

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Schlatt -

## **Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Klinefelter-Syndrom-Patienten**

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von  
Rittstieg, Charlotte Alida  
aus Hamburg  
2014

---

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

---

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Wieacker

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2014

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Schlatt -

Referent: Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Wieacker

## ZUSAMMENFASSUNG

### Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Klinefelter-Syndrom-Patienten

Charlotte Alida Rittstieg

Das Klinefelter-Syndrom (KS), gekennzeichnet durch den Chromosomensatz 47,XXY, ist die häufigste Ursache männlichen Hypogonadismus mit einer Prävalenz von 1:660. Es ist bekannt, dass KS-Patienten eine erhöhte Morbidität und Mortalität mit einer um 2 Jahre verkürzten Lebenserwartung aufweisen. Studien zeigten ein vermehrtes Auftreten von metabolischem Syndrom und Diabetes Mellitus bei KS-Patienten. Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind bisher ungenügend untersucht worden. In dieser Studie soll ein umfassendes Bild des kardiovaskulären Risikoprofils von KS-Patienten anhand einer großen Studienpopulation erstellt werden, um eine zielgerichtete Betreuung von KS-Patienten zu ermöglichen.

Die KS-Patienten (n = 129) zeigten im Vergleich zu den männlichen Kontrollpersonen (n = 50) insgesamt höhere BMI-Werte ( $26,6 \pm 0,44$  vs.  $24,2 \pm 0,41$  kg/m<sup>2</sup>; p < 0,001), einen größeren Bauchumfang ( $101,4 \pm 1,4$  vs.  $91,0 \pm 1,6$  cm; p < 0,001), erhöhte Triglyzerid-Werte ( $134 \pm 7$  vs.  $100 \pm 10$  mg/dl; p = 0,021), niedrigeres HDL-Cholesterin ( $44,6 \pm 0,8$  vs.  $54,3 \pm 1,7$  mg/dl; p = 0,001), höheres Nüchtern-Insulin ( $15,2 \pm 1,1$  vs.  $8,5 \pm 0,7$  µU/ml; p < 0,001), höhere Glucosewerte ( $88,6 \pm 1,8$  vs.  $82,8 \pm 1,6$  mg/dl; p = 0,046) eine höhere Insulinresistenz (HOMA-Index:  $3,7 \pm 0,5$  vs.  $1,7 \pm 0,2$ ; p < 0,001), sowie eine geringere Insulinsensibilität (QUICKI:  $0,33 \pm 0,003$  vs.  $0,38 \pm 0,02$ ; p = 0,038). Die Kriterien des metabolischen Syndroms wurden deutlich häufiger durch KS-Patienten erfüllt (33% vs. 6%; p < 0,001), obwohl der Anteil der Personen mit erhöhten Blutdruckwerten ( $\geq 140/90$  mmHg) kleiner war, als bei den männlichen Kontrollen (48% vs. 66% p = 0,031). Unter den  $\leq 40$ -Jährigen zeigten die KS-Patienten höhere hs-CRP-Werte ( $0,23 \pm 0,04$  vs.  $0,05 \pm 0,01$  mg/dl; p < 0,001), als Risikofaktor für die Entstehung einer KHK, und stärker verringertes HDL als in der Gruppe > 40 Jahre. In der älteren Gruppe zeigten die KS-Patienten häufiger subklinische Organschäden wie eine sonografische Intima-Media-Dicke der Karotiden von  $> 0,9$  mm (24,5% vs. 6,5%; p = 0,037) und Diabetes Mellitus. Anhand des Vergleichs von KS-Patienten mit und ohne Testosteron-Substitution gibt es keinen Hinweis auf eine vorherrschende hormonelle Ursache des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei KS-Patienten.

Zusammenfassend weisen die prognostisch-ungünstigen Befunde von Lipidstatus, Körperbau, hs-CRP und Insulinsensitivität, sowie die erhöhte Intima-Media-Dicke bei KS-Patienten auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen hin, das sich bereits in jungen Jahren zeigt, und so eine frühe kardiovaskuläre Diagnostik und Prävention bei KS-Patienten nahelegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2014

Die Arbeit wurde am 29.05.2009 im Rahmen der IZKF-KS-Studie durch die Ethik Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelmsuniversität Münster genehmigt (Aktenzeichen: 2009-164-f-S).

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

***Das kardiovaskuläre Risikoprofil von Klinefelter-Syndrom-Patienten***

im

*Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikums Münster*

unter der Anleitung von:

*Prof. Dr. med. M. Zitzmann*

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

---

Meinen Großeltern und Eltern als Dank für die liebevolle Unterstützung

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>i</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Klinefelter-Syndrom .....	1
1.1.1 Definition und Pathogenese .....	1
1.1.2 Klinische Symptome.....	2
1.1.3 Komorbiditäten.....	3
1.1.4 Diagnostik .....	5
1.1.5 Therapie .....	5
1.2 Kardiovaskuläres Risiko.....	7
1.3 Kardiovaskuläres Risiko beim Klinefelter-Syndrom .....	16
1.3.1 Kardiovaskulär prädisponierende Veränderungen bei KS-Patienten.....	16
1.3.2 Kardiale Morbidität und Mortalität .....	16
1.3.3 Vaskuläre Morbidität und Mortalität.....	17
1.3.4 Mögliche Ursachen .....	17
1.4 Zielsetzung .....	18
<b>2 Methoden und Materialien .....</b>	<b>20</b>
2.1 Studienaufbau.....	20
2.2 Erhobene Daten .....	21
2.2.1 Eigen- und Familienanamnese .....	21
2.2.2 Körperliche Untersuchung .....	21
2.2.3 Elektrokardiogramm .....	22
2.2.4 Blutuntersuchung.....	23
2.2.5 Sonographie .....	26
2.2.6 Berechnete Werte des Kardiovaskulären Risikos.....	30
2.2.7 Statistische Auswertungen .....	34
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
3.1 Testosteronwerte und Testosteronsubstitution .....	36
3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	37
3.2.1 Alter, Rauchen.....	37
3.2.2 Familienanamnese .....	38
3.2.3 Adipositas.....	38
3.2.4 Lipidwerte .....	40

---

3.2.5	Blutdruck und Herzfrequenz .....	47
3.2.6	Insulinsensitivität .....	51
3.2.7	Hochsensitives-CRP .....	55
3.2.8	QT-Zeit und QTc-Zeit.....	56
3.3	Subklinische Endorganschäden.....	59
3.3.1	Intima-Media-Dicke (IMD) .....	59
3.3.2	Flow-Mediated-Diameter (FMD).....	60
3.3.3	Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH).....	62
3.3.4	Serum-Kreatinin .....	62
3.4	Erkrankungen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko .....	62
3.4.1	Arterielle Hypertonie .....	62
3.4.2	Metabolisches Syndrom (mets) .....	62
3.4.3	Diabetes mellitus (DM) .....	64
3.4.4	Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzrhythmusstörungen und -klappenvitien....	65
3.5	Klinisch manifestierte kardiovaskuläre Erkrankungen .....	66
3.5.1	Apoplex .....	66
3.5.2	Myokardinfarkt .....	66
3.6	Gerinnungsstörungen .....	66
3.7	Kardiovaskuläres Risiko (CVR).....	66
3.7.1	Kalkuliertes CVR (CVR <sub>k</sub> ) .....	66
3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	68
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>72</b>
4.1	Das metabolische Syndrom und relevante Werte .....	73
4.2	Diabetes Mellitus und Insulinresistenz .....	75
4.3	Andere kardiovaskuläre Prognosewerte.....	76
4.4	QTc-Zeit.....	77
4.5	Subklinische Endorganschäden.....	79
4.6	Das gesamte CVR .....	81
4.7	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.....	82
4.8	Mögliche Ursachen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko .....	84
4.9	Stärken und Schwächen der Studie .....	87
4.10	Schlussfolgerung und Ausblick .....	88
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>91</b>

---

<b>6</b>	<b>Abbildungs- Tabellen und Formelverzeichnis.....</b>	<b>104</b>
6.1	Abbildungen.....	104
6.2	Tabellen .....	105
6.3	Formeln.....	105
<b>7</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>106</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>107</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>I</b>

## Abkürzungsverzeichnis

KS	Klinefelter-Syndrom
KS-Patienten	Klinefelter-Syndrom-Patienten
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
DM	Diabetes Mellitus
DM II	Diabetes Mellitus Typ II
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
CVR	Kardiovaskuläres Risiko (cardiovascular risk)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
metS	metabolisches Syndrom
hs-CRP	hochsensitives C-Reaktives Protein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
TVT	Tiefe Venenthrombose
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
IMD	Intima-Media-Dicke
FMD	Flow-Mediated Dilatation
BMI	Body-Mass-Index

---

HOMA-IR	Homeostasis Model of Insulin Resistance
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
xxy	Klinefelter-Syndrom-Patienten
m	Männliche Kontrollen
w	Weibliche Kontrollen
s	Sekunden
ms	Millisekunden
RR	Relatives Risiko
BU	Bauchumfang
EPC	Epitheliale Vorläuferzellen (Epithelial Progenitor Cells)

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Klinefelter-Syndrom

### 1.1.1 Definition und Pathogenese

Das Klinefelter-Syndrom (KS) wurde zuerst 1942 durch Harry F. Klinefelter als klinisches Krankheitsbild mit Gynäkomastie, kleinen, festen Hoden ohne Spermatogenese, sowie normaler Leydigzellfunktion und erhöhter Ausschüttung des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) beschrieben. Es ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1:660 die häufigste angeborene numerische Geschlechtschromosomenaberration und die häufigste Ursache männlichen Hypogonadismus (20)(69).

In 80% der Fälle liegt der Chromosomensatz 47,XXY vor. Andere Chromosomenkombinationen sind höhergradige chromosomale Aneuploidien (48,XXXY; 49,XXXXY; 48,XXYY), sogenannte Mosaik-Typen (46,XY/47XXY), oder strukturell abnormale X-Chromosomen (69).

Chromosomenaneuploidien kommen durch Nicht-Trennung („Non-disjunction“) von Chromosomen zustande, wobei die Herkunft des zusätzlichen X-Chromosoms beim 47,XXY-Syndrom etwa je zur Hälfte väterlichen und mütterlichen Ursprungs zu sein scheint. Der Trennungsfehler kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Zellteilung auftreten. Mütterlicherseits ist ein Fehler während der Meiose I, der Meiose II, oder in einer frühen mitotischen Teilung der Zygote möglich. Hierbei treten in der Meiose I am häufigsten Fehler auf. Väterlicherseits kommt lediglich eine „Non-disjunction“ während der Meiose I als mögliche Ursache für die Entstehung eines XXY Genotyps in Betracht (122).

Es wird seit langem diskutiert, ob das Alter der Eltern einen Rolle für die Häufigkeit des des KS spielt. Kamischke et al. 2003 konnten hierfür keinen Hinweis finden (61).

In einer neueren Studie von Morrison et al. 2008 wurde eine erhöhte Prävalenz des Chromosomensatzes 47,XXY bei Neugeborenen in den letzten Jahren festgestellt, während das Vorkommen der anderen Chromosomenkombinationen des KS gleich blieben. Hier wurde die Vermutung geäußert, dass das Alter des Vaters eine Rolle spielen könnte (80).

Beim weiblichen Chromosomen-Satz (46,XX) wird in den Zellen eines der X-Chromosomen inaktiviert, womit eine doppelte Expression X-Chromosomalgekoppelter Gene weitestgehend verhindert wird. Dieses inaktivierte X-Chromosom wird Barr-Körperchen genannt. Auch bei KS-Patienten vermutet man, dass eines der X-Chromosomen inaktiviert wird. Etwa 15% der Gene entkommen jedoch dieser Inaktivierung und könnten eine Ursache für Veränderungen bei KS-Patienten darstellen (124).

### **1.1.2 Klinische Symptome**

Das Krankheitsbild des KS ist sehr variabel weshalb es häufig erst spät oder gar nicht diagnostiziert wird. Es wird davon ausgegangen, dass nur in etwa 26% der Fälle ein vorliegendes KS überhaupt entdeckt wird (24). Dies wird vor allem durch mangelndes Bewusstsein über die hohe Prävalenz des KS und die Bedeutung einer frühen Diagnose unter den Allgemeinärzten erklärt (10).

Bis zum Eintreten der Pubertät werden bei KS-Patienten kaum besondere Merkmale beobachtet. Das erklärt, warum die meisten präpubertären Diagnosen einer bereits pränatal erfolgten Untersuchung des Karyotyps entstammen. Die Serumkonzentrationen von FSH, LH, Inhibin B und Testosteron unterscheiden sich bis zum Eintritt in das Pubertätsalter nicht signifikant von denen gesunder Jungen. Als klinische Symptome bei Kindern werden teilweise unterdurchschnittliches Hodenvolumen und disproportionalen Längenwachstum mit langen Beinen bei normaler Armspanne beobachtet. Auch fallen vermehrt Lernschwierigkeiten und verzögerte Sprachentwicklung auf (49)(119). Bei etwa 25% der KS-Patienten wird ein Maldescensus testis im Kindesalter beobachtet (69).

Während der Pubertät und im Erwachsenenalter zeichnet sich das KS durch eine Kombination aus kleinen, festen Hoden, Infertilität und hypergonadotropem Hypogonadismus mit Androgenmangelsymptomen, sowie erhöhtem FSH und LH aus. Das Inhibin B sinkt sehr stark und 80% der KS-Patienten weisen einen erniedrigten Testosteronspiegel auf. Die Östrogenwerte sind meist leicht erhöht und es besteht eine leichte Erhöhung des SHGB, die wiederum zu einer Verringerung des freien Testosterons führt (69).

Unter dem Begriff Androgenmangelsymptome fasst man die Auswirkungen von niedrigen Testosteronspiegeln zusammen. Diese äußern sich häufig in Form von Leistungsminderung, geringer Muskelkraft, wenig Libido und verringerter Knochendichte, sowie geringem Bartwuchs, Potenzproblemen und Hitzewallungen. Auch eine feminine Fettverteilung und eine mikrozytäre hypochrome Anämie können durch niedrige Testosteronspiegel begründet sein (129).

Das Hodenvolumen der Patienten erreicht selten mehr als 4ml. Durch eine, mit dem Alter zunehmende, Zerstörung des Keimepithels werden sehr selten Spermien im Ejakulat der Patienten gefunden. Ungefähr 97% der KS-Patienten sind zeugungsunfähig. Damit ist das KS für etwa 14% der Infertilität bei Männern verantwortlich (66).

Häufig neigen KS-Patienten zu einem vergrößerten Bauchumfang und einem erhöhten Körpergewicht. Auch eine überdurchschnittliche Körpergröße mit besonders langen Beinen ist typisch. Eine Gynäkomastie wird in über 50% der Fälle beobachtet (129).

Der Intelligenzquotient liegt bei KS-Patienten etwa im mittleren bis unteren Normalbereich. Hierbei scheinen die Leistungen generell im verbalen Bereich schwächer zu sein als im Leistungsbereich. Es ist keine Seltenheit, dass bei KS-Patienten Lern-, Lese- und Ausdrucksschwierigkeiten zu beobachten sind (126)(12)(49)(119).

### **1.1.3 Komorbiditäten**

Bei Patienten mit KS ist sowohl die Morbidität als auch die Mortalität erhöht. So haben die KS-Patienten ein um 70% höheres Risiko, hospitalisiert zu werden als andere männ-

liche Patienten (17). Die Lebenserwartung ist, verglichen mit Menschen ohne KS, um etwa 2 Jahre verkürzt (16)(117)(17).

Ursachen für die erhöhte Morbidität können einerseits angeborene Fehlbildungen oder direkte genetische Imbalancen durch Überexpression aufgrund des zusätzlichen X-Chromosoms sein (s. Kapitel 1.1.1), andererseits können die durch den Androgenmangel entstehenden hormonellen Veränderungen Krankheiten verstärken und hervorrufen (23). Es gibt Hinweise, dass die Funktion und Beschaffenheit des Androgenrezeptors, die durch die individuelle Länge eines CAG-Polymorphismus auf dem X-Chromosom beeinflusst wird, sich auf bestimmte Veranlagungen bei KS-Patienten auswirken könnte. Die CAG-Repeat-Länge ist positiv mit der Körpergröße und einer Gynäkomastie, und negativ mit der Androgenwirkung, der Knochendichte und dem Verhältnis von Armspanne zur Körpergröße assoziiert (141).

Unvorteilhafte sozioökonomische Faktoren durch vermehrte Lernschwierigkeiten und psychosoziale Probleme bei KS-Patienten, scheinen für eine erhöhte Mortalität eine Rolle zu spielen (21).

Der derzeitige Forschungsstand zu kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist in Kapitel 1.3 aufgeführt.

Fast alle KS-Patienten weisen eine unterdurchschnittliche Knochendichte und damit ein erhöhtes Osteoporose-Risiko auf. In einer Studie von Bojesen et al 2011 gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen mit Testosteron behandelten und unbehandelten Patienten. Die Autoren vermuten, dass dieses an ungenügenden Dosierungen des Testosterons liegt (19).

Während insgesamt kein erhöhtes Krebsrisiko zu beobachten ist, gibt es Hinweise auf eine erhöhte Mortalität durch Lungen- und Brustkrebs, sowie Non-Hodgkin Lymphome (118). Bei jungen KS-Patienten wurde in vielen Studien ein deutlich vermehrtes Auftreten von mediastinalen Keimzelltumoren beobachtet (114). Auch Neurologische Erkrankungen wie Epilepsie werden bei KS-Patienten häufiger als normal beobachtet (23).

Für ein vermehrtes Auftreten psychiatrischer Erkrankungen wie Autismus oder Schizophrenie gibt es bisher keine signifikanten Ergebnisse (125).

Auch für die Vermutung, dass KS-Patienten häufiger von Autoimmunerkrankungen betroffen sind, die normalerweise bei Frauen häufiger vorkommen als bei Männern, gibt es, bis auf den Systemischen Lupus Erythematoses, bisher keine Evidenz (106)(114).

#### **1.1.4 Diagnostik**

In den meisten Fällen tritt der Verdacht auf das Vorliegen eines KS durch die typische Befundkonstellation aus kleinen festen Hoden, hypergonadotropem Hypogonadismus und eventuellen Androgenmangelsymptomen bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch auf.

Der Goldstandard zur Diagnose eines KS ist die klassische Karyotypisierung der Chromosomen aus Lymphozyten des peripheren Bluts.

Als schnelles Screening-Verfahren können Barr-Körperchen, die dem inaktivierten, zusätzlichen X-Chromosom entsprechen, in Mundschleimhautzellen einer Person mit der Verdachtsdiagnose gesucht werden. Bei einer Spezifität von 95% und einer Sensitivität von 82% muss das Ergebnis dieser Untersuchung durch eine anschließende Karyotypisierung bestätigt werden (61).

#### **1.1.5 Therapie**

Bei der Behandlung von KS-Patienten ist eine interdisziplinäre Betreuung von großer Bedeutung. So sollten, je nach Lebenssituation der Patienten, Pädiater und Allgemeinärzte sowie Urologen und Endokrinologen an der Betreuung beteiligt sein. Auch die Beratung und Behandlung durch Psychiater, Reproduktionsmediziner und Logopäden ist in vielen Fällen wichtig (22).

Zusätzlich bieten Selbsthilfegruppen von KS-Patienten eine gute Informations- und Beratungsquelle.

Es hat sich herausgestellt, dass die bedarfsgerechte, meist lebenslange, Substitution von Testosteron das subjektive Befinden und den Gesundheitsstatus bei KS-Patienten

mit Androgenmangelsymptomen und objektivem Testosteronmangel positiv beeinflusst (1).

Empfohlen wird, eine indizierte Testosteronsubstitutionstherapie während der frühen Pubertät zu beginnen, um einen normalen Verlauf der Pubertät zu gewähren und Symptome langfristigen Androgenmangels, wie Osteoporose, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus II (DM II), zu verhindern (1)(111)(85) (68)(21). Eine Testosterontherapie wirkt sich zudem positiv auf die Muskelmasse, Knochendichte, sexuelle Aktivität und die Lebensqualität junger hypogonader Männer aus (69)(22).

Ein Beginn der Therapie vor Pubertätseintritt des Patienten wird derzeit nicht empfohlen, da Daten über Risiken und positive Therapieeffekte, bis auf einen vermindert ausgeprägten Microphallus, fehlen (39)(1).

Vor dem Beginn einer Testosteron-Therapie muss der Patient unbedingt über die hohe Wahrscheinlichkeit der künftigen Infertilität und mögliche Massnahmen aufgeklärt werden (1).

Im Rahmen einer testikulären Spermienextraktion (TESE) können in einigen Fällen funktionsfähige Spermien gefunden und kryokonserviert und später für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), als Methode zur künstlichen Befruchtung verwendet werden (66).

Eine Testosterontherapie verringert die Wahrscheinlichkeit Spermien zu finden, da die Spermatogenese unterdrückt wird. Zudem scheint das fortschreitende Alter des Patienten die Prognose für eine erfolgreiche Spermengewinnung zu verschlechtern.

Als optimaler Zeitpunkt für eine TESE gilt die frühe oder mittlere Pubertät, vor dem Beginn einer Testosteronsubstitution (1).

Bei bereits begonnener Therapie und auftretendem Kinderwunsch oder einer später geplanten TESE sollte mindestens 6 Monate auf die Gabe von Testosteron verzichtet werden. Zudem führte die Behandlung mit hCG oder Tamoxifen über 2-3 Monate bei einem Testosteronwert von  $< 10,4$  nmol/l zu besseren Spermengewinnungsraten (99).

Zur Testosteronsubstitution stehen, je nach Verträglichkeit, transdermal wirkende Gele oder Pflaster und intramuskuläre Injektionen zur Verfügung. Hierbei werden die Ge-

le und Pflaster täglich oder in kurzen Abständen appliziert. Die Injektionen erfolgen in Zeiträumen von zwischen 4 und 12 Wochen. Es besteht zudem die Möglichkeit einer oralen Therapie mit Testosterone undecanoat (94).

Die Testosteronwerte und der subjektive Therapieerfolg sollten regelmäßig kontrolliert, und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Außerdem sollten KS-Patienten bezüglich der häufigen und teilweise vermeidbaren Komorbiditäten, wie beispielsweise Osteoporose, obstruktive Lungenerkrankungen und DM II regelmäßig untersucht werden.

Es gibt Hinweise, dass die Größe des CAG-Längenpolymorphismus am Androgenrezeptor einen Einfluss auf die Testosteronsensibilität einer Person hat. Da diese individuell verschieden ist, könnte bei CAG-Repeat-Länge zur Abschätzung der jeweiligen initialen Therapiedosis bestimmt werden (141).

## **1.2 Kardiovaskuläres Risiko**

Mit dem Begriff Kardiovaskuläres Risiko (CVR) wird im Allgemeinen das Risiko beschrieben, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben.

Unter „kardiovaskulären Erkrankungen“ werden alle Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems zusammengefasst, wobei man hierunter jedoch vor allem die durch Artherosklerose (Ablagerung von Fett, Thromben, Bindegewebe und Kalk in den Blutgefäßen) verursachten Erkrankungen versteht.

Kardiovaskuläre Erkrankungen kommen in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig vor und stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar (44). Dabei beruht die Sterblichkeit an Herz-Kreislauserkrankungen fast zur Hälfte auf der Koronaren Herzkrankheit und deren akuter Komplikation, dem akuten Myokardinfarkt.

Das Lebenszeitrisiko eine KHK zu entwickeln liegt im Alter von 40 Jahren für Frauen bei 32% und für Männer bei 49%. Im Alter von 70 Jahren sind es noch 24% für Frauen und 35% für Männer (75).

Als kardiovaskuläre Todesursachen gelten die folgenden (nach (33)):

Kardiale Ursachen

- Koronare Herzkrankheit (KHK)
  - Akuter Myokardinfarkt
  - Angina Pectoris
  - Koronare Artherosklerose
  - Aneurysmata des Herzens, der Herzkranzgefäße
- Herzrhythmusstörungen
- Herzstillstand
- Herzinsuffizienz

Vaskuläre Ursachen

- Bluthochdruck
- Zerebrovaskuläre Erkrankungen
  - Blutungen
  - Verschlüsse und Stenosen von Hirngefäßen
  - Thrombosen und Embolien der Hirngefäße
- Arteriosklerose
- Aortenaneurysma und Dissektion

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko wird in niedrig, mittel, hoch und sehr hoch unterteilt (78). Es ergibt sich aus verschiedenen Risikofaktoren, die häufig gleichzeitig vorliegen und sich gegenseitig verstärken. Langfristig vorhandene Risikofaktoren führen über subklinische Organschäden zu manifesten kardiovaskulären Erkrankungen und so zu einer kontinuierlichen Erhöhung des CVR.

