.

Auf die Ursache des Klinefelter-Syndroms gehen lediglich Connor u. Ferguson-Smith (1988) und Buselmaier u. Tariverdian (1999) näher ein. Es entstehe durch Non-disjunction in der 1. oder 2. Reifeteilung bei der Mutter oder in der 1. Reifeteilung beim Vater. Scholz (2001) nennt als Ursache meiotische Non-disjunction unter Ausnahme der Mosaikbildung. Das überzählige Chromosom stamme in 60 % von der Mutter, in 40 % vom Vater (Connor u. Ferguson-Smith, 1988), bzw. zu 2/3 von der Mutter (Buselmaier u. Tariverdian, 1999; Scholz, 2001) oder, laut Murken (1996), jeweils zu 50 % von der Mutter und vom Vater. Einig sind sich alle Autoren darin, dass fortgeschrittenes Alter der Mutter die Häufigkeit des Auftretens der Chromosomenanomalie erhöht. Murken (1996) und Scholz (2001) schreiben, auch das Alter des Vaters sei im Durchschnitt erhöht. Das Abortrisiko sei nicht erhöht (Scholz, 2001). Es fänden sich 4 Betroffene unter 1000 Spontanaborten (Körner u. Wittkowski, 1997). Ebenso läge das Wiederholungsrisiko für die Entstehung eines Klinefelter-Syndroms nicht über dem der Normalbevölkerung (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Körner u. Wittkowski, 1997).

### *Klinik*

Jungen mit Klinefelter-Syndrom seien stets phänotypisch männlich. Wesentliche Merkmale, die sich in ähnlicher Formulierung und mit unterschiedlicher Gewichtung in allen Texten finden, seien Infertilität, kleine Hoden oder Hodenatrophie, Gynäkomastie,

fehlende oder verminderte Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale, überdurchschnittliche Körpergröße (Tab.9) und Einschränkungen in der geistigen Entwicklung.

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäkoma	Hochwuchs	Androgenmangelzeichen	
					Allg.	einzelne genannt
Connor u. Ferguson-Smith, 1988	+	+	+	+	-	
Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997	+	+	+	+		+
Passarge, 2004	+	+	-	+		+
Körner u. Wittkowski, 1997	+	+	-	-		+
Murken, 1996	+	+	+	+	-	
Hennig, 1995	+	+	-	-	-	
Buselmaier u. Tarivredian, 1999	+	+	+	+		+
Knippers, 1995	+	+	-	-	-	
Scholz, 2001	+	+	+	+		+

Tab.9 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Humangenetik

Im Einzelnen finden sich folgende Differenzierungen:

Der Körperbau verschiedener Patienten variiere stark, sowohl gynäkoide als auch eunchoide Proportionen sowie eine Normalstatur seien möglich; auffällig sei, dass Penis und Hoden klein blieben (Murken, 1996). Gödde u. Hörschler-Bätel (1997) beschreiben die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmalen genauer, so fielen fehlende oder geringe Geheimratsecken, spärlicher Bartwuchs und geringe Körperbehaarung, weibliche Pubes und ein leicht femininer Habitus auf. Scholz (2001) beschreibt als besondere Merkmale eine auffällig weibliche Form der Sekundärbehaarung und eine hohe Stimme. Betroffene würden bis zur Pubertät kaum erkannt und fielen meist erst durch Ausbleiben oder mangelnde Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale auf, so z.B. durch fehlende oder spärliche Körperbehaarung und einen weiblichen Typ der Schambehaarung (Buselmaier u. Tariverdian, 1999; Passarge, 1994; Körner u. Wittkowski, 1997; Scholz, 2001). Jungen mit dem Syndrom wiesen 10 mal häufiger einen Hodenhochstand auf als Kinder mit unauffälligem Chromosomensatz (Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997). Die Körperlänge läge ca. 10 cm über dem Durchschnitt (Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999). Ursache für den unproportionierten Hochwuchs sei die größere Beinlänge der Patienten (Buselmaier u. Tariverdian, 1999;

Connor u. Ferguson-Smith, 1988). Eine Gynäkomastie träte bei etwa 40 % der Patienten auf, lediglich unter Patienten mit Mosaikformen gäbe es fertile Männer (Connor u. Ferguson-Smith, 1988). Libido und sexuelle Aktivitäten seien häufig vermindert (Murken, 1996).

Der Intelligenzquotient läge oft 10-15 Punkte unter dem von Geschwistern (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Murken, 1996). Geistige Behinderung sei jedoch selten und die Schwankungsbreite sei wie in der Normalbevölkerung sehr groß, nicht selten wären Patienten überdurchschnittlich intelligent. Auch Buselmaier u. Tariverdian (1999) schreiben, die geistige Entwicklung erscheine sehr variabel und nur eventuell läge der IQ 10-15 % niedriger als bei Geschwistern. Scholz (2001) beschreibt eine geringgradige Intelligenzminderung. Lediglich Connor u. Ferguson-Smith (1988) meinen, 20 % seien mittelmäßig geistig behindert. Geistige und körperliche Behinderung nähme mit der Zahl zusätzlicher X-Chromosomen zu (Körner u. Wittkowski; 1997). Von den zu Beginn genannten Merkmalen erwähnt Passarge (2004) nicht die Gynäkomastie und geht auf die geistige Entwicklung nur allgemein im Zusammenhang mit höhergradigen Aneuploidien ein. Körner u. Wittkowski (1997) führen weder die Gynäkomastie noch den Hochwuchs auf.

Bei Angaben zu Entwicklung und Folgeerkrankungen weisen die Darstellungen der einzelnen Autoren weit größere Unterschiede auf als im ersten Teil. Schon frühzeitig käme es zum Auftreten von Osteoporose (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997; Körner u. Wittkowski, 1997; Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999), einige Männer entwickelten eine Skoliose (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Buselmaier u. Tariverdian, 1999). Bei vielen Patienten könne man einen Diabetes mellitus beobachten (Buselmaier u. Tariverdian, 1999), nach Connor u. Ferguson-Smith (1988) sei dies bei etwa 8 % der Patienten der Fall (Tab.10). Bei Einigen träten Emphyseme auf (Connor u. Ferguson-Smith, 1988). Das Risiko für die Entwicklung eines Mammacarcinoms sei erhöht (Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997).

Körner u. Wittkowski (1997), Murken (1996) und Buselmaier u. Tariverdian (1999) gehen näher auf die Entwicklung von Kindern mit Klinefelter-Syndrom ein. Die Jungen seien antriebsgehemmt, ängstlich, stimmungslabil und zeigten oft eine eingeschränkte Feinmotorik (Körner u. Wittkowski, 1997). Verbale Fähigkeiten seien im Kindes- und

Jugendalter häufig eingeschränkt oder entwickelten sich verzögert; Verhaltensauffälligkeiten wie Passivität und Affektlabilität zeigten sich vermehrt (Murken, 1996). Manche der Kinder fielen durch Schwierigkeiten bei der sozialen Integration, insbesondere Kontaktarmut auf, wobei diese Phänomene besonders unter schwierigen sozialen Bedingungen auftraten und bei günstiger familiärer Situation selten seien (Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999).

Autoren/ Symptome	Diabetes	Vari- kosis	Osteo- porose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	geistige Entwicklung		Verhaltens- störungen bei Erwach- senen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Aus- führlich		
Connor u. Ferguson-Smith, 1988	+	-	+	-		+	-	-
Gödde u. Hörsch- ler-Bätel, 1997	-	-	+	+	-		-	-
Passarge, 2004	-	-	-	-	-		-	-
Körner u. Witt- kowski, 1997	-	-	+	-	+		-	+
Murken, 1996	-	-	+	-		+	-	+
Hennig, 1995	-	-	-	-	+		-	-
Buselmaier u. Tarivredian, 1999	+	-	+	-		+	-	+
Knippers, 1995	-	-	-	-	-		-	-
Scholz, 2001	-	-	-	-	+		-	-

Tab.10 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Humangenetik

Eine von den übrigen Darstellungen abweichende und wesentlich knappere Beschreibung des Syndroms geben Hennig (1995) und Knippers (1995). Patienten hätten einen normalen Penis bei verminderter Größe von Skrotum und Testes, seien steril und oft mental retardiert (Hennig, 1995). Typische Symptome seien Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Unfruchtbarkeit (Knippers; 1995).

### Diagnose

Aussagen zu Untersuchungen und Diagnosestellung sind insgesamt eher knapp gehalten. Bei Körner u. Wittkowski (1997) und Hennig (1995) finden sich keine Angaben. Diagnostisch wegweisend seien der hypergonadotrope Hypogonadismus, die Erhöhung der Gonadotropine, speziell des FSH (Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997; Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999; Scholz, 2001) und erniedrigte Testosteronwerte

(Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997; Buselmaier u. Tariverdian, 1999), sowie Azoospermie (Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997; Murken, 1996; Buselmaier u. Tariverdian, 1999), bzw. fehlende oder geringe Keimzellbildung (Passarge, 1994; Knippers, 1995). Die Testosteronproduktion sei bereits während der Embryonalphase gestört und die Zahl der Keimzellen schon vor der Geburt reduziert. Es sei möglich, das Syndrom frühzeitig mit Hilfe der Pränataldiagnostik festzustellen und dann rechtzeitig zu therapieren (Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997). In der Hodenbiopsie zeigten sich Leydigzellhyperplasie und Hodenfibrose (Murken, 1996; und Scholz, 2001).

### *Therapie*

Eine adäquate, rechtzeitige Testosteronsubstitution sei empfehlenswert, um die volle Ausprägung des klinischen Bildes zu verhindern, zur Verbesserung der Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale und um der frühzeitigen Entstehung einer Osteoporose vorzubeugen (Connor u. Ferguson-Smith, 1988; Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997; Körner u. Wittkowski, 1997; Murken, 1996). Wesentlich sei eine umfangreiche Aufklärung der Eltern und adäquate Information des betroffenen Jungen (Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997). Auch pädagogisch- psychotherapeutische Betreuung im Kindesalter sei ratsam (Körner u. Wittkowski, 1997; Murken, 1996), ebenso wie zusätzliche gezielte Fördermaßnahmen, um besonders die verbalen Fähigkeiten der Kinder zu verbessern (Murken, 1996). Die übrigen Beiträge enthalten keine Hinweise zur Therapie.(Tab.11)

Autoren/Therapie	Testosteronsubstitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Connor u. Ferguson-Smith, 1988	+	-	-	-	-	-
Gödde u. Hörschler-Bätel, 1997	+	-	-	-	+	-
Passarge, 2004	-	-	-	-	-	-
Körner u. Wittkowski, 1997	+	-	-	-	+	-
Murken, 1996	+	-	-	-	+	+
Hennig, 1995	-	-	-	-	-	-
Buselmaier u. Tariverdian, 1999	-	-	-	-	-	-
Knippers, 1995	-	-	-	-	-	-
Scholz, 2001	-	-	-	-	-	-

Tab.11: Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Humangenetik

### 3.1.1.5 Pädiatrie

#### *Literatur:*

- Zabransky, S., „Krankheiten der innersekretorischen Drüsen und Wachstumsstörungen“; Grosse, K.-P. u. Henn, W., „Genetik – Chromosomenaberrationen“ in: Sitzmann (Hrsg.), "Pädiatrie", 2002
- Hinkel, G., „Humangenetik – Chromosomale Aberrationen“ in: Speer and Gahr (Hrsg.), "Pädiatrie", 2001
- Grote, W. u. Simon, C., „Zytogenetik – Gonosomale Aberrationen“ in: Simon (Hrsg.), "Pädiatrie", 1995
- Vinzelberg, S. et al., „Gonosomale Aberrationen“ in: Dorlöchter (Hrsg.), "Pädiatrie auf den Punkt gebracht", 1999
- Stange, M. u. Borrosch, F., „Wachstumsstörungen“ in: Stange and Borrosch (Hrsg.), "Pädiatrie in Frage und Antwort", 1998
- Kruse, H., „Krankheiten der endokrinen Drüsen“; Tolksdorf, M., „Chromosomale störungen“ in: Schulte (Hrsg.), "Lehrbuch der Kinderheilkunde", 1993
- Murken, J., „Pädiatrische Genetik und teratogenen Fruchtschädigungen – Chromosomenaberrationen / Genetische Beratung und Diagnostik“; Schwarz, H., „Endokrinologie – Hypogonadismus“ in: Koletzko (Hrsg.), "Kinderheilkunde und Jugendmedizin", 2004
- Moser, H., „Aberrationen der Geschlechtschromosomen“; Mullis, P., „Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion“ in: Rossi (Hrsg.), "Pädiatrie", 1997
- Von Stockhausen, H.- B., „Klinische Genetik und genetische Beratung“; Kruse, K., „Endokrine Störungen“ in: Bartels (Hrsg.), "Pädiatrische Diagnostik und Therapie", 1997
- Kurz, R. u. Roos, R., „Genetische Fehlbildungen und Syndrome“ in: Kurz and Roos (Hrsg.), "Checkliste Pädiatrie", 2000

Beiträge zum Klinefelter-Syndrom sind im Wesentlichen dem Kapitel „Chromosomenaberrationen“ zugeordnet. Weiterhin wird das Syndrom im Kapitel „Wachstumsstörungen“ (Stange u. Borrosch, 1998) und bei endokrinologischen Erkrankungen, unter „Hypogonadismus“ (Schwarz, 2004) und „Pubertas tarda“ (Kruse, 1997) behandelt.

### *Definition/Ätiologie*

Das Klinefelter-Syndrom sei die häufigste Form des hypergonadotropen Hypogonadismus (Schwarz, 2004; Moser, 1997). Die chromosomale Aberration weise im klassischen Fall den Karyotyp 47, XXY auf (alle). Außerdem kämen Mosaik (Grosse u. Henn, 2002, Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993; Moser, 1997; Murken, 2004; Mullis, 1997) und verschiedene Varianten mit mehreren zusätzlichen X- oder Y- Chromosomen, wie 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY oder 49, XXXYY vor (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993; Moser, 1997; Murken, 2004; Mullis, 1997; Kurz u. Roos, 2000). Der klassische Karyotyp träte mit einer Häufigkeit von 80 % auf (Murken, 2004; Moser, 1997), die restlichen 20 % verteilten sich auf Mosaik (Grosse u. Henn, 2002; Murken, 2004; Moser, 1997) und andere Zelllinien (Murken, 2004). Das Syndrom beträfe etwa einen von 400 - 600 männlichen Neugeborenen (Tolksdorf, 1993; von Stockhausen, 1997; Hinkel, 2001; Vinzelberg et al., 1999; Grote u. Simon, 1995), einen von 800 - 1000 Männern (Schwarz, 2004; Mullis, 1997; Grosse u. Henn, 2002; Stange u. Borrosch, 1998; Kurz u. Roos, 2000) oder einen von 500 – 1000 Männern (Moser, 1997 ).

Die Veränderung trete als numerische Aberration der Chromosomen durch Non-disjunction auf (Grote u. Simon, 1995). Dabei handele es sich um Non-disjunction entweder der mütterlichen X-Chromosomen bei der Oogenese (Stange u. Borrosch, 1998; Tolksdorf, 1993) oder in der väterlichen Spermiogenese (Tolksdorf, 1993). Vinzelberg et al. (1999) erklären, es entstehe eine gonosomale Trisomie, meist durch maternale Non- conjunction in Meiose1 oder Non- disjunction in Meiose2 oder postzygotisch und bemerken, das Syndrom sei nicht vererbbar. In 60 % sei meiotische oder postzygotische Nondisjunction des maternalen X- Chromosoms ursächlich und in 40 % Non- disjunction in der ersten meiotischen Teilung der Spermatogenese (Moser, 1997).

Das Syndrom fände sich häufiger unter Jungen älterer Mütter (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993; Murken, 2004). Der Zusammenhang sei allerdings nicht so deutlich wie beim Down-Syndrom (Hinkel, 2001). Diese Abhängigkeit ermögliche aber eventuell eine gewisse Prävention (Vinzelberg et al., 1999).



### *Klinik*

Patienten seien immer phänotypisch männlich (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Tolksdorf, 1993; Schwarz, 2004; Mullis, 1997; Kurz u. Roos, 2000; Stange u. Borrosch, 1998). Das Syndrom würde selten in der Kindheit diagnostiziert, da sich zu dieser Zeit keine oder nur geringe klinische Auffälligkeiten zeigten (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Stange u. Borrosch, 1998; Murken, 2004; Schwarz, 2004; Moser, 1997; von Stockhausen, 1997; Kurz u. Roos, 2000). Die Auswirkungen des primären hypergonadotropen Hypogonadismus träten meist erst während der Pubertät in Erscheinung (Grosse u. Henn, 2002; Schwarz, 2004; Moser, 1997; Kruse, 1997). In diesem Alter sei die sekundäre Geschlechtsentwicklung oft auffällig verzögert (Grosse u. Henn, 2002; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993; Kruse, 1993; Murken, 2004), bliebe meist auch im Verlauf unvollständig (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Tolksdorf, 1993; Kruse, 1993) und gelegentlich sogar völlig aus (Murken, 2004; Kruse, 1993). Hingegen schreibt Schwarz (2004) an anderer Stelle, die Pubertät beginne in den meisten Fällen zeitgerecht, Virilisierung und Testosteronproduktion seien anfänglich oft völlig normal. Ähnlicher Meinung ist Kruse (1997), der erklärt, die Pubertät setze meist normal ein, schreite dann aber unvollständig voran.

Dieser Entwicklung entsprechend zeigten sich mehrere typische Merkmale. So blieben die Hoden klein und derb (Grosse u. Henn, 2002; Zebransky, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Stange u. Borrosch, 1998; Tolksdorf, 1993; Murken, 2004; Schwarz, 2004; Moser, 1997; Mullis, 1997; von Stockhausen, 1997; Kruse, 1997), nur anfangs (Hinkel, 2001) oder in Ausnahmen (Grote u. Simon, 1995) seien sie abnorm weich. Nach Grosse u. Henn (2002) soll auch der Penis unterdurchschnittlich klein sein, während Zebransky (2002), Stange u. Borrosch (1998), Moser (1997) und von Stockhausen (1997) von einer normalen Penisgröße ausgehen.

Überwiegend beschreiben die Autoren die äußere Erscheinung. So bemerken Tolksdorf (1993), Vinzelberg et al. (1999), Mullis (1997) und Kruse (1997), Patienten hätten eunuchoide Körperproportionen. Andere Autoren beschreiben den Gesamthabitus als feminin (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995), während Kurz u. Roos (2000) ihn als infantil bezeichnen. Typische Merkmale seien weibliche Pubesbehaarung (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999), zarte Haut, Abrundung der Körperkonturen (Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999) und

leichte Adipositas (Grote u. Simon, 1995; Moser, 1997; von Stockhausen, 1997; Kurz u. Roos, 2000). Die Körperbehaarung sei insgesamt vermindert (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Kurz u. Roos, 2000) und entspräche eher einem weiblichen Behaarungsmuster (Murken, 2004). Deutlich fiel dies auch durch schwach ausgeprägten oder fehlenden Bartwuchs und eine in einigen Fällen auffallend hohe Stimme auf (Grote u. Simon, 1995).

Patienten entwickelten häufig eine Gynäkomastie (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Stange u. Borrosch, 1998; Tolksdorf, 1993; Murken, 2004; Moser, 1997; Mullis, 1997; von Stockhausen, 1997; Kruse, 1997; Kurz u. Roos, 2000), die in den meisten Fällen bilateral aufträte (Vinzberg et al., 1999). Etwa 50 % der Männer seien davon betroffen (Grote u. Simon, 1995).

Ein weiteres typisches Merkmal sei ein überdurchschnittlicher Hochwuchs (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Vinzberg et al., 1999; Stange u. Borrosch, 1998; Tolksdorf, 1993; Murken, 2004; Moser, 1997; Mullis, 1997; von Stockhausen, 1997; Kruse, 1997). Das Längenwachstum läge in der Regel über der 50. Perzentile (Vinzberg et al., 1999). Dabei sei die Unterlänge im Verhältnis zur Oberlänge relativ groß (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Vinzberg et al., 1999). Mehrfach wird diese Art des Hochwuchses auch als eunuchoid bezeichnet (Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Vinzberg et al., 1999, Stange u. Borrosch, 1998, Kurz u. Roos, 2000), wobei nur Grosse u. Henn (2002) ausdrücklich bemerken, die Spannweite der Arme überträfe die Körperlänge. Die meisten Patienten seien infertil (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Vinzberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993; Schwarz, 2004; Moser, 1997; Mullis, 1997). In vielen Fällen führe erst ein unerfüllter Kinderwunsch zur Diagnose des Syndroms (Grosse u. Henn, 2002; Vinzberg et al., 1999). Nur selten sei die Spermatogenese für die Fortpflanzung ausreichend (Grote u. Simon, 1995). Verminderte oder fehlende Libido sei ein oft beobachtetes Symptom (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Moser, 1997), Geschlechtsverkehr aber meist möglich (Grote u. Simon, 1995). (Tab.12)

Als weitere Symptome, die nur in vier von zehn Texten erwähnt werden und häufig begleitend vorkommen sollen, werden gestörte Glucosetoleranz und Diabetes mellitus (Hinkel, 2001; Grosse u. Henn, 2002; Vinzberg et al., 1999), vorzeitige Osteoporose (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Vinzberg et al., 1999; Schwarz, 2004), Herz-

fehler und Kryptorchismus (Grosse u. Henn, 2002), sowie eine Neigung zu Varikose und trophischen Hautveränderungen (Hinkel, 2001) aufgeführt.(Tab.13)

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäkoma	Hochwuchs	Androgenmangelzeichen	
					allgemein	einzelne genannt
Zabransky, 2002	-	+	-	-	-	
Grosse u. Henn, 2002	+	+	+	+		+
Hinkel, 2001	-	+	+	+	-	
Grote u. Simon, 1995	+	+	+	+		+
Vinzelberg et al., 1999	+	+	+	+		+
Stange u. Borrosch, 1998	-	+	+	+	-	
Kruse, 1993	-	-	-	-	-	
Tolksdorf, 1993	+	+	+	+	-	
Murken, 2004	-	+	+	+		+
Schwarz, 2004	+	+	-	-	-	
Moser, 1997	+	+	+	+		+
Mullis, 1997	+	+	+	+	-	
Stockhausen, 1997	-	+	+	+		+
Kruse, 1997	-	+	+	+	-	
Kurz u. Roos, 2000	-	-	+	+		+

Tab.12 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Kinderheilkunde

Die Autoren nehmen eher ausführlich Stellung zur geistigen und psychischen Entwicklung Betroffener. So käme eine leichte mentale Retardierung gelegentlich bis häufig vor (Grosse u. Henn, 2002; Stange u. Borrosch, 1998; Kruse, 1997), von Vinzelberg et al. (1999) als Retardierungssyndrom bezeichnet, welche sich als Schulschwäche äußere. Es zeigten sich überdurchschnittlich oft leichter Schwachsinn und EEG-Veränderungen (Tolksdorf, 1993). Murken (2004) und Kurz u. Roos (2000) präzisieren, geistige Fähigkeiten lägen im Mittel ca. 10 Punkte niedriger als bei Geschwistern, jedoch nicht unter normal. Es gäbe wie in der Normalbevölkerung eine große Streubreite (Murken, 2004).

Einige der Jungen zeigten einen allgemeinen Entwicklungsrückstand gegenüber Gleichaltrigen (Moser, 1997; Von Stockhausen, 1997; Kurz u. Roos, 2000). Gewisse charakteristische Verhaltensstörungen träten schon von frühester Kindheit an auf (Tolksdorf, 1993; Von Stockhausen, 1997). Dazu gehörten Kontaktscheu (Tolksdorf, 1993;

Murken, 2004) und Aggressivität (Tolksdorf, 1993), eher ängstlich–passives Verhalten oder Antriebsarmut und Affektlabilität (Grosse u. Henn, 2002; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993). Kinder seien u. U. auffällig ruhig (Hinkel, 2001), hätten oft sprachliche Rückstände (Hinkel, 2001; Tolksdorf, 1993; Murken, 2004) und generelle Lernschwierigkeiten (Hinkel, 2001; Vinzelberg et al., 1999; von Stockhausen, 1997), zeigten sich aber häufig erfolgreich in handwerklichen Berufen (Hinkel, 2001). Besonders in Pubertät und Adoleszenz käme es zu impulsiv triebhaften Reaktionen, die z.T. zu Sexualdelikten führten (Grote u. Simon, 1995). Ähnliche Charakteristika fänden sich auch bei Erwachsenen wieder (Hinkel, 2001). Häufig seien Patienten Einzelgänger, die unter Ängstlichkeit und Antriebsarmut (Hinkel, 2001; Moser, 1997) litten, andere führten allerdings ein völlig normales Ehe- und Sexualleben (Hinkel, 2001).

Autoren/ Symptome	Diabetes	Varikosis	Osteoporose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	geistige Entwicklung		Verhaltens- störungen bei Erwach- senen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Aus- führlich		
Zabransky, 2002	-	-	-	-	-		-	-
Grosse u. Henn, 2002	+	-	+	-	+		-	+
Hinkel, 2001	+	+	+	-	-	+	+	+
Grote u. Simon, 1995	-	-	-	-	-		-	+
Vinzelberg et al., 1999	+	-	+	-		+	-	+
Stange u. Borrosch, 1998	-	-	-	-	+		-	-
Kruse, 1993	-	-	-	-	-		-	-
Tolksdorf, 1993	-	-	-	-	+	+	-	+
Murken, 2004	-	-	-	-		+	-	+
Schwarz, 2004	-	-	+	-	-		-	-
Moser, 1997	-	-	-	-	-		+	+
Mullis, 1997	-	-	-	-	-		-	-
Stockhausen, 1997	-	-	-	-	-	+	-	+
Kruse, 1997	-	-	-	-	+		-	-
Kurz u. Roos, 2000	-	-	-	-		+	-	+

Tab.13 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Kinderheilkunde

Mehrheitlichen wird die Ansicht vertreten, klinische Veränderungen würden mit Zunahme der zusätzlichen X-Chromosomen auffälliger. So zeigten sich bei diesen Patienten

eine stärkere geistige Retardierung (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Tolksdorf, 1993; Moser, 1997), ein ausgeprägter Hypogonitalismus (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001), sowie multiple morphologische Anomalien (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Tolksdorf, 1993; Moser, 1997) speziell auch des Skelettsystems (Hinkel, 2001; Tolksdorf, 1993; Moser, 1997). Auch innere Fehlbildungen (Grosse u. Henn, 2002), z.B. an Herz und Nieren könnten beobachtet werden (Hinkel, 2001). Dies ginge hin bis zu Down-Syndrom ähnlichen Veränderungen und Imbezilität, bei allerdings normalen Wachstum (Hinkel, 2001). Grote u. Simon (1995) hingegen zählen stärkeren Hochwuchs mit verzögerter Knochenreifung, typischem Gesichtsausdruck und weiteren Fehlbildungen auf. Im Gegensatz dazu, stellt Murken (2004) direkt zu Beginn seiner Beschreibung fest, beim Klinefelter-Syndrom träten keine kraniofazialen Dismorphien auf und die Geburtsmaße sei normal.

### *Diagnostik*

Zunächst gäbe das typische klinische Bild Hinweise auf die Diagnose (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Murken, 2004), besonders die kleinen Hoden, die nach Hinkel (2001) und Kruse (1997) ein Volumen unter 5 ml, nach Vinzelberg et al. (1999) unter 3 ml oder nach Schwarz (2004) unter 4 ml aufwiesen. Fast immer bestünde eine Oligo- oder Azoospermie (Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Moser, 1997). Der hypergonadotrope Hypogonadismus (Grosse u. Henn, 2002; Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Stange u. Borrosch, 1998; Kruse, 1993; Tolksdorf, 1993; Schwarz, 2004; Moser, 1997; Mullis, 1997; von Stockhausen, 1997; Kruse, 1997; Kurz u. Roos, 2000) zeigte sich laborchemisch in der Erhöhung der Gonadotropine (Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Stange u. Borrosch, 1998; Tolksdorf, 1993; Moser, 1997), besonders des FSH (Grosse u. Henn, 2002; Schwarz, 2004; Kruse, 1997; Kurz u. Roos, 2000) und in unterschiedlich stark verminderten Androgenspiegeln (Grosse u. Henn, 2002; Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Stange u. Borrosch, 1998; Schwarz, 2004; Moser, 1997; Mullis, 1997; Kruse, 1997; Kurz u. Roos, 2000). Die Hormonanalytik sei jedoch erst bei Adoleszenten und Erwachsenen informativ (Vinzelberg et al., 1999).

Bei einer Untersuchung des Hodengewebes ergäben sich folgende Befunde: Die Tubuli zeigten eine hyalinisierende (Hinkel, 2001; Grote u. Simon, 1995; Mullis, 1997) und

sklerosierende (Hinkel, 2001; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993) Degeneration, bzw. fibroisiertes Epithel (Schwarz, 2004; Mullis, 1997), außerdem eine Hyperplasie der Leydig- Zwischenzellen (Grote u. Simon, 1995; Moser, 1997). Aufgrund der Insuffizienz der Tubuli seminiferi sei die Spermiogenese mangelhaft oder fehlend (Grote u. Simon, 1995; Tolksdorf, 1993; Mullis, 1997). Eine Hodenbiopsie, falls erforderlich, solle jedoch erst im Erwachsenenalter durchgeführt werden (Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999).

Es bestünde die Möglichkeit X-Chromatinkörper im Interphasekern nachzuweisen, wobei jedoch falsch negative Befunde vorkämen (Grote u. Simon, 1995; von Stockhausen, 1997). Eine Chromosomenanalyse sei die letztlich beweisende Untersuchung (Vinzelberg et al., 1999; Stange u. Borrosch, 1998; Tolksdorf, 1993; Murken, 2004; Grote u. Simon, 1995; von Stockhausen, 1997). Die meisten Diagnosen würden pränatal durch Amniozentese, bei der Musterung oder aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches gestellt (Schwarz, 2004).

### *Therapie*

Stange u. Borrosch (1998) machen keine Angaben zur Therapie. Alle übrigen Autoren weisen auf die Notwendigkeit einer Testosteronsubstitution bereits in der Pubertät, bzw. danach, bei vorliegendem Androgenmangel hin. Genauere Hinweise zur Therapie variieren nur, was den Beginn einer Therapie bei Jugendlichen betrifft. Vinzelberg et al. (1999) empfehlen bei Bedarf, bei Testosteronwerten kleiner 300 ng/dl, eine Substitution ab dem 12. Lebensjahr. Dafür eigne sich ein Depotpräparat in einer Dosierung von etwa 50 mg alle 3 – 4 Wochen i.m. mit anschließender Steigerung über mehrere Jahre. Für einen verbesserten Bartwuchs könne eine testosteronhaltige Salbe aufgetragen werden. Kruse (1993) empfiehlt eine Substitution ab dem 15. Lebensjahr, an anderer Stelle jedoch schon einen Beginn ab dem 11. Lebensjahr. In den ersten beiden Jahren böten sich 100 mg Depottestosteron alle 4 Wochen i. m. oder Testosteron – Undecanoat (Andriol) per os, 40 mg pro Tag an.

Bei Erwachsenen und als Zielwert empfehlen schließlich sowohl Hinkel (2001), der speziell Testosteronenanthat vorschlägt, als auch Vinzelberg et al. (1999), Kruse (1993) und Kruse (1997) 250 mg Depotestosteron etwa alle 3 – 4 Wochen i.m. zu injizieren. Der Grenzwert, ab dem mit einer Therapie zu beginnen sei, läge bei einer Testosteronkonzentration von weniger als 200 – 300 ng / dl (Kruse, 1997). Eine vom Patienten als

störend empfundene Gynäkomastie ließe sich operativ entfernen (Grote u. Simon, 1995; Vinzelberg et al., 1999; Tolksdorf, 1993; Kruse, 1997). Aus psychologischen Gründen sollten bei atrophischen Hoden in der Adoleszenz u.U. Hodenprothesen aus Kunststoff implantiert werden (Kruse, 1993). Weiterhin sei eine lebenslange ärztliche und psychologisch – pädagogische Betreuung empfehlenswert (Vinzelberg et al., 1999). Grote u. Simon (1995) weisen darauf hin, dass bei Auftreten von Verhaltensstörungen Psychotherapie oder sozialpädagogische Betreuung erforderlich sein können. (Tab.14)

Autoren/Therapie	Testosteron-substitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Zabransky, 2002	+	-	-	-	-	-
Grosse u. Henn, 2002	+	-	-	-	-	-
Hinkel, 2001	+	+	-	-	-	-
Grote u. Simon, 1995	+	-	-	-	+	-
Vinzelberg et al., 1999	+	+	+	-	+	-
Stange u. Borrosch, 1998	-	-	-	-	-	-
Kruse, 1993	+	+	+	-	-	-
Tolksdorf, 1993	+	-	-	-	-	-
Murken, 2004	+	-	-	-	-	-
Schwarz, 2004	+	-	-	-	-	-
Moser, 1997	+	-	-	-	-	-
Mullis, 1997	+	-	-	-	-	-
Stockhausen, 1997	+	-	-	-	-	-
Kruse, 1997	+	+	-	-	-	-
Kurz u. Roos, 2000	+	-	-	-	-	-

Tab.14 Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Kinderheilkunde

Netters Pädiatrie entspricht Netters Innere Medizin und wird daher im folgenden Abschnitt mit aufgeführt.

### 3.1.1.6 Innere Medizin

#### Literatur:

Rolf, C. u. Nieschlag, E., „Hypogonadismus und Infertilität des Mannes“; Passarge, E., „Genetische Grundlagen“ in: Gerok, Gross and Schölmerich (Hrsg.), "Die innere Medizin", 2000

- Lehnert, H. u. Ferlinz, R., „Allgemeine äußere Erscheinungsformen innerer Krankheiten – Besonderheiten von Länge und Wuchs“ in: Ferlinz (Hrsg.), "Internistische Differentialdiagnostik", 1999
- Schönthal, H., „Differentialdiagnose: Erkrankungen der endokrinen Organe“ in: Schönthal (Hrsg.), "Praxis der Differentialdiagnose innerer Erkrankung : Kasuistiken, Übersichten und Kommentare", 2001
- Schaaf, L. u. Usadel, K.-H., „Endokrinologie – Gonaden“ in: Zöllner (Hrsg.), "Innere Medizin", 1991
- Schweikert, H.-U., „Erkrankungen der männlichen Gonaden“ in: Baenkler (Hrsg.), "Innere Medizin", 2001
- Leps, W. u. Lohr, M., „Endokrine Organe, Stoffwechsel und Ernährung“ in: Leps and Bob (Hrsg.), "Innere Medizin", 2001
- Netter, F., „Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane“ in: Netter and Böttcher (Hrsg.), "Netters Innere Medizin", 2000
- Leifke, E. u. Nieschlag, E., „Männliche Endokrine Störungen“; Hauner, H., „Adipositas“; Burk, M. u. Schneider, W., „Hämatologie / Anämien“; Meusers, P. u. Brittinger, G., „Hämatologie / Non – Hodgkin – Lymphome“ in: Alexander (Hrsg.), "Thiemes innere Medizin", 1999
- Eschenhagen, G., „Testes und Ovarien“ in: Goebell and Wagner (Hrsg.), "Innere Medizin", 1992
- Lanzendörfer, C. et al., „Hormonelle Erkrankungen“ in: Lanzendörfer (Hrsg.), "Innere Medizin", 1998
- Siegenthaler, W. et al., „Wichtige objektive Symptome – Äußeres Erscheinungsbild“ in: Siegenthaler (Hrsg.), "Differentialdiagnose innerer Krankheiten", 2000
- Tischendorf, F. u. Papke, J., „Endokrine Erkrankungen“ in: Tischendorf (Hrsg.), "Blickdiagnostik : CompactAtlas", 1995
- Wilson, J. u. Griffin, J., „Störungen der sexuellen Differenzierung“; Hassold, T. u. Schwartz, S., „Chromosomenaberrationen“ in: Dietel (Hrsg.), "Harrisons Innere Medizin", 2003
- Zitzmann, M. u. Nieschlag, E., „Gonadenernkungen des Mannes“; Staib, P., Serve, H. u. Diehl, V., „Akute myeloische Leukämie“; Bokemeyer, C. u. Kollmannsberger, C., „Maligne Keimzelltumoren des Mannes“ in: Classen, Diehl and Kochsiek (Hrsg.), "Innere Medizin", 2004



Das Klinefelter-Syndrom wird in 11 von 14 Büchern im Kapitel „Endokrinologie – Erkrankungen der männlichen Gonaden“ behandelt, in den Abschnitten Hypogonadismus und Infertilität (Rolf u. Nieschlag, 2000; Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001, Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992; Lanzendörfer et al., 1998; Tischendorf u. Papke, 2000; Zitzmann u. Nieschlag, 2004).

Zwei der Lehrbücher sind gänzlich anders aufgebaut. Hier werden in der Praxis häufig beobachtete Symptome und deren mögliche Differentialdiagnosen vorgestellt, so dass das Klinefelter-Syndrom keiner Krankheitsgruppe zugeordnet, sondern bei Besonderheiten des äußeren Erscheinungsbilds erwähnt wird (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Siegenthaler, Vogt u. Siegenthaler-Zuber, 2000). In einem Buch findet der Leser das Syndrom unter Störungen der sexuellen Differenzierung (Wilson u. Griffin, 2003) und, ebenso wie bei Passarge (2000), im Kapitel Chromosomenaberrationen (Hassold u. Schwartz, 2003).