**Tabelle 1.1: Faktoren die das kardiovaskuläre Gesamtrisiko erhöhen**

(modifiziert nach (78) (8) )

m = männlich; w = weiblich; BMI = Body-mass-Index; Chol = Gesamtcholesterin; LDL = LDL-Cholesterin; HDL = HDL-Cholesterin; TG = Triglyzeride; RR<sub>sys</sub> = systolischer Blutdruck; RR<sub>dia</sub> = diastolischer Blutdruck; IMD = Intima-Media-Dicke; LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

		Grenzwerte
<b>Nicht beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>Alter</b>	m > 55 Jahre w > 65 Jahre
	<b>Familienanamnese früher kardiovaskulärer Erkrankungen</b>	m < 55 Jahre w < 65 Jahre
	<b>Psychosoziale Faktoren</b>	z.B. Soziale Isolation, Depression, Feindseligkeit, Bildungsstand, Einkommen
<b>Beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>Rauchen</b>	
	<b>Übergewicht, besonders abdominell</b>	BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> Bauchumfang m ≥ 102 cm w ≥ 88 cm
	<b>Dyslipidämie</b>	Chol ≥ 190 mg/dl oder LDL ≥ 115 mg/dl oder HDL <sub>m</sub> ≤ 40 mg/dl; HDL <sub>w</sub> ≤ 50 mg/dl oder TG ≥ 150 mg/dl
	<b>Hypertonie</b>	RR <sub>sys</sub> ≥ 140 mmHg und/oder RR <sub>dia</sub> ≥ 90 mmHg
	<b>Nüchtern Glukose erhöht</b>	101-125 mg/dl
	<b>Abnormaler Glukosetoleranztest</b>	
	<b>Bewegungsmangel</b>	
<b>Neuere Risikofaktoren</b>	<b>hs-CRP</b> <b>Lp(a)</b>	Noch nicht genau definiert s.u.
<b>Subklinische Organschäden</b>	<b>Erhöhte IMD oder Plaque</b>	≤ 0,9mm
	<b>Knöchel-Arm-Blutdruck-Index</b>	< 0,9
	<b>Pulswellengeschwindigkeit</b>	> 12 m/s
	<b>Elektrokardiographische</b>	Sokolow-Lyon-Index ≥ 3,8 mV

<b>LVH</b>	Cornell-Produkt $\geq 2440 \text{ mm} \cdot \text{ms}$
<b>oder</b>	
<b>Echokardiographische LVH</b>	LVMI m: $\geq 125 \text{ g/m}^2$ w: $\geq 110 \text{ g/m}^2$
<b>Leichter Plasma-Kreatininanstieg</b>	m: 1,3-1,5 mg/dl w: 1,2-1,4 mg/dl
<b>Niedrig geschätzte GFR (MDRD-Formel)</b>	$< 60 \text{ ml/min/173 m}^2$
<b>oder</b>	
<b>Creatininclearance (Cockcroft Gault Formel)</b>	$< 60 \text{ ml/min}$
<b>Mikroalbuminurie</b>	30-300 mg/24h
<b>oder</b>	
<b>Albumin-Kreatinin-Quotient</b>	m: $\geq 22 \text{ mg/g}$ Kreatinin w: $\geq 31 \text{ mg/g}$ Kreatinin
<b>Diabetes Mellitus</b>	Nüchtern-Glukose $\geq 126 \text{ mg/dl}$ in wiederholten Messungen oder Blutzuckerspiegel nach Glukosebelastung $> 198 \text{ mg/dl}$

Patienten, die schon ein kardiovaskuläres Ereignis erlebt haben, die einen diagnostizierten DM Typ I oder II haben und Patienten mit stark erhöhten einzelnen Risikowerten wird direkt ein hohes CVR zugeschrieben (s.Tabelle 1.2).

**Tabelle 1.2: Kriterien nach denen Personen als Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingestuft werden** (modifiziert nach (78) )

RR<sub>sys</sub> = systolischer Blutdruck; RR<sub>dia</sub> = diastolischer Blutdruck

<b>Personen mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko</b>
$\geq 3$ kardiovaskuläre Risikofaktoren (s. Tabelle 1.1)
RR <sub>sys</sub> $\geq 180 \text{ mmHg}$ und/oder RR <sub>dia</sub> $\geq 110 \text{ mmHg}$
RR <sub>sys</sub> $> 160 \text{ mmHg}$ mit niedrigem RR <sub>dia</sub> $< 70 \text{ mmHg}$
Metabolisches syndrom
Diabetes Mellitus
$\geq 1$ subklinischer Organschaden (s. Tabelle 1.1)
Manifestierung einer Kardiovaskulären oder renalen Erkrankung (s.Tabelle 1.1)

### Alter

Das individuelle CVR ist stark altersabhängig. So gilt ein Alter von < 55 Jahren bei Männern und < 65 Jahren bei Frauen als Risikofaktor.

### Familienanamnese

Bei Männern < 55 Jahren und Frauen < 65 Jahren gilt das Vorkommen frühzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse in der Familiengeschichte als Risikofaktor (78).

### Psychosoziale Faktoren

Die Persönlichkeitsstruktur und sozioökonomische Faktoren beeinflussen das CVR. Zudem können sie Hemmungen bezüglich der Compliance und einer Änderung des Lebensstils darstellen. Für folgende psychosoziale Faktoren wurde ein Einfluss auf das CVR gezeigt (65)(133)(76)(50):

- Niedriger sozioökonomischer Status
- Soziale Isolation und fehlende soziale Unterstützung
- Stress am Arbeitsplatz und im Familienleben
- Negative Gefühlszustände wie Depression und Feindseligkeit

### Rauchen

Die Bedeutung des Rauchens für kardiovaskuläre Erkrankungen ist enorm. Rauchen kann die Entstehung einer KHK verursachen und ist der einflussreichste Faktor für die Verursachung von Artherosklerose und pAVK. Auch für das Erleiden eines Apoplex und der Ruptur eines Aortenaneurysmas stellt Rauchen eine der Hauptursachen dar (88).

Die schädliche Wirkung ist sowohl von der Menge, als auch von der Dauer des Tabakkonsums abhängig. Auch Passivrauchen erhöht das Krankheitsrisiko.

Allerdings ist ein großer Teil der schädlichen Wirkung des Rauchens reversibel. Hierbei treten bestimmte Verbesserungen direkt und andere länger nach Einstellen des Rauchens ein.

Frauen scheinen durch das Rauchen im Hinblick auf das CVR deutlich stärker gefährdet zu sein als Männer (97).

### Abdominelles Übergewicht

Übergewicht im Allgemeinen beeinflusst das CVR vor allem durch den negativen Beitrag zu anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie und Insulinresistenz, gilt aber auch als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (50).

Insbesondere die bauchbetonte Fettverteilung ist stark mit einem erhöhten kardiovaskulären und metabolischen Risiko vergesellschaftet (50). Deshalb, und wegen der Einfachheit gilt zur Beurteilung des CVR die Messung des Bauchumfangs als Methode der Wahl, auch wenn hier eine größere Gefahr für Messfehler besteht (50).

(Grenzwerte s. Methoden und Materialien).

### Dyslipidämie

Erhöhte Lipidwerte im Blut tragen erheblich zum CVR bei und sind vor allem für die Bildung von Artherosklerose verantwortlich. Dieses, und auch der Fakt, dass die diätetische oder medikamentöse Senkung des Gesamtcholesterinwertes das Risiko deutlich senkt, wurde in mehreren Studien belegt (72). Es wird geschätzt, dass etwa 70% aller Patienten mit frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen abweichende Lipidwerte aufweisen (47).

Lipide liegen im Blut an Proteine (Apolipoproteine) gebunden vor. Diese Lipoproteine lassen sich nach der Dichte in verschiedene Klassen einteilen. Für das CVR sind vor allem hohe Werte des LDL-Cholesterins (Lipoprotein mit geringer Dichte - low density lipoprotein) und erniedrigte Werte des HDL-Cholesterins (High density Lipoprotein) von Bedeutung.

Erhöhtes apo-Lipoprotein B enthaltendes LDL und VLDL (very low density lipoprotein) kann artherosklerotische Veränderungen an Gefäßen hervorrufen auch wenn keine anderen kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen (113).

Ein hoher HDL-Cholesterinwert gilt dagegen als kardioprotektiver Faktor da es Gewebecholesterin mobilisieren kann. Ist das HDL-Cholesterin erniedrigt, ist das CVR erhöht. Insgesamt scheint der HDL-Cholesterinwert, verglichen mit dem LDL-Wert und Gesamtcholesterin, den größten Einfluss auf das CVR zu haben (15).

Erhöhte Triglyzeridwerte haben einen moderaten Einfluss auf die Entwicklung einer KHK. Ob sie als unabhängiger Risikofaktor für Kardiovaskuläre Erkrankungen gewertet werden können, ist noch umstritten (54)(105).

#### Arterielle Hypertonie:

Bluthochdruck ist ein starker Risikofaktor für alle kardiovaskulären Erkrankungen. Sowohl der systolische, als auch der diastolische Blutdruckwert erhöhen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (73).

Bereits ab einem Blutdruck von 110-115 mmHg systolisch und 70-75 mmHg diastolisch besteht eine fortlaufende Relation zwischen Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko (73) Eine sinnvolle Definition von Grenzwerten ist daher schwer. Trotzdem erleichtern anerkannte Grenzwerte Diagnosestellungen und Therapieansätze.

**Tabelle 1.3: Definition und Klassifikation der Hypertonie (78)**

	Systolisch (mmHg)	Diastolisch (mmHg)
<b>optimal</b>	< 120	< 80
<b>normal</b>	120-129	80-84
<b>hochnormal</b>	130-139	85-89
<b>Hypertonie Grad I</b>	140-159	90-99
<b>Hypertonie Grad II</b>	160-179	100-109
<b>Hypertonie Grad III</b>	≥ 180	≥ 110

Dabei gilt:

- Bei unterschiedlichen Kategorien systolischer und diastolischer Werte wird die höhere Kategorie gezählt.

- Isolierte systolische Hypertonie wird nach den gleichen Werten in Grad I,II und III eingeteilt.
- In Kombination mit einem niedrigen diastolischen Wert (60-70mmHg) gilt die isolierte systolische Hypertonie als zusätzlicher Risikofaktor.

### Pulsdruck

Bei Patienten > 55 Jahren gilt der Pulsdruck (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) als starker prädiktiver Wert für Herzereignisse (46)(78).

### Herzfrequenz

Die Herzfrequenz scheint das Voranschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen zu begünstigen. Dieses spielt scheinbar besonders bei Männern eine Rolle. Bei älteren Menschen und Frauen wurde keine Signifikanz für die Herzfrequenz als kardiovaskulärer Risikofaktor gefunden. Die Wirkung könnte durch den rhythmusstabilisierenden oder den anti-ischämischen Effekt niedriger Herzfrequenzen zu erklären sein. Alternativ könnte eine erhöhte Herzfrequenz die Progression von Artherosklerose beschleunigen (78).

### Nüchtern-Glukose,und -Insulin

Erhöhte Nüchtern-Insulin und -Glukosewerte, sowie ein erhöhter HOMA-IR-Index und niedrige Werte des QUICKI (s. Kapitel 2.2.6) zeigen eine vermehrte Insulinresistenz an und werden als pre-diabetischer Status bezeichnet. Ist dieser Status mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, besonders erniedrigtem HDL-Cholesterin und erhöhten Triglyzeriden assoziiert, ist die Gefahr der Entwicklung eines Insulin-resistenten DM II besonders groß (53).

### Metabolisches Syndrom (metS)

Durch das Vorliegen eines metS, das die Faktoren Insulinresistenz, abdominelles Übergewicht, Dyslipidämie und arterielle Hypertonie zusammenfasst, ist das Risiko in den nächsten 5-10 Jahren an einer kardiovaskulären Krankheit zu erkranken 2-fach erhöht (3). (Genaue Kriterien s. Kapitel 2.2.6)

### Bewegungsmangel

Bewegungsmangel bzw. Mangel an körperlicher Betätigung trägt zum frühen Auftreten und Fortschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen bei. Durch körperliches Training kann eine Verbesserung der Gesamtmortalität um 20-25% erreicht werden (101)(41).

### **„Neuere“ kardiovaskuläre Risikofaktoren**

#### Hochsensitives CRP (hs-CRP)

Das hs-CRP ist ein unabhängiger, dosisbezogener Risikofaktor für die Entstehung einer KHK und somit ein sinnvoller Parameter bei der Beurteilung des CVR, wobei die prognostische Relevanz noch umstritten ist (91)(32). Zudem scheinen erhöhte hs-CRP-Werte das Risiko für DM II und das metS zu erhöhen (32).

Hs-CRP-Werten unter 0,1 mg/dl wird ein geringes Relatives Risiko zugesprochen, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleben. Werte zwischen 0,1 und 0,3 mg/dl gelten als normal und Werte über 0,3 zeigen ein hohes relatives Risiko an. Ein hohes relatives Risiko bedeutet ein zweifach erhöhtes Risiko verglichen mit den Personen mit niedrigem relativen Risiko (91).

#### Lipoprotein(a)

Das Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist ein stark genetisch determinierter Parameter. Bisher existieren noch keine guten Ansätze für eine gemeinsame Beurteilung des Lp(a) mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (52), obwohl es als moderater, unabhängiger Risikofaktor für das CVR gilt (13)(52). Ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Lp(a) und der Entstehung einer KHK muss noch weiter erforscht werden.

### **Subklinische Organschäden**

Die in Tabelle 1.1 aufgeführten subklinischen Organschäden stellen eine Zwischenstufe zwischen vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren und manifesten Erkrankungen dar. An dieser Stelle erkennt man bereits irreversible Folgen der Risikofaktoren, die für kardiovaskuläre Ereignisse prädisponieren, jedoch stehen diese noch nicht direkt bevor (50).

### **1.3 Kardiovaskuläres Risiko beim Klinefelter-Syndrom**

In dieser Studie wird das kardiovaskuläre Risikoprofil von Patienten mit KS im Vergleich zu männlichen und weiblichen gesunden Kontrollen näher betrachtet. Es gibt verschiedene Hinweise, dass KS-Patienten im Vergleich zu gesunden Menschen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen.

#### **1.3.1 Kardiovaskulär prädisponierende Veränderungen bei KS-Patienten**

Bei KS-Patienten wurde ein stark vermehrtes Vorkommen des metabolischen Syndroms und fast aller, unter diesem Begriff zusammengefasster klinischen Merkmale festgestellt (18)(56).

So zeigen KS-Patienten, verglichen mit gesunden Personen, deutlich häufiger ein erhöhtes Körpergewicht und besonders einen vergrößerten Bauchumfang (56)(18)(11).

Auch wurde bei KS-Patienten häufig ein kardiovaskulär ungünstigeres Lipidprofil mit erhöhtem Gesamt- und LDL-Cholesterin, erhöhten Triglyzeriden und erniedrigtem HDL-Cholesterin gefunden (18)(74).

Der Blutdruck stellt die einzige Komponente des metS dar, bei der bisher kein Unterschied zwischen KS-Patienten und gesunden Männern gefunden wurde (18).

Diabetes Mellitus tritt gehäuft mit dem KS assoziiert auf (92)(135). Hierbei handelt es sich meist um eine Insulinresistenz, d. h. DM II (18)(56)(135)(92)(11)(57).

Auch die Mortalität durch DM ist bei KS-Patienten erhöht (117)(16).

#### **1.3.2 Kardiale Morbidität und Mortalität**

Ob bei KS-Patienten eine erhöhte kardiale Mortalität vorliegt, ist nicht abschließend geklärt. In Großbritannien wurde bei insgesamt deutlich erhöhter, auch kardialer Mortalität, ein vermindertes Risiko für den Tod an einer KHK bei festgestellt (117), während stationäre Aufenthalte aufgrund einer KHK bei KS-Patienten häufiger vorkamen als bei gesunden Kontrollen (17). Es gibt jedoch bis jetzt keine weiteren Anhaltspunkte

für eine erniedrigte Mortalität durch KHK bei KS-Patienten (23). Die Mortalität durch angeborene Herzfehler ist bei KS-Patienten erhöht (117).

Früher gab es einen Verdacht auf ein häufigeres Auftreten von Mitralklappenprolapsus bei KS-Patienten, verglichen mit gesunden Männern (42). Dieser lies sich jedoch in einer neueren Studie, in der die Herzfunktion von KS-Patienten mit und ohne metabolischem Syndrom gemessen und mit Kontrollpersonen verglichen wurde, nicht erneut zeigen (5). Hierbei wurde eine signifikant erniedrigte systolische Funktion des linken Ventrikels bei KS-Patienten mit metabolischem Syndrom gefunden, während die Ventrikelfunktion bei KS-Patienten ohne metS nicht vom Normalen abwich, womit die Ursache für die verminderte Ventrikelfunktion eher dem generell erhöhten Stammfettanteil der KS-Patienten, als einer genetischen oder hormonellen Ursache zuzuschreiben ist (5).

### **1.3.3 Vaskuläre Morbidität und Mortalität**

KS-Patienten werden häufiger aufgrund einer tiefen Venenthrombose (TVT), Lungenembolie oder Mesenterialthrombose hospitalisiert als gesunde Männer (17). Es wurde gezeigt, dass die Mortalität von vaskulären Erkrankungen wie zerebrovaskulären Ereignissen, Lungenembolien und pAVK bei KS-Patienten erhöht ist (117)(16).

KS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse der Venen. Es wurde ein vermehrtes Auftreten von Beinulcera und tiefen Beinvenenthrombosen unter KS-Patienten beobachtet (27)(134). Dieses wird über eine Neigung zu Hypofibrinolyse bei Androgenmangel erklärt, wobei auch genetische Faktoren und eine dadurch bedingt erhöhte Gerinnung eine Rolle spielen könnten (69)(7).

### **1.3.4 Mögliche Ursachen**

Die genauen Ursachen für die ungünstigere Risikokonstellation und die erhöhte Morbidität und Mortalität von KS-Patienten an vaskulären Erkrankungen sind bisher ungeklärt. Hier kommen sowohl genetische Unterschiede, als auch der Hypogonadismus der KS-Patienten in Betracht. Auch die individuelle Beschaffenheit und Funktion des Androgen-Rezeptors (CAG-Polymorphismus) könnten einen Einfluss auf verschiedene

kardiovaskuläre Risikofaktoren ausüben (140). Am naheliegendsten und auch am einfachsten zu therapieren wäre der Testosteronmangel als Grund für erhöhte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Auch das durchschnittlich niedrigere sozioökonomische Profil scheint das CVR der KS-Patienten zu beeinflussen (21).

Neuerdings gibt es Hinweise auf einen negativen Einfluss endothelialer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (Endothelial Progenitor Cells (EPCs)) auf das CVR bei KS-Patienten. So wurden bei KS-Patienten und hypogonadalen Männern deutlich niedrigere Werte gezeigt, wobei unklar ist, ob sich diese durch Testosterontherapie anheben lassen. Eventuell könnten hier die Längen der CAG-Repeats im Androgenrezeptor eine Rolle spielen (40)(37).

#### **1.4 Zielsetzung**

Bislang hat sich die medizinische Forschung noch nicht ausreichend mit dem kardiovaskulären Risiko von KS-Patienten beschäftigt. Angesichts der hohen Prävalenz des Klinefelter-Syndroms sowie der vielfältigen Optionen zur Limitierung kardiovaskulärer Risiken, soll mit den Erkenntnissen dieser Arbeit eine frühzeitige Diagnostik und optimierte Behandlung der Patienten gefördert werden.

Widersprüchliche Ergebnisse bezüglich einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren bedürfen der Bestätigung oder Widerlegung anhand einer großen Studienpopulation.

Bislang existieren noch keine Informationen über die Altersverteilung der kardiovaskulär ungünstigen Faktoren bei KS-Patienten. Zeigen letztere vermehrt ein früh erhöhtes Risiko, ist eine verstärkte kardiovaskuläre Diagnostik schon in jungen Jahren sinnvoll.

Über mögliche EKG-Veränderungen bei KS-Patienten gibt es bisher noch keine Erkenntnisse. Ebenso unzulänglich erforscht sind die subklinischen Endorganschäden durch langfristig bestehende Risikofaktoren. Insbesondere pathologische Veränderungen an den Gefäßen sind bei KS-Patienten bisher kaum betrachtet worden.

Ziel dieser Studie ist es, das kardiovaskuläre Risikoprofil von KS-Patienten im Vergleich zu gesunden Männern und Frauen zu betrachten und zu analysieren. Genauere Kennt-

nisse häufig vertretener kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen sowie besonderer Veranlagungen bei KS-Patienten könnten die medizinische Betreuung und die individuelle Therapie der Patienten durch eine Sensibilisierung der Ärzte und eine Anpassung der Diagnostik verbessern.

## 2 Methoden und Materialien

### 2.1 Studienaufbau

Die Daten für diese Arbeit wurden im Rahmen einer prospektiven kontrollierten Querschnittsstudie am Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in Münster (CeRA) erhoben. Diese Studie mit dem deutschen Titel „Das Klinefelter-Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und epigenetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?“ ist auf drei Jahre angelegt und wird vom Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung Münster finanziert. Der Studienantrag ist durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms Universität Münster und der Ärztekammer Westfalen-Lippe genehmigt (Aktenzeichen: 2009-164-f-S).

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum zwischen Januar 2010 und September 2011.

129 KS-Patienten im Alter zwischen 18 und 71 Jahren, sowie 50 männliche gesunde Kontrollen zwischen 21 und 71 Jahren und 50 weibliche gesunde Kontrollen zwischen 20 und 61 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen.

Haupteinschlusskriterium für das Patientenkollektiv war das Vorliegen eines 47, XXY Karyotyps. Dieser wurde erneut bestimmt wenn keine Kopie des Originalbefundes vorlag. KS-Patienten mit höhergradigen Chromosomenaneuploidien oder genetischen Mosaiken wurden von der Studie ausgeschlossen.

Andere Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit der Teilnehmer und die unterschriebene Einverständniserklärung.

Die KS-Träger waren überwiegend Patienten des CeRA und Mitglieder der Deutschen Klinefelter-Syndrom Vereinigung e.V., die schriftlich über die Studie informiert und zur Teilnahme aufgerufen wurden.

Die gesunden Kontrollen wurden über lokale Zeitungsannoncen und E-Mails an Studierende akquiriert.

Die Studienteilnahme beinhaltete neben einem Anamnesegespräch mit körperlicher Untersuchung und nicht-invasiver Blutdruckmessung, die Aufzeichnung eines 12-Kanal Elektrokardiogramms, eine Blutentnahme sowie eine ausführliche Ultraschalluntersuchung. Alle Teilnehmer wurden schriftlich und mündlich aufgeklärt und hatten zu Beginn des Studientermins eine informierte Einwilligung unterschrieben.

## **2.2 Erhobene Daten**

Im Folgenden sind die für diese Studie relevanten erhobenen Daten mit der dazugehörigen Methodik aufgeführt.

### **2.2.1 Eigen- und Familienanamnese**

In einem Anamnesegespräch wurden die Studienteilnehmer zunächst bezüglich ihres Alters, Berufs- und Familienstandes, bekannter akuter und chronischer Erkrankungen, früherer Operationen, Nikotinkonsum sowie aktueller medikamentöser Therapien mit entsprechenden Dosierungen befragt.

Weitere erfasste Daten waren bei den bei den weiblichen Kontrollen der jeweilige Zyklustag und eventuelle hormonelle Verhütung und bei den männlichen Studienteilnehmern ein vorausgegangener Hodenhochstand und typische Testosteronmangelsymptome wie Leistungsschwäche, erektile Dysfunktion, Libidoverlust, verminderter Bartwuchs und langsamer Muskelaufbau.

Bezüglich der Familienanamnese wurde nach den Geburtsdaten und bekannten Krankheiten der Eltern und Geschwister mit eventuellen Todesdaten und -ursachen gefragt.

### **2.2.2 Körperliche Untersuchung**

#### Bauchumfang

Die Messung von Körpergröße und –gewicht und des Bauchumfangs erfolgte im Stehen bei freiem Oberkörper und entspanntem Bauch. Auf halber Höhe zwischen unterster Rippe und Beckenkamm wurde das Maßband horizontal um den Körper gelegt.

Die Grenzwerte für den Bauchumfang sind je nach ethnischen Ursprung leicht verschieden. Die IDF (International Diabetes Federation) empfiehlt 94 cm als Grenzwert für europäische Männer und 80 cm für Frauen, während die ESC (European Cardiovascular Societies) 102 cm, bzw. 88 cm ansetzen. Die WHO lässt für Kaukasier beide Werte gelten. Der niedrigere Messwert gilt dabei als Anhaltspunkt, nicht weiter an Gewicht zuzunehmen und der höhere Messwert als Grenzwert zur Gewichtsreduktion (50).

### Blutdruck

Bei allen Studienteilnehmern wurde im Sitzen am linken Oberarm auf Herzhöhe der systolische und diastolische Blutdruck (nach Riva-Rocci) sowie die Herzfrequenz gemessen. Die Messungen erfolgten mit dem geeichten elektronischen Messgerät OMRON M5-I der Firma OMRON.

### Gynäko- und Lipomastie

Patienten und männliche Kontrollen wurden auf das Vorliegen einer Gynäko- und/oder Lipomastie untersucht und das Behaarungsmuster wurde beurteilt. Bei Gynäko- sowie Lipomastie wurde zwischen keine, leicht, mäßig und ausgeprägt unterschieden, beim Behaarungsmuster zwischen feminin, spärlich, normal und kräftig viril.

### **2.2.3 Elektrokardiogramm**

Bei den Studienteilnehmern wurde ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) nach Einthoven (bipolare Extremitätenableitung), Goldberger (unipolare Extremitätenableitungen) und Wilson (unipolare Brustwandableitung) im Liegen erstellt. Die Ableitung erfolgte durch ein Gerät mit dem Namen „CardioDirect 12 USB“ der Firma Spacelabs Healthcare und dem Analysesystem „CardioNavigator“.

Besonders das QT-Intervall wurde betrachtet. Dieses Intervall repräsentiert die gesamte intraventrikuläre Erregungsdauer, welche von der Herzfrequenz abhängig ist. Um den Einfluss der Herzfrequenz zu korrigieren wurde die QTc-Zeit (QT-intervall, correc-

ted for heart rate) angegeben. Diese wurde automatisch durch das EKG-Gerät nach der Bazett-Formel errechnet.

$$QTc = \frac{QT - Zeit (ms)}{\sqrt{RR - Intervall (s)}}$$

#### Formel 1: Bazett-Formel

Für die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QTc) gelten als Normwerte für Frauen 0.44 s ( $\pm 15\%$ ) und für Männer 0.39 s ( $\pm 15\%$ ).

Werte unter 360 ms gelten als sehr kurz und als Grenzwert für die Diagnose eines Short-QT-syndroms (14).

Eine verlängerte ventrikuläre Repolarisation (im EKG repräsentiert als verlängerte QTc-Zeit) prädisponiert für Arrhythmien, plötzlichen Herztod und KHK und erhöht damit das CVR (4). Aber auch eine kürzere QTc –Zeit scheint das Risiko für Vorhofflimmern und frühe Repolarisationen und damit für en plötzlichen Herztod zu erhöhen (79).

Insbesondere eine Insulinresistenz, aber auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit längeren QTc-Zeiten assoziiert (51)(25). Auch scheint die QTc-Zeit mit steigendem BMI zuzunehmen (9). Ob zwischen der Intima-Media-Dicke und der QTc-Zeit ein Zusammenhang besteht ist noch nicht abschließend geklärt (116).

#### 2.2.4 Blutuntersuchung

Die venöse Blutentnahme erfolgte im nüchternen Zustand. Hierfür war eine Nahrungskarenz von mindestens 10 Stunden erforderlich.

Alle Entnahmen erfolgten im Zeitraum zwischen 8 und 12 Uhr morgens, um eine Verfälschung der Testosteronwerte durch zirkadiane Schwankungen zu vermeiden.

Für diese Studie waren der Lipidstatus (Cholesterin, Triglyzeride, HDL- und LDL-Cholesterin), sowie (LP(a)) und der Wert des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) von Bedeutung. Auch der nüchtern-Glukosewert, das Insulin, das Serum-Kreatinin und der Testosteronwert wurden in die Berechnungen mit eingeschlossen. All diese Werte dienen der Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils der Studienteilnehmer.

### Stoffwechselfparameter

Die Bestimmung der entnommenen Stoffwechselwerte erfolgte aus Blutserum im Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Münster. Alle Laboruntersuchungen unterliegen im Rahmen der Qualitätssicherung täglichen Kontrollen. Das Labor nimmt an externen Qualitätskontrollen in Ringuntersuchungen teil.

Alle Analysen, außer die des hs-CRP wurden mittels des ADVIA® 1800 Analysators der Siemens Healthcare Diagnostics GmbH durchgeführt. Die Insulinwerte wurden durch einen Chemielumineszenzimmunoassay (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) mit dem Autoanalyser ADVIA Centaur® (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) ermittelt.

Die Ermittlung der direkten Cholesterinwerte und der Triglyzeride erfolgte mittels Enzymatischer Farbttests. Für das Gesamtcholesterin wurde hierbei die CHOD-PAP-Methode angewendet, für die Triglyzeride die GPO-PAP-Methode (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany). Zur Bestimmung des direkten HDL-bzw LDL-Cholesterins wurde ein Farbttest ohne Vorbehandlung durchgeführt (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany).

Der zweite, nicht direkt bestimmte, Wert des LDL-Cholesterins, wurde mittels der Friedewald-Formel berechnet ( $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \frac{\text{Triglyzeride}}{5}$ ) (43).

Mittels einfacher Divisionsrechnung konnte aus den ermittelten Werten das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin errechnet werden.

Die Bestimmung des Kreatininwertes aus dem Serum erfolgte mittels eines modifizierten Jaffé-Farbttests.

Zur Messung des Nüchterblutzuckers wurde der UV-Test nach der Hexokinase-methode (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Germany) durchgeführt.

Die Bestimmung des Lipoprotein(a)-Werts (kurz: LP(a)) erfolgte anhand eines Immunturbidimetrischen Tests (Randox Laboratories Limited, Crumlin, United Kingdom).

Zur Ermittlung des Wertes für das Hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) durch Immunonephelometrie diente ein Nephelometer des Typs BN II der Firma Siemens.

Hormonanalyse

Die Hormonanalyse erfolgte im Laboratorium des Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie der Universitätsklinik Münster. Die Blutproben wurden zur Serumgewinnung nach Entnahme für zehn Minuten bei 3000 rpm und Raumtemperatur zentrifugiert (Megafuge®, Heraeus, Osterode, Germany). Anschließend wurden sie bei -20 °C für die spätere Analyse in Serie gesammelt. Direkt vor der Untersuchung wurden die Proben im Wasserbad bei Raumtemperatur aufgetaut. Für die Ermittlung des Testosteronwerts mit dem Personal-LAP (Adaltis, Freiburg, Germany) kam ein *heterogener* Festphasen-Enzymimmunoassay (Testosterone ELISA, DRG Instruments, Marburg, Germany) zur Anwendung. Die Konzentration an freiem Testosteron wurde anhand der Konzentrationen von Gesamttestosteron und SHBG errechnet. Als Gleichgewichtskonstanten wurden  $3,6 \times 10^4$  l/mol für Albumin und  $1 \times 10^9$  l/mol für SHBG eingesetzt (128).

Die Hormonassays unterlagen der Qualitätskontrolle nach den Richtlinien der Bundesärztekammer.

Als Referenzwerte für die durch das Laboratorium des Uniklinikums bestimmten Blutwerte galten die dortigen, aufgeführten Grenzwerte. (s. Tabelle 2.1)

**Tabelle 2.1 : verwendete Referenzwerte der erhobenen Laborparameter**

Laborwert	Referenzwert
Triglyzeride	< 150 mg/dl
Cholesterin (gesamt)	Abhängig von Subgruppen (s.u.)
HDL-Cholesterin	w > 45 mg/dl; m > 35 mg/dl
LDL-Cholesterin	50 - 130 mg/dl
LP(a)	0 - 30 mg/dl
hs-CRP	0 - 0,5 mg/dl
Glukose (nüchtern)	60 - 110 mg/dl
Insulin	6 - 27 µU/ml
Kreatinin	w < 1,2 mg/dl; m < 1,3 mg/dl

Testosteron	> 12 nmol/l
Freies Testosteron	> 250 pmol/l

### 2.2.5 Sonographie

Zur Ermittlung des Gefäßstatus der Studienteilnehmer erfolgte die Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis beidseits sowie die Berechnung des „Flow-Mediated Diameter“ (FMD) der rechten Arteria brachialis.

Der FMD kann eine Aussage über das Vorliegen einer koronaren Arterienkrankheit treffen, während die IMD eher eine Hinweise auf das Ausmaß einer solchen gibt (38).

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden stets von derselben Ärztin am selben Untersuchungsgerät durchgeführt.

#### Intima-Media-Dicke (IMD)

Histologisch wird die Gefäßwand von Arterien in die drei Schichten Tunica intima, Tunica media und Tunica externa (Adventitia) unterteilt.

Für die Ermittlung der IMD wird sonographisch die Gesamtdicke von Tunica Intima und Tunica Media der Arteriae carotides communes als prognostischer Marker für kardiovaskuläre Krankheiten gemessen.

Die sonographische Messung der IMD gilt als valide, nicht-invasive Methode zur Beurteilung früher Artherosklerose (95)(93) und wird als prädiktiver Marker für das Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit verwendet (104)(30).

Auch wurde eine positive Korrelation zwischen der IMD und dem Herzinfarktrisiko gefunden (104)(30). Sie ist zudem ein nützlicher Messwert zur Risikostratifizierung bezüglich späterer ischämischer Schlaganfälle (29).

Die Intima-Media-Dicke ist geschlechtsabhängig (bei Frauen geringer als bei Männern) und vergrößert sich mit zunehmendem Lebensalter (87). Pro Jahr gilt eine Zunahme der IMD um etwa 0,007mm als physiologisch (77).

Zusätzlich verdickt sich die Wand der Arteria carotis bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie (137), Hypercholesterinämie (132), Zigarettenrauchen

(87), DM und Insulinresistenz (87)(110), erhöhtem Body-Mass-Index (45) und erhöhtem Lp (a) (108).

Die starke Altersabhängigkeit und unterschiedliche Ergebnisse bei verschiedenen Studien für durchschnittliche IMD, die durch Unterschiede zwischen den gewählten Messregionen (Gefäßabschnitt/Segment der A. carotis) und den genauen Messtechniken (sondennahe, -ferne Gefäßwand) zustande kommen, erschweren die Festlegung von Normwerten (77).

Das Überschreiten einer Dicke von 0,9 - 1,0mm gilt allgemein als pathologisch (78).

Für die Messung der IMD lagen die Patienten mit leicht überstrecktem Kopf und Blickrichtung entgegen der zu untersuchenden Seite, flach auf dem Rücken.

Es wurde eine hochauflösende lineare Ultraschallsonde im B-Mode (Modell 8670 der Firma BK Medical, Herlev, Dänemark) verwendet, mit der sich Gefäßwände von oberflächlichen Arterien gut darstellen lassen. Gefäßverkalkungen können mit einer solchen Sonde bereits ab einem Durchmesser von 1 mm erkannt werden.

Die Untersuchung beschränkte sich auf den Abschnitt der A. carotis communis etwa 1 cm unterhalb der Bifurkation.

Es wurde mit der rechten Seite begonnen, wobei die A. carotis communis zunächst bis zur Bifurkation in A. carotis interna und A. carotis externa auf sichtbare Verkalkungen untersucht wurde. Unterhalb des Sinus caroticus (der Erweiterung des Gefäßes direkt unterhalb der Bifurkation) wurde anschließend die Gefäßwand der A. carotis communis im Längsschnitt dargestellt.

Die Wand der A. carotis communis wird im Ultraschallbild als eine schmale Doppelkontur aus zwei echoreichen Linien um eine breitere echoarme Struktur sichtbar. Innen liegt das echoarme Gefäßlumen. Die echoreichen Schichten entsprechen nicht den Gefäßwandschichten, sondern sind sogenannte Grenzzonenreflexionen, die durch unterschiedlichen Schallwiderstand der Strukturen entstehen (120). Somit ist die innere echoreiche Linie die Lumen-Intima-Grenzschicht und die äußere Linie die Media-Adventitia-Grenzschicht.

Die IMD wurde zwischen diesen Linien an der sondenfernen Gefäßwand gemessen, da

hier die Linien durch einen längeren Streckenabschnitt senkrecht zur Sonde besser sichtbar sind (131) Hierbei wurde nach der sogenannten „Leading-edge“-Methode verfahren, bei der die Distanz zwischen den beiden sondennahen Begrenzungen der echo-reichen Linien bestimmt wird (77).

Anschließend wurde die gleiche Untersuchung auf der linken Seite durchgeführt.

#### Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)

Die FMD beschreibt allgemein eine Endothel-abhängige Vergrößerung von arteriellen Gefäßdurchmessern als Reaktion auf vermehrten Blutfluss. Ein erhöhter Blutfluss führt zu verstärkten Scherkräften an den Gefäßinnenwänden, was wiederum die Freisetzung vasoaktiver Substanzen, besonders Stickstoffmonoxid (NO), und damit eine Vasodilatation auslöst (102).

Eine verminderte Endothel-abhängige Vasodilatation durch verminderte NO-Aktivität ist demnach Ausdruck einer Endotheldysfunktion, wie sie im Frühstadium einer Artherosklerose auftritt (138).

Es besteht eine gute Korrelation zwischen der peripheren und der koronaren Funktionalität des Endothels (6).

Durch die Messung der FMD an peripheren Gefäßen (meist A. brachialis) lässt sich daher eine Aussage über die Endothelfunktion auch der zentralen Gefäße herleiten (82). So kann die FMD als Anhaltspunkt bei der Diagnostik einer Artherosklerose verwendet werden (109) . Auch über zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse gibt die FMD Auskunft, wobei die Aussagekraft bei Personen mit vorbestehendem hohem CVR stärker ist als bei asymptomatischen Personen.

Die Messmethode ist bislang noch wenig standardisiert, weshalb die Bedeutung der FMD als prädiktiver Wert für kardiovaskuläre Ereignisse noch nicht evaluiert werden konnte (55)(121).

Zuerst wurde diese Methode von Celermajer et al 1992 beschrieben (28).

Es wird empfohlen, die Untersuchung an nüchternen (>6h) Patienten in Ruhe einem ruhigen abgedunkelten Raum und zu ähnlicher Tageszeit durchzuführen, um Einfluss-

faktoren wie Nahrung, Coffein, körperliche Beanspruchung und Tageszeit so gut es geht zu minimieren (121).

Die FMD wurde an der rechten A. brachialis im Anschluss an die restliche Ultraschalluntersuchung und demzufolge in Ruhe gemessen. Der noch immer nüchterne Studienteilnehmer lag in Rückenlage auf der Untersuchungsliege und hatte den rechten Arm lang neben dem Körper ausgestreckt.

Mit einer hochauflösenden linearen Ultraschallsonde im B-Mode (Modell 8670 der Firma BK Medical, Herlev, Dänemark) wurde zunächst der Gefäßbogen der A. brachialis aufgesucht. War die Arterie im Längsschnitt zu sehen, wurde das Bild unter Doppleraanzeige während des Peaks der Pulswelle angehalten. Nun wurde zwischen den beiden Intima-Lumen Grenzen der Ausgangsgefäßdurchmesser bestimmt. Hierbei war es wichtig, sich zum Wiederauffinden derselben Stelle die genaue Position des Schallkopfes anhand von anatomischen Merkmalen zu merken.

Anschließend wurde der rechte Oberarm für 4 Minuten mit einer handelsüblichen Blutdruckmanschette suprasystolisch (>200) gestaut. Hierbei musste durch gelegentliches Nachpumpen der Druck aufrecht gehalten werden. Nach Ende der Stauungszeit wurde die Manschette gelöst und der Studienteilnehmer aufgefordert den Arm ruhig liegen zu lassen. Nun wurde innerhalb von einer Minute die vorherige Darstellung der A. brachialis wieder aufgesucht und nach einer Minute der Hyperämiedurchmesser des Gefäßes bestimmt.

Aus den beiden Werten wurde mittels folgender Formel der FMD berechnet (109).

$$FMD = \frac{\text{Hyperämiedurchmesser}(mm) - \text{Ausgangsdurchmesser}(mm)}{\text{Ausgangsdurchmesser}(mm)} \times 100$$

**Formel 2: Flow-Mediated-Diameter**

## 2.2.6 Berechnete Werte des Kardiovaskulären Risikos

### Body-mass-Index (BMI)

Die erhobenen Daten ermöglichten die Berechnung des Körpermasse-Index (BMI) zur Erfassung von Übergewicht. Dieser wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht(kg)}}{\text{Körpergröße(m)}^2}$$

### Formel 3: Body-Mass-Index

Die Unterscheidung zwischen Unter-, Normal- und Übergewicht erfolgte nach folgender Skalierung:

**Tabelle 2.2: BMI-Klassifikation der WHO**

Klassifikation	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,99
Leichtes bis mäßiges Übergewicht	25 - 29,99
Adipositas	≥ 30

### Berechnung des metabolischen Syndroms

Als metabolisches Syndrom (metS) bezeichnet man das gemeinsame Auftreten mehrerer miteinander verknüpfter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und DM II (s. Tabelle 2.3).

Für alle Studienteilnehmer wurde anhand einer Excel-Tabelle mit den erhobenen Daten das Vorliegen eines metS errechnet.

Hierzu wurden die aktuellen internationalen Kriterien der aus dem Jahre 2009 verwendet (3). Die Diagnose eines metS wird gestellt sobald mindestens 3 der 5 in Tabelle 2.3 aufgeführten Kriterien erfüllt sind.

Bei der Festlegung der Diagnosekriterien des metS gibt es bezüglich der Grenzwerte des Bauchumfangs für Europäer unterschiedliche Meinungen (3). Die IDF (International Diabetes Federation) empfiehlt 94 cm als Grenzwert für europäische Männer und 80 cm für Frauen, während die ESC (European Cardiovascular Societies) 102 cm, bzw. 88cm ansetzen. Die WHO lässt für Kaukasier beide Werte gelten. Eine Überschreitung von 94 cm bzw. 80 cm gilt als Anhaltspunkt, nicht weiter an Gewicht zuzunehmen und ein Bauchumfang von mehr als 102 cm bzw. 88 cm gilt als Grenzwert zur Empfehlung einer Gewichtsreduktion (50).

Hier wurden beide Grenzwertkombinationen berücksichtigt, wobei die höheren Grenzwerte international weiter verbreitet und daher für den Vergleich mit anderen Studien besser geeignet sind.

**Tabelle 2.3: Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms**

(3 von 5 müssen zutreffen)

Im Hinblick auf die Grenzwerte für den Bauchumfang unterscheiden sich die Angaben der verschiedenen Organisationen. Untere Grenzwerte sind 94 cm für Männer und 80 cm für Frauen, die höheren und verbreiteteren Grenzwerte sind 102 cm für Männer und 88 cm für Frauen.

Kriterium	Grenzwert	
	Männlich	Weiblich
<b>Erhöhter Bauchumfang</b>	≥ 102cm bzw ≥ 94 cm	≥ 88cm bzw ≥ 80 cm
<b>Erhöhte Triglyzeride</b>	≥ 150mg/dL oder Statine	
<b>Erniedrigtes HDL-Cholesterin</b>	< 40mg/dL	< 50mg/dL oder Statinbehandlung
<b>Erhöhter Bluthochdruck</b>	Systolisch ≥ 130 mm Hg und/oder diastolisch ≥ 85mm Hg oder Behandlung mit Antihypertensiva	
<b>Erhöhte Nüchtern-Glukose</b>	≥ 100 mg/dl oder diagnostizierter DM Typ II	

Berechnung der Insulinsensitivität und –resistenz

Zusätzlich zur Messung der Nüchtern-Glukose- und Insulinwerte wurde aus diesen der HOMA-IR-Index (Homeostasis Model of Insulin Resistance) zur Einschätzung der Insulinresistenz und der QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) zur Beurteilung der Insulinsensitivität berechnet. Besonders der QUICKI gilt als einfache, zuverlässige und robuste Methode zur Beurteilung eines diabetischen Zustands und Veränderungen durch entsprechende Therapien. Er liefert sowohl bei nicht-diabetischen, als auch bei diabetischen Patienten zuverlässige Werte der Insulinsensitivität und ist am ehesten vergleichbar mit der als am genauesten geltenden, aber deutlich aufwändigeren Glukose-Clamp-Technik. Der QUICKI wird so dem HOMA-IR vorgezogen.

Der HOMA-IR beruht auf der Annahme eines Feedbackmechanismus zwischen der Glukoseproduktion der Leber und den insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen des Pankreas und kann bei Personen mit stark eingeschränkter Funktion der  $\beta$ -Zellen falsche Ergebnisse liefern (81).

$$HOMA - IR = \left[ \left[ \text{fasting insulin } (\mu U / ml) \right] \times \left[ \text{fasting Glucose } (mg / dl) \right] \right] / 405$$

**Formel 4: Homeostasis Model of Insulin Resistance**

405 ist ein normalisierender Faktor, d.h. das Produkt aus den durchschnittlichen Werten des nüchtern-Insulins (5 $\mu$ U/ml) und des Nüchtern-Glukosewerts (81 mg/dl) eines gesunden Erwachsenen. So ergibt sich für eine optimale Insulin-Sensitivität ein Wert von 1. Weit darüber liegende Werte zeigen eine erhöhte Insulin-resistenz an (81).

$$QUICKI = 1 / \left[ \log(\text{fasting insulin}(\mu U / ml)) \times \log(\text{fasting Glucose}(mg / dl)) \right]$$

**Formel 5: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index**Berechnung der Linksherzhypertrophie aus dem EKG

Die EKGs der untersuchten Personen wurden anhand des Sokolow-Lyon-Index II und des Cornell-Produkts nach Hinweisen auf Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) untersucht.

Sind beide Berechnungen positiv ist eine LVH sehr wahrscheinlich. Besonders bei Personen > 40 Jahre liefern sie gute Ergebnisse. Bei Jüngeren können falsch positive Werte auftreten (48) Eine Verdachtsdiagnose müsste per Echokardiogramm bestätigt oder

ausgeschlossen werden. So sind die berechneten Werte hier nur als orientierend zu werten. Sie berechnen sich wie folgt:

$$S_{V1 \text{ oder } V2} + R_{V5 \text{ oder } V6} > 3,5 \text{ mV}$$

**Formel 6: Sokolow-Lyon II**

$$m: \quad R_{AVL} + S_{V3} \times \text{QRS-Dauer} \quad > 244\text{ms}$$

$$w: \quad (R_{AVL} + S_{V3} + 0,8) \times \text{QRS-Dauer} \quad > 244\text{ms}$$

**Formel 7: Cornell-Produkt**

Berechnung des kalkulierten CVR

Die meisten Methoden für die Berechnung des kardiovaskulären Gesamtrisikos basieren auf Daten der Framingham Studie aus den USA. Der Nachteil besteht in der begrenzten Anwendbarkeit auf europäische Populationen aufgrund von Differenzen im Bezug auf die Inzidenz von Schlaganfällen und Herzinfarkten (33). Seit 2003 existiert das SCORE Project, das die Schätzung des Risikos, in den nächsten 10 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, in Europa erlaubt (33). Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Ansätzen zur Risikoabschätzung bezieht sich das SCORE Projekt zusätzlich zur KHK auch auf andere kardiovaskuläre Todesursachen.

Die berücksichtigten Parameter sind Raucherstatus, systolischer Blutdruck, HDL/Cholesterin Quotient und Alter.

Da die in der Praxis verbreiteten SCORE-Tafeln zum Ablesen des individuellen Risikos relativ ungenaue Schätzwerte liefern, wurden hier die Werte des kalkulierten CVR anhand der Formeln berechnet, auf denen die SCORE-Tafeln basieren. Es wurde zudem ein auf Deutschland angepasster Normwert des systolischen Blutdrucks verwendet (33)(64).

Ein Nachteil eines berechneten Scores ist, dass er auf Durchschnittsdaten beruht, die in der Vergangenheit erhoben wurden und mit zunehmender Zeit weniger verlässlich werden. Weiter ist eine Integration neu erforschter Risikofaktoren in etablierte Risikoscores wie den Framingham-Risk-Score oder das europäische SCORE Projekt schwierig.