### *Definition*

Das Klinefelter-Syndrom wird mehrfach als eine der häufigsten Ursachen des männlichen Hypogonadismus beschrieben (Rolf u. Nieschlag, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schönthal, 2001; Schweikert, 2001; Leifke u. Nieschlag, 1999; Lanzendörfer et al., 1998; Leps u. Lohr, 2001; Eschenhagen, 1992; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000), ebenso wird aber seine Bedeutung als häufige Chromosomenaberration betont (Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leifke u. Nieschlag, 1999; Zitzmann u. Nieschlag, 2004; Leps u. Lohr, 2001; Eschenhagen, 1992; Siegenthaler, 2000). Das Syndrom beruhe auf dem Vorhandensein zusätzlicher X-Chromosomen (alle), was im klassischen Fall den Karyotyp 47, XXY ergäbe (Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leifke u. Nieschlag, 1999; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Eschenhagen, 1992; Tischendorf u. Papke, 2000; Hassold u. Schwartz, 2003; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), der bei etwa 80 % der Betroffenen nachweisbar sei (Rolf u. Nieschlag, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Tischendorf u. Papke, 2000; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Im Übrigen bestehe die Möglichkeit, dass weitere zusätzliche X-Chromosomen (Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001, Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Leps u. Lohr,

2001; Netter, 2000; Lanzendörfer et al., 1998; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), sowie zusätzliche Y-Chromosomen (Schönthal, 2001; Schweikert, 2001; Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004) oder Mosaik vorhanden seien (Schweikert, 2001; Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Wilson u. Griffin, 2003; Hassold u. Schwartz, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Wilson u. Griffin (2003) geben als Prävalenz für Mosaik 10 % an, schränken diese Aussage jedoch ein, indem sie sagen, dass die Häufigkeit von Mosaiken eventuell unterschätzt würde, da diese z.T. nur in Hodenzellen nachweisbar seien bei ansonsten normalem peripheren Leukozytenkaryotyp. Insgesamt gäbe es etwa 30 weitere Varianten des Syndroms, darunter solche mit uniformen Zelllinien, verschiedene Mosaikformen und Strukturanomalien des X-Chromosoms (Wilson u. Griffin, 2003). Schönthal (2001) zählt einzelne Erscheinungsformen auf: „47 XY/48 XXY/49 XXXY/47 XYY, 48 XXYY“. Das Syndrom trete mit einer Häufigkeit von 0,1 – 0,2 % in der männlichen Bevölkerung auf (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Hassold u. Schwartz, 2003; Rolf u. Nieschlag, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Andere Autoren schreiben, es sei 1 von 400 (Netter, 2000), bzw. 1 : 800 (Passarge, 2000) Männern betroffen, bis hin zu 1 – 2 von 100 Männern (Siegenthaler, 2000). Das Syndrom sei Ursache von etwa 3 % der männlichen Fertilitätsstörungen (Schaaf u. Usadel, 1991).

Die kürzeste Erklärung bezüglich der Ätiologie lautet lediglich, das Syndrom entstehe aufgrund einer Teilungsstörung (Lanzendörfer et al., 1998). Nach anderen etwas ausführlicheren Angaben soll es auf Non-Disjunction in der Reifeteilung der elterlichen Gameten (Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Leps u. Lohr, 2001; Zitzmann u. Nieschlag, 2004) oder in der frühembryonalen Entwicklung in der Mitose beruhen (Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999). Durch Non-Disjunction während der Meiose entwickle sich der Karyotyp 47,XXY, während bei der Entstehung der Mosaikform 46,XY/47,XXY mitotische Non-Disjunction einer 46, XY oder 47, XXY – Zygote ursächlich sei (Schweikert, 2001; Wilson u. Griffin, 2003; Hassold u. Schwartz, 2003). Dabei könne doppelte, also meiotische und mitotische Non-Disjunction, die reguläre Ursache für die Mosaikform sein, was erklären würde, warum diese insgesamt seltener vorkäme (Wilson u. Griffin, 2003).

Sowohl männliche als auch weibliche Keimzellen könnten von der meiotischen Fehlverteilung betroffen sein (Netter, 2000; Rolf u. Nieschlag, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999). Sie trete in 40 % bei der Spermatogenese und in 60 % bei der Oogenese auf (Wilson u. Griffin, 2003). Häufiger sei also das Auftreten mütterlicherseits, wobei höheres Alter der Mutter einen Risikofaktor darstelle (Passarge, 2000; Netter, 2000; Wilson u. Griffin, 2003; Rolf u. Nieschlag, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999). Das Alter des Vaters habe hingegen keinen Einfluss (Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999). Die Abortrate sei nicht erhöht (Rolf u. Nieschlag, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999). Das Syndrom trete sporadisch auf, eine familiäre Häufung bestünde nicht (Passarge, 2000).

### *Klinik*

Die gonosomale Veränderung führe zu endokriner Hodeninsuffizienz (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schönthal, 2000; Schaaf u. Usadel, 1991) und Hodendysgenese (Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001). Virilisierung und hypogonadale Merkmale seien, in Abhängigkeit von Ausmaß und Manifestationszeitpunkt des Androgenmangels, stark unterschiedlich ausgeprägt (Rolf u. Nieschlag, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leifke u. Nieschlag, 1999). Bis zur Pubertät bestünden in den meisten Fällen kaum Auffälligkeiten (Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992). Diese setze dann aber oft verzögert oder unvollständig ein (Passarge, 2000; Schweikert, 2001; Netter, 2000).

Kleine, feste Hoden und in den meisten Fällen Infertilität seien diagnostisch wichtigste oder zumindest wesentliche Symptome (Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000; Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leps u. Lohr, 2001; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992; Netter, 2000; Hassold u. Schwartz, 2003; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000). Lanzendörfer et al. (1998) erklären, am stärksten fiele die hohe Stimme auf, die bis weit über die allgemein erwartete Pubertät hinaus zu beobachten sei und erwähnen erst an späterer Stelle die nicht mehr als erbsgroßen Hoden. Nach Tischendorf u. Papke (2000) ist eine bilaterale schmerzlose Gynäkomastie das Hauptsymptom, die oben genannten Merkmale werden jedoch auch von ihnen als weitere typische Hinweise aufgeführt. Auch alle übrigen Autoren

erwähnen das häufige Auftreten einer Gynäkomastie. Nach Rolf u. Nieschlag (2000) und Passarge (2000) entwickle sich bei 50 % der Patienten eine bilaterale Gynäkomastie, nach Leps u. Lohr (2001), Netter (2000), Schaaf u. Usadel (1991) und Schweikert (2001) sollen sogar 60 % betroffen sein. Lehnert u. Ferlinz (1999) und Schönthal (2001) erklären, die Gynäkomastie sei z.T. schmerzhaft; während Siegenthaler (2000) und Wilson u. Griffin (2003) meinen, sie trete bilateral und schmerzlos auf. Teilweise sei sie verbunden mit Galaktorrhoe (Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992; Lanzendörfer et al., 1998).

Zeichen der variablen Virilisierung seien spärliche bis normale Sekundärbehaarung (Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Eschenhagen, 1992; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), geringer Bartwuchs (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schweikert, 2001; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000), feminine Pubesbehaarung (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Siegenthaler, 2000), eher weibliche Fettverteilung (Schweikert, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999), eine eher dürfte Entwicklung der Muskulatur (Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Netter, 2000; Eschenhagen, 1992; Lanzendörfer et al., 1998; Tischendorf u. Papke, 2000; Zitzmann u. Nieschlag, 2004; Rolf u. Nieschlag, 2000), die zu Rückenschmerzen führe (Lanzendörfer et al., 1998; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), eine hohe Stimme (Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000), sowie Atrophie, Fältelung und Blässe der Haut (Eschenhagen, 1992) und fehlende Sebumproduktion (Tischendorf u. Papke, 2000).

Das Gesamterscheinungsbild wird mehrfach als eunuchoid bezeichnet (Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000; Passarge, 2000; Hassold u. Schwartz, 2003). Es käme zu eunuchoidem Hochwuchs aufgrund einer Überlänge der Beine (Schönthal, 2001; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Lanzendörfer et al., 1998; Tischendorf u. Papke, 2000). Ohne die Bezeichnung „eunuchoid“ zu wählen, stellen Schweikert (2001), Wilson u. Griffin (2003) und Zitzmann u. Nieschlag (2004) fest, ein gelegentlich überdurchschnittliches Längenwachstum bei Überwiegen des unteren Körpersegments sei zu beobachten. Dagegen führen Schaaf u. Usadel (1991) klassische eunuchoide Formen auf und erklären, die Unterlänge betrage mindestens 5 cm mehr als die Oberlänge und Spannweite mindes-

tens 5 cm mehr als die Körperlänge bei insgesamt retardiertem Knochenalter. Passarge (2000) erwähnt schlicht eine Neigung zu Hochwuchs. Weiterhin bestehe ein Hang zu Adipositas (Leifke u. Nieschlag, 1999; Hauner, 1999; Siegenthaler, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000; Wilson u. Griffin, 2003). (Tab.15)

Nach Schaaf u. Usadel (1991) fallen bei Patienten ein infantiles Genitale und häufiger ein Maldescensus testis auf, wohingegen Eschenhagen (1992) den Penis als meist normal entwickelt beschreibt. Tischendorf u. Papke (2000) erwähnen, es zeigten sich oft typische früheunchoide Züge, Penisgröße und Körperproportionen seien jedoch normal, wenn der Erkrankungsbeginn erst nach der Pubertät läge. Die Pubertät liefe in den meisten Fällen noch normal ab, danach stellten sich etwa ab dem 25. Lebensjahr zunehmend Hypogonadismuszeichen ein und es käme z.B. zu einer Atrophie der Prostata, während andererseits der Penis unverändert bliebe (Eschenhagen, 1992).

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäkomastie	Hochwuchs	Androgenmangelzeichen	
					Allg.	einzelne genannt
Rolf u. Nieschlag, 2000	+	+	+	-		+
Passarge, 2000	+	+	+	+		+
Lehnert u. Ferlinz, 1999	+	+	+	-		+
Schönthal, 2001	+	+	+	+		+
Schaaf u. Usadel, 1991	+	+	+	+		+
Schweikert, 2001	+	+	+	+		+
Leps u. Lohr, 2001	+	+	+	+		+
Netter, 2000	+	+	+	+		+
Leifke u. Nieschlag, 1999	+	+	+	+		+
Eschenhagen, 1992	+	+	+	-		+
Lanzendörfer et al., 1998	+	+	+	+		+
Siegenthaler et al., 2000	+	+	+	-		+
Tischendorf u. Papke, 1995	+	+	+	+		+
Wilson u. Griffin, 2003	+	+	+	+		+
Hassold u. Schwartz, 2003	+	+	+	-	-	
Zitzmann u. Nieschlag, 2004	+	+	+	+		+

Tab.15 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Inneren Medizin

Begeleitend träten oft weitere Erkrankungen auf, wie Diabetes mellitus (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Leifke u. Nieschlag, 1999; Wilson u. Griffin, 2003), Osteoporose (Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Tischendorf u. Papke, 2000, Rolf u. Nieschlag, 2000; Passarge, 2000;

Zitzmann u. Nieschlag, 2004), milde Anämien (Burk u. Schneider, 1999; Eschenhagen, 1992; Tischendorf u. Papke, 2000; Rolf u. Nieschlag, 2000), Varikosis der Beinvenen bei 1/3 der Patienten und Ulcera cruris (Wilson u. Griffin, 2003; Rolf u. Nieschlag, 2000), Störungen der Schilddrüsenfunktion und Lungenerkrankungen (Wilson u. Griffin, 2003). Außerdem bestünde ein 20-fach erhöhtes Risiko ein Mamma-Ca zu entwickeln (Lehnert u. Ferlinz, 1999; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004) (Tab.16), sowie ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Leukämien (Staib et al., 2004), bzw. NHL (Meusers u. Brittinger, 1999) und mediastinalen Keimzelltumoren (Bokemeyer u. Kollmannsberger, 2004).

Autoren/ Symptome	Diabetes	Vari- kosis	Osteo- porose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	geistige Entwicklung		Verhaltens- störungen bei Erwach- senen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Aus- führlich		
Rolf u. Nieschlag, 2000	-	+	+	-	+	-	-	-
Passarge, 2000	-	-	+	-	-	-	-	-
Lehnert u. Ferlinz, 1999	+	-	-	+	-	-	-	-
Schönthal, 2001	-	-	+	-	-	-	-	-
Schaaf u. Usadel, 1991	-	-	+	-	-	-	-	-
Schweikert, 2001	-	-	+	-	-	-	-	-
Leps u. Lohr, 2001	-	-	+	-	-	-	-	-
Netter, 2000	-	-	+	-	-	-	-	-
Leifke u. Nieschlag, 1999	+	-	-	-	-	-	-	-
Eschenhagen, 1992	-	-	-	-	+	-	-	-
Lanzendörfer et al., 1998	-	-	-	-	-	-	-	-
Siegenthaler et al., 2000	-	-	-	-	+	-	-	-
Tischendorf u. Papke, 1995	-	-	+	-	-	-	-	-
Wilson u. Griffin, 2003	+	+	-	+	+	-	+	-
Hassold u. Schwartz, 2003	-	-	-	-	+	-	-	-
Zitzmann u. Nieschlag, 2004	-	-	+	+	-	-	-	-

Tab.16 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Inneren Medizin

Die Sexualfunktion sei bei vielen Patienten zunächst normal, nach der 2. Lebensdekade nähmen Libido und Potenz jedoch ab (Schweikert, 2001; Netter, 2000; Eschenhagen, 1992; Tischendorf u. Papke, 2000; Zitzmann u. Nieschlag, 2004).

Widersprüchliche Ansichten scheinen bezüglich der geistigen und sozialen Entwicklung zu bestehen. Einerseits schreiben Leifke u. Nieschlag (1999), es gebe keine wissenschaftliche Basis für eine Veranlagung zu sozialen Kompetenzproblemen, andererseits bemerken Wilson u. Griffin (2003) soziale Anpassungsschwierigkeiten würden häufiger beobachtet. Entsprechend finden sich sowohl Formulierungen nach denen fakultativ Intelligenzdefekte auftreten sollen (Eschenhagen, 1992; Rolf u. Nieschlag, 2000; Hassold u. Schwartz, 2003), sowie andere, nach denen die Intelligenz oft unterdurchschnittlich sei (Siegenthaler, 2000; Wilson u. Griffin, 2003) (Tab.16).

Bei Mosaikformen seien die Veränderungen insgesamt weniger stark ausgeprägt (Schweikert, 2001; Wilson u. Griffin, 2003), gelegentlich seien diese Männer auch fruchtbar (Wilson u. Griffin, 2003). Hingegen stiegen bei Varianten mit mehreren X- oder auch Y-Chromosomen Häufigkeit und Schweregrad von Anomalien an, fast immer bestünden intellektuelle und psychosoziale Defekte (Schweikert, 2001; Wilson u. Griffin, 2003; Passarge, 2000).

### *Diagnostik*

Das typische Erscheinungsbild gebe erste Hinweise, (Rolf u. Nieschlag, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Leifke u. Nieschlag, 1999; Lanzendörfer et al., 1998; Zitzmann u. Nieschlag, 2004; Tischendorf u. Papke, 2000). Dabei fielen besonders die kleinen festen Hoden, deren Volumen in der Regel unter 3-4 ml läge (Schweikert, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), nach Wilson u. Griffin (2003) sogar unter 2 ml und eine Azoospermie auf ( Rolf u. Nieschlag, 2000; Schönthal, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Hassold u. Schwartz, 2003; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Die Laborwerte zeigten eine starke Erhöhung der Gonadotropinspiegel (LH, FSH) und unterschiedlich stark verminderte Testosteronspiegel (Rolf u. Nieschlag, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schönthal, 2001; Leifke u. Nieschlag, 1999). Dabei sei FSH deutlicher erhöht als LH und Testosteron normal bis erniedrigt (Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Zu Beginn lägen die Testosteronspiegel oft im unteren Normbereich und fielen erst ab dem 25. Lebensjahr ab (Schweikert, 2001; Zitzmann u. Nieschlag,

2004). Im HCG-Test käme es nicht zum Testosteronanstieg (Schönthal, 2001). Häufig sei ein verschobenes Östrogen–Testosteron–Verhältnis zu beobachten (Leifke u. Nieschlag, 1999) und ein erhöhtes Plasmaöstradiol (Wilson u. Griffin, 2003). Nach Siegenthaler (2000) sind Testosteron, LH und FSH erniedrigt.

Bei Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom eigne sich die Untersuchung eines Abstrichs von Mundschleimhautzellen auf Barr-Körperchen als Screeningtest (Rolf u. Nieschlag, 2000; Schönthal, 2001; Leps u. Lohr, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Siegenthaler, 2000; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Zuverlässiger sei allerdings eine Chromosomenanalyse (Passarge, 2000; Schaaf u. Usadel, 1991; Schweikert, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992) aus Lymphozyten (Rolf u. Nieschlag, 2000; Lehnert u. Ferlinz, 1999; Schönthal, 2001; Siegenthaler, 2000; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), aus Hautfibroblasten oder Zellen einer Hodenbiopsie (Zitzmann u. Nieschlag, 2004).

Die Hodenhistologie zeige hyalinisierte enge Tubuli ohne Spermatogenese (Passarge, 2000; Hassold u. Schwartz, 2003; Wilson u. Griffin, 2003). Die Tubulussklerose beginne bereits in der Pubertät (Schweikert, 2001), beim Erwachsenen seien die Tubuli seminiferi degeneriert, bzw. atrophiert (Schweikert, 2001; Schaaf u. Usadel, 1991). Netter (2000) beschreibt ausführlich eine postpuberale fibröse Umwandlung der Hodenkanälchen, mit Atrophie der Sertoli-Zellen, anschließender Verdickung und Hyalinisierung der Tunica propria bis zur Sklerosierung der Kanälchen, i.d.R. seien die Leydig-Zwischenzellen vermehrt und in größeren Gruppen angeordnet; präpuberal biete sich oft ein relativ normales Bild. Auch Leifke u. Nieschlag (1999) führen eine Fibrosierung der Tubuli seminiferi, fehlende Spermatogenese und fokale Leydig-Zell-Hyperplasie auf. Bei Mosaikformen sei eine Restspermatogenese möglich (Leifke u. Nieschlag, 1999).

Patienten suchten einen Arzt meistens wegen Infertilität oder Erektionsproblemen auf (Rolf u. Nieschlag, 2000; Schweikert, 2001), dies dann oft erst nach dem 30. Lebensjahr (Rolf u. Nieschlag, 2000). Einige würden erst nach radiologischen Untersuchungen bei bereits bestehender Osteoporose erkannt (Schönthal, 2001), andere führe eine verzögerte Pubertät zum Arzt (Schweikert, 2001).



## *Therapie*

Auf die Notwendigkeit einer Testosteronsubstitution verweisen Rolf u. Nieschlag (2000), Passarge (2000), Schweikert (2001), Netter (2000), Lanzendörfer et al. (1998) und Zitzmann u. Nieschlag (2004). Bei Hormonmangel seien ein möglichst frühzeitiger Beginn und eine lebenslängliche Therapie erforderlich (Rolf u. Nieschlag, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Empfehlenswert seien 100 – 250 mg Testosteronönanthat alle 2 – 4 Wochen i.m. (Schaaf u. Usadel, 1991; Eschenhagen, 1992) oder, bei erhaltener Eigenrestproduktion, Testosteronundecanoat 40 mg oral 2-3 mal pro Tag (Eschenhagen, 1992). Wilson u. Griffin (2003) schlagen Testosteron-cyprionat oder -enanthat i.m. oder transdermal vor. Eine Gynäkomastie könne durch die Hormontherapie anfangs verstärkt werden (Schaaf u. Usadel, 1991; Wilson u. Griffin, 2003). Bei belastender Gynäkomastie sei eine operative Korrektur zu empfehlen (Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Schweikert (2001) vertritt die Ansicht, bei Patienten mit Varianten, bei denen intellektuelle und psychosoziale Defekte aufträten, sei eine Testosteronsubstitution meist nicht geboten.

Die Infertilität sei in der Regel nicht therapierbar (Passarge, 2000; Schweikert, 2001; Netter, 2000; Leifke u. Nieschlag, 1999; Eschenhagen, 1992; Zitzmann u. Nieschlag, 2004), eine HMG/ HCG -Therapie wirkungslos (Leifke u. Nieschlag, 1999). In extrem seltenen Fällen würden vereinzelte Spermien im Ejakulat oder Hodengewebe gefunden (Zitzmann u. Nieschlag, 2004). Bisweilen fänden sich auch bei Mosaikformen noch Spermien, so dass in diesen Fällen und bei Patienten, bei denen durch eine Hoden-biopsie Spermien gewonnen werden könnten, ein Kinderwunsch mit Hilfe der In-Vitro-Fertilisation erfüllt werden könnte (Wilson u. Griffin, 2003). Auf die Möglichkeiten von assistierter Reproduktion und TESE verweisen auch Leifke u. Nieschlag (1999), betonen aber, erste Ergebnisse seien noch zurückhaltend zu bewerten. Auch Rolf u. Nieschlag (2000) erwähnen, bei Patienten mit teilweise noch intakter Spermatogenese seien mit Hilfe von ICSI erste Schwangerschaften erzielt worden. Wichtig sei es, Patienten ausführlich zu informieren und darauf hinzuweisen, dass die Möglichkeit bestünde, Selbsthilfegruppen zu kontaktieren (Leifke u. Nieschlag, 1999). Lehnert u. Ferlinz (1999), Schönthal (2001), Leps u. Lohr (2001), Siegenthaler (2000) und Tischendorf u. Papke (2000) machen keine Angaben zur Therapie (Tab.17). Den Hinweis auf ein weiteres Kapitel mit ausführlichen, allgemeinen Therapieempfehlungen

und unterschiedlichen Substitutionsmöglichkeiten bei Hypogonadismus verschiedener Ursache geben Rolf u. Nieschlag (2000), Wilson u. Griffin (2003), Eschenhagen (1992) und Zitzmann u. Nieschlag (2004).

Autoren/Therapie	Testosteron-substitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Rolf u. Nieschlag, 2000	+	-	+	+	-	-
Passarge, 2000	+	-	-	-	-	-
Lehnert u. Ferlinz, 1999	-	-	-	-	-	-
Schönthal, 2001	-	-	-	-	-	-
Schaaf u. Usadel, 1991		+	-	-	-	-
Schweikert, 2001	+	-	-	-	-	-
Leps u. Lohr, 2001	-	-	-	-	-	-
Netter, 2000	+	-	-	-	-	-
Leifke u. Nieschlag, 1999		-	+	+	+	-
Eschenhagen, 1992		+	-	-	-	-
Lanzendörfer et al., 1998	+	-	-	-	-	-
Siegenthaler et al., 2000	-	-	-	-	-	-
Tischendorf u. Papke, 1995	-	-	-	-	-	-
Wilson u. Griffin, 2003		+	-	+	-	-
Hassold u. Schwartz, 2003	-	-	-	-	-	-
Zitzmann u. Nieschlag, 2004	+	-	+	-	-	-

Tab.17: Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Inneren Medizin

### 3.1.1.7 Endokrinologie

#### Literatur:

Ochsendorf, F. u. Beschmann, H., „Krankheitsbilder – Hypogonadismus“ in:

Ochsendorf and Beschmann (Hrsg.), "Männliche Infertilität : Klinik, Diagnostik, Therapie", 1996

Weiske, W.-H., „Diagnostik / Therapie der Infertilität in: Weiske (Hrsg.), "Infertilität beim Mann", 1994

- Haak, T. u. Usadel, K., „Wachstum – Überfunktion – Hochwuchs“; Ochsenkühn, R. u. Nieschlag, E., „Männliche Gonaden“ in: Nawroth (Hrsg.), "Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel", 2001
- Spinas, G. u. Fischli, S., „Erkrankungen der Testes“ in: Spinas and Fischli (Hrsg.), "Endokrinologie und Stoffwechsel", 2001
- Breckwoldt M. u. Keck, C., „Pubertät und Adoleszenz“; Behre, H. u. Keck, C., „Klinik der männlichen Infertilität“ in: Keck (Hrsg.), "Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie", 2002
- Greenstein, B. u. Raue, F., „Sexuelle Differenzierung und Entwicklung“ in: Greenstein and Raue (Hrsg.), "Endokrinologie", 1996
- Reinwein, D. et al., „Gonaden“ in: Reinwein, Benker and Jockenhövel (Hrsg.), "Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel", 2000
- Faber, H. von u. Haid, H., „Hormone und Bildungsorte – Der Hoden“ in: Faber and Haid (Hrsg.), "Endokrinologie", 1995
- Girard, I. u. Mullis, P., „Männliche Keimdrüsen“; Stolecke, H., „Gestörte Geschlechtsdifferenzierung“ in: Stolecke (Hrsg.), "Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters", 1997
- Jockenhövel, F., „Männlicher Hypogonadismus“; Sinnecker, G., „Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung / Pubertas tarda“; Mann, K., „Gynäkomastie“ in: Allolio (Hrsg.), "Praktische Endokrinologie", 1996
- Hall, R. u. Evered, D., „Störung der sexuellen Entwicklung und Differenzierung sowie der Fortpflanzung“ in: Leidenberger (Hrsg.), "Endokrinologie", 1994
- Kamischke, A. u. Nieschlag, E., „Testes“ in: Meng (Hrsg.), "Endokrinologie: Grundlagen - Klinik - Praxis", 1997
- Herrmann, F. u. Müller, P., „Klinefelter Syndrom“ in: Herrmann and Müller (Hrsg.), "Endokrinologie für die Praxis", 2000
- Auernhammer, C. u. Corvin, S., „Andrologie – Hypogonadismus“ in: Auernhammer (Hrsg.), "Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel", 2004
- Jipp, P., „Hoden“ in: Jipp (Hrsg.), "Erkrankungen endokriner Organe", 2001

Das Klinefelter-Syndrom wird in den Abschnitten Hypogonadismus, männliche Gonaden, Infertilität, und Geschlechtsdifferenzierung beschrieben. Eher häufig finden sich zusätzlich Zuordnungen zu verschiedenen Symptomen wie Hochwuchs oder Gynäkomastie.

### *Definition*

Das Syndrom, mit der Chromosomenanomalie XXY (Spinas u. Fischli, 2001; Greenstein u. Raue, 1996; Faber u. Haid, 1995; Girard u. Mullis, 1997) sei die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Jockenhövel, 1996; Jipp, 2001).

Der klassische Karyotyp 47,XXY (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Behre u. Keck, 2002; Reinwein, 2000; Stolecke, 1997, Sinnecker, 1996; Jockenhövel, 1996; Mann, 1996; Hall u. Evered, 1994; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001) sei bei etwa 80 % (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997) bis 90 % der Betroffenen nachweisbar (Behre u. Keck, 2002; Ochsendorf u. Beschmann, 1996). Außerdem gäbe es Varianten mit mehreren zusätzlichen X-Chromosomen (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Hermann u. Müller, 2000; Jipp, 2001), wie 48,XXXXY oder 49,XXXXXY (Reinwein, 2000; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hall u. Evered, 1994; Jockenhövel, 1996; Sinnecker, 1996; Stolecke, 1997; Behre u. Keck, 2002; Faber u. Haid, 1995), mit zusätzlichen Y-Chromosomen (Faber u. Haid, 1995; Jipp, 2001), wie 48,XXYY und 49,XXXYY (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hall u. Evered, 1994; Jockenhövel, 1996; Sinnecker, 1996; Stolecke, 1997; Behre u. Keck, 2002), sowie Mosaikform (Mann, 1996) 47,XXY/46,XY (Auernhammer u. Corvin, 2004; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hall u. Evered, 1994; Jockenhövel, 1996; Sinnecker, 1996; Stolecke, 1997; Behre u. Keck, 2002). Als weitere Mosaikform führen Reinwein (2000) den Karyotyp 47,XXY/48,XXXXY auf. Nach Breckwoldt u. Keck (2002) soll auch die Mosaikform 46XY/47XXX vorkommen. Das Syndrom sei Ursache von etwa 3 % aller männlichen Fertilitätsstörungen (Reinwein, 2000). Seine Häufigkeit betrage etwa 0,2 % in der männlichen Bevölkerung (Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Jockenhövel, 1996; Auernhammer u. Corvin, 2004) bzw. in der Allgemeinbevölkerung (Ochsendorf u. Beschmann, 1996). Bei anderen Autoren finden sich Prävalenzen von etwa 1:500 – 1:1000 (Reinwein, 2000; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Girard u. Mullis, 1997), bzw. von 1:1000 (Sinnecker, 1996; Mann, 1996) oder 1:10000 (Breckwoldt u. Keck, 2002).

## Ätiologie

Die numerischen Aberrationen entstünden durch Nondisjunction während der Meiose in der Keimzellreifung (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Stolecke, 1997; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Auernhammer u. Corvin, 2004) oder während der Mitose in der frühen embryonalen Entwicklung (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Stolecke, 1997; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Letzteres sei jedoch nur in weniger als 5 % ursächlich (Jockenhövel, 1996). Weiterhin sei häufiger die erste als die zweite meiotische Teilung betroffen (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Je nach Autor soll das zusätzliche X-Chromosom entweder in etwa der Hälfte der Fälle vom Vater stammen (Behre u. Keck, 2002) oder zu 67 % mütterlich und nur zu 33 % väterlich bedingt sein (Stolecke, 1997), bzw. zumindest der überwiegende Anteil maternaler Genese sein (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Davon abweichend erklären Reinwein (2000) es käme zu Nondisjunction während der ersten Reifeteilung der Meiose nur bei der Mutter. Das Auftreten der Chromosomenveränderung korreliere mit fortgeschrittenem Lebensalter der Mutter (Stolecke, 1997; Jockenhövel, 1996; Auernhammer u. Corvin, 2004), mit einem etwa um den Faktor 2-3 ansteigenden Risiko (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Das väterliche Alter hingegen habe keinen Einfluss (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Eine erhöhte Abortrate sei nicht zu beobachten (Jockenhövel, 1996).

## *Klinik*

Gewöhnlich werde das Syndrom erst nach der Pubertät diagnostiziert (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Girard u. Mullis, 1997; Stolecke, 1997; Sinn-ecker, 1996; Hall u. Evered, 1994; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004). Davor fielen höchstens diskrete Symptome, wie Langbeinigkeit, außergewöhnlich kleine Testes (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997) und verminderte Lernfähigkeit auf (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001). In den meisten Fällen käme es in der Pubertät zu einer weitgehend regelhaften Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Faber u. Haid, 1995; Girard u. Mullis, 1997; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Andere Autoren betonen, dass manche Patienten gerade wegen des Ausbleibens der Pubertät (Greenstein u. Raue, 1996) oder unzureichender Geschlechtsentwicklung einen Arzt aufsuchten (Reinwein, 2000; Hermann u. Müller, 2000). Meist verlief die

pubertäre Entwicklung eher zögerlich (Stolecke, 1997; Sinnecker, 1996; Hermann u. Müller, 2000).

Phänotypisch seien Patienten überwiegend männlich (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Breckwoldt u. Keck, 2002; Stolecke, 1997; Sinnecker, 1996). Sie fielen durch die Folgen des Hypogonadismus (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Haak u. Usadel, 2001; Spinas u. Fischli, 2001; Behre u. Keck, 2002; Greenstein u. Raue, 1996; Reinwein, 2000; Faber u. Haid, 1995; Girard u. Mullis, 1997; Stolecke, 1997; Sinnecker, 1996; Jockenhövel, 1996; Mann, 1996; Hermann u. Müller, 2000; Jipp, 2001), Infertilität (alle), kleine feste Hoden (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Haak u. Usadel, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Greenstein u. Raue, 1996; Faber u. Haid, 1995; Girard u. Mullis, 1997; Jockenhövel, 1996; Mann, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Jipp, 2001; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Sinnecker, 1996; Hall u. Evered, 1994; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004) und Gynäkomastie auf (alle außer Haak u. Usadel, 2001; Spinas u. Fischli, 2001). Letztere trete oft beidseitig auf (Behre u. Keck, 2002; Jipp, 2001), beträfe ca. 50 % der Männer (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Jockenhövel, 1996; Mann, 1996), nach Stolecke (1997) etwa 90 % und nach Reinwein (2000) sei sie sogar obligat. (Tab.18) Weiterhin ließe sich häufig ein vermehrtes Längenwachstum beobachten (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Faber u. Haid, 1995; Sinnecker, 1996; Jockenhövel, 1996; Mann, 1996; Hall u. Evered, 1994; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001). Während einige Autoren von eunuchoidem Hochwuchs sprechen (Haak u. Usadel, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Girard u. Mullis, 1997; Hermann u. Müller, 2000) und von ggf. überlangen Armen (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Behre u. Keck, 2002), betonen andere, die Armspannweite überrage nicht die Körperlänge, lediglich die Beine seien länger (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Jipp, 2001). Der Habitus wird sowohl als eunuchoid beschrieben (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Reinwein, 2000; Stolecke, 1997; Sinnecker, 1996; Hermann u. Müller, 2000), als auch als männlich mit bestimmten femininen Merkmalen (Ochsendorf u. Beschmann, 1996). Zu diesen Veränderungen gehörten hohe Hüften (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994), eine eher spärliche Sekundärbehaarung meist vom weiblichen Typ (Breckwoldt u. Keck, 2002; Hall u. Evered, 1994), mit waagerechtem Abschluss der Schambehaarung (Ochsendorf u.

Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Behre u. Keck, 2002), vermehrte Hüftfettpolster (Hermann u. Müller, 2000), spärlicher Bartwuchs (Ochsendorf u. Beschmann, 1996 Weiske, 1994 Hermann u. Müller, 2000 Jipp, 2001), horizontale Stirnhaargrenze (Behre u. Keck, 2002) und Muskelschwäche (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Reinwein, 2000; Hermann u. Müller, 2000). Dabei variere die Ausprägung der Virilisierung stark bis hin zu einem völlig normalen männlichen Habitus (Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Behre u. Keck, 2002; Reinwein, 2000; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004).

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäko- mastie	Hoch- wuchs	Androgenmangel- zeichen	
					Allg.	einzelne genannt
Ochsendorf u. Beschmann, 1996	+	+	+	+		+
Weiske, 1994	+	+	+	+		+
Haak u. Usadel, 2001	+	+	-	+	+	
Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001	+	+	+	+		+
Spinas u. Fischli, 2001	+	-	-	-	+	
Breckwoldt u. Keck, 2002	+	+	+	+		+
Behre u. Keck, 2002	+	+	+	-		+
Greenstein u. Raue, 1996	+	+	+	-	+	
Reinwein et al., 2000	+	-	+	+		+
Faber u. Haid, 1995	+	+	+	+	+	
Girard u. Mullis, 1997	+	+	+	+	+	
Stolecke, 1997	+	-	+	-	+	
Jockenhövel, 1996	+	+	+	+	+	
Sinnecker, 1996	+	+	+	+	+	
Mann, 1996	+	-	+	+	+	
Hall u. Evered, 1994	+	+	+	+		+
Kamischke u. Nieschlag, 1997	+	+	+	+	+	
Herrmann u. Müller, 2000	+	+	+	+		+
Auernhammer u. Corvin, 2004	+	+	+	+	+	
Jipp, 2001	+	+	+	+	+	

Tab.18 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Endokrinologie

Aufgrund der meist noch normal verlaufenden Pubertät entwickelten 60 % der Patienten eine normale Penisgröße (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001), andere Autoren hingegen schreiben, das Genitale sei häufiger hypoplastisch (Ochsendorf u. Beschmann, 1996) und der Penis nur spärlich entwickelt (Hall u. Evered, 1994). Öfter beobachte man sogar

einen Mikropenis mit Hypospadie (Breckwoldt u. Keck, 2002). Die Hoden atrophierten nach der Pubertät (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Haak u. Usadel, 2001). Nach Breckwoldt u. Keck (2002) bleibt der Stimmbruch aus.

Androgenmangelsymptome äußerten sich weiterhin als Hitzewellen (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001), Antriebsschwäche (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002) und durch feine Hautfalten in höherem Alter (Hall u. Evered, 1994). Es käme zur Abnahme morgendlicher Erektionen (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001), ab dem 25. bis 30. Lebensjahr zur Abnahme von Libido und Potenz (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Jockenhövel, 1996; Jipp, 2001; Hermann u. Müller, 2000) und zu erektiler Dysfunktion (Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Hall u. Evered, 1994). Dennoch sei es wichtig zu wissen, dass bei den meisten Patienten normale befriedigende Partnerschaften, Ehen und Sexualeben möglich seien (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Jockenhövel, 1996).