Aktuell existiert keine gute Methode, die zusätzlich zu den Parametern Alter, Rauchen, Cholesterin- und Triglyzerid- sowie Glukosewerten andere Faktoren betrachtet (67). So kann man keinen festen Wert für das individuelle relative kardiovaskuläre Risiko ermitteln, sondern lediglich durch Betrachtung der verschiedenen Parameter Hochrisiko-Personen ausfindig machen.

### **2.2.7 Statistische Auswertungen**

Sämtliche Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 20 analysiert. Für Vergleiche der Mittelwerte zwischen allen 3 Gruppen (KS-Patienten (xy), männliche Kontrollen (m) und weibliche Kontrollen (w)) wurde eine einfaktorielle ANOVA verwendet. Vergleiche zwischen xy und m wurden per Students-t-Test berechnet.

Die Analyse kategoriemer Variablen erfolgte mit einem Chi-Quadrat-Test.

Als signifikant werden im Folgenden Fehlerwerte von  $p \leq 0,05$  bezeichnet. Für Tendenzen gilt  $0,05 < p \leq 0,1$ .

Wenn nicht explizit anders beschrieben wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler angegeben.

### 3 Ergebnisse

229 Personen wurden in die Auswertung einbezogen. Tabelle 3.1 fasst die Charakteristika der Populationen zusammen. KS-Patienten (xxy), männliche Kontrollen (m), und weibliche Kontrollen (w) wurden zudem jeweils in 2 Altersklassen ( $\leq 40$  Jahre und  $> 40$  Jahre) eingeteilt, um Veränderungen verschiedener Werte mit dem Alter darzustellen. Es ergaben sich die in Tabelle 3.1 aufgeführten Gruppengrößen.

**Tabelle 3.1: Kollektivbeschreibung**

Werte sind je nach Variable mit der Anzahl, dem Mittelwert  $\pm$  Standardfehler, oder in Prozent angegeben. Unter den Begriffen „Hypertonie“ und „Diabetes Mellitus“ sind verschiedene-Medikamentengruppen zur Therapie dieser Erkrankungen zusammengefasst.

		<b>xxy</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
<b>n gesamt</b>		129	50	50
<b>n <math>\leq 40</math> Jahre</b>		76	19	34
<b>n <math>&gt; 40</math> Jahre</b>		53	31	16
<b>Altersdurchschnitt</b>		37,29 $\pm$ 1,1	42,40 $\pm$ 2,0	32,56 $\pm$ 1,6
<b>Körpergröße (m)</b>		1,87 $\pm$ 0,7	1,79 $\pm$ 1,0	1,69 $\pm$ 0,7
<b>Körpergewicht (kg)</b>		93,0 $\pm$ 1,7	77,7 $\pm$ 1,6	65,7 $\pm$ 2,0
<b>Familien- stand</b>	<b>Verheiratet / verwittwet</b>	39,5%	26,0%	14,0%
	<b>Partnerschaft</b>	31,0%	36,0%	48,0%
	<b>Single</b>	29,5%	38,0%	38,0%
	<b>Studiert</b>	15,5%	60,0%	72,0%
<b>Ausbildung</b>	<b>Berufsausbildung</b>	74,4%	38,0%	26,0%
	<b>Keine Berufsausbildung</b>	7,8%	2,0%	2,0%
	<b>Schule</b>	1,6%	0%	0%
<b>Raucher</b>		25,6%	22%	16%

	<b>Testosteron / Horm. Kontrazeption</b>	73,6% 73,7%	0%	40%
	<b>Antihypertensiva</b>	10,1%	4,0%	0%
	<b>Statine</b>	3,9%	0%	0%
<b>Medikamente</b>	<b>Phenprocoumon</b>	5,4%	0%	0%
	<b>Medikamente gegen Diabetes Mellitus</b>	5,4%	0%	0%
	<b>Allopurinol</b>	3,9%	2,0%	0%

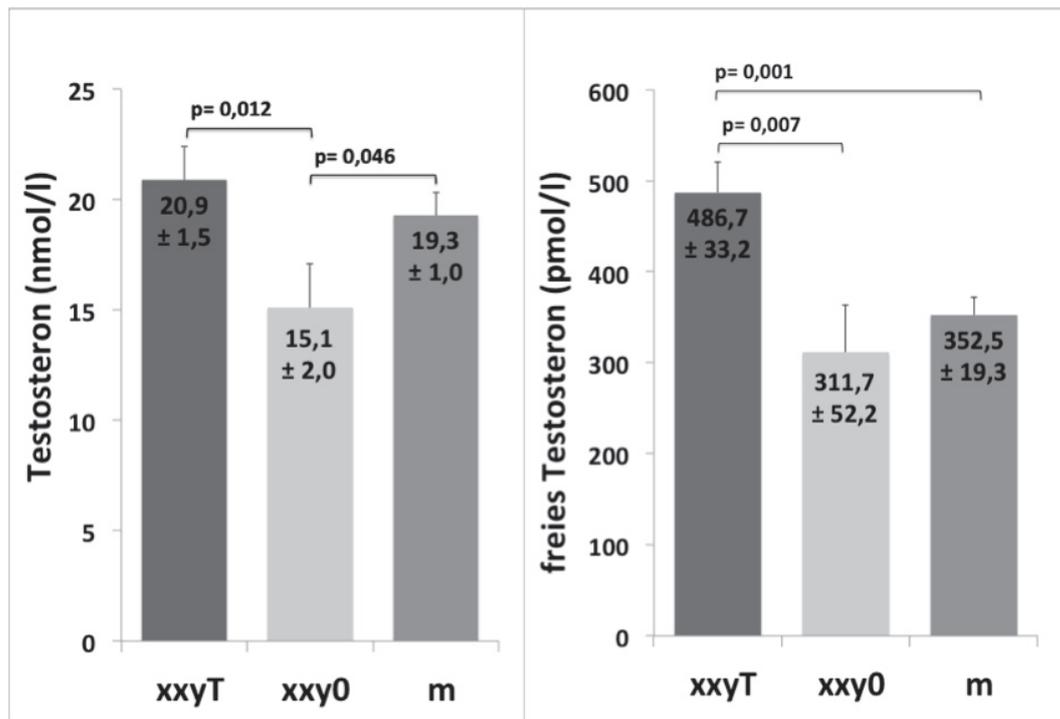
### 3.1 Testosteronwerte und Testosteronsubstitution

Wie in Tabelle 3.1 angegeben, erhielten insgesamt 73% der Patienten Testosteronpräparate zum Ausgleich eines Androgenmangels. In der jüngeren Altersgruppe lag der Anteil bei 69,7%, in der älteren Gruppe erhielten 79,2% eine Substitution.

Patienten ohne Medikation zeigten entweder keinen Testosteronmangel (weder objektiv noch subjektiv) oder befanden sich in einer Kinderwunschbehandlung oder der Vorbereitung einer testikulären Spermienextraktion (TESE). Dies erklärt den größeren Anteil nicht-substituierter Patienten in der jüngeren Altersgruppe ( $n_{\leq 40} = 53$  vs.  $n_{>40} = 11$ ).

Die substituierten Patienten ( $xy_T$ ) wiesen insgesamt signifikant höhere Werte des gesamten und des freien Testosterons auf als die KS-Patienten ohne Substitution ( $xy_0$ ), (Testosteron gesamt:  $p_{xy_T-xy_0} = 0,012$ ; freies Testosteron:  $p_{xy_T-xy_0} = 0,007$ ). Dennoch lagen auch die Mittelwerte der  $xy_0$  im Normbereich (genaue Werte s.Abb. 1).

Zwischen KS-Patienten mit und ohne Substitution zeigten sich Unterschiede des HDL-Cholesterins, des Cholesterin/HDL-Quotienten, sowie der Intima-Media-Dicke und der Prävalenz der Dyslipidämie. Diese sind in den entsprechenden Abschnitten aufgeführt.



**Abb. 1: Testosteron und Freies Testosteron;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler der KS-Patienten und der männlichen Kontrollen in nmol/l (Testosteron) pmol/l (freies Testosteron) sind innerhalb der Balken angegeben.

xxy<sub>T</sub> = Substituierte KS-Patienten; xxy<sub>0</sub> = KS-Patienten ohne Substitution

Die xxy<sub>T</sub> wiesen insgesamt signifikant höhere Werte des gesamten und des freien Testosterons auf als die xxy<sub>0</sub>. Dennoch lagen auch die Mittelwerte der xxy<sub>0</sub> im Normbereich

## 3.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

### 3.2.1 Alter, Rauchen

Die Altersverteilung der untersuchten Patienten, sowie der Anteil der Raucher je nach Gruppe ist in Tabelle 3.1 aufgeführt. Tendenziell befinden sich unter den KS-Patienten mehr Raucher als unter den weiblichen Kontrollen ( $p_{\text{xxy-w}} = 0,060$ ).

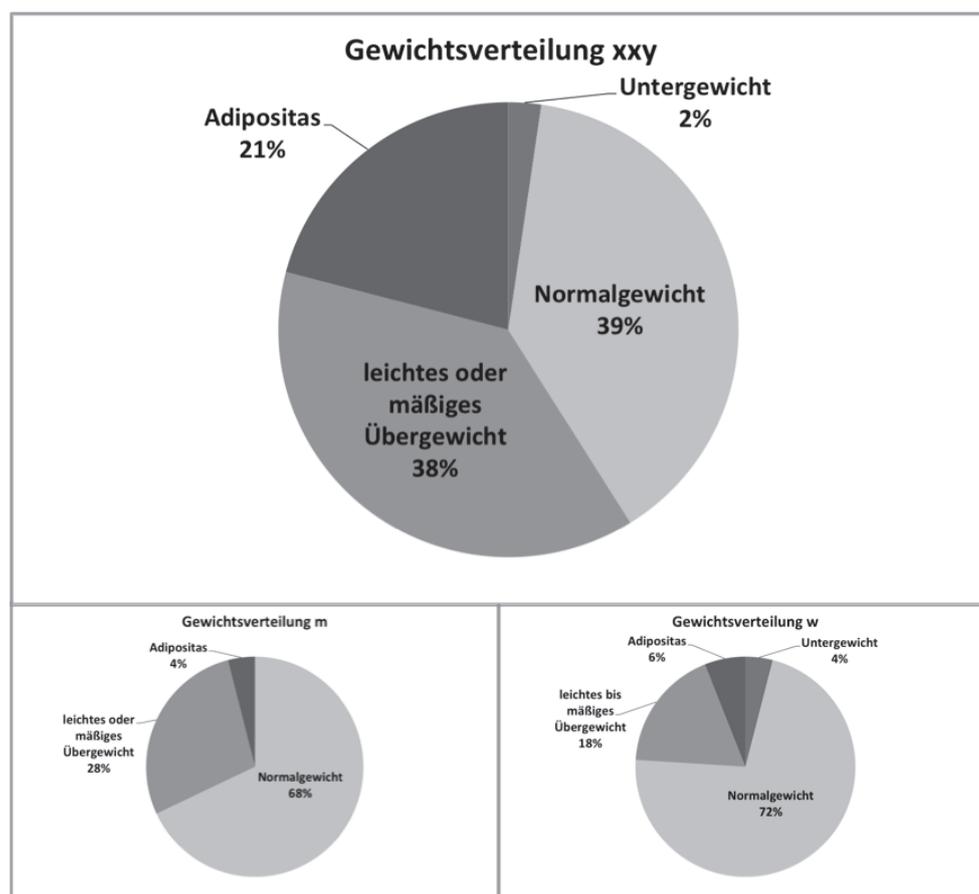
Als kardiovaskulärer Risikofaktor gilt ein Alter von  $> 55$  Jahren bei Männern und  $> 65$  Jahren bei Frauen. In diese Gruppe fielen 9,3% der KS-Patienten und 20,0% der männlichen Kontrollen. Von den untersuchten weiblichen Kontrollen war niemand älter als 65 Jahre.

### 3.2.2 Familienanamnese

Bei der Frage nach bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen bei Eltern oder Geschwistern gaben 28% der Untersuchten Personen das Vorkommen von Hypertonie an. 12,3% wussten von einer Koronaren Herzkrankheit und 5% von Myokardinfarkten unter den nahen Verwandten. Bei 8,4% der Personen hatten Angehörige einen Apoplex erlitten und bei 12,8 % kam eine Form von DM in der Familie vor.

### 3.2.3 Adipositas

#### Body-Mass-Index (BMI)



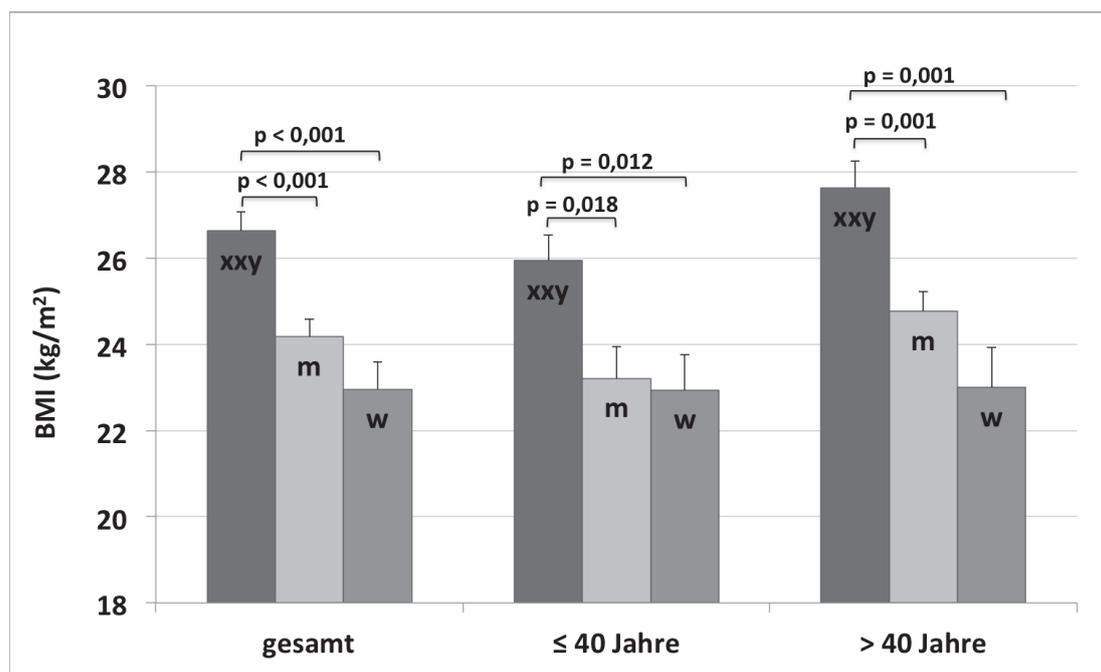
**Abb. 2: Anteile an BMI-Kategorien**

Der BMI war unabhängig vom Alter, bei den KS-Patienten signifikant größer gegenüber beiden Vergleichsgruppen. Zwischen den BMI-Werten der männlichen und weiblichen Kontrollen gab es keinen signifikanten Unterschied.

Untergewicht:  $BMI < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ; Normalgewicht:  $18,5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ;

Übergewicht:  $25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ; Adipositas:  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$

Der BMI wurde nach Formel 3 errechnet und stellte sich, unabhängig vom Alter, bei den KS-Patienten signifikant größer gegenüber beiden Vergleichsgruppen dar. Der Gesamtmittelwert betrug bei den KS-Patienten  $26,6 \pm 0,44 \text{ kg/m}^2$ , bei den männlichen Kontrollen  $24,2 \pm 0,41 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ) und bei den weiblichen Kontrollen  $23,0 \pm 0,63 \text{ kg/m}^2$  ( $p < 0,001$ ). Zwischen den BMI-Werten der männlichen und weiblichen Kontrollen gab es keinen signifikanten Unterschied.



**Abb. 3: BMI;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in  $\text{kg/m}^2$

Die KS-Patienten wiesen insgesamt und in beiden Altersgruppen einen signifikant höheren BMI auf als die beiden Vergleichsgruppen.

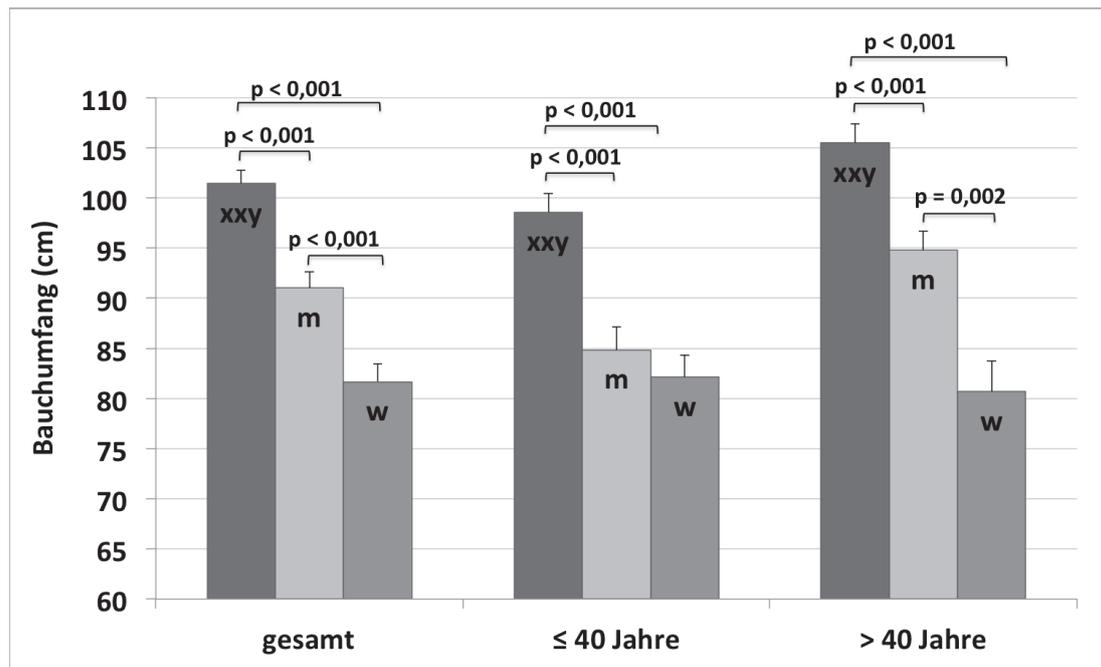
xxy:	$26,6 \pm 0,44 \text{ kg/m}^2$ ;	$26,0 \pm 0,59 \text{ kg/m}^2$ ;	$27,6 \pm 0,61 \text{ kg/m}^2$
m:	$24,2 \pm 0,41 \text{ kg/m}^2$ ;	$23,2 \pm 0,74 \text{ kg/m}^2$ ;	$24,8 \pm 0,46 \text{ kg/m}^2$
w:	$23,0 \pm 0,63 \text{ kg/m}^2$ ;	$22,94 \pm 0,82 \text{ kg/m}^2$ ;	$23,0 \pm 0,94 \text{ kg/m}^2$

### Bauchumfang

Der Bauchumfang zeigte mit durchschnittlich  $101,4 \pm 1,4 \text{ cm}$  bei den KS-Patienten insgesamt signifikant größere Werte als bei den Vergleichsgruppen (m:  $91,0 \pm 1,6 \text{ cm}$  ( $p < 0,001$ ); w:  $81,7 \pm 1,7 \text{ cm}$  ( $p < 0,001$ )). Auch nach Alter aufgeteilt zeigten sich signifikante Unterschiede (s. Abb. 4).

Der Bauchumfang der > 40-Jährigen männlichen Kontrollen ( $94,8 \pm 1,9 \text{ cm}$ ) war deut-

lich größer als der der  $\leq 40$ -Jährigen männlichen Kontrollen ( $84,8 \pm 2,3$  cm), während der Bauchumfang der weiblichen Kontrollen sich mit dem Alter etwas verringerte ( $80,7 \pm 3,1$  cm im Gegensatz zu  $82,2 \pm 2,1$  cm). Dadurch war in der älteren Altersgruppe und insgesamt ein signifikanter Unterschied der Bauchumfänge bei männlichen und weiblichen Kontrollen zu beobachten ( $p_{>40} = 0,002$ ;  $p_{\text{ges}} < 0,001$ ).



**Abb. 4: Bauchumfang;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in cm

Der Bauchumfang der KS-Patienten war in jeder Altersgruppe und insgesamt signifikant größer als bei den männlichen und weiblichen Kontrollen.

xxy:	101,4 $\pm$ 1,4 cm ;	98,6 $\pm$ 1,8 cm;	105,5 $\pm$ 1,9 cm
m:	91,0 $\pm$ 1,6 cm ;	84,8 $\pm$ 2,3cm;	94,8 $\pm$ 1,9 cm
w:	81,7 $\pm$ 1,7 cm;	82,2 $\pm$ 2,1 cm;	80,7 $\pm$ 3,1 cm

Insgesamt zeigten 47,3% der KS-Patienten einen Bauchumfang von  $\geq 102$  cm. Von den männlichen Kontrollen lagen 16,0% über dieser Grenze. 20,0% der weiblichen Kontrollen zeigten mit Werten  $\geq 88$  cm einen erhöhten Bauchumfang.

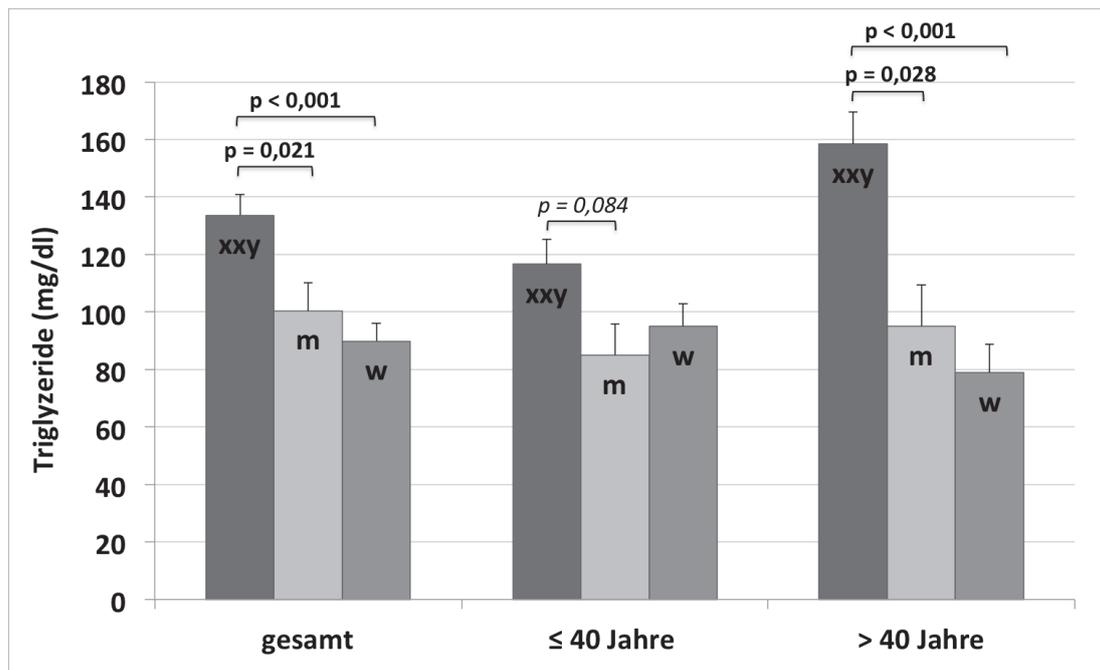
### 3.2.4 Lipidwerte

Die durchschnittlichen Lipidwerte  $\pm$  der Standardfehler für die einzelnen Gruppen sind in Tabelle 3.2 aufgeführt.

**Tabelle 3.2: Lipidwerte der einzelnen untersuchten Gruppen; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mg/dl**  
 Signifikante p-Werte sind fett gedruckt, Tendenzen kursiv

	xxy		m		w		
	Mittelwert $\pm$ Standardfehler	p <sub>xxy-m</sub>	Mittelwert $\pm$ Standardfehler	p <sub>m-w</sub>	Mittelwert $\pm$ Standardfehler	p <sub>xxy-w</sub>	
<b>Triglyzeride</b>	Gesamt	133,7 $\pm$ 7,1	<b>0,021</b>	100,4 $\pm$ 9,8	0,746	89,9 $\pm$ 6,2	< <b>0,001</b>
	$\leq$ 40 Jahre	116,6 $\pm$ 8,7	0,084	85,0 $\pm$ 10,9	0,841	95,1 $\pm$ 7,8	0,193
	>40 Jahre	158,4 $\pm$ 11,1	<b>0,028</b>	109,9 $\pm$ 14,2	0,224	78,9 $\pm$ 10,0	< <b>0,001</b>
<b>Gesamtcholesterin</b>	Gesamt	201,9 $\pm$ 3,7	0,704	196,0 $\pm$ 4,8	0,998	197,0 $\pm$ 4,9	0,181
	$\leq$ 40 Jahre	194,4 $\pm$ 5,0	0,483	181,0 $\pm$ 9,4	0,790	190,1 $\pm$ 5,5	0,885
	>40 Jahre	211,7 $\pm$ 5,4	0,726	205,2 $\pm$ 4,5	0,898	211,7 $\pm$ 9,3	1,000
<b>LDL-Cholesterin</b>	Gesamt	128,4 $\pm$ 3,1	0,500	121,50 $\pm$ 4,5	<b>0,024</b>	106,2 $\pm$ 3,5	< <b>0,001</b>
	$\leq$ 40 Jahre	125,7 $\pm$ 4,0	0,173	108,5 $\pm$ 7,9	0,746	100,7 $\pm$ 3,4	< <b>0,001</b>
	>40 Jahre	132,2 $\pm$ 5,0	0,971	129,5 $\pm$ 4,9	0,504	118,0 $\pm$ 7,4	0,325
<b>HDL-Cholesterin</b>	Gesamt	46,6 $\pm$ 0,8	< <b>0,001</b>	54,3 $\pm$ 1,7	< <b>0,001</b>	72,80 $\pm$ 2,6	< <b>0,001</b>
	$\leq$ 40 Jahre	45,6 $\pm$ 1,0	<b>0,001</b>	55,4 $\pm$ 2,1	< <b>0,001</b>	70,41 $\pm$ 2,9	< <b>0,001</b>
	>40 Jahre	48,0 $\pm$ 1,3	0,107	53,7 $\pm$ 2,4	<b>0,001</b>	77,9 $\pm$ 5,2	< <b>0,001</b>

Die Triglyzeridwerte der KS-Patienten waren deutlich höher als die der beiden Vergleichsgruppen ( $p_{\text{xy-m}} = 0,021$ ;  $p_{\text{xy-w}} < 0,001$ ). Vor allem bei den  $> 40$ -Jährigen zeigten sich signifikant höhere Werte ( $p_{\text{xy-m}} = 0,028$ ;  $p_{\text{xy-w}} < 0,001$ ). In der jüngeren Gruppe ( $\leq 40$  Jahre) wiesen die KS-Patienten gegenüber den männlichen Kontrollen eine Tendenz zu höheren Werten auf ( $p_{\text{xy-m}} = 0,084$ ).



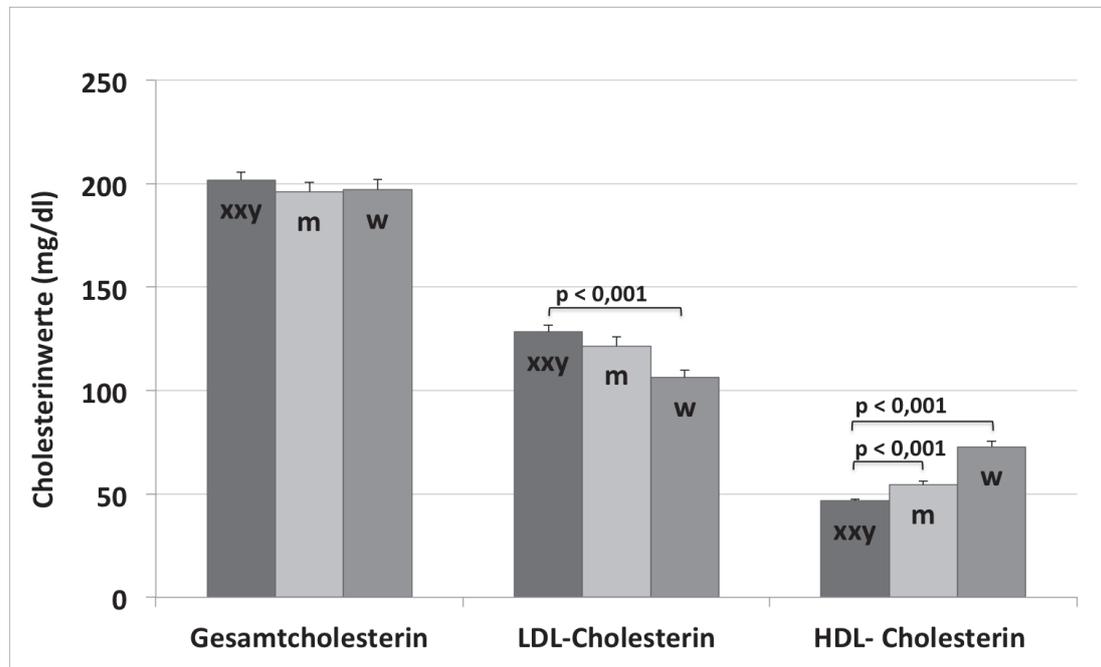
**Abb. 5: Triglyzeride;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mg/dl (genaue Werte s. **Tabelle 3.2**)

In der älteren Altersgruppe und insgesamt weisen die KS-Patienten signifikant höhere Werte auf als beide Vergleichsgruppen. Bei den jüngeren untersuchten Personen besteht gegenüber den männlichen Kontrollen eine Tendenz zu höheren Triglyzeridwerten der KS-Patienten.

In der jüngeren Altersgruppe und insgesamt wiesen die KS-Patienten gegenüber den männlichen Kontrollen signifikant niedrigere HDL-Cholesterin-Spiegel auf ( $p_{\text{ges}} < 0,001$ ;  $p_{\leq 40} = 0,001$ ). In der älteren Gruppe lagen die Mittelwerte näher beieinander (vgl. **Tabelle 3.2**).

Bei den Untereinheiten des Cholesterins fiel eine geschlechtsspezifische Verteilung auf. Während die Werte der weiblichen Kontrollen für das LDL-Cholesterin insgesamt signifikant niedriger waren als die der männlichen Kontrollen ( $p_{\text{m-w}} = 0,024$ ), waren die Werte des HDL-Cholesterins signifikant höher ( $p_{\text{m-w}} < 0,001$ ).

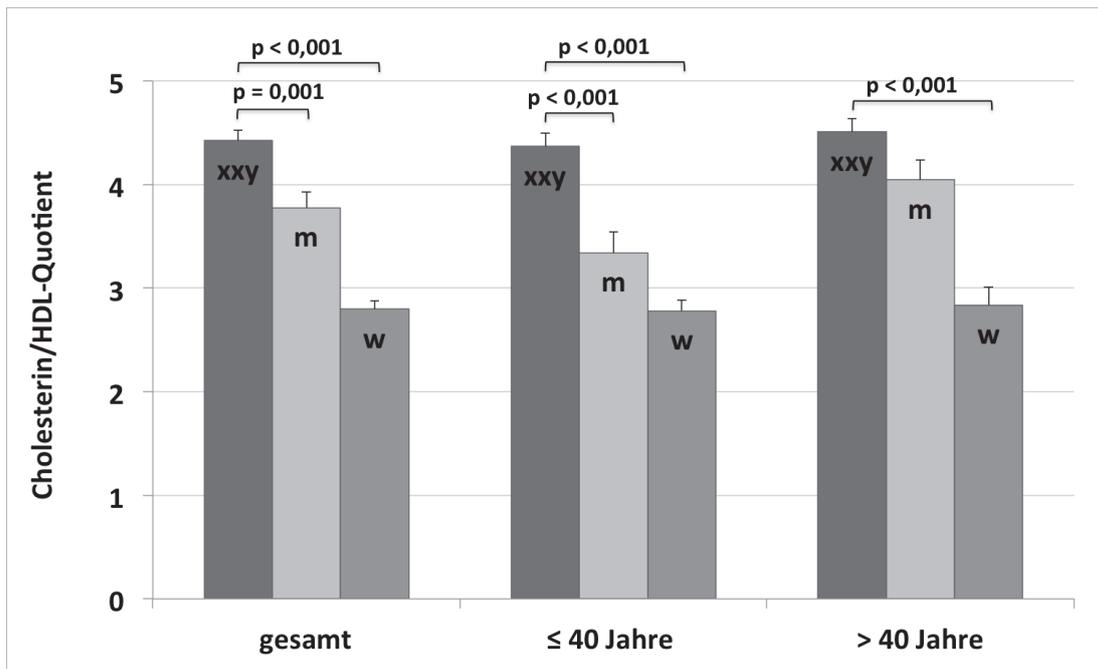
Das Gesamtcholesterin setzt sich zu großen Teilen aus den HDL- und LDL-Cholesterin zusammen. So gab es hier trotz der unterschiedlichen Verteilung auf die Untergruppen kaum Unterschiede bei der Betrachtung des Gesamtcholesterins.



**Abb. 6: Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin der drei untersuchten Gruppen; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mg/dl (genaue Werte s. Tabelle 3.2)**

Die HDL-Werte der KS-Patienten sind signifikant niedriger als die der Männlichen Kontrollen. In dieser Abbildung sind die signifikant höheren HDL-Cholesterinwerte und die signifikant niedrigeren LDL-Cholesterinwerte der weiblichen Kontrollen gegenüber beiden Vergleichsgruppen dargestellt. Bei den Durchschnittswerten des gesamten Cholesterins zeigen sich kaum Unterschiede.

Die Werte des berechneten Quotienten aus Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin verhielten sich entgegengesetzt den HDL-Cholesterinwerten. Somit war der Cholesterin/HDL-Quotient der KS-Patienten insgesamt und in der jüngeren Altersgruppe signifikant höher, als der der Vergleichsgruppen. Wie bei den HDL-Werten besteht auch hier eine Annäherung der Werte der > 40-jährigen Männer. Die weiblichen Kontrollen der älteren Gruppe zeigen einen signifikant niedrigeren Cholesterin/HDL-Quotienten ( $p_{xxy-w} < 0,001$ ;  $p_{m-w} < 0,001$ ).



**Abb. 7: Cholesterin/HDL-Quotient;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

Bei den untersuchten Männern > 40 Jahre besteht kein signifikanter Unterschied. Ansonsten weisen die Klinefelter Patienten signifikant höhere Quotienten auf als die Vergleichsgruppen.

xxy: 4,43  $\pm$  0,10; 4,37  $\pm$  0,13; 4,51  $\pm$  0,13

m: 3,78  $\pm$  0,15; 3,34  $\pm$  0,20; 4,05  $\pm$  0,19

w: 2,80  $\pm$  0,08; 2,78  $\pm$  0,10; 2,84  $\pm$  0,17

Bei den HDL-Werten, sowie folglich beim Cholesterin/HDL-Quotient fielen beim Vergleich der KS-Patienten mit und ohne Testosteronsubstitution Unterschiede auf.

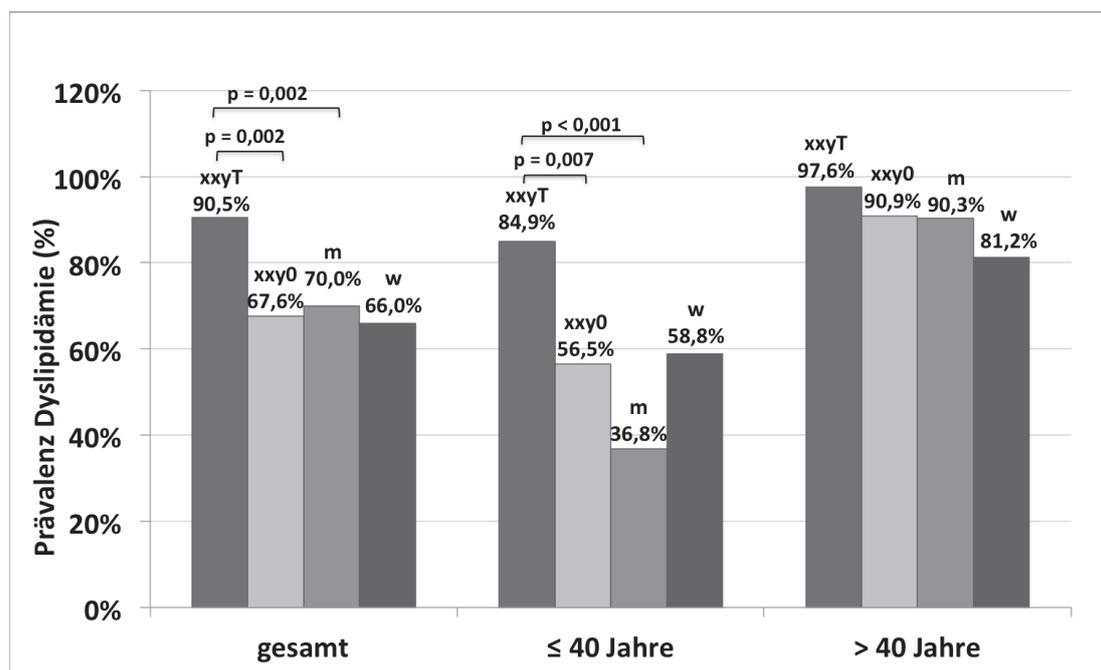
Die substituierten KS-Patienten zeigten eine Tendenz zu niedrigeren HDL-Cholesterin-Werten als die Patienten ohne Testosteron-Substitution (45,71  $\pm$  0,97 mg/dl vs. 49,12  $\pm$  1,31 mg/dl;  $p = 0,059$ ). Folglich ließ sich bei den KS-Patienten mit Substitution eine Tendenz zu einem höheren Cholesterin/HDL-Quotienten erkennen (4,5  $\pm$  0,1 vs. 4,2  $\pm$  0,2;  $p = 0,075$ ).

Es bestand eine mittlere negative Korrelation nach Pearson zwischen den Werten des HDL-Cholesterins und denen des freien Testosterons von -0,411. Zwischen HDL-Cholesterin und Gesamttestosteron ließ sich eine schwach- negative Korrelation von -0,326 nachweisen. Bei den anderen Lipidwerten zeigten sich keine solchen Zusammenhänge.

### Prävalenz Dyslipidämie

Nach den in der Einleitung (Tabelle 1.1) beschriebenen Kriterien zur Feststellung einer Dyslipidämie fielen insgesamt signifikant mehr KS-Patienten unter die Definition einer Dyslipidämie (84,5% vs. 70% (m); 66% (w);  $p_{\text{xy-m}} = 0,028$ ;  $p_{\text{xy-w}} = 0,006$ ). Besonders in der jüngeren Altersgruppe hoben sich die KS-Patienten von den männlichen Kontrollen ab (76,3% vs. 36,8%;  $p = 0,001$ ), während gegenüber den weiblichen Kontrollen nur eine Tendenz zu mehr Patienten mit erhöhten Lipidwerten bestand (76,3% vs. 58,8%;  $p = 0,062$ ) (Anteile aller Altersgruppen s. Tabelle 3.8).

Bei der Prävalenz der Dyslipidämie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den KS-Patienten mit Testosteron-Substitution und denen ohne. Die Patienten mit Substitution wiesen insgesamt und in der jüngeren Altersgruppe signifikant häufiger eine Dyslipidämie auf als KS-Patienten ohne Substitution und männliche Kontrollen ( $p$ -Werte siehe Abb. 8).



**Abb. 8: Prävalenz Dyslipidämie in % mit Unterscheidung der KS-Patienten in Testosteron-Substituiert (xxxy<sub>T</sub>) und nicht-substituiert (xxxy<sub>0</sub>)**

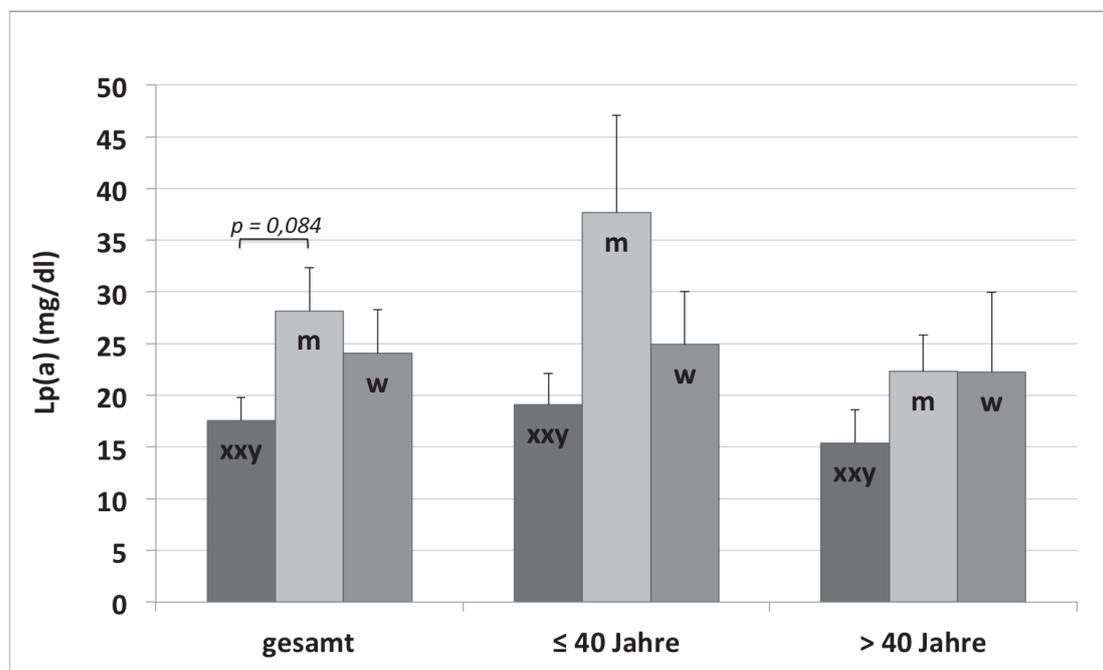
Die Patienten mit Substitution wiesen insgesamt und in der jüngeren Altersgruppe signifikant häufiger eine Dyslipidämie auf als KS-Patienten ohne Substitution und männliche Kontrollen.

Behandelte mit Statinen

Unter den Untersuchten befanden sich 5 Personen in Behandlung mit Statinen zur Cholesterinsenkung. Bei allen diesen handelt es sich um KS-Patienten der älteren Gruppe (> 40 Jahre). Durch die geringe Fallanzahl war kein signifikant höherer Anteil an Behandelten unter den KS-Patienten nachweisbar.

Lipoprotein (a)

Das Lipoprotein(a) (LP(a)) war im Durchschnitt bei den KS-Patienten etwas niedriger als bei den männlichen und weiblichen Kontrollen. Insgesamt bestand eine Tendenz zu niedrigeren Lp(a)-Werten bei KS-Patienten gegenüber männlichen Kontrollen (vgl. Abb. 9).



**Abb. 9: Lp(a);** Mittelwerte ± Standardfehler in mg/dl

Es bestand insgesamt eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei KS-Patienten gegenüber männlichen Kontrollen.

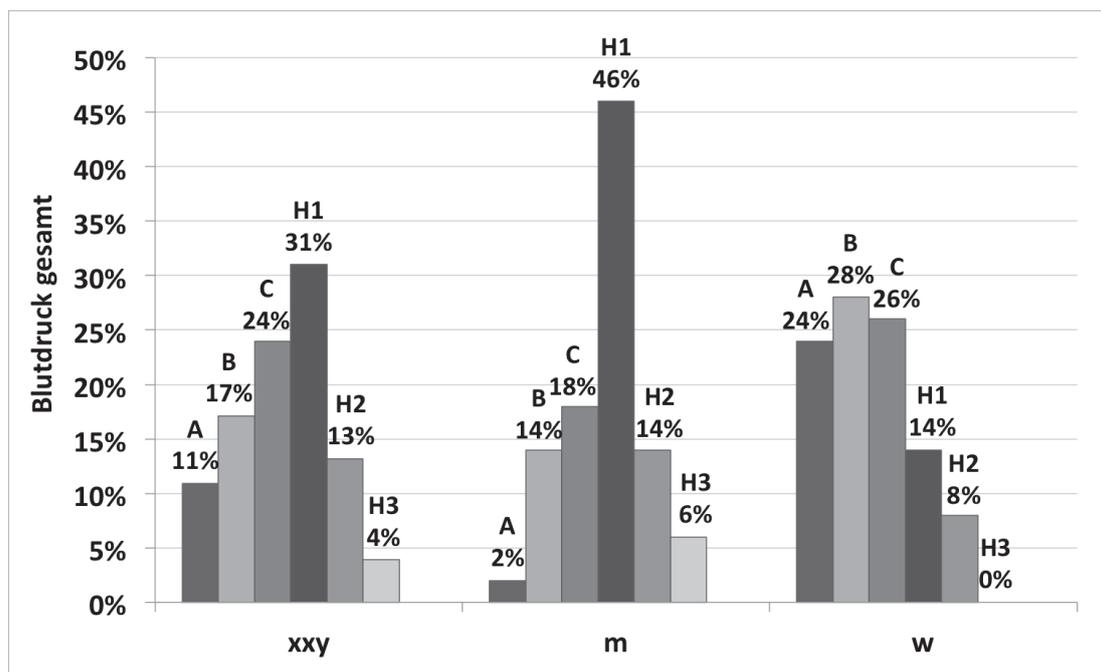
xxy:	17,58 ± 2,2;	19,11 ± 3;	15,4 ± 3,2
m:	28,16 ± 4,2;	37,68 ± 9,4;	22,32 ± 3,5
w:	24,06 ± 4,2;	24,91 ± 5,1;	22,25 ± 7,7

### 3.2.5 Blutdruck und Herzfrequenz

Die gemessenen Blutdruckwerte der Patienten verteilten sich nach der Einteilung gemäß der Hypertonie-Leitlinien (ESH-ESC Guidelines 2007) wie in Abb. 10 angegeben. Es wird deutlich, dass mit 46% fast die Hälfte der männlichen Kontrollen in die Kategorie Hypertonie I fiel. Es ergab sich insgesamt eine signifikant höhere Anzahl an männlichen Kontrollen, die nach den gemessenen Werten eine Hypertonie aufwiesen (66%) als bei den KS-Patienten (48%) und weiblichen Kontrollen (22%) ( $p_{\text{xy-m}} = 0,031$ ;  $p_{\text{m-w}} < 0,001$ ).

Besonders zeigte sich dieser Unterschied bei der jüngeren Altersgruppe. Hier fielen 63,2% der männlichen Kontrollen in die Kategorien Hypertonie I-III, während nur 36,8% der KS-Patienten Werte aus diesen Kategorien aufwiesen ( $p_{\leq 40} = 0,002$ ). In der älteren Altersgruppe war der Unterschied zwischen männlichen Kontrollen und KS-Patienten nicht signifikant. Hier lagen 64,2% der KS-Patienten und 67,7% der männlichen Kontrollen mit den gemessenen Werten über den Grenzwerten für eine arterielle Hypertonie.

Die weiblichen Kontrollen zeigten in der Gruppe  $\leq 40$  Jahre mit 14,7% signifikant weniger, als Hypertonie kategorisierte Werte, als die KS-Patienten ( $p = 0,019$ ). Auch insgesamt war der Unterschied signifikant ( $p = 0,001$ ). In der älteren Gruppe bestand mit 37,5% noch eine Tendenz zu weniger Hypertonie bei den weiblichen Kontrollen ( $p = 0,058$ ).



**Abb. 10: Aufteilung der Blutdruckwerte in Kategorien nach (78)**

Die männlichen Kontrollen erfüllen signifikant häufiger eine Hypertonie als die KS-Patienten und die weiblichen Kontrollen. Dies liegt besonders an der grossen Gruppe der männlichen Kontrollen mit H1.