Zusätzliche Beschwerden, die bei vielen Patienten aufträten seien eine sich frühzeitig entwickelnde Osteoporose (Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Reinwein, 2000; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Jipp, 2001), Osteochondrose (Jipp, 2001) und Rücken- und Knochenschmerzen (Hermann u. Müller, 2000). Ebenfalls zu beobachten sei eine chronisch venöse Insuffizienz bzw. Unterschenkelvarikosis (Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997) bei etwa 1/3 der Patienten, eventuell auch mit Ulcera cruris (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001), außerdem eine Anämie (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Kamischke u. Nieschlag, 1997) und häufiger ein Diabetes mellitus (Reinwein, 2000; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Jipp, 2001). Weiterhin entwickelte sich eher als im Vergleich zu gesunden Männern ein Mamma-Carzinom (Reinwein, 2000; Hall u. Evered, 1994; Jipp, 2001). Das Risiko sei um den Faktor 20 erhöht (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Mann, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Bei ca. 1-3 % der Patienten bildete sich ein Brustkrebs (Jockenhövel, 1996) (Tab.19). Auch das Vorkommen extragonadaler Keimzelltumoren würde in der Literatur beschrieben, ohne dass es verlässliche Angaben zur relativen Häufigkeit gäbe (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001). Diese kämen jedoch besonders bei jungen Männern unter 25 Jahren häufiger vor (Jockenhövel, 1996; Jipp, 2001). Selten könne man einen Maldescensus testis beobachten (Reinwein, 2000). Nach Hall u. Evered (1994) besteht beim Klinefelter-Syndrom eine Samenleiterdysgenese.



Was die geistige und soziale Entwicklung betrifft, schienen manche Patienten in ihrer geistigen Entwicklung verzögert (Haak u. Usadel, 2001). Andere Autoren beschreiben, dass sich bisweilen intellektuelle Teilleistungsstörungen zeigten, die jedoch nicht pathognomonisch seien (Girard u. Mullis, 1997). Gelegentlich fielen Störungen der Lernfähigkeit und der verbalen Ausdrucksfähigkeit auf (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Kamischke u. Nieschlag, 1997), die eventuell auf einer Konzentrationsschwäche beruhten (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Insbesondere in den ersten Schuljahren zeigten sich häufiger Lernprobleme (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Betroffene blieben eher hinter dem Berufs- und Leistungsniveau der Familie zurück (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Manche Jungen durchliefen eine verzögerte Sprach- und motorische Entwicklung (Ochsendorf u. Beschmann, 1996), die allerdings durch entsprechende Förderung ausgeglichen werden könne (Ochsendorf u. Beschmann, 1996). Im Durchschnitt entspräche die Intelligenz der von Kontrollgruppen, überdurchschnittlich hohe Intelligenzquotienten seien jedoch etwas seltener (Ochsendorf u. Beschmann, 1996). Wieder Andere schreiben, die Intelligenz Betroffener sei normal bis vermindert (Reinwein, 2000; Kamischke u. Nieschlag, 1997), bzw. die Intelligenz vieler aber nicht aller sei vermindert (Jockenhövel, 1996). Vor allem würde diskutiert, ob Schwierigkeiten nicht erst dadurch entstünden, dass die Jungen ihr Anderssein bemerkten und zu Außenseitern würden (Jockenhövel, 1996). Hermann u. Müller (2000) führen eine Intelligenzmin- derung als typisches Merkmal an. Gelegentlich zeigten Patienten Verhaltensstörungen, die jedoch auch als eine Folge des Erkennens der Andersartigkeit bewertet werden könnten und aus denen gelegentlich eine erhöhte Straffälligkeit resultieren könnte (Kamischke u. Nieschlag, 1997). Teilweise träten psychische Auffälligkeiten, wie asoziales Verhalten, Triebabweichungen und Stimmungs labilität auf (Hermann u. Müller, 2000).

Autoren / Symptome	Diabetes	Varikosis	Osteoporose	erhöhtes Mamma-CA Risiko	geistige Entwicklung		Verhaltensstörungen bei Erwachsenen	psychosoziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Ausführlich		
Ochsendorf u. Beschmann, 1996	-	-	-	-		+	-	+
Weiske, 1994	-	-	+	-	-		-	-
Haak u. Usadel, 2001	-	-	-	-	+		-	-
Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001	-	+	+	+	-		-	+
Spinas u. Fischli, 2001	-	-	-	-	-		-	-
Breckwoldt u. Keck, 2002	-	-	-	-	-		-	-
Behre u. Keck, 2002	-	-	+	-	-		-	-
Greenstein u. Raue, 1996	-	-	-	-	-		-	-
Reinwein et al., 2000	+	-	+	-	+		-	+
Faber u. Haid, 1995	-	-	-	-	-		-	-
Girard u. Mullis, 1997	-	-	-	-		+	-	-
Stolecke, 1997	-	-	-	-	-		-	-
Jockenhövel, 1996	-	+	-	+		+	-	+
Sinnecker, 1996	-	-	-	-	-		-	-
Mann, 1996	-	-	-	+	-		-	-
Hall u. Evered, 1994	-	-	-	-	-		-	-
Kamischke u. Nieschlag, 1997	+	+	+	+		+	+	+
Herrmann u. Müller, 2000	-	-	+	-	+		+	-
Auernhammer u. Corvin, 2004	-	-	-	-	-		-	-
Jipp, 2001	+	-	+	-	-		-	-

Tab.19 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Endokrinologie

Die Intelligenzminderung sei umso häufiger und stärker ausgeprägt, je mehr X- Chromosomen vorhanden seien (Reinwein, 2000; Hall u. Evered, 1994; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Auch bestünden bei Varianten bisweilen neben mentaler Retardierung zusätzliche somatische Anomalien (Stolecke, 1997). Im Gegensatz dazu sei die gesamte Symptomatik bei Mosaikformen oft weniger ausgeprägt (Stolecke, 1997; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Bei diesen Patienten fände sich vereinzelt sogar eine intakte Spermatogenese (Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997).

Spinas u. Fischli (2001) schreiben, die Klinik sei abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens des Hypogonadismus. Sie führen für eine präpubertäre Manifestation eunuchoiden Großwuchs, verspäteten Epiphysenschluß, fehlende sekundäre Geschlechtsmerkmale, unterentwickelte Muskulatur, Osteoporose, Bindegewebschwäche, fehlenden Bartwuchs, femininen Behaarungstyp, hohe Stimme und Azoospermie an. Typisch für die postpubertäre Manifestation seien Abnahme von Libido und Potenz, Rückbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, besonders von Bartwuchs und Muskelkraft und die Entstehung einer Osteoporose. Sie ordnen das Klinefelter-Syndrom allerdings keiner Gruppe zu, so dass unklar bleibt, welche Symptome relevant seien sollen.

### *Diagnose*

Neben den anamnestischen Angaben fiel bei der körperlichen Untersuchung besonders das deutlich verminderte Hodenvolumen auf (Haak u. Usadel, 2001). Es betrage selten mehr als 4 ml (Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Jipp, 2001), läge meist bei 1-3 ml (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002), bzw. nach Mann (1996) unter 8 ml. Im Ejakulat zeigte sich bei 99 % der Patienten (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001) eine Azoospermie (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Haak u. Usadel, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Behre u. Keck, 2002; Greenstein u. Raue, 1996; Reinwein, 2000; Sinnecker, 1996; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001). Weiterhin fanden sich erhöhte Gonadotropinspiegel (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Greenstein u. Raue, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997) und eine verminderte Adrogenproduktion (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Greenstein u. Raue, 1996). Im Labor ließen sich hohe FSH-Werte nachweisen (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Spinas u. Fischli, 2001; Behre u. Keck, 2002; Girard u. Mullis, 1997; Auernhammer u. Corvin, 2004), deren Anstieg in der Regel auch wesentlich deutlicher sei (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Jipp, 2001), als der, des meist ebenfalls erhöhten LH (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Spinas u. Fischli, 2001; Behre u. Keck, 2002; Greenstein u. Raue, 1996; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001). Testosteronwerte seien erniedrigt (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994;

Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Spinas u. Fischli, 2001; Breckwoldt u. Keck, 2002; Behre u. Keck, 2002; Girard u. Mullis, 1997; Sinnecker, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001) bei ca. 80 % der Männer (Reinwein, 2000). Nach Jockenhövel (1996) finden sich bei bis zu 40 % der Patienten allerdings noch tief normale Spiegel. Die durchschnittlichen Östradiolspiegel seien erhöht (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001), ebenso die SHBG-Spiegel (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Auernhammer u. Corvin, 2004). Lediglich Kamischke u. Nieschlag (1997) schreiben, SHBG sei meist erniedrigt.

Der Leydig-Zellfunktionstest fiel negativ aus (Ochsendorf u. Beschmann, 1996), es käme zu keinem oder nur zu einem geringen Testosteronanstieg im HCG-Test (Reinwein, 2000; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000) und die Reaktion im LHRH-Test sei überschießend (Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000). Beide Tests seien für die Diagnosefindung allerdings nicht erforderlich (Kamischke u. Nieschlag, 1997).

Sichern ließe sich die Diagnose durch den Nachweis von Barr-Körperchen im Abstrich der Mundschleimhaut (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997) oder besser durch Karyotypisierung (Spinas u. Fischli, 2001; Reinwein, 2000; Sinnecker, 1996), also einer Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Jipp, 2001). Gelegentlich ergäbe diese einen normalen Karyotyp. Bei trotzdem bestehendem klinischen Verdacht, könne eventuell ein Mosaik vorliegen, in diesem Fall sei eine Karyotypisierung von Hautfibroblasten oder Hodengewebe erforderlich (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Jockenhövel, 1996). Jipp (2001) empfiehlt, Mundschleimhaut oder Hodengewebe zur Chromosomenanalyse zu nutzen.

Die Hodenhistologie zeige fast immer eine Tubulussklerose (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Hermann u. Müller, 2000), fehlende Spermatogenese (Kamischke u. Nieschlag, 1997; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001), mit Verdickung der Basalmembran der Tubuli und relativer Leydig-Zell-Hyperplasie (Haak u. Usadel, 2001; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Stolecke, 1997; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Man fände degene-

rierte Keimzellen, „Geister“-Tubuliseminiferi, die mit Sertoli-Zellen ausgekleidet seien (Greenstein u. Raue, 1996), eine Fibrosierung der Tubuli seminiferi (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Breckwoldt u. Keck, 2002; Stolecke, 1997) und Hyalinisierung (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Stolecke, 1997; Jockenhövel, 1996). Das spermiogenetische Epithel sei reduziert (Ochsendorf u. Beschmann, 1996), Spermatogonien jedoch vorhanden (Breckwoldt u. Keck, 2002). Bei Mosaiken gäbe es vereinzelt Tubuli mit intakter Spermatogenese (Jockenhövel, 1996). Haak u. Usadel (2001) beschreiben das histologische Bild als eine tubuläre Hoden atrophie mit „Sertoli-cell-only-Syndrom“.

Im Röntgenbild von Hand und Wirbelsäule ließen sich mitunter retardiertes Knochenalter und Osteoporose nachweisen, ggf. sei eine Osteodensometrie erforderlich (Hermann u. Müller, 2000).

Faber u. Haid (1995) und Hall u. Evered (1994) geben keine Informationen zum diagnostischen Vorgehen.

### *Therapie*

In mehreren Büchern gibt es eigene Kapitel, die sich ausführlich generellen Prinzipien der Testosterontherapie bei Hypogonadismus widmen, so dass im Abschnitt Klinefelter-Syndrom auf diese Angaben verwiesen sind. Entsprechende Informationen werden hier nicht weiter aufgeführt. Dies ist der Fall bei Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Behre u. Keck, 2002; Reinwein, 2000; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Auernhammer u. Corvin, 2004; Jipp, 2001.

Eine kausale Therapie des Syndroms sei nicht möglich (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994; Girard u. Mullis, 1997; Stolecke, 1997; Jockenhövel, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Auernhammer u. Corvin, 2004). Viele Patienten benötigten jedoch eine Testosteronsubstitution (Greenstein u. Raue, 1996; Jockenhövel, 1996; Auernhammer u. Corvin, 2004; Stolecke, 1997; Sinnecker, 1996). Diese werde meist erst bei Erwachsenen (Girard u. Mullis, 1997), bzw. ab dem 25.-30. Lebensjahr unerlässlich (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994). Eine Substitution, z.B. mit einem Depottestosteronpräparat, richte sich nach dem Ausmaß der hormonalen Insuffizienz (Girard u. Mullis, 1997). Eine Testosterontherapie solle in jedem Fall früh-

zeitig erfolgen (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Spinas u. Fischli, 2001; Behre u. Keck, 2002; Kamischke u. Nieschlag, 1997; Hermann u. Müller, 2000) und verbessere sowohl körperliche Symptome, als auch die soziale Integration (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001). Eine lebenslange Durchführung sei erforderlich (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Hermann u. Müller, 2000).

Eine niedrig dosierte Substitutionstherapie werde zum Teil bereits in der Pubertät notwendig (Haak u. Usadel, 2001; Behre u. Keck, 2002). Dabei böte sich zu Beginn eine Dosis von 100 mg Testosteron i.m. alle 4 Wochen an (Haak u. Usadel, 2001). Die weitere Dosierung müsse dem Verlauf angepasst werden (Haak u. Usadel, 2001). Behre u. Keck (2002) empfehlen z.B. Testosteronundecanoat 40 mg p.o. 2 mal täglich oder 100 mg Testosteronenanthat i. m. alle 3 Wochen und bei Erreichen des zu erwartenden Längenwachstums eine Umstellung auf die normale Dosis (Behre u. Keck, 2002). Als Dauersubstitution eigneten sich 250 mg Testosteron i.m. alle 2-3 Wochen (Haak u. Usadel, 2001; Hermann u. Müller, 2000), z.B. Testoviron i.m. alle 2-4 Wochen (Haak u. Usadel, 2001) oder täglich morgens 15 mg Testosteron als Pflaster (Haak u. Usadel, 2001; Hermann u. Müller, 2000). Eine Gynäkomastie müsse bei Bedarf operativ korrigiert werden (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000; Stolecke, 1997; Hermann u. Müller, 2000; Jipp, 2001). Möglicherweise reduziere eine Behandlung mit Dihydrotestosteron die Neigung zur Gynäkomastie (Sinnecker, 1996).

Während der Therapie seien Kontrollen der Serumspiegel von Testosteron und Gonadotropinen erforderlich und ggf. Kontrollen der Knochendichte (Haak u. Usadel, 2001; Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001). Außerdem müssten sonographische Untersuchungen der Prostata (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001; Reinwein, 2000) und Brustuntersuchungen durchgeführt werden (Reinwein, 2000; Hermann u. Müller, 2000).

Bei bestehendem Kinderwunsch müsste Betroffenen frühzeitig zur Adoption geraten werden (Jockenhövel, 1996). Nur in einzelnen Fällen seien mit Hilfe assistierter Reproduktion Erfolge zu erzielen (Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001). Die meisten Patienten blieben dauerhaft infertil (Behre u. Keck, 2002). Bei einigen könnten, wie aktuelle Untersuchungen zeigten, durch TESE vitale Spermien für eine erfolgreich ICSI-Therapie gewonnen werden (Behre u. Keck, 2002).

Vor allem sei aber eine ausführliche Information der Patienten entscheidend (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997) und bei entsprechend

jungen Patienten eine gute Aufklärung der Eltern (Ochsendorf u. Beschmann, 1996), auch um ggf. frühzeitig Maßnahmen zur Förderung einzuleiten (Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Kamischke u. Nieschlag, 1997). Übertriebene Fürsorglichkeit sollte möglichst vermieden werden (Ochsendorf u. Beschmann, 1996), geschickte psychologische Betreuung sei jedoch erforderlich (Stolecke, 1997). Faber u. Haid (1995) und Hall u. Evered (1994) machen keine Angaben zur Therapie (Tab.20).

Autoren/Therapie	Testosteron-substitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Ochsendorf u. Beschmann, 1996	+		+	-	+	+
Weiske, 1994	+		+	-	-	-
Haak u. Usadel, 2001		+	+	-	-	-
Ochsenkühn u. Nieschlag, 2001	+		-	+	-	-
Spinas u. Fischli, 2001	+		-	-	-	-
Breckwoltdt u. Keck, 2002	-		-	-	-	-
Behre u. Keck, 2002	+	+	+	+	-	-
Greenstein u. Raue, 1996	+		-	-	-	-
Reinwein et al., 2000	+		-	-	-	-
Faber u. Haid, 1995	-		-	-	-	-
Girard u. Mullis, 1997		+	+	-	-	-
Stolecke, 1997	+		-	-	+	-
Jockenhövel, 1996	+		-	-	-	-
Sinnecker, 1996	+		-	-	-	-
Mann, 1996	-		-	-	-	-
Hall u. Evered, 1994	-		-	-	-	-
Kamischke u. Nieschlag, 1997	+		-	-	+	+
Herrmann u. Müller, 2000		+	-	-	-	-
Auernhammer u. Corvin, 2004	+		-	-	-	-
Jipp, 2001	+		-	-	-	-

Tab.20 Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Endokrinologie

### 3.1.1.8 Andrologie

#### *Literatur:*

- Klosterhalfen, „Störungen der Zeugungsfähigkeit“ in: Klosterhalfen (Hrsg.), "Das sollten Männer wissen", 1994
- Kühnert, B. u. Nieschlag, E., „Hormonwirkungen und Hormontherapie“ in: Böhm, Jockenhövel and Weidner (Hrsg.), "Männersprechstunde", 2004
- Schill, W.-B., „Andrologie“ in: Fritsch, Trenkwalder and Schill (Hrsg.), "Venerologie und Andrologie", 1985
- Wudy, S., „Sexualität“; Schreiber, G., „Fertilität und Fertilitätskontrolle“; Stracke, H., „Aging“; Jung, A. u. Schuppe, H.C., „Methoden der Untersuchung und Diagnostik“; Krause, W., „Erkrankungen der männlichen Geschlechtsorgane – Primärer Hypogonadismus“; Meschede, D., „Erkrankungen der männlichen Geschlechtsorgane – Andrologisch relevante chromosomale Erkrankungen und Intersexualität“ in: Schill, Bretzel and Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin", 2005
- Schill, W.-B. u. Parsch, E.-M., „Störungen der Hodenfunktion“; Held, K., „Cytogenetik“; Wieacker, P., „Störungen der Geschlechtsdifferenzierung“; Schütte, B., „Histopathologie des Hodens“; Bierich, J., „Störungen der sexuellen Reifung“ in: Bettendorf and Breckwoldt (Hrsg.), "Reproduktionsmedizin", 1989
- Wokalek, H., „Andrologisch relevante Chromosomenanomalien“, „Die Impotenz des Mannes“ in: Wokalek, Wetterauer and Heite (Hrsg.), "Männerheilkunde - Andrologie", 1995
- Nieschlag, E. et al., „Störungen im Bereich der Testes“ in: Nieschlag u. Behre (Hrsg.), "Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes", 2000

Die Zahl der verfügbaren Lehrbücher, die sich hauptsächlich der Andrologie widmen, ist begrenzt. Häufiger hingegen werden andrologisch relevante Krankheitsbilder als separate Untergruppe in Fachbüchern der Dermatologie oder Urologie behandelt. Somit blieben im Wesentlichen sieben Bücher, die diesem Abschnitt zugeordnet werden können. Dabei findet das Klinefelter-Syndrom in dreien dieser Werke lediglich kurz Erwähnung. Von Klosterhalfen (1994) wird es als eine mögliche Ursache von Störungen der Zeugungsfähigkeit aufgeführt. Unter Chromosomenanomalien, die immer Sterilität zur Folge hätten, sei das Syndrom die häufigste Erkrankung. Typisch seien



körperlicher Riesenwuchs und winzige Hoden. Der Chromosomensatz enthalte überzählige weibliche Geschlechtschromosomen (Klosterhalfen, 1994).

In ähnlichem Zusammenhang, im Kapitel „Der Alte Vater – Fertilität und genetisches Risiko“, erwähnen Kühnert u. Nieschlag (2004) das Krankheitsbild. Ca. 50 % der gonosomalen Anomalien mit dem Karyotyp 47, XXY seien auf väterliche Störungen zurückzuführen. Bisher habe sich kein Zusammenhang zwischen väterlichem Alter und dem Auftreten des Syndroms gezeigt. Lediglich eine Untersuchung von Lorda-Sanchez et al. (1992) mit nur 23 Klinefelter-Patienten habe eine Korrelation nachgewiesen (Kühnert u. Nieschlag, 2004).

Schill (1985) wiederum beschreibt das Syndrom als angeborene Störung, die einen primären Hodenschaden zur Folge habe. Das Syndrom mit dem Karyotyp XXY sei mit einer Prävalenz von 1:500 die häufigste Chromosomenaberration. Eine Kerngeschlechtsbestimmung (Chromatintest) im Epithel der Mundschleimhaut bzw. in Zellen der Haarwurzelscheide gäbe bei bestehendem Verdacht weitere Hinweise, letztlich beweisend sei jedoch nur eine Chromosomenanalyse (Schill, 1985).

In den übrigen Büchern gehen die Autoren ausführlicher auf das Syndrom ein und geben wesentlich detailliertere Beschreibungen, wobei sich neben längeren Beiträgen auch kurze Verweise auf das Syndrom finden, die hier nicht eigens aufgeführt werden. Wie oben ersichtlich wird das Syndrom überwiegend mehreren Kapiteln zugeordnet, wodurch jeweils andere Gesichtspunkte zur Geltung kommen.

### *Definition*

Das Syndrom zähle zu den häufigsten gonosomalen, numerischen Chromosomenaberrationen (Schill u. Parsch, 1989; Krause, 2005) und sei die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus (Nieschlag et al., 2000). Außer dem klassischen Karyotyp 47, XXY (Schill u. Parsch; Held; Wieacker; Bierich, 1989; Wokalek et al., 1995; Wudy; Schreiber; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000), der bei 80 % der Patienten vorläge (Nieschlag et al., 2000), träten Varianten mit zusätzlichen X- oder Y-Chromosomen (Wieacker; Bierich, 1989; Wokalek et al., 1995; Schreiber; Krause; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000) und Mosaik auf (Held; Wieacker, 1989; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000). Allerdings betrage der Anteil der Mosaik höchstens 10 % (Held, 1989) und auch die 48, XXXY-Konstellation betreffe nur einen von 20000 Män-

nern (Wokalek et al., 1995). Insgesamt läge die Prävalenz des Syndroms bei 0,1 – 0,2 % in der männlichen Bevölkerung (Wudy; Schreiber; Meschede, 2005; Schill u. Parsch; Held; Bierich; Wieacker, 1989; Wokalek et al., 1995; Nieschlag et al., 2000). Unter infertilen Männern wiesen 2,2 – 19,6 % die Anomalie auf und unter Patienten mit Azoospermie sogar 20 – 30 % (Schill u. Parsch, 1989). Eine höhere Inzidenz fände sich ebenfalls in Anstalten und Schulen für geistig Behinderte (Bierich, 1989). Trotz der Häufigkeit des Syndroms blieben ca. 50 % der Patienten zeitlebens undiagnostiziert (Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000).

### *Ätiologie*

Dieser Aspekt wird lediglich von den Autoren von „Reproduktionsmedizin“ (1989) und von Nieschlag et al.(2000) behandelt. Die Veränderung entstünde meist durch Non-Disjunction in Meiose 1 oder 2 (Schill u. Parsch; Held; Wieacker, 1989; Nieschlag et al., 2000), wobei das überzählige X-Chromosom in 67 % von der Mutter und in 33 % vom Vater stamme (Nieschlag et al., 2000; Wieacker, 1989). Weiterhin gäbe es die Möglichkeit der mitotischen Non-Disjunction (Wieacker, 1989; Nieschlag et al., 2000). Bei maternal bedingten Fällen bestünde eine Korrelation mit fortgeschrittenem mütterlichen Alter (Held; Wieacker, 1989; Nieschlag et al., 2000). Hingegen scheine kein Zusammenhang mit dem Alter des Vaters zu bestehen. Anders als bei anderen Chromosomenanomalien sei die Abortrate nicht oder allenfalls geringfügig erhöht (Nieschlag et al., 2000).

### *Klinik*

Betroffene Jungen entwickelten sich vor der Pubertät meist unauffällig (Schill u. Parsch; Bierich; Wieacker, 1989; Wokalek et al., 1995), so dass die Diagnose fast nie zu diesem Zeitpunkt gestellt würde (Nieschlag et al., 2000, Meschede; Krause, 2005). Bisweilen zeigte sich ein beidseitiger Maldescensus testis (Wokalek et al., 1995; Nieschlag et al., 2000). Ansonsten fielen gelegentlich Kinder durch geistige Retardierung auf (Schill u. Parsch, 1989), wobei Wieacker (1989) betont, in der Regel sei die Intelligenz normal. Hingegen schreibt Bierich (1989), eine Verzögerung der intellektuellen Entwicklung und permanente mäßige Oligophrenie könne bei 50 % beobachtet werden und auch Wokalek et al. (1995) erklären, verminderte Intelligenz wiese in vielen Fällen

bereits im Schulkindalter auf das Syndrom hin. Nur Meschede (2005) und Nieschlag et al. (2000) gehen etwas genauer auf die Problematik ein. So bemerkt Meschede (2005), Patienten seien nicht häufiger geistig behindert als andere. Es bestünden lediglich öfter Teilleistungsschwächen, die typischerweise im verbal-expressiven Bereich aufträten. Der Global-IQ läge bei ca. 92 Punkten, sei damit leicht vermindert, aber innerhalb der Norm (Meschede, 2005). Nieschlag et al. (2000) erklären, lediglich die Intelligenz mancher Patienten sei eingeschränkt, Defizite beträfen besonders die verbalen und kognitiven Fähigkeiten. Entsprechend fielen manche Jungen durch Lernschwierigkeiten und Einschränkungen der sprachlichen Ausdrucksfähigkeit auf und blieben gelegentlich hinter dem Berufs- und Leistungsniveau der Familie zurück (Tab.21). Eventuell spiele dabei eine Rolle, dass Kinder im Vergleich mit Kameraden ihre Andersartigkeit feststellten und in eine Außenseiterrolle gedrängt würden. Dies könne auch Ursache dafür sein, dass manche Patienten kriminell auffällig würden (Nieschlag et al., 2000).

Autoren/ Symptome	Diabetes	Varikosis	Osteoporose	erhöhtes Mamma- CA Risiko	geistige Entwicklung		Verhaltens- störungen bei Erwach- senen	psycho- soziale Probleme bei Kindern
					Allg.	Aus- führlich		
Klosterhalfen, 1994	-	-	-	-	-		-	-
Kühnert u. Nieschlag, 2004	-	-	-	-	-		-	-
Schill. 1985	-	-	-	-	-		-	-
Wudy, 2005	-	-	-	-	-		-	-
Schreiber, 2005	-	+	-	-	-		-	-
Stracke, 2005	-	-	-	-	-		-	-
Jung u. Schuppe, 2005	-	-	-	-	-		-	-
Krause, 2005	-	-	+	-	-		-	-
Meschede, 2005	-	+	+	+		+	-	-
Schill u. Parsch, 1989	+	+	+	+	+		+	-
Held, 1989	-	-	-	-	-		-	-
Wieacker, 1989	-	-	-	-	-		-	-
Schütte, 1989	-	-	-	-	-		-	-
Bierich, 1989	-	-	-	-	+		-	-
Wokalek, 1995	-	-	+	-	+		-	-
Nieschlag et al., 2000	+	+	+	-		+	-	+

Tab.21 Spezielle Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Andrologie

Zum Pubertätsbeginn finden sich widersprüchliche Angaben. Die Pubertät setze normalerweise zeitgerecht ein (Nieschlag et al., 2000; Bierich, 1989; Wudy; Krause, 2005), finge nur gelegentlich verspätet an (Wokalek et al., 1995) oder beginne sogar überwiegend verzögert (Schill u. Parsch, 1989). Die begonnene Ausprägung der sekundären Merkmale verlief eher langsam und erreiche nicht unbedingt das Vollbild (Wudy, 2005).

Im Erwachsenenalter zeigte sich ein charakteristischer männlicher Phänotyp (Held; Bierich, 1989; Wokalek et al., 1995; Wudy, 2005), bei dennoch eher eunuchoidem Körperbau (Schill u. Parsch; Wieacker, 1989; Wudy, 2005) oder gynäkoide Habitus (Wokalek et al., 1995; Jung u. Schuppe; Meschede, 2005). Diese Veränderung fiel um so stärker auf, je mehr X-Chromosomen vorhanden seien (Wokalek et al., 1995). Allerdings sei die Virilisierung so variabel, dass man sowohl das Vollbild des Eunuchoidismus als auch einen völlig normalen männlichen Habitus beobachten könne (Wokalek et al., 1995; Schreiber, 2005; Nieschlag et al., 2000). Ca. ¼ der Patienten hätte ein normales männliches Aussehen (Bierich, 1989). Symptome des Androgenmangels seien verminderte männliche Behaarung (Meschede, 2005; Wokalek et al., 1995), z.B. eher spärlicher Bartwuchs (Wieacker, 1989; Wokalek et al., 1995; Nieschlag et al., 2000) bei etwa 50 % der Männer (Bierich, 1989) oder eine eher weibliche Schambehaarung (Wieacker, Bierich, 1989). Weiterhin fiel eine schwache Ausprägung der Muskulatur auf (Wieacker, 1989; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000) und ein eventuell eingeschränkt erfolgter Stimmbruch (Wieacker, 1989). Typische Besonderheiten bei der körperlichen Untersuchung seien vor allem die kleinen Hoden (Nieschlag et al., 2000; Schill u. Parsch; Held; Wieacker; Bierich, 1989; Wudy; Jung u. Schuppe; Krause; Meschede, 2005; Wokalek et al., 1995) mit auffallend weicher (Wokalek et al., 1995; Schill u. Parsch, 1989) oder derber Konsistenz (Held, 1989; Nieschlag et al., 2000) und eine Gynäkomastie (Schill u. Parsch; Bierich, 1989; Wudy; Meschede; Krause, 2005; Nieschlag et al., 2000), deren Häufigkeit zwischen 30- 90 % läge. Nebenhoden, Prostata (Wokalek et al., 1995) und ggf. Scrotum entwickelten sich oft mangelhaft (Schill u. Parsch, 1989), ebenso sähe man immer wieder einen Mikropenis und Hypospadie (Wieacker, 1989). Im Gegensatz dazu beschreiben Held, Wieacker und Bierich (1989) das Genitale als völlig normal. Auch Nieschlag et al. (2000) stellen fest, dass bei zunächst noch normalen Androgenspiegeln 60 % der Patienten eine normale Penislänge entwickelten. Ferner imponierte bei vielen Patienten ein Hochwuchs (Nieschlag et al.,

2000; Held; Wieacker, 1989) mit einer Körperhöhe zwischen der 75. und 97. Percentile (Bierich, 1989). Ursächlich sei eine vermehrte Unterlänge (Nieschlag et al., 2000; Wokalek et al., 1995), die Spannweite überstiege nur in Ausnahmen die Gesamtkörperlänge (Nieschlag et al., 2000). Schließlich bliebe Infertilität als ein wesentliches Kriterium (Wokalek et al., 1995; Krause, 2005; Schill u. Parsch; Wieacker, Schütte, 1989; Nieschlag et al., 2000) und gäbe regelmäßig Anlass zur Untersuchung (Krause, 2005). Allerdings sei die Infertilität nicht obligat (Meschede, 2005), besonders Mosaikformen bildeten Ausnahmen (Nieschlag et al., 2000; Schill u. Parsch; Held, Wieacker, 1989) (Tab.22).

Autoren/ Symptome	Infertilität	Kleine, feste Hoden	Gynäkoma	Hochwuchs	Androgenmangelzeichen	
					Allg.	einzelne genannt
Klosterhalfen, 1994	+	+	-	+	-	
Kühnert u. Nieschlag, 2004	+	-	-	-	-	
Schill, 1985	+	-	-	-	-	
Wudy, 2005	-	+	+	-	-	
Schreiber, 2005	-	-	-	-	+	
Stracke, 2005	-	-	-	-	-	
Jung u. Schuppe, 2005	-	+	-	-	-	
Krause, 2005	+	+	+	-	-	
Meschede, 2005	+	+	+	-		+
Schill u. Parsch, 1989	+	+	+	-	-	
Held, 1989	-	+	-	+	-	
Wieacker, 1989	+	+	-	+		+
Schütte, 1989	+	-	-	-	-	
Bierich, 1989	-	+	+	+		+
Wokalek, 1995	+	+	-	+		+
Nieschlag et al., 2000	+	+	+	+		+

Tab.22 Klassische Symptome und ihre Erwähnung in Lehrbüchern der Andrologie

Typischerweise sei auch die Libido vermindert (Nieschlag et al., 2000; Wokalek et al., 1995; Meschede, 2005; Bierich, 1989). Dies resultierte nicht generell in entsprechendem Leidensdruck (Wokalek et al., 1995), dennoch klagten ca. 70 % der Patienten ab dem 25. Lebensjahr über nachlassende Libido und Potenz (Nieschlag et al., 2000). Insgesamt sei eine Einschränkung der Leistungsfähigkeit oder des Energieniveaus zu beobachten (Wokalek et al., 1995; Meschede, 2005). Zusätzlich litten Patienten häufiger unter Adipositas (Nieschlag et al., 2000), Diabetes mellitus

(Nieschlag et al., 2000; Schill u. Parsch, 1989), Varizen (Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000), Ulcera crurum (Nieschlag et al., 2000; Meschede; Schreiber, 2005; Schill u. Parsch, 1989), Lungenerkrankungen (Schill u. Parsch, 1989) und Anämie (Meschede, 2005). Die Inzidenz maligner Tumoren sei erhöht, so beobachtet bei mediastinalen Keimzelltumoren (Schreiber; Meschede, 2005; Schill u. Parsch, 1989; Nieschlag et al., 2000), Lungenkarzinomen und akuten lymphatischen Leukämien (Schill u. Parsch, 1989). Dies gelte gleichermaßen für Mamma-Karzinome, deren relative Risiko dennoch nur 1,1 betrage (Meschede, 2005), nach Schill u. Parsch (1989) allerdings um das 20-fache häufiger seien. Dagegen betonen Nieschlag et al. (2000), entsprechende Annahmen hätten sich als falsch erwiesen. Ein wesentliches Problem ergäbe sich außerdem aus der frühzeitigen Entwicklung einer Osteoporose (Schill u. Parsch, 1989; Wokalek et al., 1995; Krause; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000) (Tab.21).

Außer fakultativen somatischen Anomalien, wie Kyphoskoliose, Pectus excavatus, Clinodaktylie und Herzvitien (Wieacker, 1989), wurden auch Verstimmungs- und Depressionszustände beschrieben (Schill u. Parsch, 1989). Patienten mit Mosaikformen wiesen bisweilen eine wesentlich geringere Symptomatik auf, andererseits stiege bei höhergradigen Aneuploidien der Grad der geistigen Retardierung (Nieschlag et al., 2000).

### *Diagnose*

Endokrinologische Laboruntersuchungen ergäben in der Kindheit keine pathologischen Befunde. Auch in der Pubertät würden normale Testosteronspiegel beobachtet, eine Stimulation mit hCG führe jedoch zu einem ungenügenden Anstieg (Bierich, 1989). Später zeigten Laborwerte eine deutliche Erhöhung des FSH, mäßig erhöhte LH-Spiegel (Schill u. Parsch; Schütte; Bierich, 1989; Wokalek et al., 1995; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000) und, je nach Patient, normale bis erniedrigte Testosteronwerte (Krause; Meschede, 2005; Wokalek et al., 1995; Schill u. Parsch; Schütte; Wieacker, 1989; Nieschlag et al., 2000). Das Östrogen sei leicht erhöht (Meschede, 2005), ebenso wie Estradiol und die SHBG-Serumkonzentration (Nieschlag et al., 2000). Die Leydig-Zellreservekapazität erschiene im hCG-Test vermindert (Nieschlag et al., 2000; Wokalek et al., 1995) und die Reaktion im GnRH-Test sei überschießend (Nieschlag et al., 2000). Im Ejakulat fiel eine Oligo- bis Azoospermie auf (Schill u. Parsch;

Wieacker; Schütte, 1989; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000). Das Hodenvolumen sei deutlich vermindert (Schill u. Parsch; Schütte, 1989; Krause, 2005) auf etwa 1-4 ml (Nieschlag et al., 2000; Meschede, 2005). Als Screening-Untersuchung eigne sich der Nachweis von Barr-Körperchen (Nieschlag et al., 2000; Bierich, 1989; Wokalek et al., 1995), letztlich beweisend sei aber lediglich eine Chromosomenanalyse (Wudy; Jung u. Schuppe; Krause, 2005; Wokalek et al., 1995; Bierich, 1989), z.B. aus Lymphozyten (Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000). Ergäbe diese Untersuchung einen normalen Karyotyp, könne man eine Karyotypisierung aus Hautfibroblasten versuchen (Nieschlag et al., 2000).