Die Kategorien bedeuten jeweils für xxy, m und w von links nach rechts :

A: optimal (< 120 mmHg systolisch und /oder <80 mmHg diastolisch)

B: normal (120-129 mmHg systolisch und /oder 80-84 mmHg diastolisch)

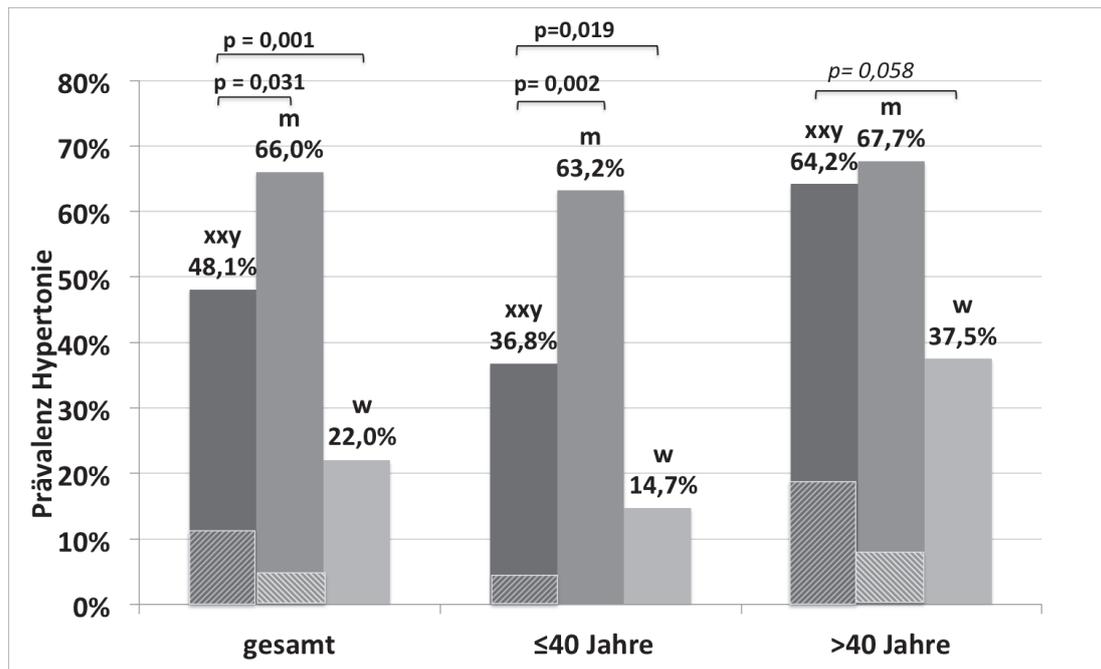
C: hoch-normal (130-139 mmHg systolisch und /oder 85-89 mmHg diastolisch)

H1: Hypertonie Grad I (140-159 mmHg systolisch und /oder 90-99 mmHg diastolisch)

H2: Hypertonie Grad II (160-179 mmHg systolisch und /oder 100-109 mmHg diastolisch)

H3: Hypertonie Grad III ( $\geq 180$  mmHg systolisch und /oder  $\geq 110$  mmHg diastolisch)

In einem nächsten Schritt wurden die gemessenen Werte mit den Angaben der untersuchten Personen zu bereits vorbekannter und/oder vorbehandelter arteriellen Hypertonie verrechnet. Hierbei wurden Personen, die sowohl erhöhte Blutdruckwerte aufwiesen als auch eine vorbekannte arterielle Hypertonie bzw. deren Behandlung angegeben, hatten nicht doppelt gerechnet.



**Abb. 11: Prävalenz Hypertonie**

Erhöhte und als Hypertonie kategorisierte gemessene Werte wurden mit angegebener vorbestehender arterieller Hypertonie (schraffierte Bereiche) verrechnet. Insgesamt gaben 10,9% der KS-Patienten eine vorbehandelte arterielle Hypertonie an ( $\leq 40$  Jahre 3,9%;  $> 40$  Jahre 18,9%) und 4% der männlichen Kontrollen ( $\leq 40$  Jahre 0%,  $> 40$  Jahre 6,5%) Keine der weiblichen Kontrollen berichtete von einer vorbestehenden Hypertonie.

Unter den männlichen und weiblichen Kontrollen war eine vorbestehende arterielle Hypertonie deutlich seltener bekannt als in der Gruppe der KS-Patienten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Vorkommen einer bekannten Hypertonie bei KS-Patienten und den weiblichen Kontrollen ( $p=0,015$ ).

Beim Vergleich der durchschnittlichen gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte ergaben sich die in Tabelle 3.3 aufgeführten Werte. Die männlichen Kontrollen zeigten insgesamt und in der jüngeren Altersgruppe signifikant höhere Blutdrücke (sowohl systolisch als auch diastolisch) als die weiblichen Kontrollen (s. Tabelle 3.3).

Der durchschnittliche systolische Blutdruck der KS-Patienten war in allen Altersgruppen signifikant höher als der der weiblichen Kontrollen. Die Werte der männlichen Kontrollen ähnelten denen der KS-Patienten mehr, jedoch bestand in der jüngeren

Altersgruppe eine Tendenz zu niedrigeren systolischen Blutdruckwerten bei den KS-Patienten.

Bei den Werten des diastolischen Blutdrucks zeigten sich dagegen weniger Unterschiede zwischen KS-Patienten und weiblichen Kontrollen als zwischen den Untersuchten Männern. In der älteren Altersgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tabelle 3.3: Systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie Puldruck und Herzfrequenz;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mmHg (Blutdruck) bzw Schläge pro minute (Herzfrequenz) Signifikante p-Werte sind fett gedruckt, Tendenzen in kursiv.

		<b>xy</b>	<b>p<sub>xy-m</sub></b> =	<b>m</b>	<b>p<sub>m-w</sub></b> =	<b>w</b>	<b>p<sub>xy-w</sub></b> =
<b>systolischer Blutdruck</b>	Gesamt	133 $\pm$ 1,4	0,199	138 $\pm$ 2,3	<b>&lt;0,001</b>	123 $\pm$ 1,7	<b>&lt;0,001</b>
	$\leq$ 40 Jahre	129 $\pm$ 1,5	<i>0,096</i>	136 $\pm$ 2,8	<b>&lt;0,001</b>	120 $\pm$ 1,8	<b>0,002</b>
	>40 Jahre	140 $\pm$ 2,4	1,000	140 $\pm$ 3,2	0,108	130 $\pm$ 3,3	<b>0,050</b>
<b>diastolischer Blutdruck</b>	Gesamt	82 $\pm$ 1,6	<b>0,005</b>	87 $\pm$ 1,3	<b>0,001</b>	80 $\pm$ 1,4	0,833
	$\leq$ 40 Jahre	78 $\pm$ 1,4	<b>0,017</b>	85 $\pm$ 1,6	<b>0,009</b>	78 $\pm$ 1,4	0,992
	>40 Jahre	87 $\pm$ 1,7	0,752	89 $\pm$ 1,8	0,992	86 $\pm$ 2,9	0,751
<b>Puldruck</b>	Gesamt	51,5 $\pm$ 1,0	0,930	50,7 $\pm$ 1,9	<b>0,001</b>	42,8 $\pm$ 1,1	<b>&lt; 0,001</b>
	$\leq$ 40 Jahre	50,5 $\pm$ 1,3	0,995	51,2 $\pm$ 3,5	<i>0,074</i>	42,4 $\pm$ 1,4	<b>&lt; 0,001</b>
	>40 Jahre	53,0 $\pm$ 1,8	0,740	50,5 $\pm$ 2,2	<i>0,073</i>	43,8 $\pm$ 1,9	<b>0,003</b>
<b>Herzfrequenz</b>	Gesamt	66 $\pm$ 1,1	0,266	69 $\pm$ 1,7	0,668	72 $\pm$ 1,7	<b>0,014</b>
	$\leq$ 40 Jahre	64 $\pm$ 1,2	0,287	70 $\pm$ 2,9	0,995	70 $\pm$ 1,9	<b>0,031</b>
	> 40 Jahre	68 $\pm$ 1,9	0,985	69 $\pm$ 2,0	0,451	74 $\pm$ 3,1	0,301

Die Tendenz der KS-Patienten einerseits zu den höheren systolischen Blutdruckwerten, andererseits zu niedrigeren diastolischen Werten innerhalb der Vergleichsgruppen ließ an einen eventuell erhöhten Puldruck der KS-Patienten denken. Dieser berechnet sich aus der Differenz des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Beim durchschnittlichen Puldruck war ein deutlicher Geschlechtsunterschied zu erkennen. KS-Patienten

und männlichen Kontrollen zeigten bis auf zwei Werte, die Tendenzen zeigten, in allen Altersgruppen signifikant höhere Werte als die weiblichen Kontrollen (s. Tabelle 3.3).

Die Herzfrequenz der KS-Patienten stellte sich als signifikant niedriger gegenüber den weiblichen Kontrollen  $\leq 40$  Jahren und insgesamt heraus (s. Tabelle 3.3).

### 3.2.6 Insulinsensitivität

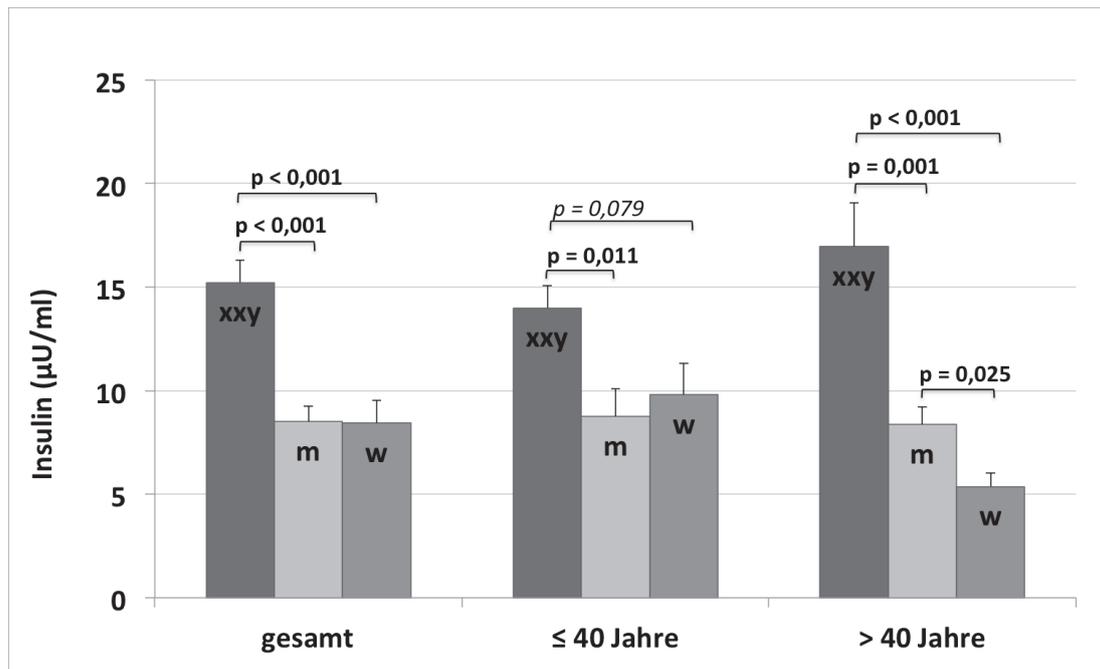
Aufgrund einiger fehlender Werte gelten für die folgenden Berechnungen folgende Gesamtanzahlen:

- Insulin  $n_{\text{xy}} = 123; n_{\text{m}} = 50; n_{\text{w}} = 48$
- Glukose  $n_{\text{xy}} = 127; n_{\text{m}} = 50; n_{\text{w}} = 50$
- HOMA-Index  $n_{\text{xy}} = 121; n_{\text{m}} = 50; n_{\text{w}} = 48$
- QUICKI-Index  $n_{\text{xy}} = 121; n_{\text{m}} = 49; n_{\text{w}} = 48$

#### Insulin

Die durchschnittlichen Insulinwerte der KS-Patienten hoben sich deutlich von denen der Vergleichsgruppen ab (Insgesamt  $15,23 \pm 1,1 \mu\text{U/ml}$  vs.  $8,51 \pm 0,7 \mu\text{U/ml}$  (m) und  $8,43 \pm 1,1 \mu\text{U/ml}$  (w)). In allen Altersgruppen und insgesamt waren die durchschnittlichen Werte der KS-Patienten signifikant höher als die der männlichen Kontrollen ( $p_{\text{ges}} < 0,001; p_{\leq 40} = 0,011; p_{>40} = 0,001$ ).

Auch gegenüber den weiblichen Kontrollen fielen deutlich höhere Insulinwerte von Seiten der KS-Patienten auf. Es zeigten sich bei den  $> 40$ -jährigen und insgesamt signifikante Unterschiede ( $p_{>40} < 0,001; p_{\text{ges}} < 0,001$ ) und eine Tendenz zu höheren Werten in der jüngeren Altersgruppe ( $p_{\leq 40} = 0,079$ ) (genaue Werte s. Abb. 12). Der einzige signifikante Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Kontrollen befindet in der Gruppe der Älteren. Hier zeigten die Männer höhere Werte ( $p_{\text{m-w}} = 0,025$ ).



**Abb. 12: Insulin;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in  $\mu\text{U/ml}$

In allen Altersgruppen und insgesamt waren die durchschnittlichen Insulinwerte der KS-Patienten signifikant höher als die der männlichen und Kontrollen.

xxy:  $15,23 \pm 1,1$ ;  $14,00 \pm 1,1$ ;  $16,96 \pm 2,1$

m:  $8,51 \pm 0,7$ ;  $8,76 \pm 1,32$ ;  $8,36 \pm 0,9$

w:  $8,43 \pm 1,1$ ;  $9,81 \pm 1,5$ ;  $5,37 \pm 0,7$

### Glukose

Bei den Glukosewerten waren die Unterschiede nicht so stark ausgeprägt wie beim Insulin, es bestanden aber die gleichen Tendenzen. Mit einem mittleren Wert von  $88,57 \pm 1,78$  mg/dl waren die Werte der KS-Patienten insgesamt signifikant höher als die der männlichen ( $82,78 \pm 1,6$  mg/dl;  $p_{\text{xxy-m}} = 0,046$ ) und der weiblichen Kontrollen ( $78,26 \pm 1,0$  mg/dl;  $p_{\text{xxy-w}} < 0,001$ ). Gegenüber den Frauen zeigten die KS-Patienten auch in beiden Untergruppen signifikant höhere Werte ( $p_{\leq 40} = 0,002$  und  $p_{> 40} = 0,001$ ). Verglichen mit den männlichen Kontrollen bestand in der älteren Gruppe eine Tendenz zu höheren Werten ( $p_{> 40} = 0,099$ ). In dieser Altersgruppe zeigten zudem die Männer signifikant höhere Glukosewerte als die Frauen ( $p_{> 40} = 0,017$ )

### HOMA-IR- und QUICKI-Index

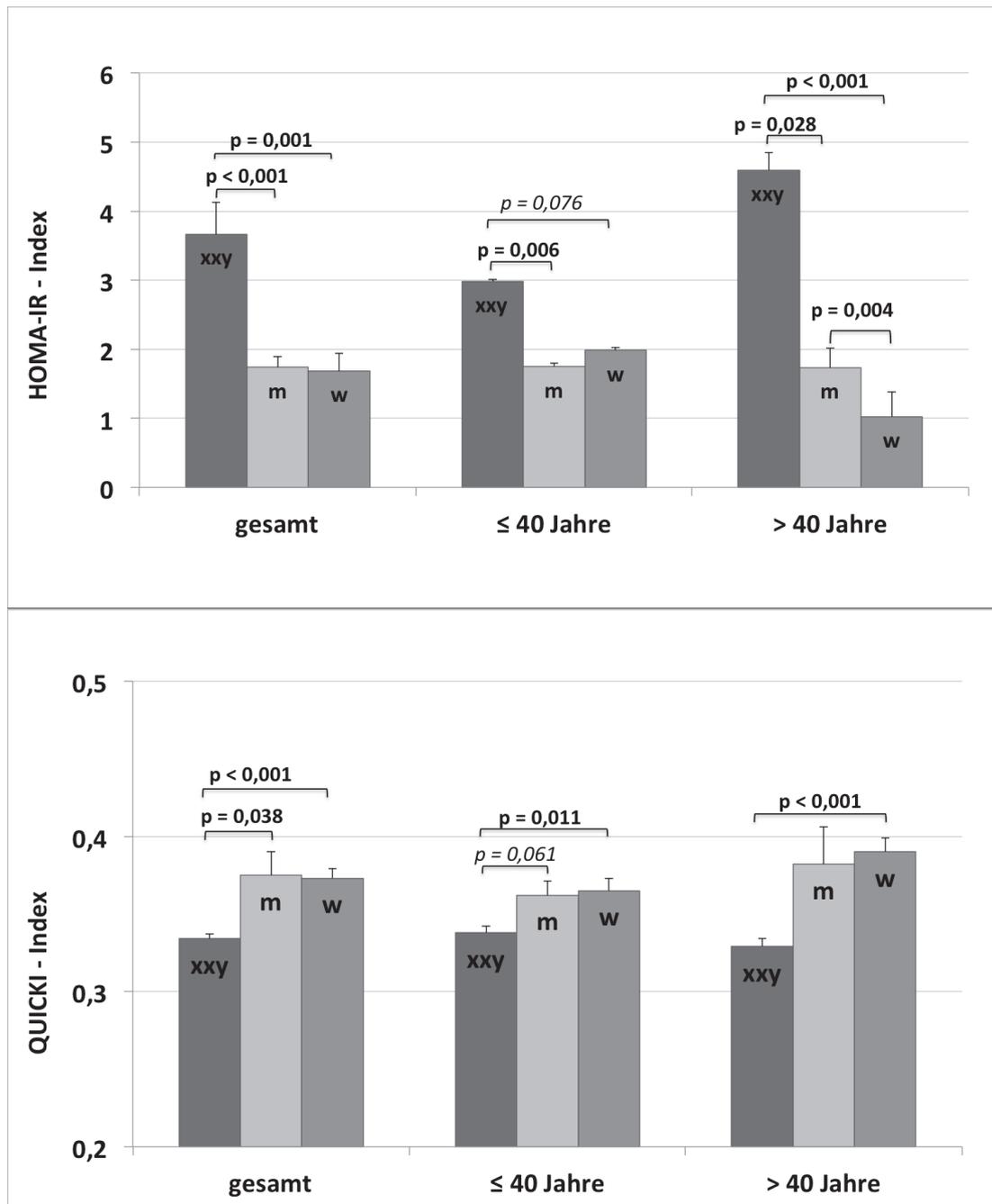
Der HOMA-IR-Index (*Homeostasis Model Assessment of Insulin resistance*) zur Abschätzung der Insulinresistenz und der QUICKI-Index (*Quantitative insulin sensitivity*)

*check index*) wurden anhand der oben beschriebenen Formeln berechnet (s. Formel 4; Formel 5). Die beiden Indices verhalten sich logarithmisch reziprok zueinander.

Während der HOMA-IR-Index insgesamt signifikant höhere Werte für die KS-Patienten gegenüber beiden Vergleichsgruppen zeigt, sind die Werte des QUICKI signifikant niedriger (p-Werte s. Abb. 13).

In der jüngeren Altersgruppe weisen die KS-Patienten beim HOMA-Index signifikant höhere Werte als die männlichen Kontrollen ( $p_{\text{ksy-m}} = 0,006$ ). Gegenüber den weiblichen Kontrollen besteht eine Tendenz zu höheren Werten ( $p_{\text{ksy-w}} = 0,076$ ). Der QUICKI zeigt hier genau entgegengesetzte Signifikanzen und Tendenzen zu niedrigeren Werten ( $p_{\text{ksy-m}} = 0,061$ ;  $p_{\text{ksy-w}} = 0,011$ ).

Bei den Älteren sind die Werte des HOMA-Index der KS-Patienten gegenüber beiden Vergleichsgruppen signifikant erhöht. Hier zeigen auch die männlichen Kontrollen signifikant höhere Werte als die Frauen ( $p_{\text{m-w}} = 0,004$ ) während sonst keine deutlichen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Kontrollen zu beobachten sind. Der QUICKI-Index ist bei den KS-Patienten lediglich gegenüber den weiblichen Kontrollen signifikant erniedrigt ( $p_{\text{ksy-w}} < 0,001$ ).



**Abb. 13: HOMA- und QUICKI-Index; Mittelwerte ± Standardfehler**

Der HOMA-Index zeigt sich insgesamt und in beiden Altersgruppen gegenüber männlichen und weiblichen Kontrollen deutlich erhöht. Der QUICKI verhält sich gegenläufig, zeigt aber in der älteren Gruppe keine signifikant niedrigeren Werte, bei deutlich niedrigerem Mittelwert.

HOMA:	xxy:	3,66 ± 0,47;	2,98 ± 0,25;	4,59 ± 1,05;
	m:	1,74 ± 0,15;	1,75 ± 0,28;	1,73 ± 0,17
	w:	1,68 ± 0,26;	1,99 ± 0,36;	1,03 ± 0,12
QUICKI:	xxy:	0,334 ± 0,003;	0,338 ± 0,004;	0,329 ± 0,005
	m:	0,375 ± 0,015;	0,362 ± 0,009;	0,382 ± 0,024
	w:	0,373 ± 0,006;	0,365 ± 0,008;	0,390 ± 0,009

### 3.2.7 Hochsensitives-CRP

Das hochsensitive CRP (hs-CRP) steigt bei Infektionen stark an. Da hier akute Infektionen eine eventuelle Aussage zum kardiovaskulären Risiko verfälscht hätten wurden Personen mit Leukozytenwerten über der Norm ( $> 10000/\mu\text{l}$ ) aus der Auswertung dieses Wertes ausgeschlossen. So waren die Anzahlen der Gruppen  $n_{\text{xy}} = 128$ ;  $n_{\text{m}} = 48$  und  $n_{\text{w}} = 48$ .

Bei Betrachtung der gesamten Gruppen gab es keine signifikant verschiedenen Werte. Dennoch waren die Mittelwerte der KS-Patienten etwas höher, als die der Vergleichsgruppen (vgl Tabelle 3.4) In der Gruppe  $\leq 40$  Jahre wiesen die KS-Patienten und die weiblichen Kontrollen signifikant höhere Werte auf als die männlichen Kontrollen ( $p_{\text{xy-m}} < 0,001$ ;  $p_{\text{m-w}} = 0,005$ ).

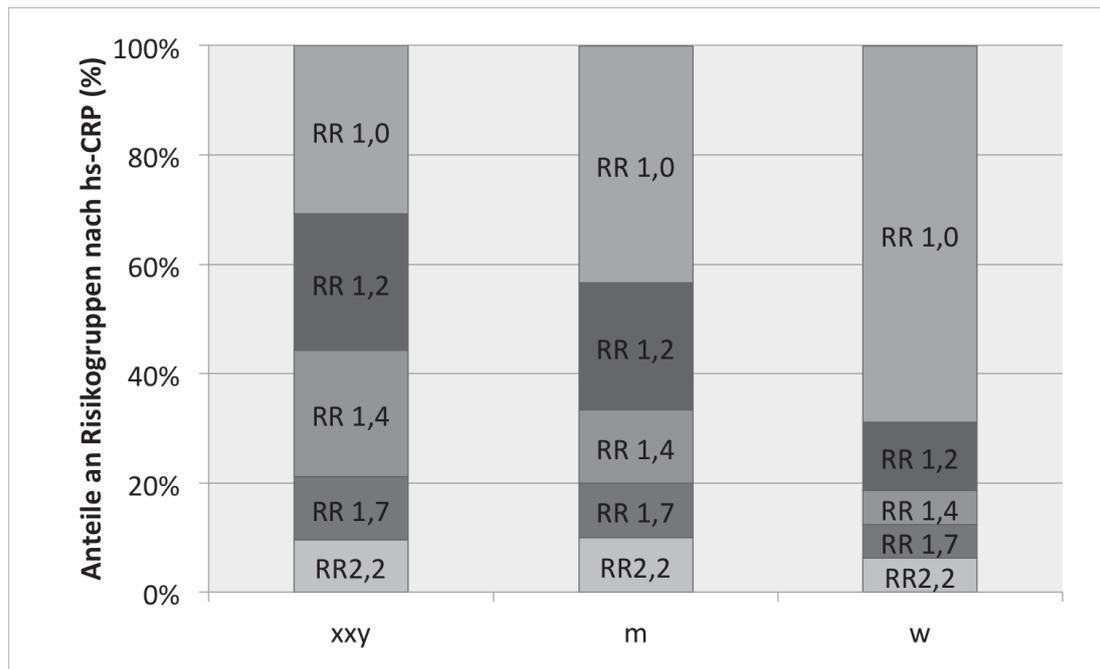
**Tabelle 3.4: hs-CRP; Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mg/dl**

Untersuchte Personen mit erhöhten Leukozytenwerten ( $> 10\,000/\mu\text{l}$ ) wurden ausgeschlossen, da die Werte durch akute Infektionen verfälscht werden können.

xy:  $n_{\text{ges}} = 128$ ;  $n_{\leq 40} = 75$ ;  $n_{> 40} = 53$  - m:  $n_{\text{ges}} = 48$ ;  $n_{\leq 40} = 18$ ;  $n_{> 40} = 30$  - w:  $n_{\text{ges}} = 48$ ;  $n_{\leq 40} = 32$ ;  $n_{> 40} = 16$

	xy	$p_{\text{xy-m}}$	m	$p_{\text{m-w}}$	w	$p_{\text{xy-w}}$
Gesamt	0,227 $\pm$ 0,03	0,130	0,133 $\pm$ 0,04	0,944	0,157 $\pm$ 0,03	0,258
$\leq 40$ Jahre	0,229 $\pm$ 0,04	<b>&lt; 0,001</b>	0,054 $\pm$ 0,01	<b>0,005</b>	0,177 $\pm$ 0,11	0,679
$> 40$ Jahre	0,224 $\pm$ 0,05	0,909	0,181 $\pm$ 0,06	0,807	0,116 $\pm$ 0,06	0,382

Die Werte der untersuchten Personen verteilten sich bei Betrachtung der Grenzwerte des hs-CRP zur Beurteilung des relativen CVR (RR) wie in Abb. 14. Gezeigt. Der Anteil an KS-Patienten mit einem hohen relativen Risiko, nach den hs-CRP Werten war signifikant höher als der der männlichen Kontrollen ( $p_{\text{xy-m}} = 0,040$ ).