Die Hodenpathologie präsentierte in der Kindheit noch ein ungestörtes Bild (Bierich, 1989). Bereits präpubertär zeigte sich dann eine fortschreitende Störung der Spermatogenese (Schill u. Parsch, 1989; Wokalek et al., 1995; Krause; Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000). Allerdings gäbe es gelegentlich auch normale Zelllinien (Meschede, 2005). Insgesamt jedoch atrophiere das Keimepithel (Bierich, 1989). Die Tubuli Seminiferi hyalinisierten und fibrosierten (Wieacker; Schütte; Bierich, 1989; Nieschlag et al., 2000) zu so genannten Tubulusschatten (Schütte, 1989). Dadurch käme es zur relativen knotigen Hyperplasie der Leydig-Zellen (Schütte; Bierich; Schill u. Parsch, 1989; Wokalek et al., 1995; Nieschlag et al., 2000). Unter diesen gäbe es große Zellen mit runden Kernen und Fettvakuolen (Wokalek et al., 1995; Schütte, 1989), aber auch unreife Zellen mit wenig entfaltetten Kernen (Schütte, 1989). Eine Hodenbiopsie sei für die Diagnostik allerdings nicht erforderlich (Nieschlag et al., 2000). Anlass zur Diagnostik seien häufig ein unerfüllter Kinderwunsch (Nieschlag et al., 2000; Krause, 2005; Wokalek et al., 1995), ausbleibende Pubertät oder Gynäkomastie (Wokalek et al., 1995).

### *Therapie*

Ein Androgenmangel erfordere eine lebenslängliche Testosteronsubstitution (Nieschlag et al., 2000, Schill u. Parsch; Wieacker; Bierich, 1989; Wudy; Meschede; Krause, 2005), z.B. mit Depottestosteron (Bierich, 1989). Wokalek et al. (1995) empfehlen eine Substitutionstherapie etwa ab dem 25. bis 30. Lebensjahr mit 250 mg Testosteron i.m. appliziert alle 3 – 4 Wochen in Abhängigkeit von klinischem Befinden und Osteoporosezeichen. Regelmäßige Röntgen-Kontrollen z.B. der Hand oder eine Bestimmung der

Knochendichte sowie die Bestimmung des Testosteronspiegels im Blut seien ca. einmal im Jahr erforderlich (Wokalek et al., 1995).

Die Dosierung von Androgenen sollte vorsichtig erfolgen, um bei häufig vorhandener Debilität sexuelle Deviationen zu vermeiden (Bierich, 1989). Trotz aller Zurückhaltung könne eine Substitution gerade bei kriminell auffällig gewordenen Patienten helfen, durch Ausgleich der Symptome eine bessere soziale Eingliederung zu erreichen und sei damit durchaus positiv zu bewerten (Nieschlag et al., 2000). Eine Gynäkomastie müsste bei Bedarf operativ korrigiert werden (Wokalek et al., 1995; Nieschlag et al., 2000). Die Infertilität sei nicht beeinflussbar (Bierich, 1989). Indessen stellt Meschede (2005) fest, dass besonders Patienten mit Mosaikformen gelegentlich fertil seien. Ferner erhalte man bei inzwischen fortgeschrittener Technik mit Hilfe der TESE in einigen speziellen Fällen Spermien, die für ICSI verwendet werden könnten (Meschede, 2005; Nieschlag et al., 2000). Bei suffizienter Hormontherapie dürfte die Lebenserwartung von Patienten nicht eingeschränkt sein (Meschede, 2005) (Tab23).

In allen vier Büchern werden allgemeine Strategien der Hormonsubstitution unabhängig von der Darstellung des Klinefelter-Syndroms gegeben.

Autoren/Therapie	Testosteron-substitution	Empfehlung zu Dosis / Präparat	Zeitpunkt des Therapiebeginns	ICSI / TESE	Gute Aufklärung	Fördermaßnahmen bei Kindern
Klosterhalfen, 1994	-					
Kühnert u. Nieschlag, 2004	-					
Schill, 1985	-					
Wudy, 2005	+					
Schreiber, 2005						
Stracke, 2005						
Jung u. Schuppe, 2005						
Krause, 2005	+					
Meschede, 2005	+			+		
Schill u. Parsch, 1989	+					
Held, 1989						
Wieacker, 1989	+					
Schütte, 1989						
Bierich, 1989	+	+				
Wokalek, 1995		+	+			
Nieschlag et al., 2000	+			+		

Tab.23 Angaben zu Therapiemaßnahmen in Fachbüchern der Andrologie



### 3.1.2 Zeitschriften

#### 3.1.2.1 Der Internist

Zu den Suchbegriffen fanden sich insgesamt 15 Artikel. Lediglich in sieben von ihnen wird das Klinefelter-Syndrom jedoch speziell behandelt, so dass auch nur diese Artikel in den Ergebnisteil aufgenommen wurden. Die übrigen Artikel sind eher allgemein gehalten oder gehen auf andere Krankheitsbilder ein.

Damit bleiben folgende Artikel:

Brand, Strom, Weber, et al. "29-jähriger Patient mit Gynäkomastie und kleinen Hoden", 1999

In dem Artikel „29-jähriger Patient mit Gynäkomastie und kleinen Hoden“ (Brand et al., 1999) wird zunächst ein klinischer Fall vorgestellt. Bei labordiagnostisch gesichertem hypergonadotropen Hypogonadismus wird auf Grund des klinischen Bildes differentialdiagnostisch ein Klinefelter-Syndrom in Erwägung gezogen. Die Vermutung wird durch die Chromosomenanalyse jedoch widerlegt, statt dessen wird die Diagnose eines XX-Mann-Syndroms gestellt. Im weiteren Verlauf wird diese chromosomale Veränderung genauer vorgestellt, jedoch werden auch allgemeine Aspekte des primären Hypogonadismus diskutiert und Untersuchungsbefunde mit denen beim Klinefelter-Syndrom verglichen.

Dabei finden als typische Merkmale eines Klinefelter-Syndroms folgende Punkte Erwähnung: Die Häufigkeit des Syndroms läge bei einem von 800 Männern. Klinische Gemeinsamkeiten mit dem XX-Mann-Syndrom seien Gynäkomastie, primärer Hypogonadismus mit kleinen festen Hoden, Infertilität und vorzeitige Osteoporose bei unterschiedlich stark ausgeprägtem Testosteronmangel. Möglich Unterschiede beständen hinsichtlich des Körperbaus, der bei Klinefelter-Patienten oft eunuchoid sei, mit kurzem Rumpf, langen Extremitäten, breitem Becken und Gynäkomastie. Teilweise käme es durch vermehrtes Wachstum der Röhrenknochen der Beine zum so genannten Bild des Stehriesen oder des Sitzzwergs, mit einer im Durchschnitt ca. 10 cm über der Norm liegenden Körperlänge. Der durchschnittliche Intelligenzquotient betrage ca. 10 Punkte weniger als bei Geschwistern oder Kontrollgruppen, allerdings sei die Schwankungsbreite wie in der Durchschnittsbevölkerung so groß, dass es auch überdurchschnittlich intelligente Patienten gäbe.

Zum Thema Fertilität wird festgestellt, dass das histologische Bild einer Hodenbiopsie bei XX-Männern meist dem beim Klinefelter-Syndrom ähnele. Es zeigten sich eine hyalinisierte Fibrose der Tubuli seminiferi und nur wenige Spermatozoen.

Nieschlag and Scriba, "Hypogonadismus und Infertilität des Mannes" 1993

Nieschlag u. Scriba (1993) geben eine kurze Einführung zum Thema Hypogonadismus und Infertilität des Mannes. Unter anderem beschreiben sie Hormoneffekte bzw. Symptome bei Testosteronmangel. Auch das Klinefelter-Syndrom wird in diesem Zusammenhang als ein relevantes Krankheitsbild erwähnt, da es immerhin mit einer Häufigkeit von 1: 500 in der männlichen Bevölkerung aufträte. Es beruhe auf Nondysjunktion in der Reifeteilung der Gameten. Patienten zeigten die Symptome des Androgenmangels und seien in der Regel infertil. Für nähere Informationen verweisen die Autoren auf einschlägige Lehrbücher.

Behre and Nieschlag, "Diagnostik des Hypogonadismus und der Infertilität des Mannes" 1993

Der Artikel von Behre Nieschlag (1993) gibt einen Überblick zur Diagnostik des Hypogonadismus und der Infertilität des Mannes. Dabei gehen die Autoren ausführlich auf Anamnese, klinische Untersuchung und weiterführende Diagnostik ein. So gelten als anamnestisch relevante Informationen unter anderem: eine Abnahme der allgemeinen Leistungsfähigkeit, Verminderung des Bartwuchses, Abnahme der Erektionshäufigkeit, und Verminderung des Sexualantriebs, weiterhin Angaben zum Eintritt und Fortschreiten der Pubertät.

Als schwerwiegende Folgen würden Osteoporose mit schwerer Lumbago und pathologischen Wirbel- und Schenkelhalsfrakturen beobachtet.

Als hinweisend auf ein Klinefelter-Syndrom gelten kleine feste Hoden in Kombination mit Gynäkomastie. Das Hodenvolumen betrage meist unter 6 ml, im Ejakulat fände sich eine Azoospermie, Testosteron sei zunächst noch normal oder erniedrigt, FSH stark erhöht, die Glucosidase normal bis erniedrigt. Empfehlenswerte weitere Maßnahmen seien die Suche nach Barr-Körperchen im Mundepithelausstrich und eine Chromosomenanalyse. Die 47, XXY-Konstellation sei die häufigste Veränderung der

Geschlechtschromosomen bei Patienten mit Azoospermie. Die Untersuchungen werden, auch unter Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen, jeweils ausführlich beschrieben.

Knorr, "Störungen der sexuellen Differenzierung" 1979

Knorr stellt im gleichnamigen Artikel verschiedene Ursachen von Störungen der sexuellen Differenzierung und Untersuchungsmethoden vor.

Unter anderem fänden sich beim Klinefelter-Syndrom folgende Merkmale: Dem Syndrom läge die Chromosomenkonstellation 47,XXY zugrunde. Mit einer Häufigkeit von 1:400 – 1:800 sei es die häufigste Chromosomenaberration. Diese entstünde durch Non-Disjunction eines Gonosomenpaares in der Reifeteilung.

Als typische Symptome werden Hochwuchs, mäßiger bis deutlicher Intelligenzdefekt, Hodenfibrose nach der Geburt, Hypogonadismus und Gynäkomastie aufgeführt. In der Kindheit würde das Syndrom selten diagnostiziert, da zu diesem Zeitpunkt typische klinische Befunde fehlten. Als diagnostisches Kriterium sei, außer einer Hormonuntersuchung, vor allem die Bestimmung des Geschlechtschromatins in einem Ausstrich von Epithelzellen der Mundschleimhaut oder in mazerierten Haarbulbi ausschlaggebend. Weiterhin sei die Bestimmung des Karyotyps in Zellkulturen von Lymphozyten oder Fibroblasten erforderlich. Dies erfordere eine Fixation in der Metaphase und Auszählung der Chromosomen in Teilung befindlicher Zellkerne. Eine Testosteron-Substitution sei therapeutisch empfehlenswert, falls der Testosteronspiegel subnormal bliebe.

Nieschlag "Der männliche Hypogonadismus", 1979

Nieschlag beschreibt in dem Artikel „Der männliche Hypogonadismus“ verschiedene Krankheitsbilder. Unter „Störungen im Bereich der Testes“ finden sich Angaben zum Klinefelter-Syndrom. Das Syndrom sei mit einem Fall pro 500 erwachsener Männer eine der häufigsten Formen des männlichen Hypogonadismus. Ursächlich sei eine Chromosomopathie mit überzähligen X-Chromosomen, wobei außer dem häufigsten Karyotyp 47/XXY auch andere Konstellationen mit überzähligen X-Chromosomen und Mosaik vorkämen. Diese würden jedoch meist nur dann entdeckt, wenn Chromosomenanalysen auch in Testisgewebe durchgeführt würden und nicht nur in Blut und Haaren.

Das Vollbild des Syndroms zeige sich jenseits des 25. Lebensjahres mit Symptomen des Androgenmangels, wie Störung der Potenz und Osteoporose. In den meisten Fällen wie-

sen Patienten eine Gynäkomastie auf. Der Androgenmangel manifestiere sich oft erst gegen Ende oder nach der Pubertät, es gäbe jedoch auch Patienten mit eunuchoiden Zügen. Histologisch ließe sich eine hyaline Degeneration der Tubuli seminiferi, fehlende Spermatogenese und eine knotige Hyperplasie der Leydig-Zellen in den kleinen festen Testes nachweisen.

Testosteronwerte lägen niedrig, bei begleitend erhöhten Östradiolwerten, erhöhten LH- und stark erhöhten FSH-Werten. Besonders bei Mosaikformen kämen Übergangsformen vor, die einen Arzt meist wegen anderer gehäuft bei Betroffenen auftretenden Erkrankungen aufsuchen würden, wie Magengeschwüre, Cholelithiasis, Adipositas, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie und Varikosis. Zusätzlich käme es zu auffallend vielen Konfliktsituationen in Lebensläufen von Patienten, deren kausale Zusammenhänge jedoch nicht geklärt seien. Die Infertilität sei nicht behandelbar. Der Androgenmangel müsse jedoch rechtzeitig ausgeglichen werden.

Es werden allgemeine Symptome des Hypogonadismus in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens des Testosteronmangels aufgeführt und ebenso allgemeine Informationen zur Testosterontherapie gegeben. So wird als häufigste Anwendungsart die intramuskuläre Applikation vorgestellt. Für längerfristig erhöhte Plasmaspiegel sei Testosteron-önanthat in einer Dosierung von 250 mg alle 2-3 Wochen zu empfehlen.

Schrappe "Psychosen bei Endokrinopathien", 1975

Schrappe (1975) behandelt in dem Artikel das Auftreten von Psychosen bei Endokrinopathien. Es werden beispielhaft verschiedene endokrinologische Erkrankungen dargestellt. Dabei wird das Klinefelter-Syndrom, stellvertretend für eher chronisch verlaufende Endokrinopathien, zum Krankheitsbild Hypogonadismus behandelt. Ausgewählt wurde gerade dieses Syndrom, da es sich durch ein Zusammentreffen von Endokrinopathie, Chromosomopathie und vielfältigen psychiatrischen Problemen im Sinne einer umfassenden Multimorbidität auszeichne. Ein Mann mit Klinefelter-Syndrom suche selten einen Arzt wegen des Hypogonadismus auf, sondern häufiger auf Grund von Infertilität oder verschiedener allgemeiner körperlicher Beschwerden. Betroffene zeigten häufig unspezifisch pathologische bzw. abnorme EEG-Befunde. Das intellektuelle Leistungsvermögen läge erheblich unter dem bei Kranken mit Hypogonadismus anderer Genese und stünde in statistischer Abhängigkeit zur Ausprägung der Chromosomopathie. Allerdings erreichten Patienten mit dem am

häufigsten vorkommenden Karyotyp XXY meist einen höheren Intelligenzquotienten, als Betroffene mit mehreren zusätzlichen X-Chromosomen.

Erwachsene Kranke würden in der Mehrzahl als psychisch abnorm strukturiert geschildert, präpuberale Entwicklungs- und Verhaltensstörungen seien hingegen relativ selten.

Die Pubertät liefe bei ungenügender Androgenproduktion trotz zeitgerechten Beginns nicht in ausreichender Form ab und sei damit eine besonders kritische Phase.

Das spätere Sexualverhalten sei sowohl durch die Endokrinopathie als auch durch die Wesenseigentümlichkeiten des Kranken bestimmt. Störungen und Fehlentwicklungen kämen vor, ob gehäuft bliebe offen, wobei der Autor davon ausgeht, dass fast jeder auffällige Fall auch publiziert würde.

Möglicherweise habe es in früher publizierten Fällen ein zufälliges Zusammentreffen von Psychose und Klinefelter-Syndrom gegeben. Im Weiteren werden in dem Artikel mögliche Zusammenhänge und verschiedene Ursachen–Wirkungs-Modelle diskutiert.

Karl "Die Androgensubstitution der inkretorischen Hodeninsuffizienz" 1972

In „Die Androgensubstitution der inkretorischen Hodeninsuffizienz“ informiert Karl (1972) über Formen der inkretorischen Hodeninsuffizienz, Androgenwirkung und Substitutionstherapie. Dabei wird unter den Ursachen der primären Testesinsuffizienz auch das Klinefelter-Syndrom aufgeführt. Im Übrigen werden allgemeine Symptome eines Androgenmangels besprochen, sowie Notwendigkeit, Durchführung und Ergebnisse einer Substitutionstherapie. Dabei werden klinische Auffälligkeiten allerdings nicht erkrankungsspezifisch zugeordnet.

Die Wirkung der Androgene entfalte sich folgendermaßen: Das Hormon bewirke die Reifung des Tubulusepithels der Hoden und die Entwicklung von Prostata und Samenblasen. Weiterhin beeinflusse es Ausprägung und Erhaltung des männlichen Behaarungstyps, der Talg- und Schweißdrüsenfunktion und der Durchblutung und des Pigmentbildungsvermögen der Haut. Wichtig sei die eiweißanabole Wirkung im Stoffwechsel und der Einfluss auf Knochenreifung, Knochenstruktur und Entwicklung der Muskulatur. Außerdem stimulierten Androgene die Erythropoese. Sie förderten Libido und Potenz, aber auch körperlichen und geistigen Antrieb, wobei die Beeinflussung der Psyche schwierig zu objektivieren sei.

Folglich sei bei bestehendem Testosterondefizit eine Dauertherapie vor allem deshalb notwendig, um eine vorzeitige Entwicklung einer Osteoporose und Osteochondrose zu verhindern, sowie ein Nachlassen von Muskelkraft und allgemeiner Aktivität.

Es werden verschiedene Präparate und Dosierungen entsprechend des Alters und individueller Merkmale von Patienten besprochen.

Overzier "Chromosomal bedingter Hypogonadismus", 1971

In dem Artikel von Overzier (1971) werden verschiedene Formen des chromosomal bedingten Hypogonadismus vorgestellt, wobei des Klinefelter-Syndrom mit am ausführlichsten beschrieben wird.

Es bilde mit einem Anteil von 2 ‰ die zahlenmäßig bedeutendste Gruppe der Intersexualität. Dieses phänotypisch männliche Syndrom zeichne sich durch ein chromatinpositives Kerngeschlecht, kleine etwa erbsgroße Hoden und unterschiedlich stark ausgeprägten Hypogonadismus aus. Häufig läge eine Gynäkomastie und ein im Gesamtquerschnitt der Patienten herabgesetzter Intelligenzquotient vor. Die historischen Definitionszeichen seien kleine Hoden, Gynäkomastie und hohe Gonadotropinwerte und damit erst mit dem Pubertätsalter diagnostisch relevant gewesen, wohingegen sich heute die Veränderung im Kerngeschlecht in jedem Lebensalter bestimmen ließe.

Zur Erläuterung wird ergänzt, dass die Kerngeschlechtsdiagnose aus einem Mundepithelabstrich und aus der Form von Leukozytenkernen möglich sei. Bei Frauen (XX) und z.B. dem Klinefelter-Syndrom (XXY) zeige sich das zweite X als randständiges Chromatinkörperchen in den Gewebekernen, während in den Leukozyten trommel-schlegelförmige Anhängsel von Bedeutung seien. Anders als bei normalerweise chromatin-negativen Männern fiel also beim Klinefelter-Syndrom bei ebenfalls männlichem Phänotyp ein chromatin-positives Kerngeschlecht auf.

Anlass zur Untersuchung seien ein männlicher Hypogonadismus, retardierte Entwicklung oder ein Kryptorchismus bei Jugendlichen sowie das Ausbleiben einer Vergrößerung der Hoden in der Pubertät.

Das Klinefelter-Syndrom gehöre zu den primären Formen des Hypogonadismus, es käme zu einer vermehrten Ausschüttung von Gonadotropinen bei anlagemäßig mangelhaften Hoden. Leydig-Zwischenzellen seien zwar in Form einer knotigen Hyperplasie vorhanden, bei den sehr kleinen Hoden sei ihre Zahl aber dennoch vermindert. Außerdem zeigten sich unterschiedlich deutliche degenerative Zeichen. So sei die Androgen-

wirkung beim Klinefelter-Syndrom zwar stetes erniedrigt, aber sehr variabel ausgeprägt. Entsprechend fänden sich nur in etwa 15 % schwere Formen mit eunuchoidem Hochwuchs und sehr mangelhafter Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Meist fehle der Hochwuchs oder sei lediglich auf die unteren Extremitäten beschränkt, wüchse der Penis bis zur normalen Größe, ebenso wie die Prostata. Es zeige sich eine nicht ganz männlich normale Schambehaarung, eine schwache Behaarung der Brust und Oberschenkel und eine eher mangelhafte Bartentwicklung. Die Zeichen der Pubertät seien oft verlangsamt, träten jedoch wie auch der Stimmbruch ein. Die anfangs eventuell noch niedrig-normale Androgenproduktion ließe meist weiter nach und führe ca. im 35. Lebensjahr zu manifesten Schäden.

### 3.1.2.2 Der Urologe

Kupker, Al-Hasani, Schopper, et al., "Grenzen der Reproduktionsmedizin bei männlicher Subfertilität. Die Behandlung der schweren Spermatogenesestörung." 1999

Der Artikel „Grenzen der Reproduktionsmedizin bei männlicher Subfertilität“ (Küpker et al., 1999) zeigt Entwicklung und aktuellen Stand der Behandlungsmöglichkeiten bei schwerer Spermatogenesestörung auf und diskutiert mögliche Risiken und bisher unzureichend erforschte Aspekte zugehöriger Techniken. Zunächst wird der normale Ablauf der Spermatogenese beschrieben, anschließend werden Verfahren und Ergebnisse der Testikulären Spermatozoenextraktion (TESE) bei nicht obstruktiver Azoospermie vorgestellt. Weiterhin wird ein Überblick über Studien, verschiedene Ansätze, Erfolge und Schwierigkeiten bei der Spermatischen Injektion gegeben. Das Klinefelter-Syndrom wird als eine mögliche Ursache bei Patienten mit nicht obstruktiver Azoospermie aufgeführt, bei denen in der Hodenbiopsie keine ausgereiften Spermatozoen zu finden sind.

Derouet "Abklärung und Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch", 1999

Derouet (1999) beschreibt diagnostisches Vorgehen und Therapieoptionen bei Störungen der Fertilität. Im Abschnitt Diagnostik werden u.a. erwähnt, Behaarungsmuster, Fettverteilung und Konstitution zur Bestimmung des Habitus, Gynäkomastie – u.a. als Hinweis auf ein Klinefelter-Syndrom, Inspektion und Palpation des äußeren Genitales,

so wie bildgebende Verfahren. Im Weiteren werden genauere Angaben zu Spermogramm, endokrinologischer und bildgebender Diagnostik, Hodenbiopsie und genetischer Untersuchung gemacht.

Das Klinefelter-Syndrom wird als mögliche testikuläre Ursache einer Fertilitätsstörung aufgeführt. Endokrinologisch ließe sich ein hypergonadotroper Hypogonadismus mit FSH-Erhöhung nachweisen. In diesem Fall seien hormonell stimulierende Maßnahmen sinnlos. Bei Azoospermie und weiblichem Habitus müsse ein Klinefelter-Syndrom (XXY-Syndrom) durch genetische Untersuchung ausgeschlossen werden. Im weiteren werden verschiedene Therapieansätze z.T. krankheitsspezifisch vorgestellt. Auf das Klinefelter-Syndrom wird nicht speziell eingegangen.

Weidner, Zoller and Ringert "Sexuelle Differenzierungsstörungen aus andrologischer Sicht", 1992

In dem Artikel „Sexuelle Differenzierungsstörungen aus andrologischer Sicht“ wird das Klinefelter-Syndrom im Abschnitt Störungen des genetischen Geschlechts behandelt. Das Klinefelter-Syndrom sei die am häufigsten vorkommende gonosomale Aberration der Geschlechtschromosomen und betrage ca. 0,1-0,2 % aller Männer. Aufgrund meiotischer oder mitotischer Nondisjunction entstehe der Karyotyp 47 XXY, charakterisiert durch ein überzähliges X-Chromosom. Außerdem gäbe es ähnliche Syndrome mit zunehmender Zahl von X-Chromosomen, wie z.B. 48, XXXY, 48, XXYY, bei denen eine typische stärkere Ausbildung des Krankheitsbildes bekannt sei.

Bei Geburt zeigten die Kinder ein unauffälliges äußeres Genitale. Später entwickelten die Patienten unterschiedliche Zeichen eines Hypogonadismus, spärliche Körper- und Gesichtsbehaarung, Verfettung und häufig eine postpuberale Gynäkomastie und überproportionales Längenwachstum. Charakteristisch sei die Entwicklung einer vorzeitigen Osteoporose. Auffälligster Befund während der Geschlechtsreife seien kleine feste Hoden, verdeckt von einem normal entwickelten Penis. Hingegen sei das Zusammenreffen von klassisch eunuchoidem Habitus, Gynäkomastie und intellektueller Retardierung selten.

Libido und Erektionsfähigkeit seien in den meisten Fällen erhalten und ausreichend für eine unbeeinträchtigte Kohabitation. Ein Testosterondefizit wechselnden Ausmaßes sei ab der 4. Lebensdekade im Sinne eines hypergonadotropen Hypogonadismus zu beobachten. In Bezug auf die Fertilität sei eine testikuläre Azoospermie wichtigster



Befund, im Hoden zeige sich eine tubuläre Sklerose mit Fehlen des Keimepithels und Hyperplasie der Leydig-Zellen. Bereits beim Kind enthielten die Samenkanälchen nur selten Spermato gonien, wobei die zu Grunde liegende Ursache ungeklärt sei. Die Diagnose werde mittels Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen gestellt. Das Syndrom sei therapeutisch nicht beeinflussbar, in den meisten Fällen seien Patienten unfruchtbar, es gäbe wenige Ausnahmen, bei denen eine hochgradige Oligozoospermie vorläge. Zur Prophylaxe einer Osteoporose erfolge bei einem Testosterondefizit unter 3 ng/ml eine Hormonsubstitution.

Weidner and Ludwig "Fertilitätsdiagnostik", 1991

Weidner u. Ludwig (1991) geben einen Überblick über das Vorgehen bei der Fertilitätsdiagnostik, wobei im Einzelnen Anamnese, klinische Untersuchung, Spermogramm, Hormonanalyse und weitere Spezialuntersuchungen vorgestellt werden.

Das Klinefelter-Syndrom wird speziell im Abschnitt genetische Untersuchungen aufgeführt. Der Prozentsatz von infertilen Männern mit Chromosomenveränderungen schwanke und würde mit einer Häufigkeit von bis zu 10 % angegeben. Bei Klinefelter-Patienten (47,XXY) sei eine genetische Analyse absolut notwendig. Zum Nachweis von Chromosomenaberrationen böten sich kultivierte Lymphozyten an, zur Dokumentation eigne sich auch eine Hodenbiopsie oder die Untersuchung von Meiosechromosomen aus dem Ejakulat.

Samizadeh, Knoll, Loew, et al. "Langzeitverlauf bei einem Fall von retroperitonealer Fibrose (M. Ormond) mit Klinefelter-Syndrom." 1978

In dem Artikel von Samizadeh et al. (1978) wird der Langzeitverlauf bei einem Patienten mit retroperitonealer Fibrose vorgestellt, bei dem zusätzlich ein Klinefelter-Syndrom diagnostiziert wurde. Ein Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen wird von den Autoren ausdrücklich nicht angenommen.

Bei der körperlichen Untersuchung des Patienten seien Hypotrichose, Gynäkomastie, kleine Hoden und eine Hypertonie aufgefallen. Die anschließend durchgeführte Chromosomenanalyse aus Zellen der Mundschleimhaut habe die typische Chromosomenformel für ein Klinefelter-Syndrom (47/XXY) bestätigt. Der Patient habe im weiteren Verlauf zur Osteoporoseprophylaxe u.a. bei Klinefelter-Syndrom Proviron erhalten. Im

Übrigen liegt der Schwerpunkt des Artikels auf der Beschreibung von Besonderheiten der retroperitonealen Fibrose.

Rehder, Bruhl and Seth "Das XX-Mann-Syndrom: Pathogenese und Beitrag zu den Fehlermöglichkeiten der Diagnose", 1975

Rehder et al. (1975) berichten über einen Patienten mit XX-Karyotyp und erläutern bei dem Syndrom auftretende Merkmale und Fehlermöglichkeiten bei der Diagnosestellung. Dabei erwähnen sie das Klinefelter-Syndrom als differentialdiagnostisch relevante Erkrankung. Der beschriebene Patient habe die klinische Symptomatik des Klinefelter-Syndroms aufgewiesen, lediglich eine Chromosomenanalyse habe die Vermutung widerlegt. Bei der körperlichen Untersuchung sei ein eunuchoid-dysplastischer Körperbau mit ausgeprägter Gynäkomastie aufgefallen. Penile Hypospadie, beidseits knapp bohnen große Hoden im Skrotum und eine rektal nicht tastbare Prostata seien weitere Merkmale gewesen. Die Schambehaarung habe einem weiblichen Typus entsprochen, bei fehlendem Bartwuchs. Der Stimmumschlag sei noch unvollständig gewesen, der Testosteronspiegel mit 140ng/100 ml eindeutig erniedrigt. Nach operativem Eingriff seien ungestörte Erektionen ohne Ejakulation möglich gewesen.

Die Hodenbiopsie habe histologisch eine hochgradige tubuläre Atrophie gezeigt, sämtliche Kanälchen wären zu hyalinen Schatten umgewandelt gewesen, daneben habe eine Hyperplasie der Leydigischen Zwischenzellen vorgelegen. Die Veränderungen hätten insgesamt denen beim Klinefelter-Syndrom entsprochen. An Zellkernen von Haarwurzeln wurden randständige Chromatin-Körperchen nachgewiesen, die den Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom bestätigten, so dass eine Chromosomenanalyse an Blutlymphozyten durchgeführt worden sei, bei der kein Y-Chromosom vorhanden war. Die Diagnose Klinefelter-Syndrom sei jedoch auch deshalb wahrscheinlich gewesen, da das Syndrom mit einer Häufigkeit von etwa 13 von 10000 männlichen Neugeborenen wesentlich öfter Aufträte, als ein XX-Mann-Syndrom. Unterschiede beständen dagegen hinsichtlich der beim Klinefelter-Syndrom geringer ausgeprägten Variationsbreite bezüglich der Hodenatrophie und der Körpergröße. So sei die durchschnittliche Größe von XX-Männern, anders als beim Klinefelter-Syndrom, eher geringer als die normaler Männer.

Die Darstellung von Barr-Körperchen eigne sich somit zwar als Screening-Methode, könne in Einzelfällen jedoch zu Fehleinschätzungen führen. Im Übrigen werden Entstehung und klinisches Bild des XX-Mann-Syndroms diskutiert.

Hedinger "Pathologische Anatomie der Fertilitätsstörungen des Mannes", 1972

In dem Artikel „Pathologische Anatomie und Fertilitätsstörungen des Mannes“ stellt Hedinger häufige, morphologisch fassbare Veränderungen von Hoden und ableitenden Samenwegen vor, die mit Fertilitätsstörungen einhergehen könnten. Dabei führt er unter Hodendysplasien u.a. das Klinefelter-Syndrom, als relativ häufige, mit Hodenstörung verbundene Chromosomenaberration auf. Betroffen sei ungefähr einer von 400 Männern. In der Regel seien Patienten steril, da die stark verkleinerten, braun pigmentierten Hoden eine massive Tubulusatrophie mit Totalhyalinose der Kanälchen aufwiesen. Letztere würden schließlich völlig verloren gehen, während die Leydigzellen herdförmig wucherten, so dass in Endstadien das Bild eines Leydigzelltumors vorge-täuscht werden könnte. Wesentlich sei der Nachweis der Chromosomenstörung, der sich durch einen positiven Sexchromatinkörper in den Leydig-Zellen auch mit Hilfe einer Biopsie relativ leicht erbringen ließe.

### **3.1.2.3 Deutsche Ärzteblatt**

Backe "Brustkrebs beim Mann", 2002

In dem Artikel „Brustkrebs beim Mann“ erwähnt Backe (2002) im Abschnitt genetische Faktoren, dass Männer mit dem Karyotyp 47, XXY, der dem Klinefelter-Syndrom zugrunde läge, ein 50-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Mamma-Carcinoms hätten. Phänotypische Merkmale dieser Patienten seien ein eunuchoider Habitus mit Gynäkomastie und kleinen festen Hoden. Das Syndrom träte bei einer von 400 bis 1000 Geburten auf. Eine neuere schwedische Untersuchung von 93 Männern mit Mammakarzinom habe bei 7,5 % ein Klinefelter-Syndrom identifiziert. In früheren Untersuchungen seien niedrigere Raten von ca. 3 % ermittelt worden.

Wächter "Therapie mit Sexualhormonen beim alternden Mann: Karzinomrisiko bedenken", 2001

Der Autor befasst sich mit möglichen Risiken einer Substitutionstherapie. Bei allen Bedenken sei die Notwendigkeit einer Therapie bei Patienten mit eindeutigem Testosteronmangel jedoch unumstritten. Dies treffe z. B. auf Patienten mit Klinefelter-Syndrom zu, die einen freien Testosteronspiegel allenfalls bei 2 bis 4 ng / ml aufwiesen. Die Vermeidung einer frühzeitigen Osteoporose sei dabei besonders wesentlich.

Engel „Genetik und mikroassistierte Reproduktion durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion“, 1998

In dem Artikel von Engel et al. (1998) werden Möglichkeiten und Risiken der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) als erfolgreiches Verfahren zur Behandlung ungewollter Kinderlosigkeit bei Paaren mit andrologisch bedingter Infertilität dargestellt. Dabei geht es besonders um die Häufigkeit von Fehlbildungen und Chromosomenanomalien nach ICSI. Ein Aspekt ist die Anwendung von ICSI bei Männern, bei denen eine Chromosomenanomalie Ursache der Infertilität ist, wie z.B. beim Klinefelter-Syndrom. Bei einem je nach Ausgangssituation variablen Risiko für genetisch bedingte Fehlbildungen nach Anwendung von ICSI, sei daher eine vorherige genetische Beratung empfehlenswert. Eine abschließende Beurteilung des Risikos für Fehlbildungen sei anhand der bislang vorliegenden Daten noch nicht möglich.

Nieschlag "Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern", 1992

Nieschlag diskutiert in diesem Artikel Zusammenhänge zwischen Testosteron, Anabolika und aggressivem Verhalten bei Männern. Beispielhaft führt der Autor Beobachtungen an Patienten mit Klinefelter-Syndrom an. Die Kriminalitätshäufigkeit läge bei Patienten mit dem Syndrom höher als bei gesunden Männern. Patienten fielen vor allem durch Eigentums- und Sexualdelikte auf. Die Testosteronwerte lägen jedoch gerade im untersten Normbereich oder seien sogar pathologisch niedrig. Damit widerspräche unter Berücksichtigung dass es sich bei dem Androgenmangel nur um eine Komponente eines multifaktoriellen Syndroms handle, diese Konstellation Annahmen anderer Untersucher, die eine positive Korrelation zwischen Serumtestosteron und

krimineller Aggressivität annahmen. Eher würde sogar von einigen Forschern postuliert, Klinefelter-Patienten möglichst frühzeitig Testosteron zu substituieren, um die Entwicklung von kriminellem und sozial auffälligem Verhalten zu verhindern. Auch eigene Erfahrungen des Autors entsprächen diesem Vorgehen. Der scheinbare Widerspruch löse sich dadurch auf, dass in einem Fall Testosteron entzogen werden solle, um eine grundsätzlich vorhandene Neigung zu verhindern, im anderen Fall hingegen die Entwicklung auffälligen Verhaltens durch frühzeitige Adaptierung an Gleichaltrige vermieden werden solle.

So kommt der Autor zu dem Schluss, dass Testosteron seit über 50 Jahren zur Therapie des männlichen Hypogonadismus eingesetzt würde, Berichte über ungewöhnliches, aggressives Verhalten unter Therapie jedoch nie bekannt geworden wären.

Hummel "Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern - Diskussion", 1993

Hummel bezieht mit diesem Beitrag Stellung zu obigem Artikel und stellt bezüglich des Klinefelter-Syndroms fest, dass durch eine Feldstudie von 76 die in früheren Studien gewonnene Ansicht widerlegt sei, dass Männer mit Klinefelter-Syndrom hinsichtlich krimineller Handlungen belastet seien. Dies gelte gerade auch für Sexualstraftaten. Es sei sogar anzunehmen, dass die Zahl der Sexualstraftäter eher unter der zu erwartenden Belastung läge.

Weiterhin stellt der Autor in Frage, ob Studien zur Testosteronsubstitution, die an jungen Männern durchgeführt worden seien, ohne weiteres auf Patienten übertragen werden könnten, die wegen Aggressionshandlungen wie Sexualstraftaten oder Körperverletzungsdelikten verurteilt worden seien. Entsprechende Annahmen seien bisher nicht ausreichend belegt, so dass sich die Bedeutung des Testosterons bei aggressiven Handlungen von KS-Probanden gegenwärtig noch nicht beurteilen ließe.

Erneute Stellungnahme zum Artikel "Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern": Wesentlich sei, festzustellen, dass für Patienten, die Testosteron in therapeutischen Dosen erhielten, kein Risiko für ein abnorm aggressives Verhalten bestünde, und dass es bei Berichten über Gewalttaten unter Anabolika-Einnahme bisher keinen wissenschaftlich bewiesenen Zusammenhang gäbe. So sei das Klinefelter-Syndrom lediglich als ein Beispiel aufgeführt worden, bei dem niedrige Testosteronspiegel mit

erhöhter Kriminalitätsrate verbunden sein könnten und Substitution sozial und kriminell auffälliges Verhalten eventuell günstig beeinflussen könnte.

Nielsen "Anomalien der Geschlechtschromosomen", 1979

Nielsen informiert über Anomalien der Geschlechtschromosomen und geht dabei genauer auf einzelne Syndrome ein. Dabei behandelt er auch Merkmale und Behandlung des Klinefelter-Syndroms.

Betroffenen seien phänotypisch männlich und hätten mehr als ein X-Chromosom in allen oder einem Teil ihrer Zellen. Die Autoren gehen für 1976 von 33000 Männern mit Klinefelter-Syndrom in der BRD aus. Als somatische Merkmale führen die Autoren einen ausgeprägten Hypogonadismus auf, dessen Ausprägung jedoch sehr unregelmäßig sei. Lediglich sehr kleine Hoden seien ein konstanter Befund. Wegen unzureichender klinischer Untersuchung würde das Syndrom nur bei wenigen Patienten diagnostiziert. Weiterhin zeigten die meisten Betroffenen geringen Bartwuchs, zu 40 % eine Gynäkomastie und zu ca. 1/3 weibliche Schambehaarung und Fettverteilung. Patienten hätten im Vergleich zur Körpergröße relativ lange Beine, eher schmale Schultern und breite Hüften. Bei allen Männern läge eine Azoospermie vor, die histologische Untersuchung ergebe hyalinisierte Tubuli seminiferi und eine Vermehrung der Leydig-Zellen.

Die Intelligenz läge durchschnittlich etwas niedriger als die von Geschwistern und der Normalbevölkerung, etwa bei einem IQ von 90. Dies sei jedoch ausschließlich auf einen herabgesetzten verbal-IQ und nicht auf den Handlungs-IQ zurückzuführen. Die Sprachentwicklung sei bei ca. 50 % der Jungen verzögert und bei etwa der Hälfte zeigten sich größere Lernprobleme als bei Geschwistern. Im Allgemeinen verzögere sich die grob-motorische Koordination. Anscheinend wiesen Patienten auch ein größeres Risiko für Verhaltensstörungen und leichtere psychiatrische Probleme in der Jugendzeit auf.

Erwachsene Männer wirkten oft psychisch weniger reif, hätten mehr Minderwertigkeitsgefühle und seien asthenischer und passiver als erwartet. Es gäbe Hinweise auf Konzentrationsschwierigkeiten, psychische Unreife und Unsicherheit in der Geschlechtsidentität. Auch würden Gefühle von Angst, Unzulänglichkeit und Verstimmung häufiger beobachtet. Mehrere Untersuchungen wiesen drauf hin, dass auch erwachsene Männer eine größere Anfälligkeit für psychische Erkrankungen unspezifischer Art zeigten und ein erhöhtes Risiko hätten, kriminelle Handlungen leichter Art zu begehen.

Für die Behandlung sei es wichtig, die Diagnose so früh wie möglich zu stellen, um eine rechtzeitige Beratung der Eltern zu gewährleisten und den oft passiven, scheuen und anregungsbedürftigen Jungen zu fördern. So seien u.a. Sprachpädagogik und besonderer Hilfsunterricht in der Schule angezeigt. Außerdem sei es wichtig, eine Testosteronbehandlung bereits im Pubertätsalter zu beginnen und Patienten über eine mögliche Sterilität, Adoptionsmöglichkeiten und die Testosteronbehandlung aufzuklären. Dies sei besonders im Hinblick auf eine früh einsetzende Impotenz und Osteoporose unumgänglich. Die Behandlung führe zu einem verbesserten Lebensgefühl, höhere psychischer Stabilität und größerer Leistungsfähigkeit. Wichtig sei allerdings, dass regelmäßige und adäquate Dosen eingehalten würden. Zu dem Aspekt Chromosomen und Geschlechtsrolle erwähnen die Autoren, viele KS-Männer hätten Schwierigkeiten, die Rolle reifer Erwachsener auszufüllen und viele hätten sexuelle Probleme. Bezüglich der Beratung betonen sie besonders, dass eine Hormonbehandlung das Risiko psychischer Symptome wahrscheinlich auf das der Normalbevölkerung reduziere.

Stolecke "Normale und gestörte Pubertätsentwicklung", 1978

Als eine Störung der normalen Pubertätsentwicklung führt Stolecke den Hypogonadismus auf. Bei Ursachen des primären hypergonadotropen Hypogonadismus zählt er unter chromosomal bedingten gonadalen Entwicklungsstörungen u.a. das Klinefelter-Syndrom auf. Da sich der Hypogonadismus in der Regel aber erst nach eventuell verzögert verlaufender Pubertätsentwicklung bemerkbar mache, wenn sich bereits eunuchoiden Proportionen entwickelt hätten oder ein Hodenvolumen kaum über 8 ml bestünde, führt er das Syndrom außerdem bei den postpubertären Atrophiesyndromen auf. Das Syndrom und seine Varianten wiesen erst im zweiten Lebensjahrzehnt die typische tubuläre Sklerose und Hyalinose des Hodens auf.

#### **3.1.2.4 Ärzte Zeitung**

Stingl "Wird das Klinefelter-Syndrom früh erkannt, kann die Lebensperspektive verbessert werden", 2004

Auch in diesem Artikel von Stingl wird die Zahl der Männer mit Klinefelter-Syndrom mit 80000 angegeben. Da die zugrundeliegende Chromosomenaberration nicht mit einer

erhöhten Rate an Spontanaborten einherginge, sei das Syndrom die häufigste durch angeborene Chromosomenstörung verursachte Erkrankung. Bei etwa 80 % aller Patienten läge in allen Körperzellen der Chromosomensatz 47,XXY vor, bei ca. 15 % Prozent, einer so genannten Mosaikvariante, sei das überzählige X-Chromosom nur in einem Teil der Zellen vorhanden. Die übrigen Patienten wiesen zwei oder mehr zusätzliche X-Chromosomen und teilweise ein zusätzliches Y-Chromosom auf.

Eine pränatal gestellte Diagnose sei kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch, sondern eröffne vielmehr Wege, mögliche Entwicklungsstörungen frühzeitig wahrzunehmen. Die meisten Patienten würden jedoch erst bei der Musterung oder bei der Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches entdeckt. Zu diesem Zeitpunkt lägen allerdings bei einigen Patienten schon erhebliche psychische Schäden vor.

Aus Erfahrungen des Andersseins resultierten häufig soziale Rückzugstendenzen. So würden z.B. viele Jugendliche beim Schwimmbadbesuch oder in der Umkleide gehänselt. Die weit verbreitete Annahme, es bestünde eine genetisch bedingte Intelligenzminderung, mache es für Patienten umso schwerer, zu dem Syndrom zu stehen. Somit seien soziale Aspekte wahrscheinlich ein wichtigerer Grund für eingeschränkte Karrierechancen, als die angebliche Minderbegabung, zumal es ohnehin auch Akademiker mit dem Syndrom gäbe.

Gerade eine problematische Gynäkomastie und mangelhafte Virilisierung könnten effektiv durch eine bereits zu Beginn der Pubertät einsetzende Testosteronsubstitution verhindert werden. Eine individuelle Dosierung ermögliche etwa ein transdermal wirkendes Gel.

Der Autor betont die Notwendigkeit einer frühen Diagnosefindung durch Kinder- und Jugendärzte. U.a. fielen eine verzögerte Pubertät, fehlendes Hodenwachstums nach dem 12. Lebensjahr oder erste Zeichen eines hypogonadalen Hochwuchses auf und sollten öfter als bisher Anlass für eine Chromosomenanalyse sein.

Allerdings sei die Ausprägung des Syndroms sehr variabel. So reiche bei einigen Patienten das endogene Testosteron zunächst aus, um eine unauffällige pubertäre und postpubertäre männliche Entwicklung zu gewährleisten. Später käme es jedoch auch bei diesen Patienten zu einem Mangel und zunehmendem Libido- und Potenzverlust. Eine Testosteronsubstitution sei darüber hinaus wichtig, um der Entwicklung von Anämie und Osteoporose vorzubeugen.

Bis vor wenigen Jahren hätten Patienten als untherapierbar infertil gegolten. Inzwischen gäbe es die Möglichkeit, mit Hilfe intrazytoplasmatischer Injektion, der aus einer



Hodenbiopsie gewonnenen Spermien, einem kleinen Teil der Patienten zur Vaterschaft zu verhelfen. Es gäbe allerdings noch keine aussagekräftigen Zahlen, wie hoch der Anteil dieser Patienten sei.

Wst "Hormonersatz hebt bei Klinefelter Lebensqualität", 2003

In Deutschland hätten etwa 80000 Männer ein Klinefelter-Syndrom. Es handele sich dabei um eine numerische Chromosomenaberration, meist mit der Konstellation XXY, gelegentlich auch mit Varianten wie XXXY oder XXYY, bei der der Hoden vermindert Testosteron produziere. Die unterschiedlich stark eingeschränkte Testosteronproduktion verursache eine oft mangelhafte Virilisierung mit hypogonadalem Hochwuchs und Gynäkomastie. Auch bedinge das Hormondefizit Libidomangel, andere sexuelle Funktionsstörungen, Fettverteilungsstörungen, Anämie sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für Osteoporose und Atherosklerose. Viele Patienten litten zudem unter vermindertem Selbstwertgefühl, reduzierter Leistungsfähigkeit und depressiver Stimmungslage. Allerdings würde weiterhin diskutiert, ob derartige psychische Symptome unmittelbare Konsequenz des Hormonmangels seien oder eine seelische Reaktion auf die körperlichen Veränderungen.

Eine Hormonsubstitution könnte die Folgen des Testosteronmangels aufheben oder zumindest deutlich mindern, lediglich die Infertilität bliebe unbeeinflusst. Auch eine bereits bestehende Gynäkomastie bilde sich nicht nennenswert zurück. Um Fehlentwicklungen vorzubeugen, sei ein Beginn der Therapie schon in der Pubertät wünschenswert. Leider bildeten frühe Diagnose und Therapie bislang eher die Ausnahme. Eine Chromosomenanalyse sichere die Diagnose, die Testosteronmangelsituation müsse endokrinologisch quantifiziert werden. Der Autor empfiehlt die Anwendung eines Testosterongels als Alternative zu intra muskulären Testosteroninjektionen und Testosteronpflastern, da diese Methode zufrieden stellende Blutspiegel garantiere, ohne unphysiologische Spitzen und Tiefen zu erzeugen und besser hautverträglich sei als Pflaster.

Koops "Es gibt viele Hinweise für Infertilität beim Mann", 2001

Koops schildert typische Symptome, die bei infertilen Patienten bei Anamnese und körperlicher Untersuchung auffallen könnten und u.U. erste Hinweise auf die zu Grunde liegende Ursache geben würden. Dabei imponiere vor allem ein bestehender

Hypogonadismus. Dessen häufigste genetische Ursache sei das Klinefelter-Syndrom, eine numerische Chromosomenanomalie mit dem Karyotyp 47,XXY. Jährlich würden etwa 800 betroffene Jungen geboren. Patienten wiesen eine Gynäkomastie, kleine, feste Hoden und einen weiblichen Behaarungstyp auf. Im Ejakulat fänden sich keine lebenden Spermien. Weitere allgemeine Symptome eines Androgenmangels seien Antriebsschwäche, Müdigkeit, Libidoverlust und Erektionsschwäche.

Als Information findet sich in Ausgabe Nr. 175, vom 30. September 2003 ein Hinweis auf die Info-Broschüre der Deutschen Klinefelter-Syndrom Vereinigung e.V., die u.a. über Diagnostik und Entwicklung von Patienten informiere, sowie ausführlich über Hormontherapie.

SAW "Inhibin-B-ELISA-Test ergänzt Infertilitätsdiagnostik beim Mann", 1999

Die Bestimmung von Inhibin B gäbe wichtige Zusatzinformationen bei der Klärung einer männlichen Infertilität. So sei das Inhibin bei einer genetisch verursachten Azospermie, z. B. beim Klinefelter-Syndrom erniedrigt. Es schiene ein wichtiger Marker für die exokrine Testesfunktion zu sein und ergänze die Hormonanalyse beim Mann. Denkbare Einsatzgebiete für die Inhibin-B – Bestimmung seien die Kontrolle des Pubertätsverlaufs bei intersexuellen Jugendlichen und die Fertilitätsdiagnostik im Vorfeld einer In – Vitro – Fertilisation. Für die Routinediagnostik der männlichen Infertilität sei der erforderliche ELISA – Test vermutlich zu teuer.

nke "Neues Testosteronpflaster an Rücken, Schenkel, Arm oder Bauch tut's auch", 1998

Der Artikel informiert über die Einführung eines neuen Pflasters zur Testosteronsubstitution. Klinische Symptome des Testosteronmangels seien eine Abnahme von Virilität, Libido und sexueller Aktivität, sowie Osteopenie, verringerte Muskelmasse, depressive Verstimmung und Müdigkeit. Entsprechende Symptome würden durch verschiedene Methoden der Androgensubstitution weitgehend behoben. Ein Testosteronmangel betreffe u.a. Patienten mit Klinefelter-Syndrom.

### 3.2 Befragung

Von den 1953 angeschriebenen Ärzten sendeten 290, also ca. 15 % den Fragebogen zurück. Darunter befanden sich zwei Bögen, auf denen die Befragten vermerkten, solche Patienten gäbe es in ihrer Praxis nicht, die Umfrage betreffe sie daher nicht. Von den übrigen Antworten stammten 173 aus dem Gebiet der KVWL, was eine Rücklaufquote von 16 % ergab und 115 aus dem Bereich der KVNR mit einer Quote von 13 %. Weitere 12 Bögen waren nicht verwertbar, da in einem Fall die dritte Seite fehlte und bei den anderen keine eindeutige Zuordnung zu einer Fachrichtung möglich war, da die entsprechenden Ärzte entweder mehrere Fachärzte hatten oder einer anderen, nicht in der Studie eingeschlossenen Fachgruppe angehörten (HNO, Dermatologie). Damit standen für die Auswertung insgesamt 276 Fragebögen zur Verfügung. Diese verteilten sich auf 58 Urologen, 96 Internisten und 122 Allgemeinmediziner. Da leider ausgang nicht zu klären war, wie viele Angehörige der jeweiligen Fachrichtung angeschrieben wurden, ließ sich nicht sagen, welche Gruppe die meisten Antworten zurücksandte. Insgesamt wurden jedoch mehr Allgemeinmediziner als Internisten und Urologen befragt.

#### Frage 1:

Als die dem Syndrom klassischerweise zu Grunde liegende Chromosomenveränderung, gaben jeweils 70 bis 85 % der verschiedenen Fachärzte den Karyotyp 47,XXY an. Dabei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Fachrichtungen. (Abb. 1). Von den 264 Ärzten, die die Frage beantworteten ( 12 Enthaltungen ) kannten 35 % den Karyotyp nicht,

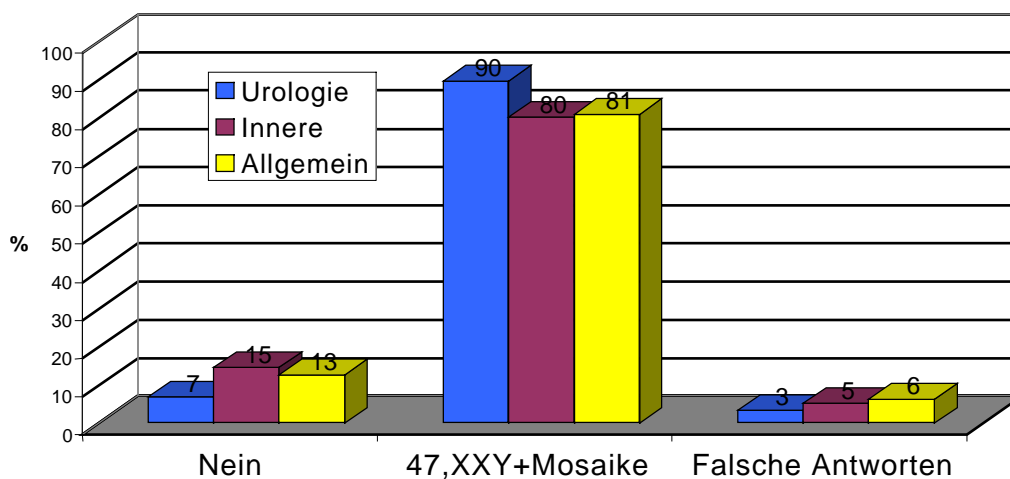


Abb.1 Kennen Sie die dem KS am häufigsten zugrunde liegende Chromosomenveränderung ?

14 % der Antworten fielen unter falsche Nennungen, da die Angaben entweder unvollständig waren oder Ursache anderer Syndrome sind.

Frage 2:

Ärzte aller Fachrichtungen brachten die Symptome Infertilität, kleine feste Hoden, verminderter Bartwuchs, Gynäkomastie und weiblicher Behaarungstyp am häufigsten mit dem Syndrom in Verbindung. (Abb. 2)

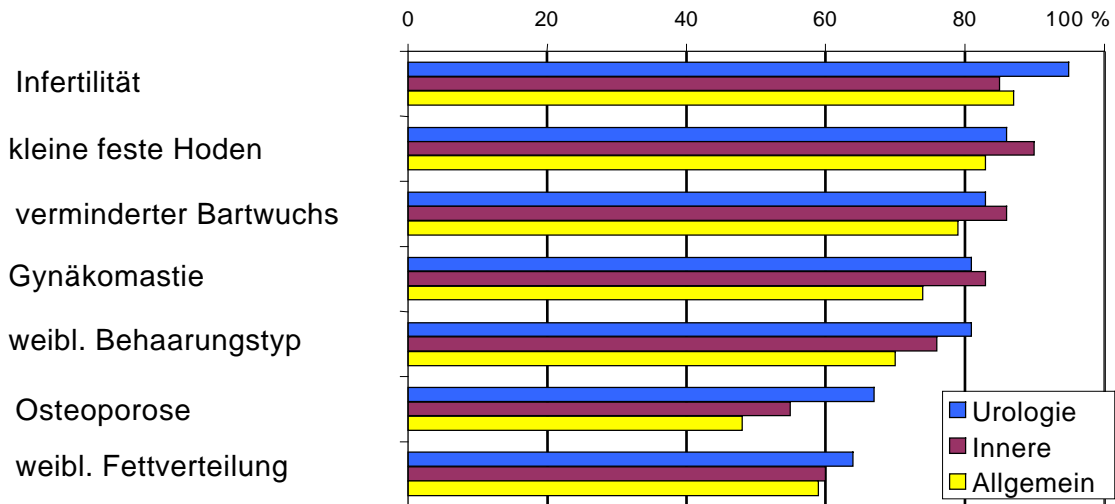


Abb.2 Häufigkeit, mit der Symptome von Ärzten angekreuzt wurden, Teil 1

Dagegen lagen Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Varikosis der Beine unter den seltensten Nennungen.

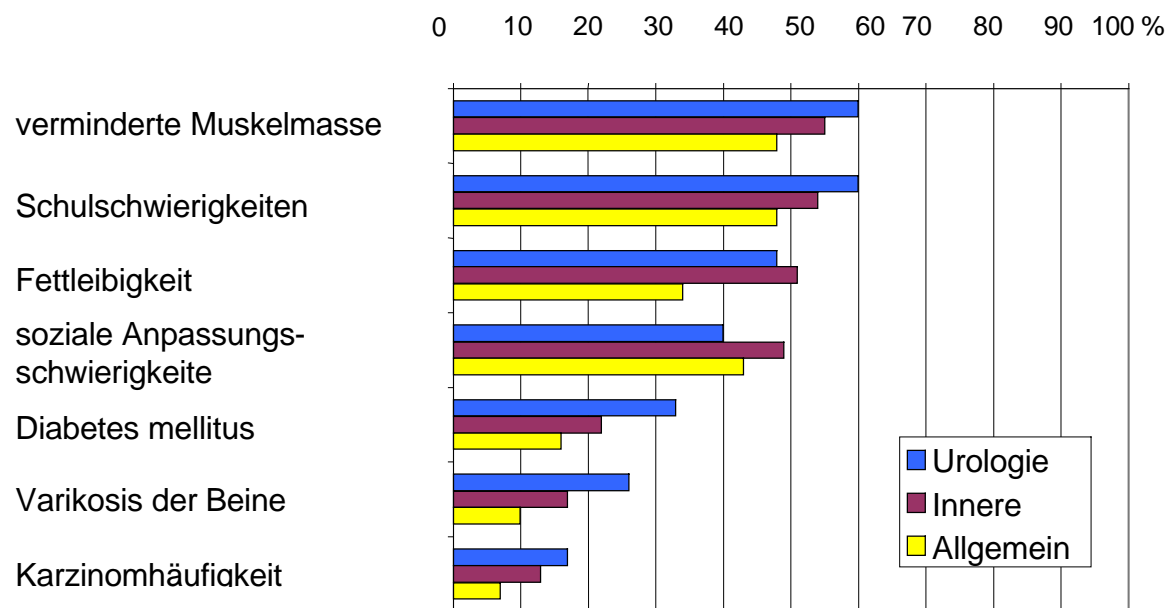


Abb.2 Teil 2

In allen Fachrichtungen verbinden zwischen 40 % und 50 % der Ärzte jeweils 7 bis 9 der zur Auswahl gegebenen Symptome mit dem Klinefelter-Syndrom. Insgesamt gaben jeweils 75 % der Urologen und Internisten mehr als 7 Merkmale an, bei den Allgemeinmedizinern waren es 54 %. Lediglich unter denen, die alle Symptome ankreuzten, fanden sich deutlich mehr Urologen. (Abb. 3)

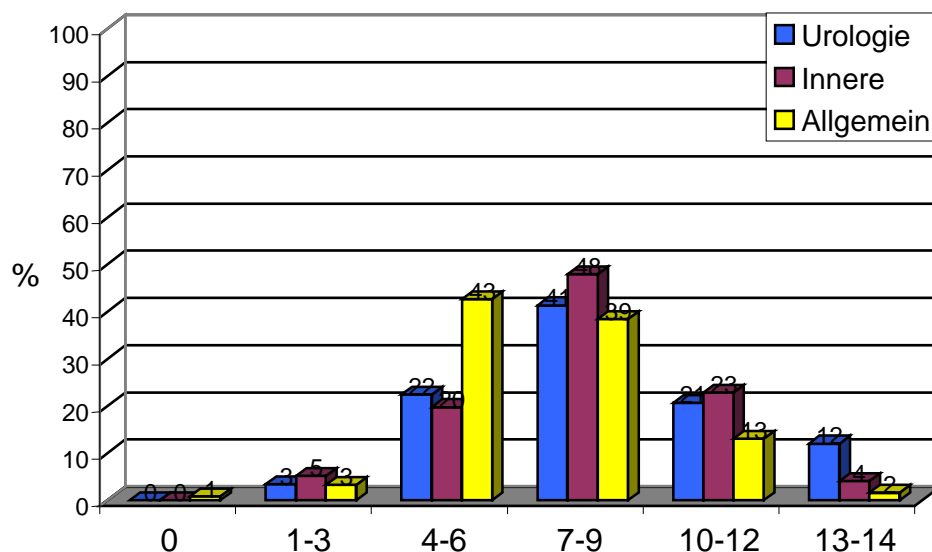


Abb.3 Auswertung nach Anzahl genannter Symptome

Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Anzahl an genannten Symptomen zwischen Ärzten, die in ihrer Praxis Patienten mit Klinefelter-Syndrom gesehen hatten und denen ohne Patienten. Auch entsprachen sich in beiden Gruppen die jeweiligen Symptome, es gab also keine Symptome, die von einer Gruppe deutlich häufiger aufgeführt wurden.

### Frage 3:

Hinsichtlich der Frage, ob das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Entstehung eines Klinefelter-Syndroms hat, nahm in allen Fachrichtungen ein etwas größerer Anteil keinen Zusammenhang an. (Abb. 4)

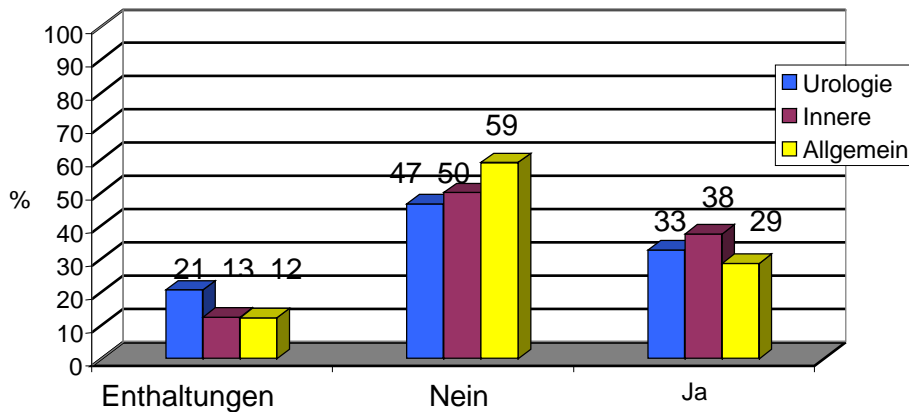


Abb.4 Hat das Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Entstehung eines Klinefelter-Syndroms?

#### Frage 4:

Die Frage nach dem diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf ein Klinefelter-Syndrom enthielt keine vorgegebenen Antworten. Als unumgänglich zur sicheren Diagnosestellung gilt dabei die Chromosomenanalyse. Diese Methode wählten 75 % der Allgemeinmediziner, 85 % der Internisten und 88 % der Urologen. Nicht beweisend, jedoch ein effektiver Screeningtest ist die Analyse von Barr-Körperchen, eine Methode, die lediglich 8 % aller Ärzte wählte. Weitere 7 % der Urologen, 13 % der Internisten und 16 % der Allgemeinmediziner entschieden sich für Methoden, die im diagnostischen Prozess vor der Durchführung einer Chromosomenanalyse stehen, angefangen bei der Verdachtsdiagnose auf Grund der körperliche Untersuchung, weiter zu Laborwerten und einem Spermogramm (Abb. 5).

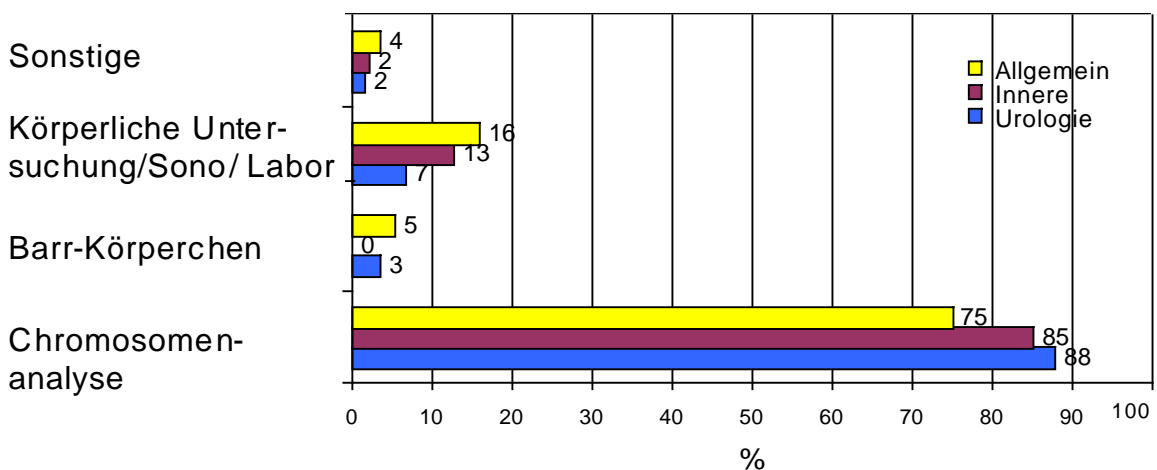


Abb.5 Mit welchen Untersuchungen / Methoden würden Sie ein KS diagnostizieren?

Frage 5:

33 Ärzte beantworteten die Frage, ob sie in jedem Fall Testosteron substituieren würden und wie sie diese Entscheidung begründeten, nicht. Über 50 % bei Allgemeinmedizern und Internisten und über 60 % der Urologen sprachen sich für eine Substitution aus, meist ohne weitere Angaben. Einzelne erklärten, eine adäquate Substitution sei zur Vermeidung des Auftretens der unter Frage 2 genannten Folgen sinnvoll, so z. B. um eine spätere Osteoporose zu verhindern.

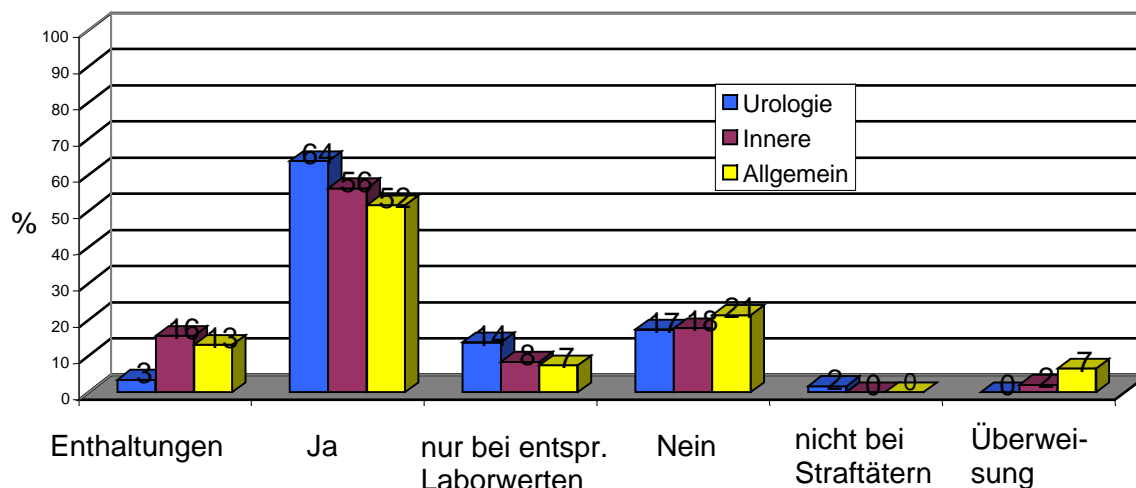


Abb.6 Würden Sie Testosteron in jedem Fall substituieren?

Jeweils um 10 % einer Fachgruppe entschieden sich gegen eine Substitution, bemerkten aber, dass sie bei ausgangs erniedrigten Testosteronwerten selbstverständlich therapieren würde, dass es jedoch auch Patienten gäbe, bei denen dies nicht der Fall sei. Weitere 20 % pro Fachrichtung entschieden sich gegen eine Substitution und gaben dazu meist keine weitere Begründung. Lediglich in einem Fall bemerkte ein Arzt, er würde bei Straftätern nicht substituieren. 7 % der Allgemeinmediziner schrieben, sie würden die Therapie nicht selber durchführen, sondern Patienten überweisen. (Abb. 6)

Frage 6

Die Mehrzahl der Ärzte beantwortete die Frage nach weiteren Therapieoptionen nicht, so dass eine vergleichende Auswertung nicht sinnvoll war. Unter den gegebenen Antworten fand sich mehrfach die Feststellung, es gäbe keine alternativen Therapiemöglichkeiten. Andere empfahlen die Durchführung einer Osteoporoseprophylaxe oder eine begleitende psychotherapeutische Betreuung.

Frage 7:

Auch bei dieser Frage, gab es keine vorgegebenen Antwortmöglichkeiten und entsprechend viele verschiedene Standpunkte. Unter den 56 Enthaltungen waren lediglich 2 Urologen, jedoch 21 Internisten und 33 Allgemeinmediziner.

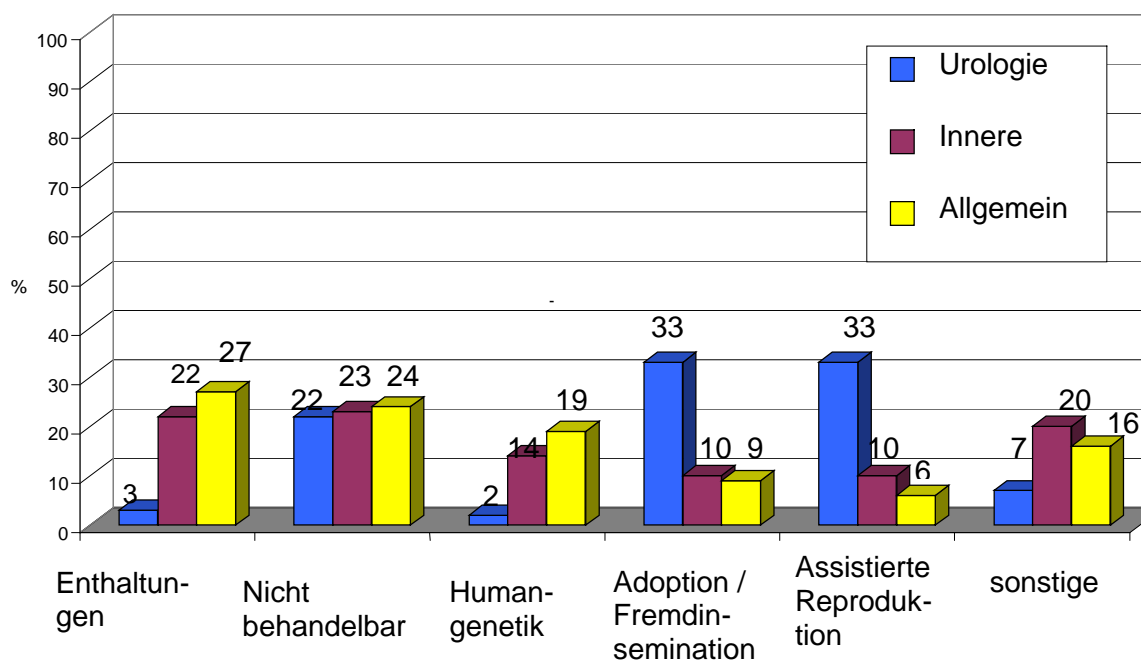


Abb.7 Wie würden Sie einen Patienten mit Kinderwunsch beraten?

Ärzte aller Fachrichtungen schrieben etwa gleich häufig, es gäbe einfach keine Behandlungsmöglichkeiten, man könne Patienten nur angemessen aufklären. Andere empfahlen eine humangenetische Beratung. Alternative Möglichkeiten wie Adoption oder Fremdinsemination wurden ebenfalls von allen drei Fachgruppen vorgeschlagen, allerdings deutlich häufiger von Urologen. Dasselbe gilt für reproduktive Techniken wie ICSI und TESE, die in den letzten Jahren auch bei einigen Klinefelterpatienten erfolgreich angewendet werden konnten. Mit 33 % zu 10 % bzw. 6 % erachteten wesentlich mehr Urologen diese Techniken zumindest als Option. (Abb. 7)

Frage 8:

Deutlich mehr Ärzte würden eine genetische Beratung empfehlen, als darauf zu verzichten. (Abb. 8, Ja) Allerdings erteilte kaum jemand eine weitere Erklärung dafür.

Diejenigen, die ihre Entscheidung begründeten, schrieben entweder, eine Beratung sei bei bestehendem Kinderwunsch sinnvoll oder hilfreich, um das familiäre Risiko



abzuklären. Gegen eine Beratung entschieden sich vor allem 36% der Urologen, in den meisten Fällen erfolgte auch hier keine zusätzliche Begründung. Einige bemerkten, eine Beratung hätte keine Konsequenz und erübrige sich damit.

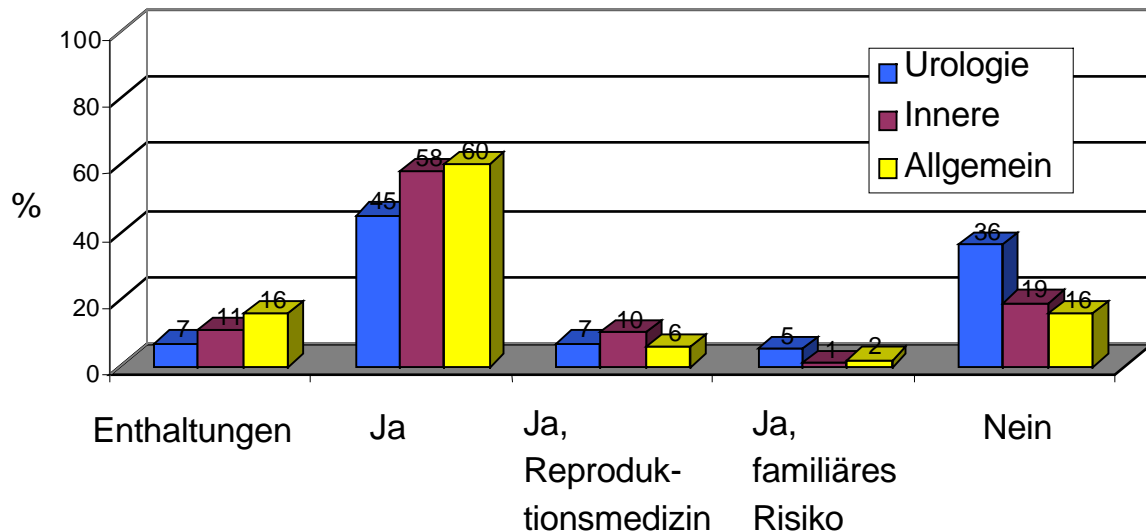


Abb.8 Würden Sie eine genetische Beratung empfehlen? Warum?