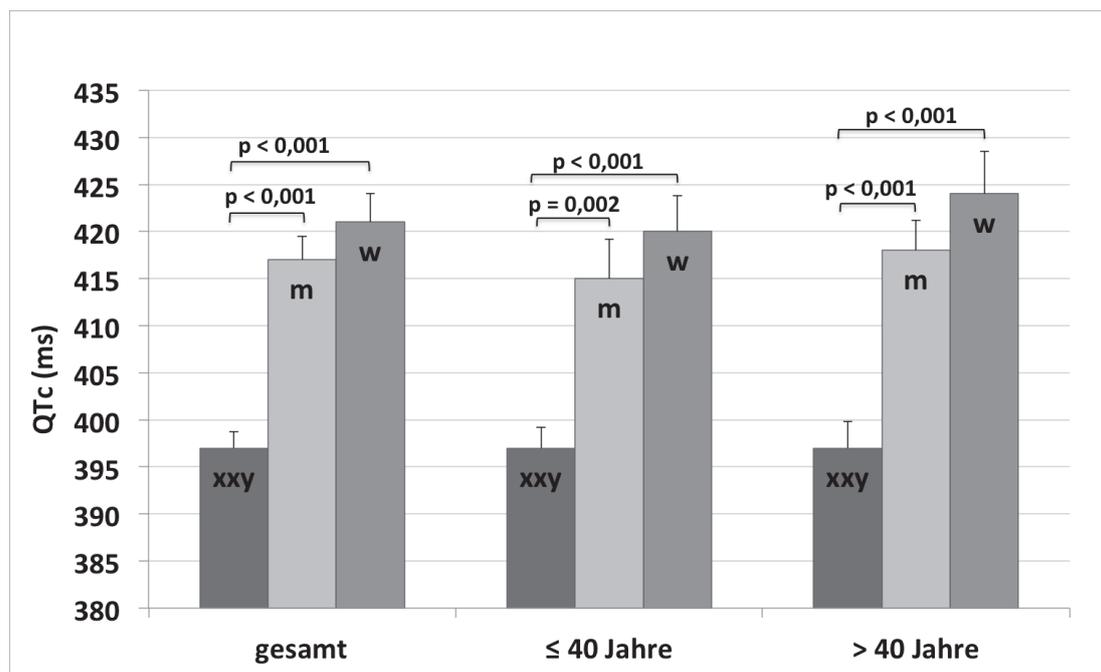
**Abb. 14: Verteilung der hs-CRP Werte der untersuchten Personen auf die Gruppen des relativen Risikos zum Erleben eines vaskulären Ereignisses nach (91)**

Signifikant mehr KS-Patienten als männliche Kontrollen gehören zu der Gruppe mit einem hohen relativen Risiko ( $p = 0,040$ ) Gegenüber den Frauen bestand kein deutlicher Unterschied.

### 3.2.8 QT-Zeit und QTc-Zeit

Die QT- und QTc-Zeit wurden anhand des Elektrokardiogramms (EKG) und der Herzfrequenz durch das EKG-Gerät bestimmt. Die KS-Patienten wiesen durchgehend etwas niedrigere QT-Zeiten auf als die Vergleichsgruppen (QT<sub>ges</sub>: xxy:  $401 \pm 2,4$ ; m:  $409 \pm 4,1$ ; w:  $412 \pm 3,8$ ). Die mittlere QT-Zeit der KS-Patienten war gegenüber der weiblichen Kontrollen signifikant niedriger ( $p_{xxy-w} = 0,029$ ). Gegenüber den männlichen Kontrollen bestand in der älteren Gruppe eine Tendenz zu niedrigeren Werten ( $p_{xxy-m > 40} = 0,080$ ).

Der Wert für die QTc-Zeit ergab sich durch die Korrektur der QT-Zeit mit der Herzfrequenz nach Bazett (s. Formel 1). Hier zeigten die KS-Patienten in allen untersuchten Gruppen signifikant niedrigere Werte als beide Vergleichsgruppen, während zwischen den männlichen und weiblichen Kontrollen keine wesentlichen Unterschiede sichtbar waren (s. Abb. 15; Tabelle 3.5). Es bestand dabei kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenzen zwischen den männlichen Gruppen gegenüber. s. Tabelle 3.3. Insgesamt zeigten 3 KS-Patienten besonders kurze QTc-Intervalle unter 360 ms.



**Abb. 15: QTc-Zeit;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in ms (genaue Werte s. **Tabelle 3.5**)  
Die KS-Patienten zeigten in allen Gruppen signifikant kürzere QT-Zeiten als die Vergleichsgruppen, die sich untereinander nicht signifikant unterschieden.

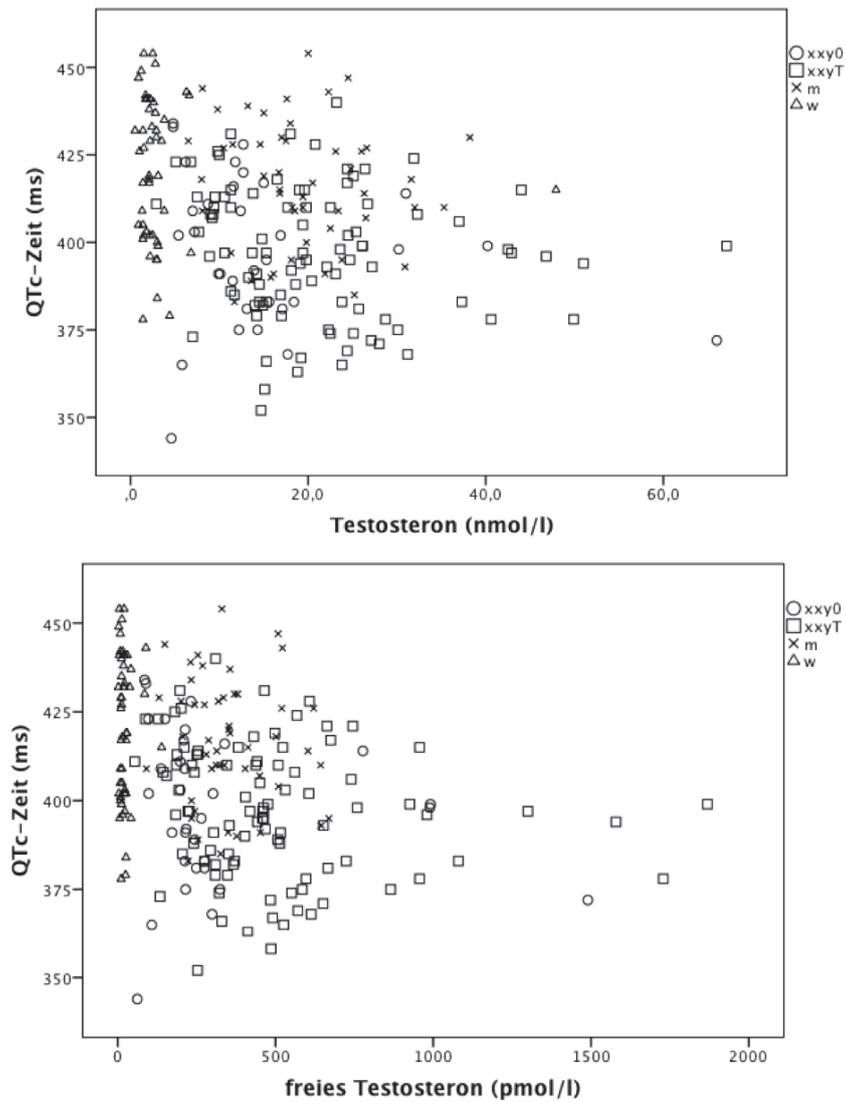
**Tabelle 3.5: QT-Zeit und QTc-Zeit;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in ms

		<b>xxy</b>	<b>p<sub>xy-m</sub> =</b>	<b>m</b>	<b>p<sub>m-w</sub> =</b>	<b>w</b>	<b>p<sub>xy-w</sub> =</b>
<b>QT-Zeit</b>	Gesamt	401 $\pm$ 2,4	0,287	409 $\pm$ 4,1	0,848	412 $\pm$ 3,8	<b>0,029</b>
	≤ 40 Jahre	405 $\pm$ 3,1	0,997	408 $\pm$ 7,6	0,976	411 $\pm$ 4,6	0,582
	> 40 Jahre	395 $\pm$ 3,8	0,080	409 $\pm$ 4,9	0,808	416 $\pm$ 7,2	<b>0,048</b>
<b>QTc-Zeit</b>	Gesamt	397 $\pm$ 1,7	<b>&lt; 0,001</b>	417 $\pm$ 2,5	0,584	421 $\pm$ 3	<b>&lt; 0,001</b>
	≤ 40 Jahre	397 $\pm$ 2,2	<b>0,002</b>	415 $\pm$ 4,2	0,788	420 $\pm$ 3,8	<b>&lt; 0,001</b>
	> 40 Jahre	397 $\pm$ 2,8	<b>&lt; 0,001</b>	418 $\pm$ 3,2	0,580	424 $\pm$ 4,5	<b>&lt; 0,001</b>

Zwischen KS-Patienten mit und ohne Testosteron-Substitution gab es keine Unterschiede der QTc-Zeiten ( $p_{xyT-xy0}=1,000$ ). Sowohl die Gruppe der nicht-substituierten KS-Patienten, als auch die der Substituierten zeigten signifikant kürzere QTc-Zeiten als die männlichen Kontrollen ohne signifikante Unterschiede der Herzfrequenz ( $p_{xy0-m}=0,001$ ,  $p_{xyT-m}<0,001$ ).

Es lag eine schwache negative Korrelation zwischen der QTc-Zeit und dem Testosteronwert ( $r = -0,290$ ), sowie dem freien Testosteron ( $r = -0,320$ ) vor. Die Testosteron-

werte waren nur sehr schwach mit einer geringeren Herzfrequenz assoziiert (Testosteron:  $r = -0,100$ ; freies Testosteron:  $r = -0,077$ ).



**Abb. 16: Streudiagramme der QTc –Zeit in Abhängigkeit vom freien Testosteron und Testosteron für die untersuchten Gruppen**

( $xxy_0$  = KS-Patienten ohne Testosteronsubstitution;  $xxy_T$  = KS-Patienten mit Testosteronsubstitution; m = männlicher Proband; w = weibliche Probandin). Es lässt sich ein Trend zu kürzeren QTc-Zeiten bei höheren Testosteronwerten erkennen.

### 3.3 Subklinische Endorganschäden

#### 3.3.1 Intima-Media-Dicke (IMD)

Die durchschnittliche IMD der KS-Patienten war durchgängig und beidseitig etwas größer, als die der männlichen Kontrollen. Diese wiesen wiederum etwas höhere Werte als die Frauen auf.

**Tabelle 3.6 Werte der Intima-Media-Dicke (IMD);** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mm  
Signifikante p-Werte sind fett gedruckt, Tendenzen in kursiv.

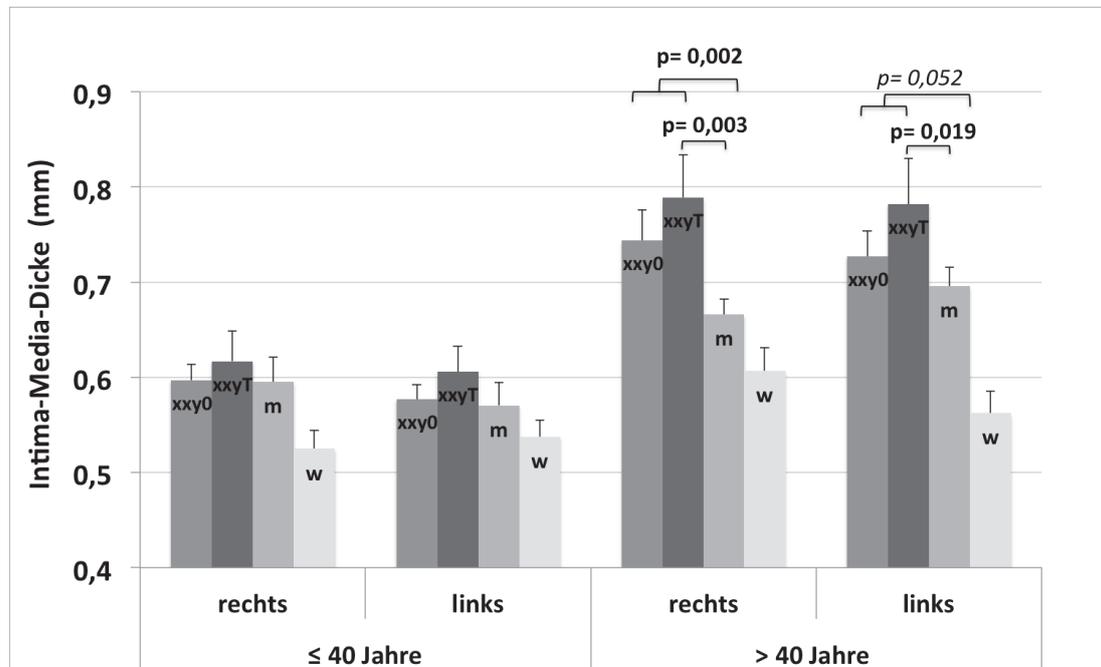
		<b>xy</b>	<b>p<sub>xy-m</sub> =</b>	<b>m</b>	<b>p<sub>m-w</sub> =</b>	<b>w</b>	<b>p<sub>xy-w</sub> =</b>
	Gesamt	0,68 $\pm$ 0,016	0,179	0,64 $\pm$ 0,015	<b>&lt; 0,001</b>	0,55 $\pm$ 0,016	<b>&lt; 0,001</b>
<b>IMD rechts</b>	$\leq$ 40 Jahre	0,61 $\pm$ 0,015	0,940	0,60 $\pm$ 0,026	<i>0,097</i>	0,53 $\pm$ 0,019	<b>0,002</b>
	$>$ 40 Jahre	0,78 $\pm$ 0,028	<b>0,002</b>	0,67 $\pm$ 0,016	0,147	0,61 $\pm$ 0,024	<b>&lt; 0,001</b>
	Gesamt	0,67 $\pm$ 0,015	0,763	0,65 $\pm$ 0,018	<b>&lt; 0,001</b>	0,64 $\pm$ 0,014	<b>&lt; 0,001</b>
<b>IMD-links</b>	$\leq$ 40 Jahre	0,60 $\pm$ 0,014	0,724	0,57 $\pm$ 0,024	0,631	0,54 $\pm$ 0,018	<b>0,029</b>
	$>$ 40 Jahre	0,77 $\pm$ 0,024	<i>0,052</i>	0,70 $\pm$ 0,020	<b>&lt; 0,001</b>	0,56 $\pm$ 0,023	<b>&lt; 0,001</b>

Unterschiede der IMD zeigten sich vor allem bei der älteren untersuchten Gruppe. Hier wiesen die KS-Patienten an der rechten A Carotis eine signifikant größere auf als die beiden Vergleichsgruppen ( $p_{xy-m} = 0,002$ ;  $p_{xy-w} < 0,001$ ). Auf der linken Seite bestand gegenüber den männlichen Kontrollen eine starke Tendenz zu höheren Werten bei den KS-Patienten ( $p_{xy-m} = 0,054$ ). Die weiblichen Kontrollen zeigten auch links signifikant niedrigere Werte als die KS-Patienten ( $p_{xy-w} < 0,001$ ) (genaue Werte s. Tabelle 3.6).

Zwischen dem Alter der untersuchten Kontrollen und der IMD bestand eine positive Korrelation von  $r_{rechts} = 0,54$  und  $r_{links} = 0,58$ .

Im Vergleich der KS-Patienten mit Testosteronsubstitution mit Nicht-substituierten ergab sich insgesamt eine Tendenz zu höheren IMD-Werten der linken A. carotis bei den substituierten Patienten ( $p_{links} = 0,082$ ). Auch hier zeigen sich Unterschiede besonders in der älteren untersuchten Gruppe (s. Abb. 17). In dieser Gruppe wiesen die KS-

Patienten mit Testosteron-Substitution beidseits signifikant höhere Werte auf als die männlichen Kontrollen, während zwischen den Nicht-substituierten und den gesunden Männern keine signifikanten Unterschiede zu sehen waren.



**Abb. 17: Intima-Media-Dicke rechts und links;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in mm

In der älteren Gruppe wiesen die KS-Patienten insgesamt und vor allem die substituierten Patienten deutlich höhere Werte auf als die männlichen Kontrollen. Genaue Werte s. **Tabelle 3.6**.

In der älteren Gruppe wiesen 24,5% der KS-Patienten und 6,5% der männlichen Kontrollen eine IMD (rechts oder links)  $\geq 0,9$ mm auf. Diese Werte fallen unter die Definition eines subklinischen Endorganschadens an den Gefäßen (s. **Tabelle 1.1**). Der Unterschied ist nach dem Chi-Quadrat-Test signifikant ( $p = 0,037$ ). Keine der weiblichen Kontrollen zeigte eine erhöhte IMD.

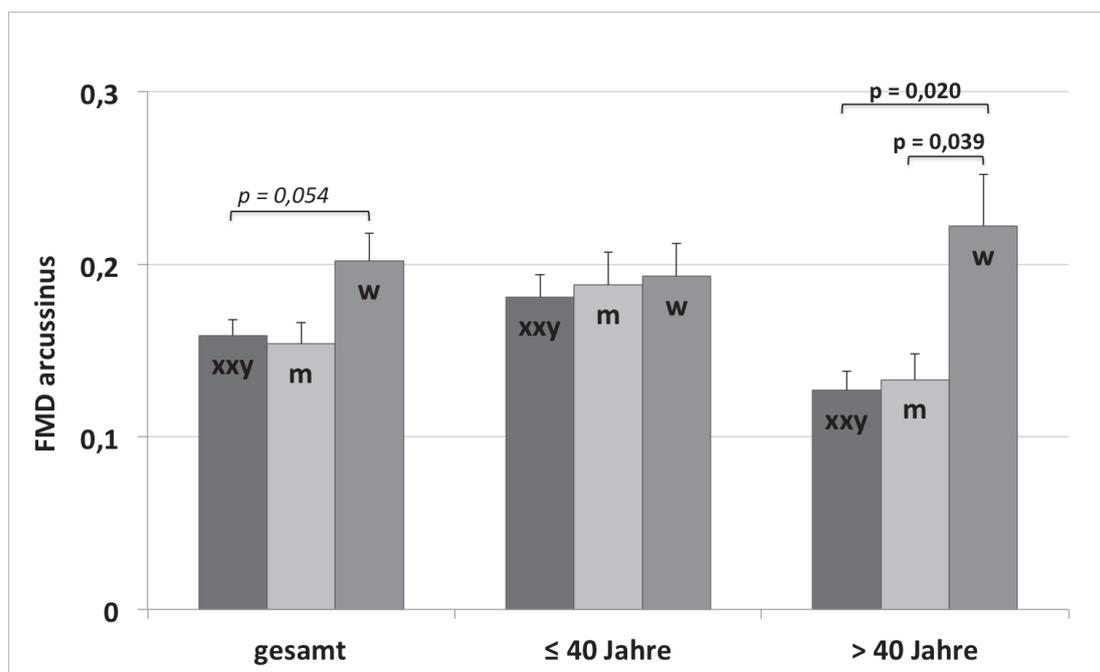
Zwischen den KS-Patienten mit und ohne Substitution bestand in der Häufigkeit der Werte  $> 0,9$  mm kein wesentlicher Unterschied.

### 3.3.2 Flow-Mediated-Diameter (FMD)

Der Ausgangsdurchmesser der Aa. Brachiales der untersuchten Personen stellte sich als geschlechtsabhängig heraus. Es waren durchgängig signifikant größere Arterien-

durchmesser bei den untersuchten Männern verglichen mit den Frauen zu sehen ( $p_{\text{xy-w}} < 0,001$ ;  $p_{\text{m-w}} < 0,001$ ), während sich die Durchmesser der KS-Patienten nicht wesentlich von denen der männlichen Kontrollen unterschieden. Es bestand eine mittlere negative Korrelation zwischen den Werten der Ausgangsdurchmesser der Arterien und dem FMD-Wert von  $r = -0,479$ . Daher wurde zu Korrektur der Arcussinus des FMD gebildet und die Unterschiede anhand dieses bestimmt.

Es ergaben sich in der älteren Gruppe signifikant niedrigere Werte des FMD (arcussinus) bei den Frauen gegenüber den untersuchten Männern ( $p_{\text{xy-w}} = 0,020$ ;  $p_{\text{m-w}} = 0,039$ ), während sich die Mittelwerte in der jüngeren Gruppe zwischen allen 3 Gruppen kaum unterschieden (genaue Werte s.Abb. 18).



**Abb. 18: FMD; Mittelwerte ± Standardfehler**

Zwischen KS-Patienten und männlichen Kontrollen bestanden keine deutlichen Unterschiede. Die älteren Frauen zeigten signifikant höhere Werte.

xxy: 0,159 ± 0,009; 0,181 ± 0,013; 0,127 ± 0,011

m: 0,154 ± 0,013; 0,188 ± 0,020; 0,133 ± 0,015

w: 0,202 ± 0,016; 0,193 ± 0,019; 0,222 ± 0,030

Vier KS-Patienten (3,1%) und ein männlicher Proband (2%) zeigten einen negativen Wert für den FMD.

### 3.3.3 Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

Die EKGs der untersuchten Personen wurden anhand des Sokolow-Lyon-II-Index und des Cornell-Produkts (s. Formel 6; Formel 7) auf Hinweise für eine bestehende LVH untersucht. 5,8% der untersuchten KS-Patienten (alle Testosteron-substituiert) und 4,1% der männlichen Kontrollen zeigten einen Sokolow-Lyon-Index oberhalb des üblichen Grenzwerts zur Vermutung einer LVH ( $\geq 3,5$  mV). In (79) wurde ein Wert von  $\geq 3,8$  mV als Grenzwert angegeben, der nur von einem KS-Patienten überschritten wurde. Das Cornell-Produkt von 2440 mm\*ms wurde von einem anderen KS-Patienten übertreten.

### 3.3.4 Serum-Kreatinin

Bei den Serum-Kreatininwerten bestanden geschlechtsspezifische Unterschiede. Die weiblichen Kontrollen zeigten in allen Altersgruppen und insgesamt signifikant niedrigere Werte als die untersuchten Männer ( $p_{xy-w} < 0,001$ ;  $p_{m-w} < 0,001$ ).

2 männliche Kontrollen und ein Klinefelter-Patient überschritten den Grenzwert zur Definition eines subklinischen Endorganschadens an der Niere (Kreatinin im Serum bei Männern 1,3-1,5 mg/dl, bei Frauen 1,2-1,4 mg/dl).

## 3.4 Erkrankungen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko

### 3.4.1 Arterielle Hypertonie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie unter den Untersuchten Gruppen ist im Kapitel 3.2.5 aufgeführt.