#### Frage 9:

Jeweils etwa 80 % der Ärzte aller Fachrichtungen schrieben, sie würden regelmäßig Zeitschriften lesen. Damit wurde diese Informationsquelle weit häufiger genutzt, als Fachbücher oder das Internet, die etwa gleich häufig von jeweils etwa 50 % genannt wurden. Da bei dieser Frage Mehrfachnennungen möglich waren, zeigte sich allerdings, dass viele auf mehrere Quellen zurückgriffen. Das Informationsverhalten aller drei Fachgruppen zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

#### Frage 10:

Als Möglichkeiten, sich über seltene Krankheitsbilder zu informieren, standen nur Fachbücher und das Internet zur Auswahl, davon ausgehend, dass ein Zugriff auf Zeitschriften bei seltenen Erkrankungen am ehesten über das Internet erfolgen würde, da eine Suche sonst eher aufwendig wäre. Dabei wurden das Internet und Bücher etwa gleich häufig genannt.

Frage 11:

Abzüglich 11 Enthaltungen, waren Angehörige aller Fachrichtungen mit insgesamt 63 % der Meinung, dass es eher sinnvoll sei, wenn seltenere Krankheitsbilder im Studium behandelt würden. (Abb 10). Die höchste Priorität erteilten die Urologen diesem Vorgehen. Dagegen fanden lediglich 21 %, seltenere Erkrankungen sollten vor allem Teil der Facharztausbildung sein und gehörten eher nicht ins Studium.

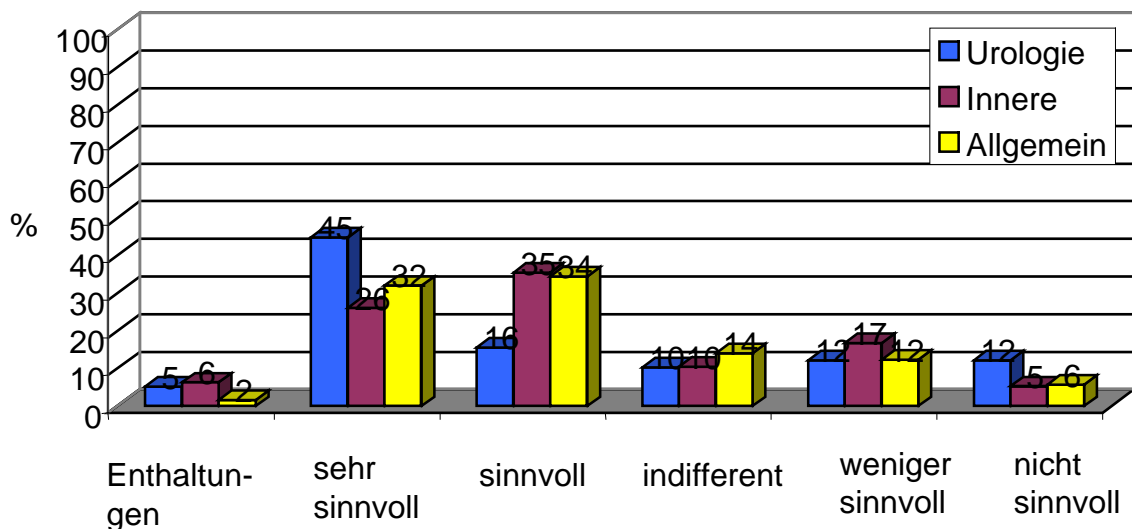


Abb.10 Für wie sinnvoll halten Sie es, im Studium stärker über seltenere Krankheitsbilder zu informieren?

Frage 12:

Die Frage, wie effektive Information am ehesten gestaltet werden sollte, wurde von fast niemandem beantwortet und war damit nicht sinnvoll auszuwerten.

Frage 13:

Mit dieser Frage beginnt der spezielle Teil des Fragebogens, der sich an die Ärzte richtete, die in ihrer Praxis Patienten gesehen haben. Dadurch standen von den ursprünglich 276 Antworten nur noch 269 zur Auswertung zur Verfügung, da 7 Ärzte die Frage nicht beantworteten oder angekreuzten, sie hätten Patienten gesehen, jedoch kein Anzahl nannten.

59 % der Internisten und 63 % der Allgemeinmediziner stellten fest, bisher keine Patienten mit Klinefelter-Syndrom in Ihrer Praxis gesehen zu haben. Damit zeigte sich ein wesentlicher Unterschied zu den Urologen, wo dies nur auf 20 % zutraf. (Abb. 11) Entsprechend gab es fast ausschließlich Urologen, die angaben, drei oder mehr Patienten gesehen zu haben. Lediglich unter denen mit ein bis zwei Patienten, fanden sich ähnlich viele Internisten und Allgemeinmediziner wie Urologen.

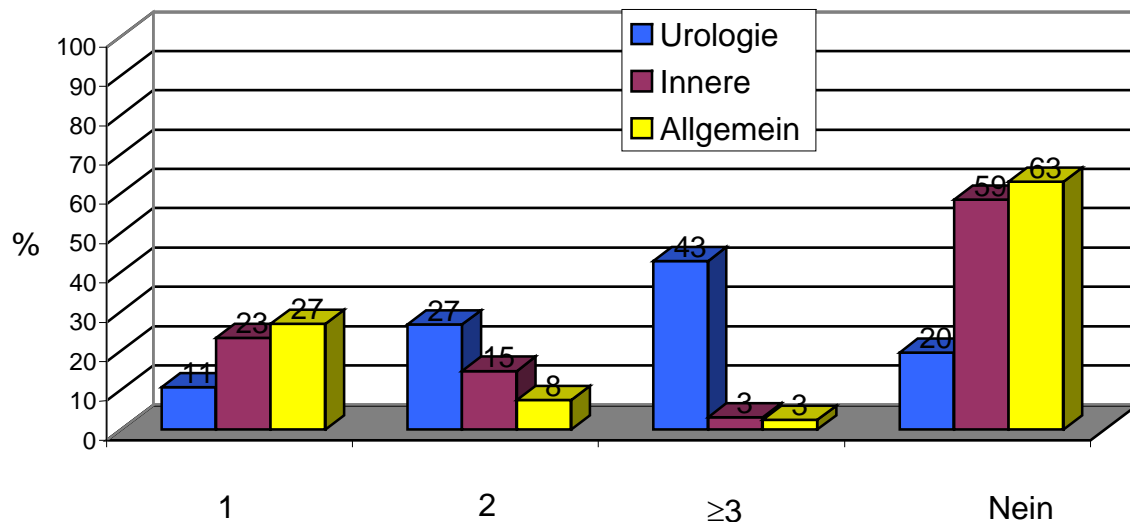


Abb.11 Haben Sie in den letzten Jahren einen Patienten mit KS in Ihrer Praxis gesehen?

Vergleicht man die Antworten zu anderen Fragen von Ärzten, die Patienten behandelten mit Antworten derer ohne Patienten, ergeben sich keine Unterschiede. Beide Gruppen führten unter Frage 2 die selben Symptome in ähnlicher Häufigkeit auf. Entsprechend ausgewogen sind die Antworten zu Frage 4, die das diagnostische Vorgehen betreffen. Bei den folgenden Fragen werden jeweils die Bögen in die Auswertung einbezogen, auf denen bei Frage 13 angegeben wurde, dass ein Kontakt zu Patienten bestand. Damit stehen bei 141 Ärzten, die keine Patienten gesehen haben, 128 Antworten für die Auswertung der Fragen 14 bis 17 zur Verfügung.

#### Frage14:

Unter den 128 Antworten fanden sich zwei Enthaltungen von Allgemeinmedizinern. Mit 41 – 54 % der Nennungen führte die körperliche Untersuchung am häufigsten zu der Verdachtsdiagnose Klinefelter-Syndrom (Abb. 12). Vor allem Urologen wählten als weitere Methoden Laboruntersuchungen oder die Erstellung eines Spermioграмms. Unter Internisten und Allgemeinmedizinern sahen 41 % bzw. 34 % der Ärzte Patienten, bei denen keine Untersuchungen mehr erforderlich waren, da die Diagnose bereits bekannt war.

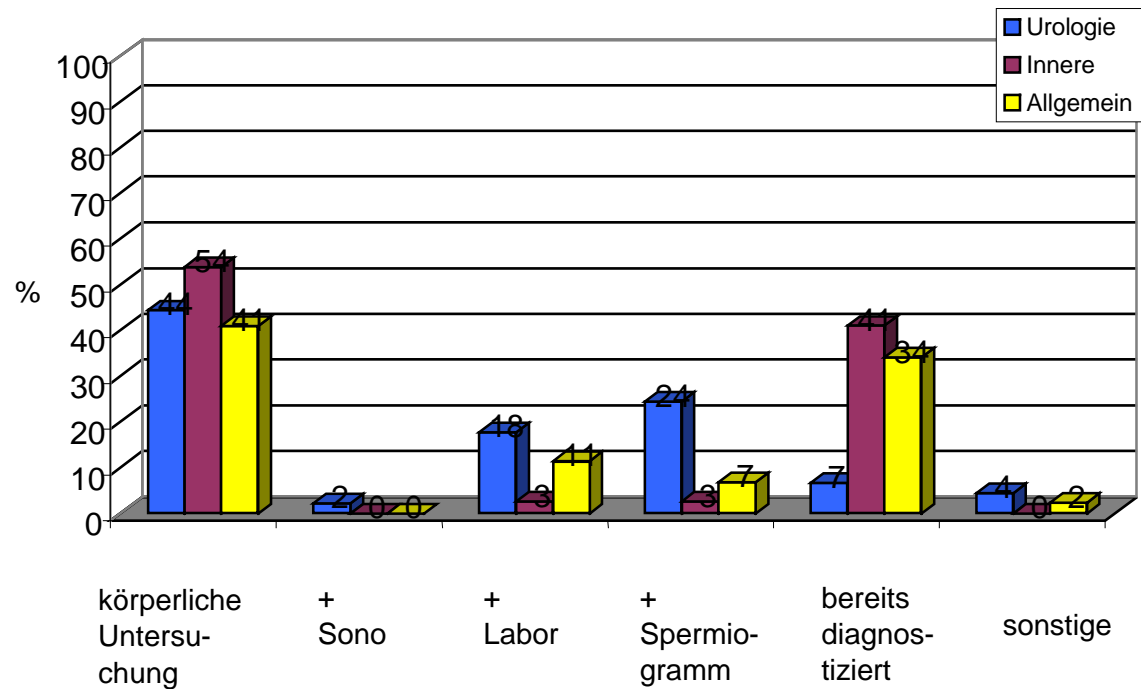


Abb.12 Worauf begründete sich Ihr Verdacht?

Frage 15:

Von den insgesamt 122 Ärzten, die die Frage beantworteten, schrieben 76 % der Urologen, sie hätten die Diagnose selbst gestellt, deutlich mehr als unter Internisten und Allgemeinmedizinern. Mit nur 2 % sahen erstere hingegen kaum Patienten, bei denen die Diagnose bereits bekannt war. Internisten überwiesen in jeweils 36 % der Fälle Patienten zur weiteren Diagnostik an Kollegen, ebenso häufig waren keine weiteren Untersuchungen erforderlich, da die Diagnose bereits bekannt war. Ähnliches gilt für Allgemeinmediziner, bei denen sich alle drei Optionen in etwa die Waage halten (Abb. 13) Internisten und Allgemeinmediziner ergänzten mehrfach Kommentare, sie hätten Patienten aus anderen Gründen nur konsiliarisch gesehen, das Klinefelter-Syndrom sei daher nicht Teil ihres Behandlungsauftrags gewesen.

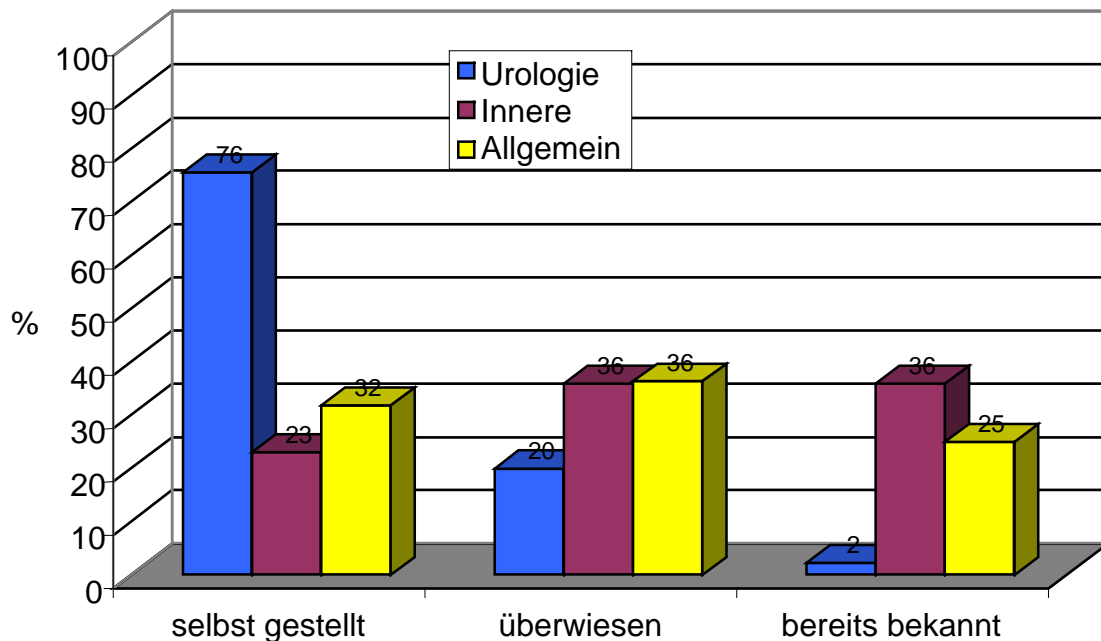


Abb.13 Haben Sie die Diagnose selbst gestellt?

Frage 16:

Ob Patienten bestimmte, der unter Frage 2 aufgeführten Symptome zeigten und wenn ja, welche, ließ sich nicht auswerten, da die Frage häufig nicht oder unvollständig beantwortet wurde.

Frage 17:

73 % der Urologen schrieben, sie hätten Testosteron substituiert, gut 20 % mehr als unter Internisten und Allgemeinmedizinern, die mit 49 % bzw. 45 % überwiegend angaben, sie hätten die Therapie nicht selbst unternommen. Eine Ausnahme bildeten die 2 Urologen, die erklärten, die Therapie habe darin bestanden, abzuwarten, Gespräche zu führen und die Patienten psychologische zu betreuen. (Abb. 14)

Auch an dieser Stelle zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Umgang mit der Therapie und den Symptomen, die unter Frage 2 mit dem Syndrom in Verbindung gebracht wurden.

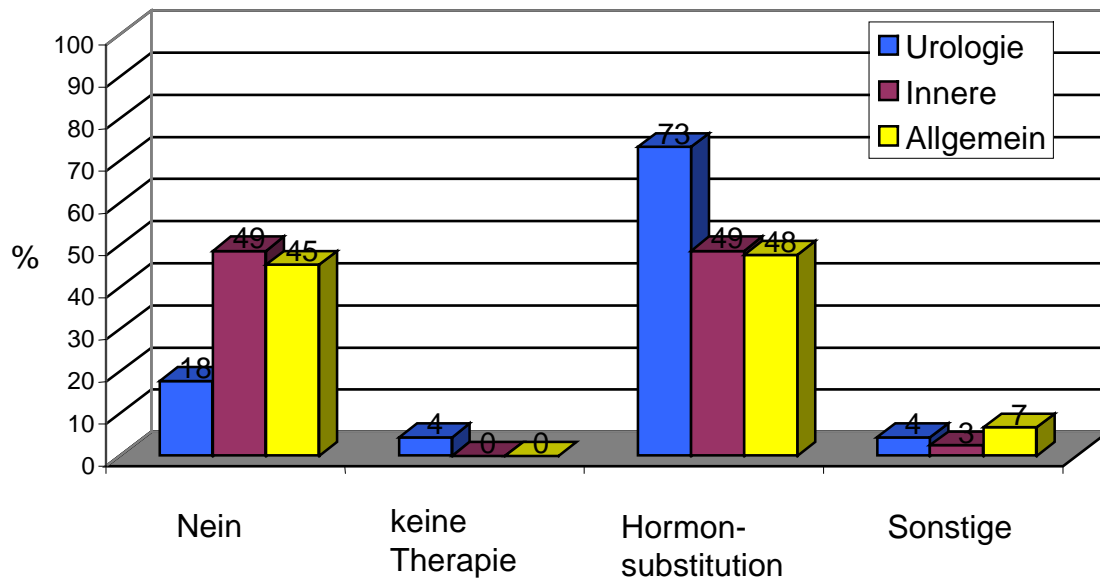


Abb.14 Haben Sie die Therapie selber übernommen?

Frage 18:

Mit dieser Frage richtete sich der Fragebogen erneut an alle angeschriebenen Ärzte, so dass wieder 276 Antworten für die Auswertung verfügbar waren. 83 % der Urologen hatten noch nie den Verdacht, ein Patient könne ein Klinefelter-Syndrom haben, ohne dass sie dieser Vermutung nachgegangen wären, ebenso wie 70 % der Internisten und 71 % der Allgemeinmediziner. Die, welche die Frage bejahten, schrieben, Patienten seien bereits an anderer Stelle in Behandlung gewesen oder nicht wieder in ihre Praxis gekommen. (Abb. 15)

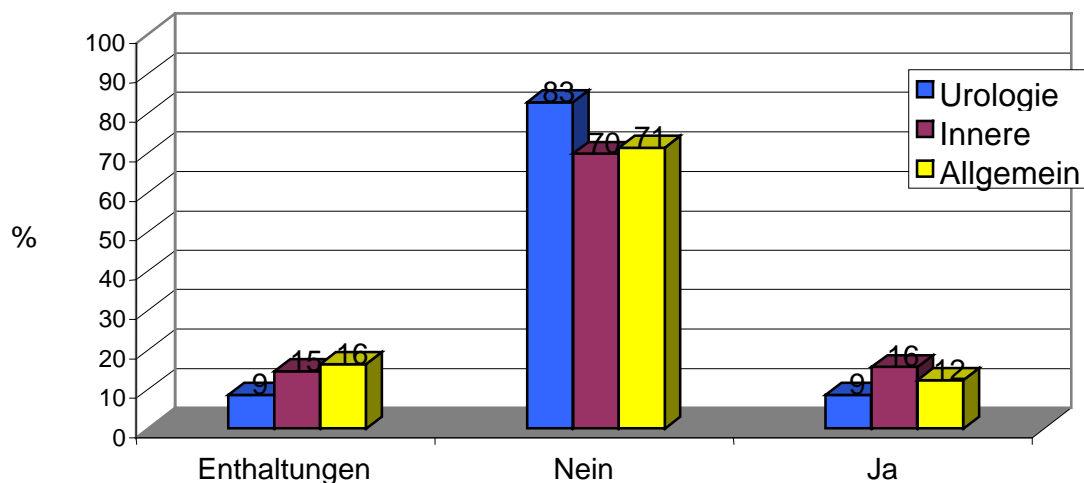


Abb.15 Haben Sie schon einmal vermutet, ein Patient könne ein KS haben, haben diese Überlegung aber nicht weiter verfolgt?

Frage 19:

Zu über 90 % antworteten alle drei Fachgruppen, sie kennten keine Selbsthilfegruppen für Patienten mit Klinefelter-Syndrom. Damit handelte es sich bei denen, die die DKSV oder andere Gruppen nennen konnte, um Ausnahmen. (Abb. 16)

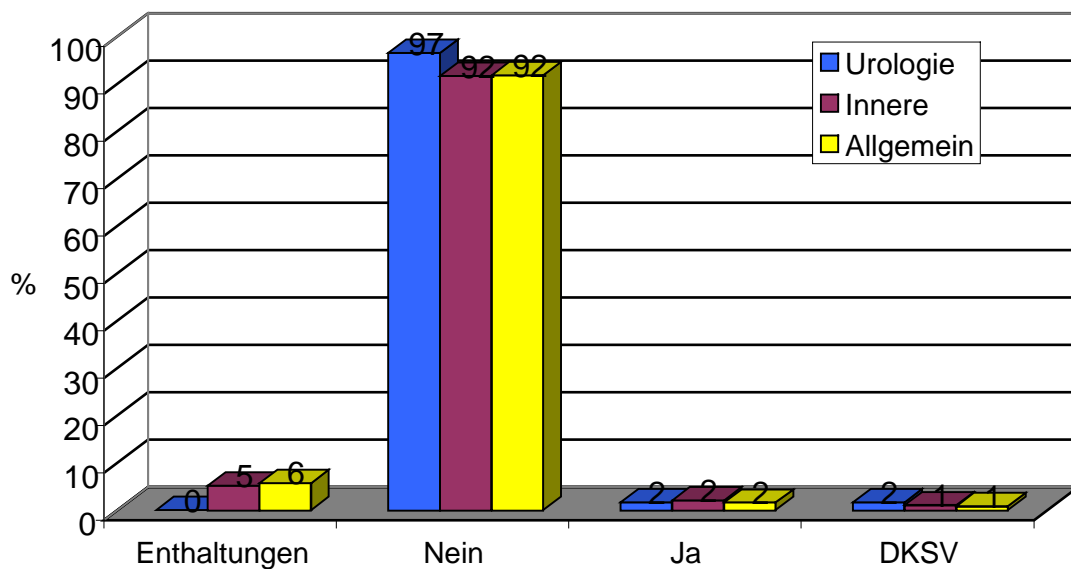


Abb.16 Kennen Sie Selbsthilfegruppen für Patienten mit KS?

83 % der Urologen gegenüber 60 % der Internisten und Allgemeinmediziner möchten über die Ergebnisse der Umfrage informiert werden. (Abb. 17)

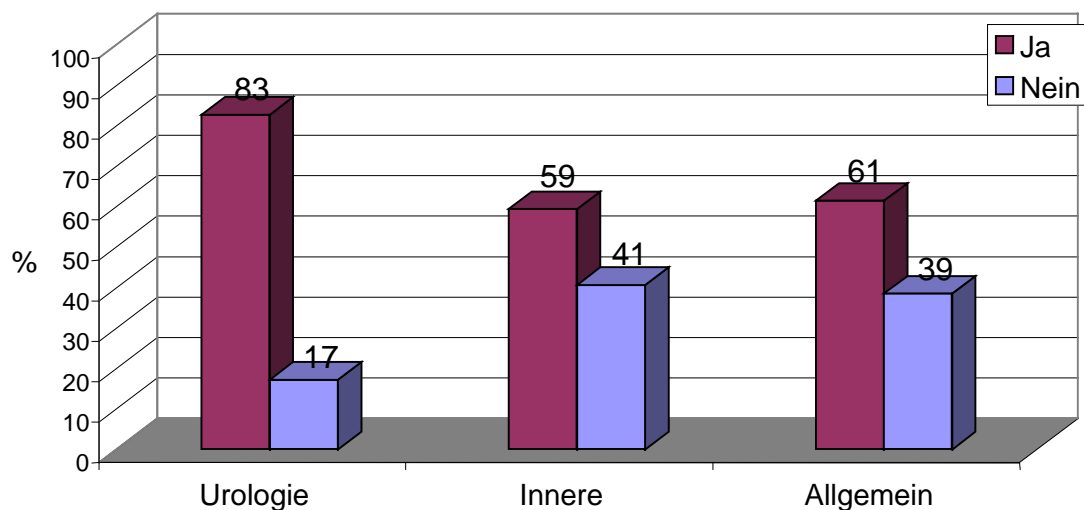


Abb.17 Möchten Sie über die Ergebnisse informiert werden?

### **3.3 Zusammenfassung der Ergebnissteile**

Die, aus den Lehrbüchern der verschiedenen Fachrichtungen zusammengetragenen Informationen, unterscheiden sich auf den ersten Blick bereits hinsichtlich des Umfangs, den die Beschreibung des Syndroms einnimmt. Die einzelnen klinischen Aspekte werden von den Autoren unterschiedlich gewichtet. Dennoch gibt es einige Gesichtspunkte, die in nahezu allen Beiträgen aufgeführt werden. Dazu gehören die Darstellung des Syndroms als Anomalie der Geschlechtschromosomen, klassischer Weise mit dem Karyotyp 47,XXY, die eine der häufigsten Ursachen des männlichen Hypogonadismus ist. Ebenso werden von den meisten Autoren typische Symptome, wie kleine feste Hoden, eine Gynäkomastie, Infertilität und Hochwuchs als wegweisend bei der Diagnosefindung aufgeführt, besonders da ansonsten Erscheinungsbild und Grad der Ausprägung der Virilisierung stark variieren. Gängige klinische Methoden, vor allem die körperlicher Untersuchung, Labor - mit deutlich erhöhten FSH-Werten – und das Spermogramm, werden fast immer kurz erwähnt, allerdings nicht von allen Autoren erläutert. Eine Chromosomenanalyse wird stets als abschließende, bestätigende Untersuchung erwähnt. Wenn Therapieangaben nicht völlig fehlen, wie in den meisten Büchern zur Humangenetik und Psychiatrie, wird oftmals eine Testosteronsubstitution empfohlen. Schließlich fällt auf, dass sehr viele Autoren auf eine möglicherweise auftretende Intelligenzminderung hinweisen.

Je detaillierter die Autoren auf die Punkte Klinik und Therapie eingehen, desto stärker unterscheiden sich die Beiträge. So wird das Erscheinungsbild von Patienten sowohl als völlig unauffällig männlich sowie als eher weiblich oder eunuchoid beschrieben. Androgenmangelercheinungen, wie verminderter Bartwuchs, weniger stark entwickelte Muskulatur oder spärliche Körperbehaarung, werden gelegentlich sehr ausführlich behandelt, an anderer Stelle aber kaum erwähnt. Wenige Autoren geben einen nahezu vollständigen Überblick über mögliche Androgenmangelercheinungen. Bezüglich Sexualität und Partnerschaft werden Angaben nur zurückhaltend gemacht. Einzelne Autoren schreiben, dass Libido und Potenz ab dem 20. Lebensjahr abnehmen, befriedigende Partnerschaften aber in der Regel gut möglich seien, wohingegen viele andere Autoren lediglich betonen, dass die bestehende Infertilität unumgänglich sei. Ganz vereinzelte Angaben gibt es zu Erkrankungen, deren vermehrtes Auftreten bei Patienten beobachtet wurde. Lediglich in den Lehrbüchern der Dermatologie, der Gene-



tik, der Inneren Medizin und der Andrologie finden sich regelmäßig Hinweise zum Auftreten von Diabetes mellitus, Osteoporose, Varikosis u. a.. Innerhalb des Fachbereichs Endokrinologie bestehen dabei erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Lehrbüchern. Während einige Autoren besonders ausführlich auf diesen Aspekt eingehen, erwähnen ihn andere kaum. In den Büchern der übrigen Fachrichtungen finden sich nur in Einzelfällen Hinweise.

Die geistige Entwicklung von Patienten wird häufig kommentiert, allerdings differieren die Einstellungen dazu stark. Viele Autoren beschränken sich auf eine Einschätzung, ob Minderbegabung eher die Regel sei, Intelligenzdefizite gehäuft aufträten oder nur gelegentlich zu beobachten seien. Wenige befassen sich ausführlich mit diesem Aspekt, und beschreiben z. B., dass Patienten hinter dem Berufs- und Leistungsniveau von Familienangehörigen zurückblieben oder erklären, dass der mittlere Global-IQ etwa 10 Punkte unter dem durchschnittlichen IQ gesunder Männer läge und sich damit im Normalbereich befände. Dies begründe sich vor allem auf Teilleistungsschwächen besonders im verbal-expressiven Bereich. Patienten seien also nicht öfter geistig behindert als andere Männer. Entsprechende Angaben finden sich besonders in den Büchern der Fachrichtungen Pädiatrie und nachfolgend auch der Humangenetik und der Andrologie. In der Pädiatrie befassen sich die Autoren außerdem stärker mit der psycho-sozialen Entwicklung der Kinder. Jungen zeigten oft sprachliche Rückstände und generelle Lernschwierigkeiten sowie Schwierigkeiten bei der Feinmotorik, hingegen gute Erfolge bei handwerklichen Berufen. Allerdings ließen sich entsprechende Defizite durch intensive Förderung ausgleichen. Außerdem fielen Kinder vermehrt auf, weil sie kontaktscheu, antriebsgehemmt und affektlabil seien und Schwierigkeiten mit sozialen Kontakten zeigten. Als möglichen Auslöser diskutieren die Autoren, dass Jungen eventuell ihre Andersartigkeit bemerkten und dadurch in Konflikte gerieten.

Auffällig ist, dass das Syndrom gerade im Bereich Psychiatrie in Kapiteln behandelt wird, die sich mit Beeinträchtigungen der geistigen Entwicklung befassen und dass an dieser Stelle das regelmäßige Auftreten einer Intelligenzminderung bei Patienten betont wird, ohne dass eine genauere Differenzierung erfolgt. Zu psychiatrischen Erkrankungen bei erwachsenen Patienten finden sich fast keine Angaben. Nur ein Autor befasst sich ausführlich mit dem Syndrom. In diesem Beitrag wird außerdem betont, dass beim Klinefelter-Syndrom keine generelle Neigung zur Kriminalität vorläge, so wie sie Patienten oft zugeschrieben würde.

Hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen wird in der Regel in allen Büchern auf die Testosteronsubstitution verwiesen. Nur einzelne Autoren machen genauere Angaben zu Beginn, Dosierung oder Applikationsformen. In einzelnen Büchern der Pädiatrie finden sich Empfehlungen, zu welchem Zeitpunkt mit einer Therapie begonnen werden sollte. Hilfestellungen für den Umgang mit pädagogischen oder psycho-sozialen Problemen bei Kinder liest man, wie auch bei anderen Fachrichtungen, kaum. Tendenziell ausführlichere Hinweise zur Androgentherapie liefern Autoren in den Fachgebieten Innere Medizin, Endokrinologie und Andrologie. Außerdem informieren sie über Behandlungsansätze bei Infertilität mit Hilfe reproduktiver Techniken wie ICSI und TESE.

Für die vier ausgewählten Fachzeitschriften stellt sich die Situation wie folgt dar. In der Zeit von 1971 bis 2004 waren insgesamt 27 Artikel zu finden, wobei sich lediglich ein Teil davon ausschließlich mit dem Klinefelter-Syndrom befasst, während andere es nur als differentialdiagnostische Möglichkeit in Betracht ziehen. Dabei fällt auf, dass es zwischen 1980 und 1990 keinerlei Veröffentlichungen gab (Abb.18).

Artikel in „Der Internist“ geben insgesamt eine sehr ausführliche Beschreibung des Syndroms und der Symptome, wobei es sich gelegentlich um allgemeine Darstellungen des männlichen Hypogonadismus handelt, die sich nicht speziell auf das Klinefelter-Syndrom beziehen. Die chromosomalen und histologischen Veränderungen werden beschrieben. Vor allem wird auf die Vielzahl der mit dem Syndrom auftretenden Erkrankungen eingegangen. Angaben zu psycho-sozialen Aspekten des Syndroms finden weniger Beachtung. Allerdings befasst sich der Autor des Artikels „Psychosen bei Endokrinopathien“ von 1975 beinahe ausschließlich mit diesem Aspekt.

Die Autoren der Beiträge in der Zeitschrift „Der Urologe“ legen einen Schwerpunkt auf Erkrankungen, die zu Infertilität führen. Dabei erläutern sie das diagnostische Vorgehen und stellen Therapien und reproduktive Techniken vor. Histologische Veränderungen des Hodengewebes, die beim Klinefelter-Syndrom zu beobachten sind, werden ebenfalls ausführlich beschrieben. Hingegen finden sich wenig Angaben über Symptome oder typische Merkmale des Syndroms und keine Informationen über Verhaltensauffälligkeiten oder psychische Beschwerden.

Im „Deutschen Ärzteblatt“ enthält ein Artikel von 1979 eine umfassende Beschreibung des Syndroms, inklusive Ätiologie, Symptome, psychische Entwicklung, Folgeerkrankungen und Therapie. Die übrigen Autoren befassen sich eher mit sehr speziellen Aspekten. So wird das Auftreten kriminellen Verhaltens bei Patienten diskutiert und

der mögliche Einfluss einer Testosterontherapie. Andere befassen sich mit dem Brustkrebsrisiko.

In der „Ärzte Zeitung“ wird das Syndrom in zwei Artikeln ausführlich vorgestellt und der wesentliche therapeutische Effekt auf die erheblichen gesundheitlichen Konsequenzen betont. Ein anderer Artikel stellt ein neues Pflaster zur Substitution vor, der vierte befasst sich mit Infertilitätsdiagnostik allgemein.

Es wechseln sich also ausführliche Beschreibungen des Syndroms mit Artikeln zu speziellen Aspekten ab, wobei sich die Zahl der Beiträge insgesamt in Grenzen hält.

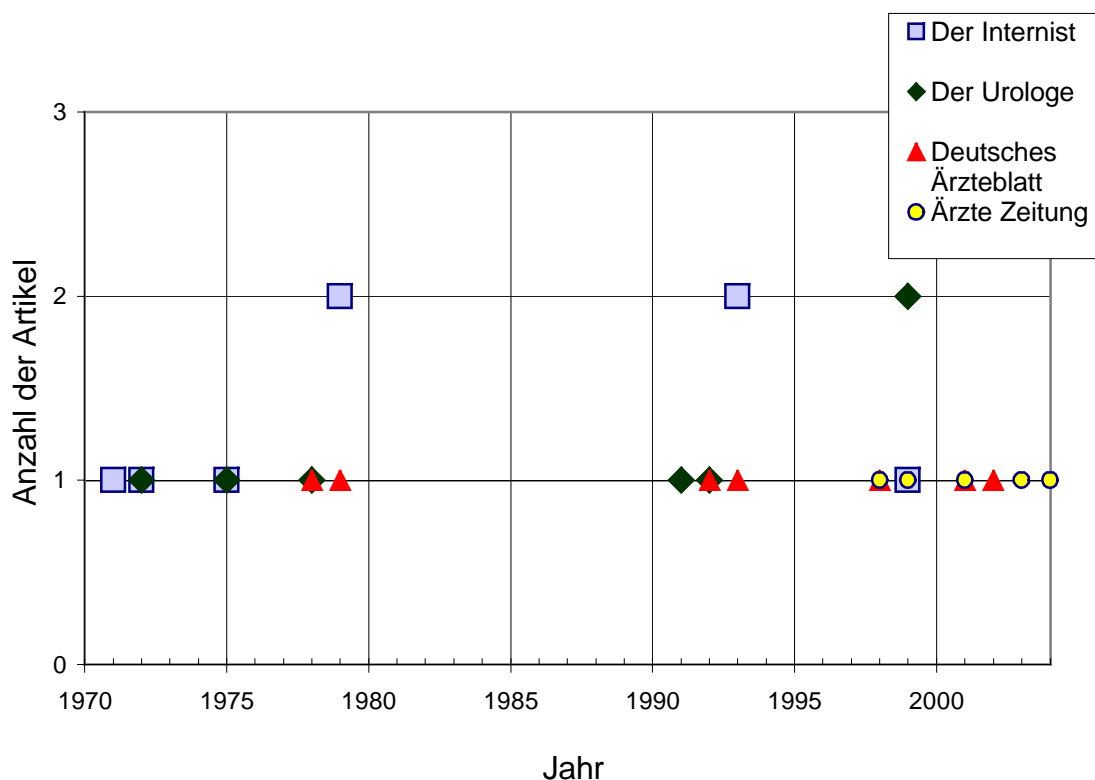


Abb.18 Anzahl der Veröffentlichungen pro Jahr in den verschiedenen Fachzeitschriften

Vergleicht man die Angaben in der Literatur mit den Antworten im Fragebogen, scheinen die in allen Lehrbüchern übereinstimmenden und gängigen Informationen den meisten Ärzten bekannt zu sein. So ist die klassische Chromosomenveränderung bekannt, Infertilität, kleine feste Hoden und Gynäkomastie, sowie typische Androgenmangelsymptome gehören zu den am häufigsten genannten Merkmalen. Das diagnostische Vorgehen führt schließlich zur Chromosomenanalyse. 50 bis 70 % der Ärzte halten eine Testosteronsubstitution in Abhängigkeit von der Ausgangssituation für sinnvoll. Andererseits gibt es, abgesehen von Enthaltungen bei dieser Frage, aber auch eine Gruppe von 10 – 20 %, die keinen wesentlichen Nutzen in einer Behandlung sieht. An

dieser Stelle des Fragebogens finden sich erstmals Kommentare, man würde Patienten lieber an einen Spezialisten überweisen. Heterogen sind die Antworten bezüglich der Therapie bei Kinderwunsch. Sie verteilen sich auf die Feststellung, es gäbe keine Behandlungsmöglichkeiten, Patienten könnten an die Humangenetik überwiesen werden, bräuchten qualifizierte psychologische Betreuung oder müssten Kinder adoptieren. Die Urologen nennen hier etwas häufiger reproduktive Techniken. Unter diesen Nennungen tauchen ICSI und TESE als Möglichkeiten, die zumindest bei manchen Patienten zu diskutieren seien, auf.

Bezogen auf den zweiten Teil des Fragebogens fällt auf, dass über 50 % der Allgemeinmediziner und Internisten angeben, noch nie einen Patienten mit Klinefelter-Syndrom in ihrer Praxis gesehen zu haben und fast nur Urologen mehrere Patienten behandelten. Bei über 30 % der Patienten, die von Internisten und Allgemeinmedizinern gesehen wurden, war die Diagnose bereits bekannt, immerhin führte bei 50% der internistischen Patienten jedoch die körperliche Untersuchung zur Diagnose. Vor allem die Urologen stellten zu etwa 70 % die Diagnose selbst. Ärzte der beiden anderen Fachrichtungen überwiesen etwa ebenso oft Patienten an Kollegen, wie sie Patienten sahen, bei denen die Diagnose bereits bekannt war. Ähnliches gilt für die Therapie, bei der 70 % der Urologen angaben, Testosteron zu substituieren, gegenüber gut 40 % bei Internisten und Allgemeinmedizinern, die ebenso viele Patienten für die Behandlung überwiesen. Bei einer Prävalenz von 0,1 – 0,2 % und einer deutlich erhöhten Morbiditätsrate unter Klinefelter-Patienten, müssen diese jedoch in weit über 50 % der Arztpraxen auftreten. Eine signifikant erhöhte Mortalität sowie eine erhöhte Inzidenz bei Tumorleiden wurden erst kürzlich durch Studien von Swerdlow et al. (2005) bestätigt, die zeigen, dass sowohl die Chromosomenveränderung per se, als auch der resultierende Hypogonadismus zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch eine Vielzahl an Erkrankungen führen. Wenn also über 50 % der Allgemeinmediziner und Internisten, die an der Umfrage teilnahmen, angeben, noch nie Klinefelter-Patienten in ihrer Praxis gesehen zu haben, ist davon auszugehen, dass zumindest einige Ärzte betroffene Patienten lediglich nicht erkannt haben. Immer wieder vermuten Autoren, dass viele Patienten mit Klinefelter-Syndrom aufgrund der großen phänotypischen Unterschiede unerkannt bleiben, dass also nur einzelne, klinisch deutlich beeinträchtigte Patienten auffallen, während viele andere der Diagnosestellung entgehen. Zitzmann et al. (2004) fanden heraus, dass eine signifikante Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp bei Klinefelter-Patienten besteht. Sie stellten fest, dass Androgeneffekte auf Erscheinung und soziale

Charakteristika durch den nachweisbaren Androgen-Rezeptor CAGn-Polymorphismus moduliert werden. Insgesamt ist davon auszugehen, dass Patienten mit Klinefelter-Syndrom eher häufig eine ärztliche Behandlung in Anspruch nehmen, das Syndrom dabei jedoch häufig nicht erkannt wird.

## 4 Diskussion

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,1 – 0,2 % in der Bevölkerung die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus. Unter infertilen Männern findet es sich sogar bei bis zu 3,1 % (Perwein, 1984; Bojesen et al., 2003; Nielsen u. Wohler, 1991). Allerdings bleiben etwa 64 % der Betroffenen zeitlebens undiagnostiziert und weniger als 10 % werden vor der Pubertät erkannt (Abramsky u. Chapple, 1997). Diese Zahlen gewinnen umso mehr an Bedeutung, wenn man in Betracht zieht, dass eine adäquate, bereits im Pubertätsalter durchgeführte Testosteronsubstitution eine reguläre Ausbildung männlicher Geschlechtsmerkmale sichert und die frühzeitige Entwicklung einer Osteoporose verhindern kann (Zitzmann et al. 2002; Zitzmann u. Nieschlag, 2004; Breuil und Euler-Ziegler, 2001). Von daher wäre es wünschenswert, wenn deutlich mehr Betroffene diagnostiziert würden und frühzeitig eine Therapie erhielten. Dafür spielt es eine entscheidende Rolle, dass Ärzte, die mit Betroffenen in Kontakt kommen, das Syndrom auch erkennen. Dies gilt besonders für die Ärzte, die für einen großen Teil der Bevölkerung als Ansprechpartner fungieren, eher als für Spezialisten, die in vielen Fällen erst auf eine Verdachtsdiagnose hin oder bei spezifischen Beschwerden aufgesucht werden. Wesentlich ist somit, dass Ärzte über fundiertes Wissen über das Syndrom verfügen und dass sie auf verlässliche Angaben in der Literatur zurückgreifen können.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, einen Überblick über die vorhandene Literatur zu geben. Dabei sind jedoch weniger spezielle, fachspezifische Artikel und Forschungsberichte von Interesse, sondern Beiträge zum Klinefelter-Syndrom in Lehrbüchern und Zeitschriften, die bereits Medizinstudenten und einen insgesamt möglichst großen, nicht notwendiger Weise spezialisierten Teil der Ärzteschaft ansprechen. Die entsprechenden Beiträge wurden daraufhin untersucht, in wie weit sie dem aktuellen Wissensstand entsprechen, wie ausführlich sie über das Syndrom informieren und welche Anhalts-

punkte sie bieten, die auf das Vorliegen des Syndroms achten lassen sollten. Ob wesentliche Informationen Ärzte überhaupt erreichen, wurde mit Hilfe eines Fragebogens, der an Urologen, Internisten und Allgemeinmediziner versandt wurde, untersucht.

Bei der Literaturrecherche zeigte sich, dass gewisse Informationen durchgehend in beinahe allen Lehrbüchern aufgeführt werden. Zu diesen Charakteristika gehören die klassische Chromosomenveränderung 47,XXY, bestimmte körperliche Merkmale, vor allem Infertilität, kleine feste Hoden, Gynäkomastie und Hochwuchs sowie eine generelle Empfehlung zur Testosteronsubstitution. Eine Ausnahme bilden hier lediglich die Beiträge in Psychatrielehrbüchern, wo, abgesehen von einer Ausnahme (Remschmidt u. Niebergall, 2000), kaum auf das Syndrom eingegangen wird (Tab. 24). Die oben aufgeführten Merkmale sind in Studien vielfach untersucht worden und werden immer wieder beschrieben (Smyth u. Bremner, 1998; Ratcliffe, 1999, Klinefelter et al., 1942). Es scheint also eine Art Basiswissen zu geben, das allgemein akzeptiert ist und auch verbreitet wird.

Betrachtet man den allgemeinen Teil des Fragebogens, dann sind diese Grundlagen auch einem Großteil der Ärzte bewusst. So kannten über 80 % die klassische Chromosomenveränderung. Unter den am häufigsten benannten Symptomen fanden sich Infertilität, kleine feste Hoden und Gynäkomastie, aber auch Androgenmangelerscheinungen, wie verminderter Bartwuchs und ein weiblicher Behaarungstyp. Etwa 65 % der Ärzte erachteten eine Testosteronsubstitution als sinnvoll. Dabei bleibt zu beachten, dass eventuell nur die Ärzte an der Umfrage teilgenommen haben, die etwas über das Syndrom wussten oder sich zumindest eher von dem Thema angesprochen fühlten.

Was hingegen die große Variabilität in der Ausprägung der phänotypischen Veränderungen durch das Syndroms betrifft, darunter die Beschreibung weiterer klinischer Merkmale, besonders der geistigen und psycho-sozialen Entwicklung und weitergehender therapeutischer Empfehlungen, zeigen sich deutliche Unterschiede in der Literatur. Dies beginnt bereits mit der Beschreibung möglicher Androgenmangelsymptome. Von einem Teil der Autoren wird nur allgemein auf den Hormonmangel verwiesen. Andere benennen ausführlich spezielle Symptome und zeichnen damit ein plastischeres Bild des Phänotyps. In der Regel wird darauf hingewiesen, dass von Patient zu Patient große Unterschiede bestehen, also von normal männlichem Äußeren

bis hin zu eunuchoiden Formen alles vertreten ist. Selten finden sich völlig abweichende Darstellungen des Syndroms, gelegentlich entsprechen Beschreibungen nicht der typischen Entwicklung von Patienten (Tab. 24).

Prägnanter werden die Unterschiede hinsichtlich der Stellungnahmen zur geistigen Entwicklung von Patienten. Das mögliche Auftreten einer Intelligenzminderung bei manchen Patienten findet genauso Eingang in Lehrbücher, wie die Annahme, Debität sei ein Teil des Syndroms. Genauere Angaben, so wie eine differenzierte Auseinandersetzung mit Fähigkeiten und Defiziten der Patienten, sucht man meist vergeblich, nur einzelne Autoren befassen sich ausführlicher mit diesem Aspekt.

Eine mögliche Ursache für diese variierenden Darstellungen könnte sein, dass sich an dieser Stelle die Forschungsergebnisse seit Entdeckung des Syndroms widersprechen. So wiesen frühe Studien auf ein erhöhtes Risiko für psychiatrische Probleme, kriminelles Verhalten und geistige Retardierung hin (Maclean et al., 1968; Forssman, 1970; Hook, 1973). Neuere Ergebnisse hingegen zeigen, dass diese Annahmen so nicht haltbar sind (Nielsen u. Wohlert, 1990; Gotz et al., 1999). Sie ergeben, dass es sich nicht um eine generelle Abnahme intellektueller Fähigkeiten handelt, sondern um sehr spezifische Defizite kognitiver Funktionen, besonders bei sprachlichen und bestimmten frontal-exekutiven Leistungen (Geschwind et al., 2000; Temple u. Sanfilippo, 2003). So zeigt sich häufiger eine signifikante Diskrepanz zwischen Handlungs- und Verbal-IQ.

Diese Entwicklung mag ursächlich dafür sein, dass sich in Lehrbüchern kein einheitlicher Standpunkt durchgesetzt hat und dass eine allgemeine Intelligenzminderung nach wie vor von einigen Autoren als zum Syndrom zugehörig angesehen wird. Ein weiterer Aspekt könnte sein, dass das Klinefelter-Syndrom immer wieder gemeinsam mit anderen Chromosomenstörungen behandelt wird, bei denen deutliche Einschränkungen der geistigen Entwicklung mit dem Syndrom einhergehen. Demnach würde automatisch eine Verknüpfung zwischen dem gleichzeitigen Auftreten von Chromosomenanomalien und geistigen Einschränkungen eine Rolle spielen.

Ebenso auffällig sind die spärlichen Angaben zur kindlichen Entwicklung. Nur vereinzelt finden sich, meist im Rahmen der Beschreibung der geistigen Entwicklung, Angaben zu Entwicklungsverzögerungen und Lernschwierigkeiten. Das häufigere Auftreten von Sprachentwicklungsverzögerungen, gelegentlich mit der Notwendigkeit zu

logopädischer Therapie, Einschränkungen der mathematischen Leistungsfähigkeit und des Lang- und Kurzzeitgedächtnisses wurden mehrfach beschrieben (Ratcliffe, 1999; Rovet et al., 1996). Darüber hinaus zeigen Jungen Verhaltensauffälligkeiten im Umgang mit Gleichaltrigen und Geschwistern. Sie sind häufiger schüchtern und zurückhaltend, mögen keine rauen Spiele, sind passiver und weinen schneller, zeigen eher neurotische Verhaltensweisen und bedürfen öfter psychiatrischer Unterstützung (Ratcliffe, 1999, Kebers et al., 2002). Auch Probleme in der feinmotorischen Koordination wurden beobachtet (Geschwind et al., 2000). Eine adäquate Hormontherapie, gute Aufklärung der Eltern und effektive Förderung scheinen besonders auf die Konzentrationsfähigkeit und die psycho-sozialen Defizite einen positiven Effekt zu haben (Geschwind et al., 2000; Kebers et al., 2002). Wichtig ist weiterhin, dass, auch wenn Patienten ein höheres Risiko haben psychiatrische Erkrankungen zu entwickeln, keine erhöhte Neigung zu Kriminalität oder Aggressivität besteht (Gotz et al., 1999; Kebers et al., 2002). Insgesamt sind die somatischen Veränderungen deutlich besser untersucht. Auch Teilnehmer eines von den National Institutes of Health gesponserten Treffens kamen zu dem Schluss, dass auf dem Gebiet neurologisch / kognitiver Probleme, speziell bei Sprache und Verhaltensauffälligkeiten noch deutlicher Forschungsbedarf besteht (Simpson et al., 2003).

Lediglich in einigen Fachbüchern der Pädiatrie fanden sich vereinzelte Angaben zu Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern. Dies mag naheliegend sein, da gerade Pädiater mit derartigen Problemen bei Kindern umgehen müssen, andererseits bestehen unter Umständen über die Pubertät hinaus Beschwerden. Dass insgesamt diese psycho-soziale Seite des Syndroms noch stark unterrepräsentiert ist, passt auch dazu, dass in Lehrbüchern der Psychiatrie kaum hilfreiche Informationen über das Syndrom erhältlich sind. Fast immer wird das Syndrom im Kapitel „Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung“ behandelt (Tab. 24), ohne dass die spezifischen Defizite näher erläutert würden bzw. auf das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern oder Erwachsenen oder von psychiatrischen Erkrankungen eingegangen würde.

Unter den somatischen Veränderungen finden sich Erkrankungen, die als Folge des Testosterondefizits auftreten, bzw. für deren Auftreten eine höhere Wahrscheinlichkeit beobachtet wurde, so z. B. Osteoporose, Diabetes mellitus und Varikosis (Swerdlow et al., 2001 und 2005; Bojesen et al., 2004; Price et al., 1985). Auch wenn es inzwischen



zahlreiche Untersuchungen darüber gibt und nachgewiesen wurde, dass eine angemessene Hormonsubstitution eine erhebliche gesundheitliche Verbesserung bedeutet (Nieschlag u. Behre, 2004; Zitzmann et al., 2002; Zitzmann u. Nieschlag, 2004; English et al., 2000; Malkin et al., 2004), finden sich in den meisten Lehrbüchern keine oder nur knappe Hinweise hierauf. Die frühzeitige Entwicklung einer Osteoporose ist dabei noch das am häufigsten erwähnte Symptom. In einzelnen Werken, besonders aus den Bereichen Andrologie, Innere Medizin und Endokrinologie, aber auch der Dermatologie, die insgesamt ausführlicher über das Syndrom berichten, werden zumindest mehrere Erkrankungen aufgeführt.

Vergleicht man diese Angaben mit den Antworten zu Frage zwei des Fragebogens, ist es die Gruppe der Urologen, die von den vorgeschlagenen Symptomen im Schnitt die größte Anzahl mit dem Syndrom in Verbindung bringt. Dennoch gehören Varikosis der Beine und Diabetes mellitus zu den in allen Fachrichtungen am wenigsten oft genannten Merkmalen, seltener noch als Schulschwierigkeiten und soziale Anpassungsschwierigkeiten und werden deutlich seltener erwähnt als die Osteoporose, die immerhin an 6. Stelle auftritt. Entsprechend der geringen Aufmerksamkeit, die diesen Folgen in der Literatur zukommt, scheinen sich diese Informationen nicht als Basiswissen durchgesetzt zu haben.

Das Tumorrisiko von Männern mit Klinefelter-Syndrom ist ein Thema, bei dem verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangen. Während ältere Untersuchungen und solche, die auf kleinen Fallzahlen basieren, ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Mamma- Karzinomen annehmen (Evans u. Crichlow, 1987; Newman, 1997; Hultborn et al., 1997), relativieren andere diese Ergebnisse stark (Hasle et al., 1995, Bojesen et al., 2004). Diese Uneinheitlichkeit spiegelt sich in den Lehrbüchern wieder. Insgesamt wird kaum auf das Risiko einer Tumorentstehung eingegangen, falls doch, wird von einer eindeutig erhöhten Inzidenz ausgegangen (Tab.24), fast nie finden sich Ergebnisse gegenteiliger Studien. Dass auch bei den Antworten zu Frage 2 nur in Einzelfällen ein gesteigertes Karzinomrisiko mit dem Syndrom in Verbindung gebracht wurde, könnte dieser Darstellung in der Literatur entsprechen.

Autor / Textstelle	Symptome
Scholz, 2001; S. 30 Lanzendörfer et al., 1998; S. 46 Breckwoldt u. Keck, 2002; S. 59	- typisches Merkmal: hohe Stimme - hohe Stimme, bis weit über die allgemein erwartete Pubertät hinaus - Ausbleiben des Stimmbruchs
Lehnert u. Ferlinz, 1999; Wilson u. Griffin, 2003; Zitzmann u. Nieschlag, 2004 (Tab.16)	20-fach erhöhtes Risiko ein Mamma-Ca zu entwickeln
Breckwoldt u. Keck, 2002, S.59	Mikropenis mit Hypospadie
Hall u. Evered, 1994, S.59	Samenleiterdysgenese
Klippel u. Altwein, 1993; S.16	Beschreibung des KS als eine Art Hermaphroditismus
Psychiatrie: 9 von 13 Autoren (S. 20)	Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung einziges genanntes Merkmal
In allen Fachrichtungen sehr häufiges Merkmal: Intelligenzminderung	
Begleitende Erkrankungen wie Osteoporose, Diabetes mellitus und Varikosis werden nur in Einzelfällen erwähnt, die Fertilitätsstörung ist eins der am meisten genannten Merkmale	
Kaum Hinweise auf Besonderheiten in der kindlichen Entwicklung	
Fertilitätsstörungen sind mit das am häufigsten genannte Merkmal	

Tab. 24: klinische Aspekte, die in der Fachliteratur nur unzureichend erwähnt werden bzw. nicht dem aktuellen Wissensstand entsprechen

Bezüglich der Therapie wird von der Mehrzahl der Autoren die Durchführung einer Hormonsubstitution empfohlen, wofür sich auch 65 % der befragten Ärzte aussprachen. Genauere Angaben zur Durchführung einer Therapie gibt es wiederum nur vereinzelt, Auskünfte darüber, zu welchem Zeitpunkt eine Therapie beginnen sollte, fehlen überwiegend. Hinweise zu Dosierungen und zur Durchführung von Kontrolluntersuchungen sowie über verschiedene Präparate und deren Anwendungsmöglichkeiten finden sich fast nur in ausführlicheren Beiträgen oder in Büchern, die sich im Rahmen endokrinologischer Erkrankungen mit grundsätzlichen Prinzipien einer Substitutionstherapie unabhängig vom Klinefelter-Syndrom befassen. Fast vergeblich sucht man Empfehlungen im Hinblick auf Fördermaßnahmen besonders bei Kindern oder den

Umgang mit sozialen Problemen. Auch auf reproduktive Techniken zur Erfüllung eines Kinderwunsches wird nur in Einzelfällen eingegangen (Tab. 25).

Autor/Textstelle	Therapie
Innere, Endokrinologie, Andrologie, Dermatologie (S.27, S.53, S.66, S.75)	Reproduktive Techniken wie ICSI und TESE werden nur von diesen Fachrichtungen erwähnt.
Schweikert, 2001, S.53	Bei Patienten mit Varianten, bei denen intellektuelle und psychosoziale Defekte auftreten meist keine Testosteronsubstitution
Girard u. Mullis, 1997; Ochsendorf u. Beschmann, 1996; Weiske, 1994, S.64	Testosteronsubstitution meist erst bei Erwachsenen bzw. ab dem 25.-30. Lebensjahr unerlässlich
Es werden wenig Angaben zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sowie zu Dosierung und Therapieformen gemacht	

Tab. 25: therapeutische Aspekte, die in der Fachliteratur nur unzureichend erwähnt werden bzw. nicht dem aktuellen Wissensstand entsprechen

Betrachtet man den zweiten Teil des Fragebogens, so haben über die Hälfte aller Internisten und Allgemeinmediziner nie Patienten mit Klinefelter-Syndrom in ihrer Praxis gesehen. Nur die Gruppe der Urologen scheint regelmäßig mit diesen Patienten in Kontakt zu kommen und gibt an, die Diagnose selbst gestellt und eine Therapie durchgeführt zu haben. Hingegen erklären bis zu 50 % der Internisten und Allgemeinmediziner, entsprechende Patienten an spezialisierte Kollegen zu überweisen. Insgesamt entsteht der Eindruck, als fühlten sich Urologen eher für die Betroffenen zuständig als Internisten und Allgemeinmediziner. In dem Zusammenhang stellt sich die Frage, aus welchem Grund es überhaupt zu einem Kontakt zwischen Arzt und Patient kommt. Hier ist an erster Stelle der unerfüllte Kinderwunsch zu nennen. Ansprechpartner für viele Männer ist in diesem Fall am ehesten der Urologe. Gleiches gilt bei der körperlichen Untersuchung, bei der das verminderte Hodenvolumen ein wesentliches Kriterium darstellt. Dabei handelt es sich um ein Symptom, das gerade bei jungen Männern wohl eher in der urologischen Untersuchung auffällt.

Diese Annahme passt ebenfalls dazu, dass 83 % der Urologen Interesse an den Ergebnissen der Umfrage bekundeten, gegenüber etwa 60 % in den anderen beiden Gruppen. Nachvollziehbar ist, dass sich die Gruppe mit den meisten betroffenen

Patienten stärker mit dem Syndrom beschäftigt. Die Auswertung der Umfrage zeigt jedoch, dass keinerlei Unterschiede bezüglich der grundlegenden Kenntnisse über diagnostische und therapeutische Maßnahmen von Ärzten, die Patienten mit Klinefelter-Syndrom gesehen haben, zu denen ohne entsprechende Patienten bestehen. Das bedeutet, dass grundlegende, eventuell schon im Studium erworbene Kenntnisse bei allen Ärzten vorhanden sind. Ob sich ein Arzt intensiver mit dem Syndrom auseinandersetzt, hängt davon ab, wie sehr er sich für die Behandlung des Erkrankungsbildes zuständig fühlt.

Abgesehen davon, dass es also eine Basis von relativ weit verbreitetem Wissen über das Syndrom gibt, scheint insgesamt der Schwerpunkt auf den somatischen Folgen des Syndroms zu liegen und hier vor allem auf der reproduktiven Abnormität. Dagegen finden kognitive und das Verhalten betreffende Dysfunktionen nur geringe Beachtung. Geht man davon aus, dass Infertilität als sicher relevantes Symptom auch das bekannteste ist, stellt sich die Frage nach der Konsequenz, welche die Diagnosestellung für den Patienten mit sich bringt. Sie würde zunächst vor allem bedeuten, dass er sich damit auseinandersetzen müsste, unfruchtbar zu sein. Auch wenn reproduktive Techniken in den letzten Jahren positive Erfolge gebracht haben (Tournaye et al., 1996 u. 1997; Staessen et al., 2003; Friedler et al., 2001; Morel et al., 2003), handelt es sich noch um sehr junge Methoden, die weiterhin untersucht und fortentwickelt werden und bisher nur für einen Teil der Patienten anwendbar und erfolgversprechend sind. Schiff et al. (2005) konnten im Rahmen einer Studie bei 69 % der teilnehmenden Klinefelter-Patienten mit Hilfe der TESE Spermien gewinnen. Nach erfolgreicher Spermienextraktion führte ICSI in 56 % zur Schwangerschaft. Bei Patienten, die kürzlich eine Testosterontherapie erhalten hatten, war die Spermienextraktion etwas weniger erfolgreich, so dass die Autoren empfahlen, zwischen den positiven Effekten einer Substitutionstherapie und der Möglichkeit abnehmender Fertilität als Folge der Therapie abzuwägen. Wie bereits weiter oben erwähnt, hat die Möglichkeit der erfolgreichen Anwendung reproduktiver Techniken noch nicht durchgehend Eingang in Lehrbücher gefunden. Es ist also nicht verwunderlich, dass auf die Frage, wie mit dem Kinderwunsch eines Patienten umzugehen sei, auch im Fragebogen kaum die Erwähnung reproduktiver Methoden folgte. Nur ein kleiner Teil der Ärzte, überwiegend Urologen, verweist auf reproduktive Methoden wie ICSI und TESE. Für einen großen Teil der betroffenen Patienten bleiben also bis dahin die therapeutische Konsequenzen nach der Diagnosestellung fraglich.

Diese Ausgangslage ändert sich erst damit, dass man die weniger gut beschriebenen Folgen des Testosteronmangels betrachtet, also die verminderte Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale und die erwähnten Folgeerkrankungen, besonders die Osteoporose. Die gute Therapierbarkeit dieser Erscheinungen und der damit erhebliche Gewinn sowohl an Gesundheit als auch an Lebensqualität erfordern eine rechtzeitige Diagnostik und frühzeitige Therapie. Somit erlangen Patienten einen erheblichen Gewinn, der ein wesentlicher Anreiz für Ärzte sein könnte, verstärkt auf das Syndrom zu achten und es ggf. als Differentialdiagnose in Erwägung zu ziehen.

Sicher stellt sich in einer allgemeinärztlichen oder internistischen Praxis auch die Frage nach der Relevanz des Syndroms im Vergleich zu häufigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder z. B. Diabetes mellitus (Hajjar, 2006; Balig u. Weinberger, 2006; Stock et al., 2006). Geht man davon aus, dass das Erscheinungsbild und die Symptome Betroffener in ihrer Ausprägung sehr variabel sind (Zitzmann et al., 2004), mag es ohnehin schwierig sein, Patienten zu entdecken. Hier können ausführlichere Informationen dazu beitragen, auch bei weniger klassischen Symptomen, also z. B. einer bloßen Abnahme der Leistungsfähigkeit, auf weitere Symptome, wie ein vermindertes Hodenvolumen zu achten. Entsprechendes gilt selbstverständlich auch für den psycho-sozialen Aspekt. An dieser Stelle ist der Informationsbedarf noch größer. So sind sowohl Psychiater angesprochen, bei entsprechenden psychischen Problemen in Zusammenhang mit somatischen Erscheinungen an das Syndrom zu denken, als auch somatisch orientierte Fachärzte, die verstärkt auf diesen Aspekt achten müssten, um adäquate Hilfestellung empfehlen zu können.

Dass das Syndrom insgesamt keine vorrangige Rolle im Bewusstsein vieler Ärzte spielt, zeigt sich auch darin, dass kaum jemandem Selbsthilfegruppen bekannt zu sein scheinen. Obwohl davon auszugehen ist, dass nur die Ärzte an der Umfrage teilgenommen haben, die sich ohnehin eher für das Syndrom interessieren, möchten immerhin 35 % nicht über die Ergebnisse informiert werden. Einige vermerkten auf den Bögen sogar, sie glaubten, eher niemals mit Patienten in Kontakt zu kommen.

Damit würden sich aus dieser Arbeit im wesentlichen zwei Ansatzpunkte ergeben. Einerseits muss das Syndrom mit seinen klinischen Symptomen deutlicher in den Vordergrund gestellt werden, um zu gewährleisten, dass es als Differentialdiagnose schneller in Erwägung gezogen wird, vor allem auch bei weniger spezifischen

Symptomen. Dazu gehört, dass die gute Therapierbarkeit der ansonsten stark gesundheitlich belastenden Folgen bekannt ist, wodurch ein Anreiz geschaffen wird, sich mit dem Syndrom auseinander zu setzen. Auch wenn die Recherche im Rahmen dieser Arbeit zeigt, dass einzelne ausführliche Artikel zum Klinefelter-Syndrom publiziert wurden, fanden sich lediglich 11 Veröffentlichungen in den ausgewählten Zeitschriften seit 1998, darunter mehrere, die sich ausschließlich mit sehr speziellen Aspekten befassen. Von daher wäre es möglich, auf diesem Weg noch einmal deutlich die Häufigkeit des Syndroms und seine klinische Relevanz zu betonen. Vor allem scheint es jedoch sinnvoll, bereits im Studium dem Syndrom einen höheren Stellenwert beizumessen. Wird es zu diesem Zeitpunkt bereits als eher nebensächlich betrachtet, fällt es später umso schwerer, wieder Aufmerksamkeit dafür zu erzeugen. Andererseits ist es erforderlich, dass auch in einigen Lehrbüchern Schwerpunkte stärker auf Mangelerscheinungen, psycho-soziale Entwicklung und genauere Therapieempfehlungen gelegt werden als Ergänzung zu dem Gesichtspunkt Infertilität, um ein umfassenderes Bild des Syndroms zu vermitteln.

Das Syndrom wird fast nie in der Kindheit diagnostiziert, da es in diesem Alter keine wegweisenden körperlichen Merkmale gibt, die Anlass zur Diagnostik liefern würden, so dass Kinderärzte mit dem Syndrom kaum in Berührung kommen. Doch ist gerade diese Zeit wesentlich für die Therapie von Entwicklungsstörungen. Wechseln Jugendliche den Arzt, ohne dass die Diagnose bekannt ist, zeigen sich eventuell irgendwann körperliche Symptome, vorbestehende Entwicklungsverzögerungen könnten dem Arzt aber schneller entgehen.

Auch deshalb wäre eine umfassendere Betrachtungsweise des Syndroms in allen Fachrichtungen hilfreich, die die optimale Versorgung von Patienten gewährleistet und eine effektivere Koordination pädagogischer, psychologischer und somatischer Betreuung ermöglicht.

## **5 Zusammenfassung**

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 0,1 – 0,2 % die häufigste Form des männlichen Hypogonadismus. Von der Vielzahl betroffener Männer werden jedoch lediglich 36 % diagnostiziert. Das typische Erscheinungsbild der Patienten, charakterisiert durch kleine feste Hoden, Gynäkomastie, Hypogonadismus und erhöhte

FSH-Werte, wird in der Literatur immer wieder beschrieben. Allerdings gibt es von Patient zu Patient große Unterschiede in der Ausprägung des Grades der Virilisierung, was sicher ein Grund dafür ist, warum viele betroffene Männer nicht erkannt werden. Andere Auffälligkeiten, besonders neurologische und kognitive Beeinträchtigungen, sind weniger gut untersucht. Die Testosteronsubstitution bietet eine sehr effektive Therapie und inzwischen erlauben reproduktive Techniken manchen Patienten, Nachkommen zu zeugen.

Da trotz vorhandener Kenntnisse über das Syndrom die Mehrzahl der Patienten zeitlebens nicht diagnostiziert wird, stellt sich die Frage, wie das Syndrom in der ärztlichen Literatur dargestellt wird. Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, welche Angaben über das Syndrom erhältlich sind, wie vollständig sie sind, in wie weit sie dem aktuellen Wissensstand entsprechen und ob sie Ärzte auch erreichen. Daher wurden Lehrbücher von Fachrichtungen bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass Ärzte mit dem Syndrom in Kontakt kommen ausgesucht und alle Informationen das Syndrom betreffend gesammelt. Ausgewählt wurden die Fachrichtungen Urologie, Dermatologie, Psychiatrie, Humangenetik, Kinderheilkunde, Innere Medizin, Endokrinologie und Andrologie. Entsprechend wurde mit den Fachzeitschriften „Der Urologe“, „Der Internist“, „Deutsches Ärzteblatt“ und „Ärzte Zeitung“ verfahren. Weiterhin wurde ein Fragebogen an Urologen, Internisten und Allgemeinmediziner verschickt.

Es zeigte sich, dass gewisse grundlegende Angaben in ähnlicher Form in den meisten Büchern vorhanden sind. Dabei handelt es sich vor allem um die Charakterisierung des Syndroms als Chromosomenstörung, die zu Infertilität, Gynäkomastie, Hochwuchs und Hypogonadismus führt. Darüber hinaus bestehen deutliche Unterschiede, was die verschiedenen Beiträge betrifft. Nur einzelne Autoren beschäftigen sich ausführlich mit dem Syndrom, meist handelt es sich nur um kurze Abschnitte. Angaben zur kindlichen Entwicklung, zu psycho-sozialen Problemen und Erkrankungen, wie Osteoporose, Diabetes mellitus und Varikosis, die in Folge des Syndroms gehäuft auftreten, sind insgesamt spärlich vertreten, wohingegen die Infertilität beinahe immer aufgeführt wird und oftmals im Vordergrund steht. Auffällig war, dass das Syndrom in Lehrbüchern der Psychiatrie eigentlich nur als eine mögliche Ursache einer Intelligenzminderung Beachtung erfährt.

Vergleicht man die Ergebnisse der Umfrage mit den in Lehrbüchern gemachten Aussagen, so zeigt sich, dass Grundlegendes der Mehrzahl der Befragten bekannt war.

Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen Ärzten, die Patienten mit Klinefelter-Syndrom behandelt hatten und denen, die noch nie entsprechende Patienten in ihrer Praxis diagnostiziert hatten. Damit scheinen Informationen, die konstant in Lehrbüchern vorkommen, Ärzten auch bewusst zu sein. Allerdings fanden sich unter denen, die häufiger mit Patienten in Kontakt kamen, überwiegend Urologen. Fragen, die sich auf diagnostisches und therapeutisches Vorgehen in konkreten Fällen bezogen, zeigten, dass Urologen Patienten eher selbst betreuten, während von den beiden anderen Fachgruppen Patienten öfter an Kollegen überwiesen wurden. Damit entstand der Eindruck, dass sich Urologen eher als für die Behandlung von Patienten mit dem Syndrom zuständig fühlten und sich mit Optionen auch hinsichtlich einer Beratung bei Kinderwunsch eines Patienten mehr beschäftigten.

Die Zeitschriften „Der Internist“, „Der Urologe“, „Deutsches Ärzteblatt“ und „Ärzte Zeitung“ enthielten immer wieder Artikel, in denen das Syndrom ausführlich behandelt wurde. Darüber hinaus beschäftigten sich einzelne Autoren mit Spezialthemen, so unter anderem mit dem Brustkrebsrisiko und dem möglichen Auftreten aggressiven Verhaltens unter dem Einfluss des Syndroms. Allerdings gab es keinerlei Veröffentlichungen zwischen 1980 und 1990, so dass der Eindruck entsteht, Information findet zwar effektiv, aber insgesamt zu selten statt.

Informationsbedarf besteht nach diesen Ergebnissen sicherlich hinsichtlich der gesundheitlichen Konsequenzen und der psycho-sozialen Aspekte. Es wäre wünschenswert, wenn das Syndrom als Chromosomenveränderung, dessen stark belastende Folgen effektiv therapierbar sind, stärker ins Bewusstsein der Ärzte gerückt würde.



## **Literaturverzeichnis**

- Abramsky, L., J. Chapple, 47,XXY (Klinefelter syndrome) and 47,XYY: estimated rates of and indication for postnatal diagnosis with implications for prenatal counselling. *Prenat Diagn.* 17, 363-368 (1997)
- Amon, U., K. Fandrey, R. Fedler, Andrologische Erkrankungen. In: Amon, U., K. Fandrey, R. Fedler (Hrsg.), "Dermatologie". Jungjohann, Lübeck, 1996, 290.
- Auernhammer, C., S. Corvin, Andrologie – Hypogonadismus. In: Auernhammer, C. (Hrsg.), "Praxisbuch Endokrinologie und Stoffwechsel". Urban & Fischer, München, 2004, 205.
- Backe, J., Brustkrebs beim Mann. *Dtsch Arztebl.* 17, A 1168-1172 (2002)
- Baliga, B.S., J. Weinberger, Diabetes and stroke: part one--risk factors and pathophysiology. *Curr Cardiol Rep.* 8, 23-28 (2006)
- Behre, H.M., C. Keck, Klinik der männlichen Infertilität In: Keck, C. (Hrsg.), "Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie". Thieme, Stuttgart, 2002, 287-288
- Behre, H.M., E. Nieschlag, Diagnostik des Hypogonadismus und der Infertilität des Mannes. *Internist.* 34, 719-732 (1993)
- Behre, H.M., C.-H. Yeung, A.F. Holstein, G.F. Weinbauer, P. Gassner, E. Nieschlag, Diagnostik der Infertilität und des Hypogonadismus. In: Nieschlag, E., H. Behre (Hrsg.), "Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes". Springer, Berlin, 2000, 98-132.
- Bierich, J., Störungen der sexuellen Reifung. In: Bettendorf, G., M. Breckwoldt (Hrsg.), "Reproduktionsmedizin". Fischer, Stuttgart, 1989, 240-241.
- Blindauer, C., Spezielle Syndrome der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Oligophrenien. In: Blindauer, C. (Hrsg.), "Psychiatrie in Frage und Antwort". G. Fischer, Ulm, 1998, 96.
- Bojesen, A., S. Juul, C.H. Gravholt, Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 88, 622-6 (2003)
- Bojesen, A., S. Juul, N. Birkebaek, C.H. Gravholt, Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 3830-2834 (2004)
- Bokemeyer, C., C. Kollmannsberger, Maligne Keimzelltumoren des Mannes. In: Classen, M., V. Diehl, K. Kochsiek (Hrsg.), "Innere Medizin". Urban & Fischer, München, 2004, 645.
- Brand, S., T. M. Strom, M.M. Weber, S. Schuffenhauer, J. Murken, D. Engelhardt, 29-jähriger Patient mit Gynäkomastie und kleinen Hoden. *Internist.* 40, 437-41 (1999)

- Breckwoldt, M., C. Keck, Pubertät und Adoleszenz. In: Keck, C. (Hrsg.), "Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie". Thieme, Stuttgart, 2002, 29-30.
- Breit, R., Lower leg ulcers in Klinefelter's syndrome. In: Bandmann, H.-J., R. Breit (Hrsg.), „Klinefelter's syndrome“, Springer-Verlag, Berlin, 1984, 71-79.
- Breuil, V., L. Euler-Ziegler, Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine*. 68, 26-33 (2001)
- Brunnhuber, S., Kinder- und Jugendpsychiatrie – Intelligenzminderung. In: Brunnhuber, S., K. Lieb (Hrsg.), "Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik". Urban & Fischer, München, 2000, 216-217
- Burk, M., W. Schneider, Hämatologie / Anämien. In: Alexander, K. (Hrsg.), "Thiemes innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 1999, 836.
- Buselmaier, W., G. Tariverdian, Chromosomenstörungen. In: Buselmaier, W., G. Tariverdian (Hrsg.), "Humangenetik". Springer, Berlin, 1999, 128-130.
- Carothers, A.D., G. Filippi, Klinefelter's syndrome in Sardinia and Scotland. Comparative studies of parental age and other aetiological factors in 47,XXY. *Hum Genet*. 81, 71-75 (1988)
- Connor, J.M., M. Ferguson-Smith, Chromosomale Aberration. In: Connor, J.M., M. Ferguson-Smith (Hrsg.), "Leitfaden der Humangenetik". Steinkopff, Darmstadt, 1988, 191-193.
- Conrad, S, Kinderurologie und Fehlbildungen des Urogenitaltraktes – Intersexuelle und genitale Fehlbildungen. In: Huland, H. (Hrsg.), "Urologie". Springer, Berlin, 2001, 484.
- Conte, F., M. Grumbach, Störungen der Geschlechtsdifferenzierung. In: Tanagho, E. A. (Hrsg.), "Smiths Urologie". Springer, Berlin, 1992, 750-752.
- Derouet, H., Abklärung und Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch. *Urologe A*. 38, 380-7 (1999)
- Dilling, H., C. Reimer, V. Arolt, Störungen aus dem Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Intelligenzminderung. In: Dilling, H., C. Reimer, V. Arolt (Hrsg.), "Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie". Springer, Berlin, 2001, 189
- Ebert, D., Intelligenzminderung. In: Ebert, D. (Hrsg.), "Psychiatrie systematisch". UNI-MED Verl., Bremen, 2001, 319.
- Ebert, W., Urologische Andrologie. In: Ebert, W., A. Bob (Hrsg.), "Urologie". Thieme, Stuttgart, 2001, 70, 181.
- Engel, W., M. Schmid, H-U. Pauer, Genetik und mikroassistierte Reproduktion durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion. *Dtsch Arztebl*. 95, A-1902-1908 (1998)
- English, K.M., R.P. Steeds, T.H. Jones, M.J. Diver, K.S. Channer, Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable

angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation*. 102, 1906-1911 (2000)

Eschenhagen, G., Testes und Ovarien. In: Goebell, H., J. Wagner (Hrsg.), "Innere Medizin". de Gruyter, Berlin, 1992, 738-742.

Eskenazi, B., A.J. Wyrobek, S.A. Kidd, X. Lowe, D. Moore, 2nd, K. Weisiger, M. Aylstock, Sperm aneuploidy in fathers of children with paternally and maternally inherited Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*. 17, 576-583 (2002)

Evans, D.B., R.W. Crichlow, Carcinoma of the male breast and Klinefelter's syndrome: is there an association? *CA Cancer J Clin*. 37, 246-251 (1987)

Newman, J., Breast cancer in men and mammography of the male breast. *Radiol Technol*. 69, 17-28; quiz 29-36 (1997)

Faber, H.V., H. Haid, Hormone und Bildungsorte – Der Hoden. In: Faber, H.V., H. Haid (Hrsg.), "Endokrinologie". Ulmer, Stuttgart, 1995, 95-96.

Fehr, J.-L., Infertilität. In: Hauri, D., P. Jaeger (Hrsg.), "Checkliste Urologie". Thieme, Stuttgart, 2000, 255-256.

Foresta, C., C. Galeazzi, A. Bettella, M. Stella, C. Scandellari, High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 83, 203-205 (1998)

Forssman, H., The mental implications of sex chromosome aberrations. *Br J Psychiatry*. 117, 353-363 (1970)

Friedler, S., A. Raziell, D. Strassburger, M. Schachter, O. Bern, R. Ron-El, Outcome of ICSI using fresh and cryopreserved-thawed testicular spermatozoa in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Hum Reprod*. 16, 2616-2620 (2001)

Geschwind, D.H., K.B. Boone, B L. Miller, R.S. Swerdloff, Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 6, 107-116 (2000)

Girard, I., P. Mullis, Männliche Keimdrüsen. In: Stolecke, H. (Hrsg.), "Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters". Springer, Berlin, 1997, 147.

Gödde, E., B. Hörschler-Bätel, Chromosomenaberrationen, Genetische Beratung und Diagnostik. In: Gödde, E. (Hrsg.), "Fünferband Grundlagenfächer". Mediscript-Verl., Bad Wörishofen, 1997, 66-68, 98.

Giordano, S.H., A.U. Buzdar, G.N. Hortobagyi, Breast cancer in men. *Ann Intern Med*. 137, 678-687 (2002)

Gotz, M.J., E.C. Johnstone, S.G. Ratcliffe, Criminality and antisocial behaviour in unselected men with sex chromosome abnormalities. *Psychol Med*. 29, 953-962 (1999)

Greenstein, B., F. Raue, Sexuelle Differenzierung und Entwicklung In: Greenstein, B., F. Raue (Hrsg.), "Endokrinologie". Blackwell-Wiss.-Verl., Berlin, 1996, 46.

- Grosse, K.-P., W. Henn, Genetik – Chromosomenaberrationen. In: Sitzmann, F.C. (Hrsg.), "Pädiatrie". Thieme, Stuttgart, 2002, 144-145.
- Grote, W., C. Simon, Zytogenetik – Gonosomale Aberrationen. In: Simon, C. (Hrsg.), "Pädiatrie". Schattauer, Stuttgart, 1995, 133-135.
- Guttenbach, M., F.M. Kohn, W. Engel, M. Schmid, Meiotic nondisjunction of chromosomes 1, 17, 18, X, and Y in men more than 80 years of Age. *Biol Reprod.* 63, 1727-1729 (2000)
- Haak, T., K. Usadel, Wachstum – Überfunktion – Hochwuchs. In: Nawroth, P.P. (Hrsg.), "Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel". Springer, Berlin, 2001, 18-20.
- Hajjar, I., J.M. Kotchen, T.A. Kotchen, HYPERTENSION: Trends in Prevalence, Incidence, and Control. *Annu Rev Public Health.* 27, 465-490 (2006)
- Hall, R., D. Evered, Störung der sexuellen Entwicklung und Differenzierung sowie der Fortpflanzung. In: Leidenberger, F. A. (Hrsg.), "Endokrinologie". Ullstein Mosby, Berlin, 1994, 142-143.
- Haring, C., Intelligenzminderung. In: Haring, C. (Hrsg.), "Psychiatrie". Enke, Stuttgart, 1995, 217.
- Hasle, H., A. Mellempgaard, J. Nielsen, J. Hansen, Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer.* 71, 416-420 (1995)
- Hassold, T., S. Schwartz, Chromosomenaberrationen. In: Dietel, M. (Hrsg.), "Harrisons Innere Medizin". ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2003, 445.
- Hauner, H., Adipositas. In: Alexander, K. (Hrsg.), "Thiemes innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 1999, 338.
- Heckmann, M., Knochen. In: Heckmann, M. (Hrsg.), "Taschenlexikon Dermatologie". Springer, Berlin, 1999, 189.
- Hedinger, C., Pathologische Anatomie der Fertilitätsstörungen des Mannes. *Urologe A.* 11, 201-204 (1972)
- Held, K., Cytogenetik. In: Bettendorf, G., M. Breckwoldt (Hrsg.), "Reproduktionsmedizin". Fischer, Stuttgart, 1989, 137-138.
- Hennig, W., Grundlagen menschlicher Vererbung. In: Hennig, W. (Hrsg.), "Genetik". Springer, Berlin, 1995, 177-178.
- Herrmann, F., P. Müller, Klinefelter Syndrom. In: Herrmann, F., P. Müller (Hrsg.), "Endokrinologie für die Praxis". Barth, Heidelberg, 2000, 152-153.
- Hinkel, G., Humangenetik – Chromosomale Aberrationen. In: Speer, C.P., M. Gahr (Hrsg.), "Pädiatrie". Springer, Berlin, 2001, 47.
- Hofmann, H., Andrologie – Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen. In: Jung, E., „Duale Reihe Dermatologie“, Thieme, Stuttgart, 2004, 467.

Hook, E.B., Behavioral implications of the human XYY genotype. *Science*. 179, 139-150 (1973)

Horowitz, M., J.M. Wishart, P.D. O'loughlin, H.A. Morris, A.G. Need, B.E. Nordin, Osteoporosis and Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 36, 113-118 (1992)  
Huber, G., Sexualstörungen, Oligophrenien. In: Huber, G. (Hrsg.), "Psychiatrie". Schattauer, Stuttgart, 1999, 552-554.

Hultborn, R., C. Hanson, I. Kopf, I. Verbiene, E. Warnhammar, A. Weimarck, Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res*. 17, 4293-4297 (1997)

Hummel, P., Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern - Diskussion. *Dtsch Arztebl*. 90, B 1248-1249 (1993)

Igawa, K., K. Nishioka, Leg ulcer in Klinefelter's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 17, 62-64 (2003)

Jipp, P., Hoden. In: Jipp, P. (Hrsg.), "Erkrankungen endokriner Organe". Thieme, Stuttgart, 2001, 163-164.

Jockenhövel, F., Männlicher Hypogonadismus. In: Allolio, B. (Hrsg.), "Praktische Endokrinologie". Urban & Schwarzenberg, München, 1996, 371-372.

Jung, A., H.C. Schuppe, Methoden der Untersuchung und Diagnostik. In: Schill, W.-B., R.G. Bretzel, W. Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin". Elsevier, München, 2005, 381.

Kamischke, A., A. Baumgardt, J. Horst, E. Nieschlag, Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *J Androl*. 24, 41-48 (2003)

Kamischke, A., E. Nieschlag, Testes. In: Meng, W. (Hrsg.), "Endokrinologie: Grundlagen - Klinik - Praxis". Fischer, Jena, 1997, 394-396.

Karl, H.J., Die Androgensubstitution der inkretorischen Hodeninsuffizienz. *Internist*. 13, 276-280 (1972)

Kebers, F., S. Janvier, A. Colin, J.J. Legros, M. Anseau, What is the interest of Klinefelter's syndrome for (child) psychiatrists? *Encephale*. 28, 260-265 (2002)

Khalifa M.M., J.L. Struthers, Klinefelter syndrome is a common cause for mental retardation of unknown etiology among prepubertal males. *Clin Genet*. 61, 49-53 (2002)

Klinefelter, H.F., E.C. Reifenstein, F. Albright, Syndrome characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without Leydigism, increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 2, 615-627 (1942)

Klippel, K., J. Altwein, Urologische Erkrankungen im Kindesalter – Störungen der Sexualdifferenzierung. In: Altwein, J. E. (Hrsg.), "Urologie". Enke, Stuttgart, 1993, 318.

- Klosterhalfen, Störungen der Zeugungsfähigkeit. In: Klosterhalfen, H. (Hrsg.), "Das sollten Männer wissen". TRIAS Thieme Hippokrates Enke, Stuttgart, 1994, 49.
- Knippers, R., DNA im Zellkern – Grundlagen. In: Knippers, R. (Hrsg.), "Molekulare Genetik". Thieme, Stuttgart, 1995, 155.
- Knorr, D., Störungen der sexuellen Differenzierung. Internist . 20, 85-94 (1979)
- Kockott, G., Sexuelle Störungen – Transsexualität. In: Faust, V. (Hrsg.), "Psychiatrie". Fischer, Stuttgart, 1995, 650.
- Körner, H., R. Wittkowski, Numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen. In: Körner, H., R. Witkowski (Hrsg.), "Humangenetik systematisch". UNI-MED Verl., Bremen, 1997, 181-183.
- Koops, S., Es gibt viele Hinweise für Infertilität beim Mann. Ärzte Zeitung. 225, 14 (2001)
- Krause, W., Erkrankungen der männlichen Geschlechtsorgane – Primärer Hypogonadismus. In: Schill, W.-B, R.G. Bretzel, W. Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin". Elsevier, München, 2005, 439.
- Kruse, H., Krankheiten der endokrinen Drüsen. In: Schulte, F.J. (Hrsg.), "Lehrbuch der Kinderheilkunde". G. Fischer, Stuttgart, 1993, 272-274.
- Kruse, K., Endokrine Störungen. In: Bartels, H. (Hrsg.), "Pädiatrische Diagnostik und Therapie". Urban & Schwarzenberg, München, 1997, 597-598, 612.
- Kubler, A., G. Schulz, U. Cordes, J. Beyer, U. Krause, The influence of testosterone substitution on bone mineral density in patients with Klinefelter's syndrome. Exp Clin Endocrinol. 100, 129-132 (1992)
- Kühnert, B., E. Nieschlag, Hormonwirkungen und Hormontherapie. In: Böhm, M., F. Jockenhövel, W. Weidner (Hrsg.), "Männersprechstunde". Springer, Heidelberg, 2004, 77-78.
- Kupker, W., S. Al-Hasani, B. Schopper, N. Nikolettos, K. Diedrich, Grenzen der Reproduktionsmedizin bei männlicher Subfertilität. Die Behandlung der schweren Spermatogenesestörung. Urologe A. 38, 575-582 (1999)
- Kurz, R., R. Roos, Genetische Fehlbildungen und Syndrome. In: Kurz, R., R. Roos (Hrsg.), "Checkliste Pädiatrie". Thieme, Stuttgart, 2000, 230.
- Lanfranco, F., A. Kamischke, M. Zitzmann, E. Nieschlag, Klinefelter's syndrome. Lancet. 364, 273-283 (2004)
- Lanzendörfer, C., H. Schardelmann, C. Subbe, Hormonelle Erkrankungen. In: Lanzendörfer, C. (Hrsg.), "Innere Medizin". Springer, Berlin, 1998, 490.
- Lehnert, H., R. Ferlinz, Allgemeine äußere Erscheinungsformen innerer Krankheiten – Besonderheiten von Länge und Wuchs. In: Ferlinz, R. (Hrsg.), "Internistische Differentialdiagnostik". Thieme, Stuttgart, 1999, 26.

Leibundgut, B., Fertilitätsstörungen des Mannes. in: Wetterauer, U. (Hrsg.), „Urologie“, de Gruyter, Berlin, 1995, 359.

Leifke, E., E. Nieschlag, Männliche Endokrine Störungen. In: Alexander, K. (Hrsg.), "Thiemes innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 1999, 226-227.

Leps, W., M. Lohr, Endokrine Organe, Stoffwechsel und Ernährung. In: Leps, W., A. Bob (Hrsg.), "Innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 2001, 567-569.

Ludwig, G., Infertilität. In: Thüroff, J. W. (Hrsg.), "Urologische Differentialdiagnose". Thieme, Stuttgart, 1995, 298.

Ludwig, G., Urologische Endokrinologie – Hypogonadismus. In: Alken, P. (Hrsg.), "Urologie". Chapman & Hall, London, 1998, 345-346, 357.

Mach, K., Andrologie – Hypergonadotroper Hypogonadismus. In: Mach, K. (Hrsg.), "Dermatologie". Enke, Stuttgart, 1995, 276.

Maclean, N., W.M. Brown, P.A. Jacobs, D.J. Mantle, J.A. Strong, A survey of sex chromatin abnormalities in mental hospitals. *J Med Genet.* 5, 165-72 (1968)

Malkin, C.J., P.J. Pugh, P.D. Morris, K.E. Kerry, R.D. Jones, T.H. Jones, K.S. Channer, Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart.* 90, 871-876 (2004)

Mann, K., Gynäkomastie. In: Allolio, B. (Hrsg.), "Praktische Endokrinologie". Urban & Schwarzenberg, München, 1996, 405-406.

Martinez et al., K.-P. Jünemann, P. Alken, Andrologie – Fertilitätsstörungen. In: Huland, H. (Hrsg.), "Urologie". Springer, Berlin, 2001, 343, 353.

McClure, R., Infertilität des Mannes. In: Tanagho, E. A. (Hrsg.), "Smiths Urologie". Springer, Berlin, 1992, 802.

Meschede, D., Erkrankungen der männlichen Geschlechtsorgane – Andrologisch relevante chromosomale Erkrankungen und Intersexualität. In: Schill, W.-B., R.G. Bretzel, W. Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin". Elsevier, München, 2005, 444-445.

Meusers, P., G. Brittinger, Hämatologie / Non – Hodgkin – Lymphome. In: Alexander, K. (Hrsg.), "Thiemes innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 1999, 898.

Moser, H., Aberrationen der Geschlechtschromosomen. In: Rossi, E. (Hrsg.), "Pädiatrie". Thieme, Stuttgart, 1997, 31-32.

Morel, F., I. Bernicot, A. Herry, M.J. Le Bris, V. Amice, M. De Braekeleer, An increased incidence of autosomal aneuploidies in spermatozoa from a patient with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril.* 79, 1644-1646 (2003)

Mullis, P., Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. In: Rossi, E. (Hrsg.), "Pädiatrie". Thieme, Stuttgart, 1997, 155-156.

- Murken, J., Chromosomenaberrationen. In: Murken, J. (Hrsg.), "Humangenetik". Enke, Stuttgart, 1996, 63-65.
- Murken, J., Pädiatrische Genetik und teratogene Fruchtschädigungen – Chromosomenaberrationen / Genetische Beratung und Diagnostik. In: Koletzko, B. (Hrsg.), "Kinderheilkunde und Jugendmedizin". Springer, Berlin, 2004, 29, 46.
- Netter, F., Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. In: Netter, F.H., T. Böttcher (Hrsg.), "Netters Innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 2000, 520-521.
- Nielsen, J., Anomalien der Geschlechtschromosomen. Dtsch Arztebl. 13, 865-870 (1979)
- Nielsen, J., B. Pelsen, K. Sorensen, Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. Clin Genet. 33, 262-269 (1988)
- Nielsen, J., M. Wohler, Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet. 87, 81-83 (1991)
- Nieschlag, E., Der männliche Hypogonadismus. Internist. 20, 57-66 (1979)
- Nieschlag, E., Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern. Dtsch Arztebl. 89, B 1885-1888 (1992)
- Nieschlag, E., Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern - Diskussion. Dtsch Arztebl. 90, B 1249 (1993)
- Nieschlag, E., H.M. Behre, D. Meschede, A. Kamischke, Störungen im Bereich der Testes. In: Nieschlag, E., H. Behre, (Hrsg.), "Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes". Springer, Berlin, 2000, 158-189.
- Nieschlag, E., P.C. Scriba, Hypogonadismus und Infertilität des Mannes. Internist. 34, 699-702 (1993)
- Ochsendorf, F.R., H.A. Beschmann, Krankheitsbilder – Hypogonadismus. In: Ochsendorf, F.R., H.A. Beschmann (Hrsg.), "Männliche Infertilität : Klinik, Diagnostik, Therapie". Springer, Berlin, 1996, 87-92.
- Ochsenkühn, R., E. Nieschlag, Männliche Gonaden. In: Nawroth, P.P. (Hrsg.), "Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel". Springer, Berlin, 2001, 274-276.
- Overzier, C., Chromosomal bedingter Hypogonadismus. Internist. 12, 8-12 (1971)
- Palermo, G.D., P.N. Schlegel, J.J. Hariprasad, B. Ergun, A. Mielnik, N. Zaninovic, L.L. Veeck, Z. Rosenwaks, Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. Hum Reprod. 14, 741-748 (1999)
- Passarge, E., Genetische Grundlagen. In: Gerok, W., R. Gross, P. Schölmerich (Hrsg.), "Die innere Medizin". Schattauer, Stuttgart, 2000, 22-23, 45.



- Passarge, E., Sex – Determination und Differenzierung. In: Passarge, E. (Hrsg.), "Taschenatlas der Genetik". Thieme, Stuttgart, 2004, 370, 386.
- Paus, R., W. Sterry, Andrologie – Primärer Hypogonadismus. In: Sterry, W., R. Paus (Hrsg.), "Checkliste Dermatologie". Thieme, Stuttgart, 2000, 552.
- Perwein, E., Incidence of Klinefelter`s syndrome. In: Bandmann, H.-J., R. Breit (Hrsg.), „Klinefelter`s syndrome“, Springer Verlag, Berlin, 1984, 8-11.
- Price, W.H., J.F. Clayton, J. Wilson, S. Collyer, R. De Mey, Causes of death in X chromatin positive males (Klinefelter's syndrome). *J Epidemiol Community Health*. 39, 330-336 (1985)
- Pugh, P.J., R.D. Jones, J.N. West, T.H. Jones, K.S. Channer, Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart*. 90, 446-447 (2004)
- Rassner, G., Andrologische Erkrankungen – Anlagebedingte Fertilitätsstörungen. In: Rassner, G. (Hrsg.), "Dermatologie: Lehrbuch und Atlas". Urban & Fischer, München, 2002, 454.
- Ratcliffe, S., Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child*. 80, 192-195 (1999)
- Rehder, H., P. Bruhl, P.K. Seth, Das XX-Mann-Syndrom: Pathogenese und Beitrag zu den Fehlermöglichkeiten der Diagnose. *Urologe A*. 14, 182-186 (1975)
- Reinwein, D., G. Benker, F. Jockenhövel, Gonaden. In: Reinwein, D., G. Benker, F. Jockenhövel (Hrsg.), "Checkliste Endokrinologie und Stoffwechsel". Thieme, Stuttgart, 2000, 108, 366-371.
- Remschmidt, H., G. Niebergall, Intelligenzminderungen. In: Möller, H.-J. (Hrsg.), "Psychiatrie und Psychotherapie". Springer, Berlin, 2003, 1644-1645.
- Rolf, C., E. Nieschlag, Hypogonadismus und Infertilität des Mannes. In: Gerok, W., R. Gross, P. Schölmerich (Hrsg.), "Die innere Medizin". Schattauer, Stuttgart, 2000, 1092-1093.
- Rovet, J., C. Netley, M. Keenan, J. Bailey, D. Stewart, The psychoeducational profile of boys with Klinefelter syndrome. *J Learn Disabil*. 29, 180-196 (1996)
- Salbenblatt, J.A., B.G. Bender, M.H. Puck, A. Robinson, C. Faiman, J. S. Winter, Pituitary-gonadal function in Klinefelter syndrome before and during puberty. *Pediatr Res*. 19, 82-86 (1985)
- Samizadeh, A., O. Knoll, H. Loew, H. Losse, Langzeitverlauf bei einem Fall von retroperitonealer Fibrose (M. Ormond) mit Klinefelter-Syndrom. *Urologe A*. 17, 42-45 (1978)
- Schaaf, L., K.-H. Usadel, Endokrinologie – Gonaden. In: Zöllner, N. (Hrsg.), "Innere Medizin". Springer, Berlin, 1991, 411-412.

- Schäfer, U., Kinder- und Jugendpsychiatrie – Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung. In: Klingelhöfer, J. (Hrsg.), "Klinikleitfaden Neurologie, Psychiatrie". Urban & Fischer, München, 2001, 807.
- Schiff, JD., GD. Palermo, LL. Veeck, M. Goldstein, Z. Rosenwaks, PN. Schlegel, Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 90, 6263-7 (2005)
- Schill, W.-B., Andrologie. In: Fritsch, P., B. Trenkwalder, W.-B. Schill (Hrsg.), "Venerologie und Andrologie". Springer, Berlin, 1985, 166, 193.
- Schill, W., F. Köhn, Andrologie – Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen. In: Fritsch, P. (Hrsg.), "Dermatologie und Venerologie". Springer, Berlin, 1998, 830, 844- 845.
- Schill, W.-B., E.-M. Parsch, Störungen der Hodenfunktion. In: Bettendorf, G., M. Breckwoldt (Hrsg.), "Reproduktionsmedizin". Fischer, Stuttgart, 1989, 298.
- Schmoeckel, C., Diagnosen – Klinefelter-Syndrom. In: Schmoeckel, C. (Hrsg.), "Lexikon und Differentialdiagnose der klinischen Dermatologie". Thieme, Stuttgart, 1994, 351.
- Schönthal, H., Differentialdiagnose: Erkrankungen der endokrinen Organe. In: Schönthal, H. (Hrsg.), "Praxis der Differentialdiagnose innerer Erkrankung : Kasuistiken, Übersichten und Kommentare". ecomed, Landsberg, 2001, 513.
- Scholz, A., Chromosomenaberrationen. In: Scholz, A., A. Bob (Hrsg.), "Humangenetik". Thieme, Stuttgart, 2001, 21-22, 72-75, 161-163.
- Schrappe, O., Psychosen bei Endokrinopathien. Internist. 16, 10-4 (1975)
- Schreiber, G., Fertilität und Fertilitätskontrolle. In: Schill, W.-B., R.G. Bretzel, W. Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin". Elsevier, München, 2005, 176.
- Schütte, B., Histopathologie des Hodens. In: Bettendorf, G., M. Breckwoldt (Hrsg.), "Reproduktionsmedizin". Fischer, Stuttgart, 1989, 312-313.
- Schütte, B., Andrologie – Fertilitätsstörungen. In: Henz, B.M., (Hrsg.), "Dermatologie und Venerologie". de Gruyter, Berlin, 1998, 355-356, 363.
- Schwarz, H., Endokrinologie – Hypogonadismus. In: Koletzko, B. (Hrsg.), "Kinderheilkunde und Jugendmedizin". Springer, Berlin, 2004, 218.
- Schweikert, H.-U., Erkrankungen der männlichen Gonaden. In: Baenkler, H.-W. (Hrsg.), "Innere Medizin". Thieme, Stuttgart, 2001, 908-910.
- Siegenthaler, W., M. Vogt, G. Siegenthaler-Zuber, Wichtige objektive Symptome – Äußeres Erscheinungsbild. In: Siegenthaler, W. (Hrsg.), "Differentialdiagnose innerer Krankheiten". Thieme, Stuttgart, 2000, 19, 49.

- Simpson, J.L., F. de la Cruz, R.S. Swerdloff, Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med.* 5, 460-468 (2003)
- Sinnecker, G., Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung / Pubertas tarda. In: Allolio, B. (Hrsg.), "Praktische Endokrinologie". Urban & Schwarzenberg, München, 1996, 115.
- Sökeland, J., H. Schulze, H. Rübben, Fehlbildungen und urologische Erkrankungen im Kindesalter - Störungen der Sexualdifferenzierung. In: Sökeland, J., C.-E. Alken (Hrsg.), "Urologie : verstehen - lernen - anwenden". Thieme, Stuttgart, 2002, 177-178.
- Smyth, C.M., W.J. Bremner, Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med.* 158, 1309-1314 (1998)
- Sorensen, K., Physical and mental development of adolescent males with Klinefelter syndrome. *Horm Res.* 37 Suppl 3, 55-61 (1992)
- Specht, F., Entwicklungsstörungen. In: Machleidt, W., M. Bauer, F. Lamprecht (Hrsg.), "Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie". Thieme, Stuttgart, 1999, 53.
- Spinas, G., S. Fischli, Erkrankungen der Testes. In: Spinas, G.A., S. Fischli (Hrsg.), "Endokrinologie und Stoffwechsel". Thieme, Stuttgart, 2001, 91.
- Staessen, C., H. Tournaye, E. Van Assche, A. Michiels, L. Van Landuyt, P. Devroey, I. Liebaers, A. Van Steirteghem, PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update.* 9, 319-330 (2003)
- Stafford-Clark, D., A.C. Smith, Geistige Behinderung. In: Stafford-Clark, D., A.C. Smith (Hrsg.), "Psychiatrie : ein Kompendium". Thieme, Stuttgart, 1991, 203.
- Staib, P., H. Serve, V. Diehl, Akute myeloische Leukämie. In: Classen, M., V. Diehl, K. Kochsiek (Hrsg.), "Innere Medizin". Urban & Fischer, München, 2004, 735.
- Stange, M., F. Borrosch, Wachstumsstörungen. In: Stange, M., F. Borrosch (Hrsg.), "Pädiatrie in Frage und Antwort". G. Fischer, Lübeck, 1998, 18-19.
- Stingl, W., Wird das Klinefelter-Syndrom früh erkannt, kann die Lebensperspektive verbessert werden. *Ärzte Zeitung.* 39, 2 (2004)
- Stock, S.A., M. Redaelli, G. Wendland, D. Civello, K.W. Lauterbach, Diabetes-prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabet Med.* 23, 299-305 (2006)
- Stolecke, H., Normale und gestörte Pubertätsentwicklung. *Dtsch Arztebl.* 47, 2827-2834 (1978)
- Stolecke, H., Gestörte Geschlechtsdifferenzierung. In: Stolecke, H. (Hrsg.), "Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters". Springer, Berlin, 1997, 526.
- Stracke, H., Aging. In: Schill, W.-B., R.G. Bretzel, W. Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin". Elsevier, München, 2005, 226-227.

Swerdlow, A.J., C. Hermon, P.A. Jacobs, E. Alberman, V. Beral, M. Daker, A. Fordyce, S. Youings, Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study. *Ann Hum Genet.* 65, 177-188 (2001)

Swerdlow, A.J., M.J. Schoemaker, C.D. Higgins, A.F. Wright, P.A. Jacobs, UK Clinical Cytogenetics Group, Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 97, 1204-10 (2005)

Swerdlow, A.J., C.D. Higgins, M.J. Schoemaker, A.F. Wright, P.A. Jacobs, United Kingdom Clinical Cytogenetics Group, Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90, 6516-22 (2005)

Temple, C.M., P.M. Sanfilippo, Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia.* 41, 1547-1559 (2003)

Terzoli, G., F. Lalatta, A. Lobbiani, G. Simoni, G. Colucci, Fertility in a 47,XXY patient: assessment of biological paternity by deoxyribonucleic acid fingerprinting. *Fertil Steril.* 58, 821-822 (1992)

Thomas, N.S., A.R. Collins, T.J. Hassold, P.A. Jacobs, A reinvestigation of non-disjunction resulting in 47, XXY males of paternal origin. *Eur J Hum Genet.* 8, 805-808 (2000)

Thomas, N.S., T.J. Hassold, Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update.* 9, 309-317 (2003)

Tischendorf, F.W., J. Papke, Endokrine Erkrankungen. In: Tischendorf, F.W. (Hrsg.), "Blickdiagnostik : CompactAtlas". Schattauer, Stuttgart, 1995, 196.

Tölle, R., K. Windgassen, R. Lempp, R. Do Bois, Geistig Behinderte / Intelligenzminderung, Transsexualität / Geschlechtsidentitätsstörung. In: Tölle, R., K. Windgassen (Hrsg.), "Psychiatrie". Springer, Berlin, 2003, 317-318, 143.

Tolksdorf, M., Chromosomale Störungen. In: Schulte, F. J. (Hrsg.), "Lehrbuch der Kinderheilkunde". G. Fischer, Stuttgart, 1993, 151-152.

Toppe, E., Andrologie. In: Toppe, E., A. Bob (Hrsg.), "Dermatologie". Thieme, Stuttgart, 2001, 26, 292-295.

Tournaye, H., C. Staessen, I. Liebaers, E. Van Assche, P. Devroey, M. Bonduelle, A. Van Steirteghem, Testicular sperm recovery in nine 47,XXY Klinefelter patients. *Hum Reprod.* 11, 1644-1649 (1996)

Tournaye, H., M. Camus, M. Vandervorst, Z. Nagy, H. Joris, A. Van Steirteghem, P. Devroey, Surgical sperm retrieval for intracytoplasmic sperm injection. *Int J Androl.* 20, 69-73. (1997)

Van Den Bergh, J.P., A.R. Hermus, A.I. Spruyt, C.G. Sweep, F.H. Corstens, A.G. Smals, Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int.* 12, 55-62 (2001)

Vernaeye, V., C. Staessen, G. Verheyen, A. Van Steirteghem, P. Devroey, H. Tournaye, Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod.* 19, 1135-1139 (2004)

Vinzelberg, S., L. Dörlöchter, L. Pelz, Gonosomale Aberrationen. In: Dörlöchter, L. (Hrsg.), "Pädiatrie auf den Punkt gebracht". de Gruyter, Berlin, 1999, 101-102.

Visootsak, J., M. Aylstock, J.M. Graham, Jr., Klinefelter syndrome and its variants: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila).* 40, 639-651 (2001)

Von den Driesch, P., Andrologie – Männliche Fertilität und ihre Störungen. In: Von den Driesch, P. (Hrsg.), "Dermatologie kompakt". Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 1995, 413.

Von Stockhausen, H.- B., Klinische Genetik und genetische Beratung. In: Bartels, H. (Hrsg.), "Pädiatrische Diagnostik und Therapie". Urban & Schwarzenberg, München, 1997, 181.

Wächter, S., Therapie mit Sexualhormonen beim alternden Mann: Karzinomrisiko bedenken. *Dtsch Arztebl.* 98, A 770 (2001)

Weidner, W., G. Ludwig, Fertilitätsdiagnostik. *Urologe A.* 30, W9-18 (1991)

Weidner, W., G. Zoller, R.H. Ringert, Sexuelle Differenzierungsstörungen aus andrologischer Sicht. *Urologe A.* 31, 322-327 (1992)

Weiske, W.-H., Diagnostik / Therapie der Infertilität. In: Weiske, W.-H. (Hrsg.), "Infertilität beim Mann". Thieme, Stuttgart, 1994, 28.

Weiss, J.R., K.B. Moysich, H. Swede, Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14, 20-26 (2005)

Wieacker, P., Störungen der Geschlechtsdifferenzierung. In: Bettendorf, G., M. Breckwoldt (Hrsg.), "Reproduktionsmedizin". Fischer, Stuttgart, 1989, 374-375.

Wikstrom, A.M., T. Raivio, F. Hadziselimovic, S. Wikstrom, T. Tuuri, L. Dunkel, Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 2263-2270 (2004)

Wilson, J., J. Griffin, Störungen der sexuellen Differenzierung. In: Dietel, M. (Hrsg.), "Harrisons Innere Medizin". ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2003, 2375-2377.

Wokalek, H., Andrologisch relevante Chromosomenanomalien, Die Impotenz des Mannes. In: Wokalek, H., U. Wetterauer, H.-J. Heite (Hrsg.), "Männerheilkunde - Andrologie". G. Fischer, Stuttgart, 1995, 73-75, 154-155.

Wudy, S., Sexualität. In: Schill, W.-B., R.G. Bretzel, W. Weidner (Hrsg.), "MännerMedizin". Elsevier, München, 2005, 108.

Zabransky, S., Krankheiten der innersekretorischen Drüsen und Wachstumsstörungen. In: Sitzmann, F. C. (Hrsg.), "Pädiatrie". Thieme, Stuttgart, 2002, 215, 227-228.

Zang, K.D., Genetics and cytogenetics of Klinefelter`s syndrome. In: Bandmann, H.J., R. Breit (Hrsg.), „Klinefelter`s syndrome“, Springer, Berlin, 1984, 12-23.

Zerbin-Rüdin, E., Genetische Aspekte – geistige Behinderung. In: Faust, V. (Hrsg.), "Psychiatrie". Fischer, Stuttgart, 1995, 52-53.

Zitzmann, M., M. Brune, E. Nieschlag, Vascular reactivity in hypogonadal men is reduced by androgen substitution. *J Clin Endocrinol Metab.* 87, 5030-5037 (2002)

Zitzmann, M., M. Brune, V. Vieth, E. Nieschlag, Monitoring bone density in hypogonadal men by quantitative phalangeal ultrasound. *Bone.* 31, 422-29 (2002)

Zitzmann, M., E. Nieschlag, Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag, E., H.M. Behre, S. Nieschlag (Hrsg.), Cambridge University Press, Cambridge, 2004, 233-54.

Zitzmann, M., E. Nieschlag, Gonadenernkungen des Mannes. In: Classen, M., V. Diehl, K. Kochsiek (Hrsg.), "Innere Medizin". Urban & Fischer, München, 2004, 1506, 1509, 1518.

Zitzmann, M., M. Depenbusch, J. Gromoll, E. Nieschlag, X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 89, 6208-17 (2004)

Zollner, T.M., J.C. Veraart, M. Wolter, S. Hesse, B. Villemur, A. Wenke, R.J. Werner, W.H. Boehncke, S.S. Jost, I. Scharrer, R. Kaufmann, Leg ulcers in Klinefelter's syndrome-further evidence for an involvement of plasminogen activator inhibitor-1. *Br J Dermatol.* 136, 341-344 (1997)

## ***Danksagung***

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Eberhard Nieschlag für die Möglichkeit an seinem Institut zu promovieren und für seine wissenschaftliche Betreuung.

Danken möchte ich den Mitgliedern der DKSV für den Einblick in ihren Umgang mit dem Syndrom und die finanzielle Unterstützung der Umfrage.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern für viele motivierende Gespräche.

**Lebenslauf**

Name: -

Geburtsdatum: -

Geburtsort: -

**Schulausbildung**

-

**Studium**

-

**fachspezifische Aktivitäten**

-

**Berufstätigkeit**

-

Bielefeld, den 17. Juni 2007