### 3.4.2 Metabolisches Syndrom (metS)

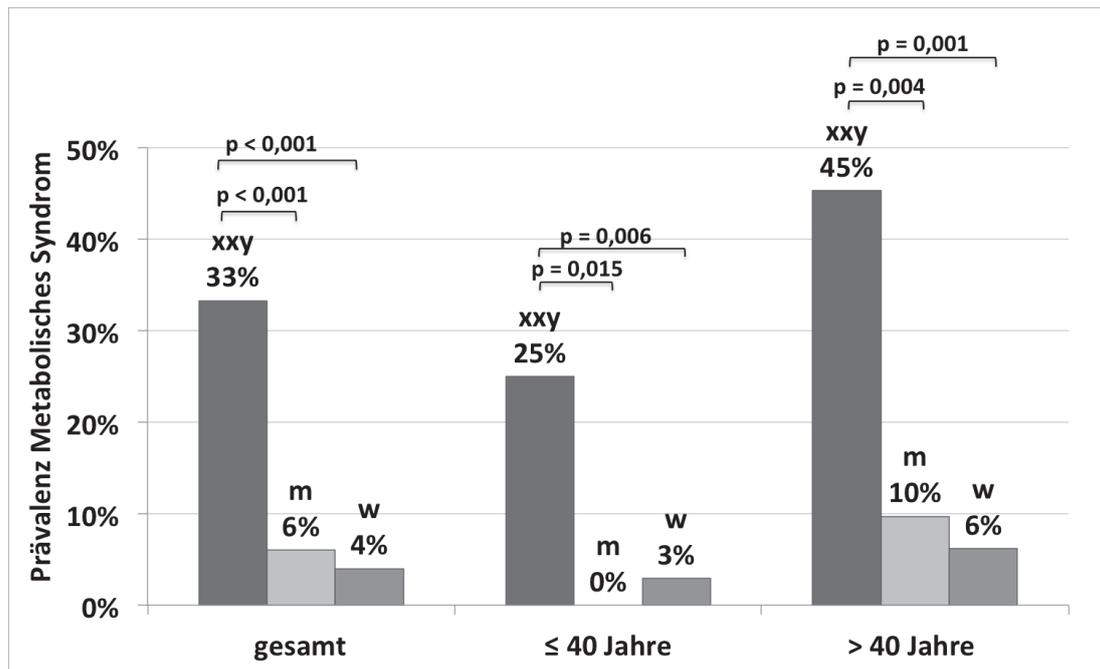
Die Prävalenz des metS wurde anhand der in Tabelle 2.3 beschriebenen Kriterien ausgewertet. Es wurden beide Grenzwertkombinationen für den Bauchumfang (BU) berücksichtigt (vgl. Tabelle 2.3; Tabelle 3.7). Untersuchte Personen, die  $\geq 3$  der 5 Kriterien erfüllten fielen unter die Definition des metS.

**Tabelle 3.7 Prävalenz des metabolischen Syndroms in %**

Es wurden zwei verschiedene Grenzwertkombinationen für den Bauchumfang verwendet (s. **Tabelle 2.3**) die niedrigeren Werte waren Bauchumfang  $\geq 94$  cm für Männer und  $\geq 80$  cm für Frauen, die höheren  $\geq 102$  cm für Männer und  $\geq 88$  cm für Frauen. Signifikante p-Werte sind fett gedruckt. BU = Bauchumfang (cm)

		<b>xyy</b>	<b>p<sub>xyy-m</sub> =</b>	<b>m</b>	<b>p<sub>m-w</sub> =</b>	<b>w</b>	<b>p<sub>xyy-w</sub> =</b>
<b>niedrigere Grenzwerte BU</b>	Gesamt	40,3%	<b>&lt; 0,001</b>	10%	1,000	10%	<b>&lt; 0,001</b>
	≤ 40 Jahre	28,9%	<b>0,007</b>	0,0%	0,183	8,8%	<b>0,020</b>
	>40 Jahre	56,6%	<b>&lt; 0,001</b>	16,1%	0,741	12,5%	<b>0,002</b>
<b>Höhere Grenzwerte BU</b>	Gesamt	33,3%	<b>&lt; 0,001</b>	6,0%	0,646	4,0%	<b>&lt; 0,001</b>
	≤ 40 Jahre	25,0%	<b>0,015</b>	0,0%	0,450	2,9%	<b>0,006</b>
	>40 Jahre	45,3%	<b>0,001</b>	9,7%	0,690	6,2%	<b>0,004</b>

Die KS-Patienten weisen unabhängig von den Grenzwerten des Bauchumfangs eine hochsignifikant höhere Prävalenz des metS auf als beide Vergleichsgruppen, während sich diese Untereinander nicht unterschieden (s. Tabelle 3.7).

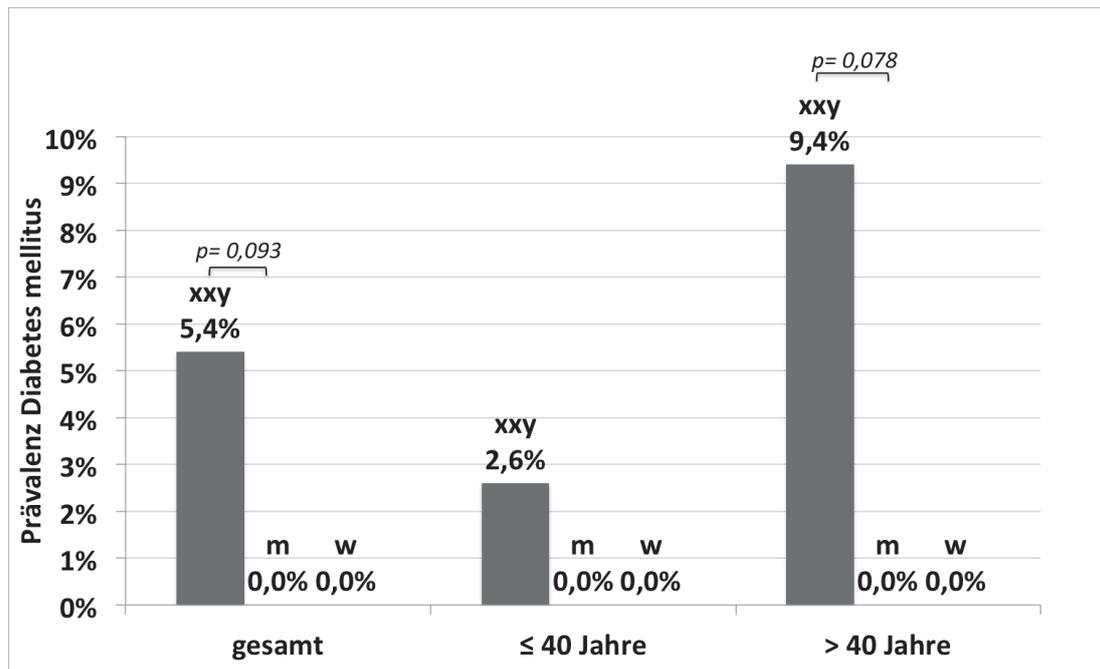


**Abb. 19: Prävalenz des metabolischen Syndroms in % unter Berücksichtigung der höheren Grenzwerte für den Bauchumfang ( $\geq 102$  cm für Männer und  $\geq 88$  cm für Frauen)**

Die KS-Patienten zeigten insgesamt und in allen Altersgruppen eine signifikant höhere Prävalenz des metabolischen Syndroms als beide Vergleichsgruppen.

### 3.4.3 Diabetes mellitus (DM)

Die Prävalenz des DM wurde aus den angegebenen Vorerkrankungen, der Medikation und den gemessenen Nüchtern-Glukosewerten kombiniert, ohne doppelte Werte zu zählen. Keine der untersuchten Personen zeigte erhöhte Nüchtern-Glukosewerte ohne dass ein DM bereits vorbekannt und behandelt war. Von den KS-Patienten wiesen 7 (5,4% insgesamt) einen DM auf, während keiner der untersuchten Kontrollen erkrankt war (s. Abb. 20.).



**Abb. 20: Prävalenz Diabetes Mellitus in %**

Keiner der untersuchten Kontrollen erfüllte die Kriterien eines DM II. Die KS- Patienten zeigten so eine Tendenz zu mehr DM II insgesamt und in der älteren Gruppe.

#### 3.4.4 Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzrhythmusstörungen und -klappenvitien

Nur ein Klinefelter-Patient gab die Vordiagnose einer KHK an. Dieser litt zugleich an Hypertonie und DM und wurde entsprechend therapiert. Herzrhythmusstörungen wurden nur allgemein erfasst. Hier gaben zwei der KS-Patienten und einer der männlichen Kontrollen ein vorbestehendes Problem an. Den Angaben zufolge litten zwei der KS-Patienten an unbestimmten Herzklappeninsuffizienzen. In einem EKG fiel ein Vorhofflattern auf.

Sieben der KS-Patienten gaben eine Therapie mit Phenprocoumon zur Antikoagulation an. Davon hatte ein Patient mit einer Herzrhythmusstörung bereits einen Apoplex erlitten, Einer gab einen Mitralklappenprolaps an. Bei den weiteren 5 Patienten war der Grund eine tiefe Venenthrombose (TVT) in der Vergangenheit.

## 3.5 Klinisch manifestierte kardiovaskuläre Erkrankungen

### 3.5.1 Apoplex

Einer der KS-Patienten hatte bereits einen Schlaganfall erlitten und wurde entsprechend mit oralen Antikoagulantien therapiert.

### 3.5.2 Myokardinfarkt

Ein männlicher Proband hatte bereits einen Herzinfarkt erlitten. Dieser Mann gab keine aktuelle Medikation an.

## 3.6 Gerinnungsstörungen

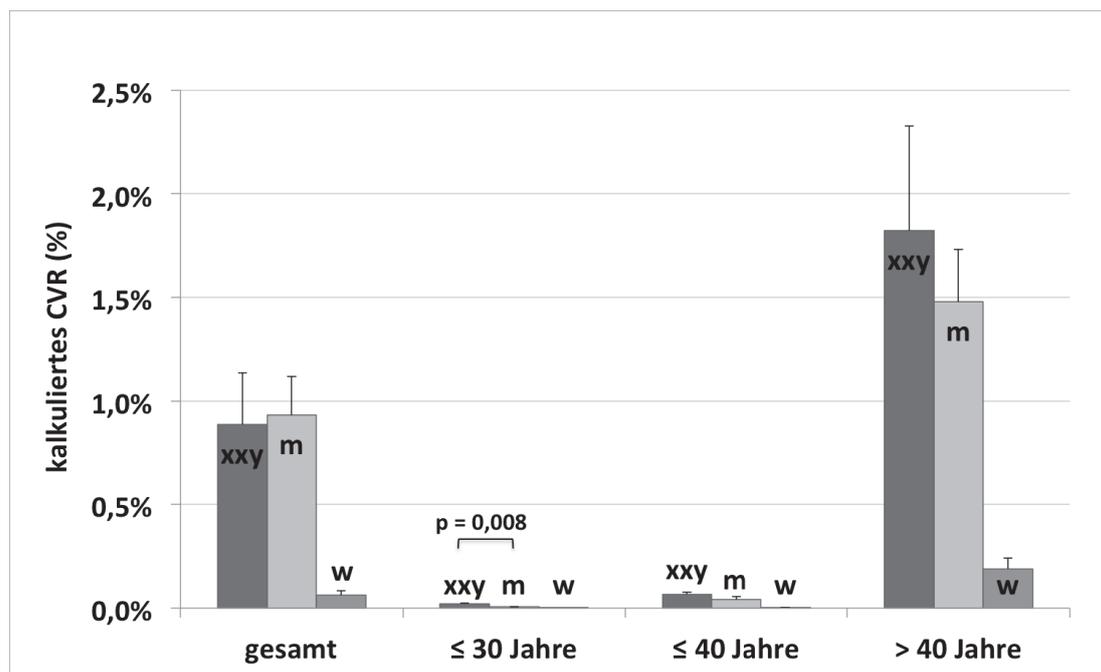
Neun KS-Patienten hatten mindestens eine tiefe Venenthrombose (TVT) erlitten. Hier von gaben fünf an, eine Faktor-V-Leiden Mutation aufzuweisen. Die Prävalenz einer TVT zeigte im Chi-Quadrat-Test eine starke Tendenz zu mehr TVT bei KS-Patienten ( $p_{\text{xy-m}} = 0,055$ ;  $p_{\text{xy-w}} = 0,055$ ).

## 3.7 Kardiovaskuläres Risiko (CVR)

### 3.7.1 Kalkuliertes CVR ( $\text{CVR}_k$ )

Das nach der oben angegebenen Formel (s. Kapitel 2.2.6) berechnete Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, war für die meisten untersuchten Personen sehr niedrig. Besonders die weiblichen Kontrollen zeigten sehr kleine Werte und hoben sich so in allen Altersgruppen signifikant von den untersuchten Männern ab ( $p_{\text{xy-w}} = 0,004$ ;  $p_{\text{m-w}} < 0,001$ ).

Die Mittelwerte der KS-Patienten und der männlichen Kontrollen unterschieden sich nicht stark voneinander (Abb. 21) Auch bei den, während der Rechnung bestimmten, Subgruppen des Risikos für KHK assoziierte Erkrankungen und nicht-KHK-assozierte Erkrankungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Männern.



**Abb. 21: kalkuliertes CVR;** Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler in %

Aufgrund fehlender Erfassung des Raucherstatus bei 22 KS-Patienten wurden diese von der Berechnung des  $CVR_k$  ausgeschlossen daher gilt hier  $n_{xxy} = 107$ ;  $n_m = 50$ ;  $n_w = 50$ .

Zusätzlich zu den sonst beschriebenen Altersgruppen ist hier die Gruppe der Personen  $\leq 30$  Jahre aufgrund signifikanter Unterschiede mit aufgeführt.

Ausser bei den ganz jungen Patienten ist das errechnete CVR der KS-Patienten nicht erhöht.

xxy:	$0,887 \pm 0,25$ ;	$0,020 \pm 0,004$ ;	$0,067 \pm 0,010$ ;	$1,822 \pm 0,51$
m:	$0,932 \pm 0,19$ ;	$0,006 \pm 0,019$ ;	$0,041 \pm 0,014$ ;	$1,478 \pm 0,25$
w:	$0,062 \pm 0,02$ ;	$0,00027 \pm 0,00007$ ;	$0,0018 \pm 0,00082$ ;	$0,190 \pm 0,053$

In der Abbildung ist auch die Gruppe der  $\leq 30$ -Jährigen untersuchten Personen aufgeführt. In dieser Altersgruppe zeigten die KS-Patienten signifikant höhere Werte des  $CVR_k$  als die männlichen Kontrollen ( $p_{xxy-m} = 0,008$ ).

Als erhöhtes Risiko gilt ein Wert des  $CVR_k$  von  $\geq 5\%$ . Nur in der älteren Gruppe gab es Untersuchte, die diese Grenze überschritten. Hier wiesen 5 der KS-Patienten (10%) und 3 der männlichen Kontrollen (9,7%) einen Wert von  $CVR_k \geq 5\%$  auf.

Zwischen dem errechneten  $CVR_k$  und der IMD bestand eine mittlere positive Korrelation nach Pearson von  $r_{rechts} = 0,422$  und  $r_{links} = 0,405$ .

### 3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Beurteilung des gesamten CVR einer Person werden die Risikofaktoren, die subklinischen Endorganschäden, sowie die Vorerkrankungen und der errechnete Score in unterschiedlicher Gewichtung erfasst. Wie in der Einleitung beschrieben wird Personen mit bestimmten Vorerkrankungen und Risikofaktorkonstellationen, unabhängig vom errechneten Score, ein hohes CVR zugeschrieben (s. Tabelle 1.2). Die Verteilung ist in Tabelle 3.9 aufgeführt. In Tabelle 3.8 sind die kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Verteilung unter den untersuchten Personen aufgelistet.

**Tabelle 3.8: Erhobene kardiovaskuläre Risikofaktoren (RF) und deren Anteile unter den untersuchten Personen je Gruppe in %**

Nicht erhobene RF der Europäischen Guidelines 2007 (Tabelle 1.1): Glukose Toleranztest, Familiengeschichte früher kardiovaskulärer Erkrankungen  
Chol = Gesamtcholesterin; LDL = LDL-Cholesterin; HDL<sub>m</sub>/HDL<sub>w</sub> = HDL-Cholesterin männlich/weiblich; TG = Triglyzeride; RR<sub>sys</sub> = systolischer Blutdruck; RR<sub>dia</sub> = diastolischer Blutdruck

		<b>xyy</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
<b>Alter</b> m > 55 Jahre; w > 65 Jahre	Gesamt	9,3%	20,0%	0,0%
	Gesamt	25,6%	22,0%	16,0%
<b>Raucher</b>	≤ 40 Jahre	28,9%	21,1%	14,7%
	>40 Jahre	20,8%	22,6%	18,8%
	Gesamt	47,3%	16,0%	20,0%
<b>Bauchumfang</b> ≥ 102 cm (m); ≥ 88 cm (w)	≤ 40 Jahre	40,8%	5,3%	20,8%
	>40 Jahre	56,6%	22,6%	18,8%
<b>Dyslipidemie</b> Chol ≥ 190 mg/dl oder LDL ≥ 115 mg/dl oder HDL <sub>m</sub> ≤ 40 mg/dl; HDL <sub>w</sub> ≤ 50 mg/dl oder TG ≥ 150 mg/dl	Gesamt	84,5%	70,0%	66,0%
	≤ 40 Jahre	76,3%	36,8%	58,8%
	>40 Jahre	96,2%	90,3%	81,2%

	Gesamt	48,1%	66,0%	22,0%
<b>Hypertonie</b>				
RR <sub>sys</sub> ≥ 140 mmHg und/oder RR <sub>dia</sub> ≥ 90 mmHg	≤ 40 Jahre	36,8%	63,2%	14,7%
	>40 Jahre	64,2%	67,7%	37,5%
	Gesamt	5,4%	4,0%	0,0%
<b>Nüchtern Glukose erhöht</b>				
101-125 mg/dl	≤ 40 Jahre	3,9%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	7,5%	6,5%	0,0%

**Tabelle 3.9: Erhobene Kriterien für die Bezeichnung als Person mit hohem CVR und deren Anteile unter den untersuchten Personen je Gruppe in %**

Nicht erhobene Kriterien der Leitlinien 2007 (Tabelle 1.1) : Echokardiographische LVH, Pulswellengeschwindigkeit, Knöchel-Arm-Index, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Microalbuminämie, Nierenerkrankungen, Erkrankungen der Retina

RF=kardiovaskulärer Risikofaktor; RR<sub>sys</sub> = systolischer Blutdruck; RR<sub>dia</sub> = diastolischer Blutdruck; LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie (Sokolow-Lyon-Index ≥ 3,8 mV und/oder Cornell-Produkt > 2440 mm\*ms); IMD = Intima-Media-Dicke

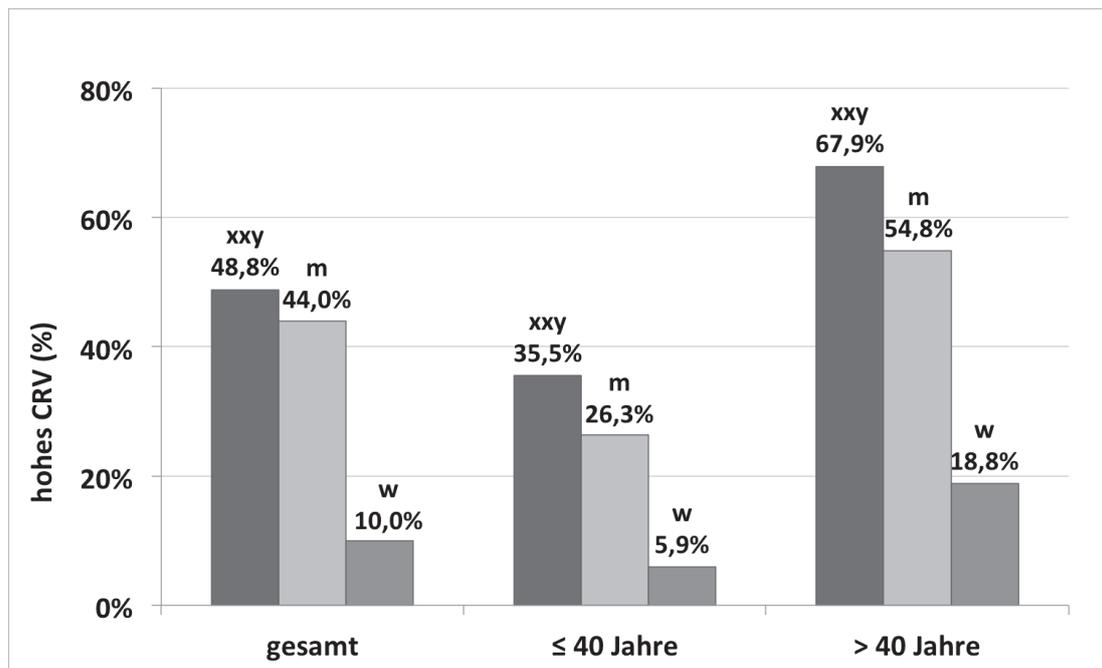
		<b>xy</b>	<b>m</b>	<b>w</b>
	Gesamt	36,4%	38,0%	8,0%
<b>≥ 3 RF</b>	≤ 40 Jahre	23,1%	21,1%	2,9%
	>40 Jahre	54,7%	48,4%	18,8%
	Gesamt	3,9%	6,0%	0,0%
<b>RR<sub>sys</sub> ≥ 180 mmHg und/oder RR<sub>dia</sub> ≥ 110 mmHg</b>	≤ 40 Jahre	1,3%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	7,5%	9,7%	0,0%
<b>RR<sub>sys</sub> &gt; 160 mmHg mit RR<sub>dia</sub> &lt; 70 mmHg</b>	Gesamt	0,0%	0,0%	0,0%
	Gesamt	33,3%	6,0%	4,0%
<b>Metabolisches Syn- drom</b>	≤ 40 Jahre	25,0%	0,0%	2,9%
	>40 Jahre	45,3%	9,7%	6,2%

Ergebnisse				
	Gesamt	5,4%	0,0%	0,0%
<b>Diabetes mellitus</b>	≤ 40 Jahre	2,6%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	9,4%	0,0%	0,0%
<b>≥ 1 subklinischer Organschaden: IMD ≥ 0,9mm oder Plaque</b>	Gesamt	10,9%	4,0%	0,0%
	≤ 40 Jahre	1,3%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	24,5%	6,5%	0,0%
LVH	Gesamt	1,6%	0,0%	0,0%
	≤ 40 Jahre	1,4%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	2%	0,0%	0,0%
Serum-Kreatinin leicht erhöht (m: 1,3 – 1,5 mg/dl; w: 1,2 – 1,4 mg/dl))	Gesamt	0,8%	4%	0,0%
	≤ 40 Jahre	0,0%	5,2%	0,0%
	>40 Jahre	1,8%	3,2%	0,0%
<b>Manifestierte Kardi- ovaskuläre oder Nie- renerkrankung</b>	Gesamt	1,6%	2,0%	0,0%
	≤ 40 Jahre	0,0%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	3,8%	3,2%	0,0%
<b>Kalkuliertes CVR ≥ 5%</b>	Gesamt	4,7%	6,0%	0,0%
	≤ 40 Jahre	0,0%	0,0%	0,0%
	>40 Jahre	10,0%	9,7%	0,0%

Insgesamt wiesen 48,8% der untersuchten KS-Patienten, nach den in Tabelle 3.9 aufgelisteten Kriterien, ein hohes CVR auf. Bei den männlichen Kontrollen fielen 44,0% in diese Kategorie und bei den weiblichen Kontrollen wurden 10% als Personen mit hohem CVR bezeichnet. Der Anteil der Frauen mit hohem CVR lag nach dem Chi-Quadrat-

Test in allen Altersgruppen signifikant unter dem der untersuchten Männer ( $p_{\text{xy-w}} < 0,001$ ;  $p_{\text{m-w}} < 0,001$ ). (Werte der Altersklassen s. Abb. 22)

Bei 10,1% der KS-Patienten sind zusätzlich zu einem hohen CVR nach den obigen Kriterien hohe Werte des hs-CRPs gemessen worden. Dieses war nur bei 4,0% der männlichen Kontrollen und bei 2,0% der weiblichen Kontrollen der Fall.



**Abb. 22: Anteile der Personen mit hohem kardiovaskulären Risiko in %**

Die weiblichen Kontrollen erfüllten signifikant seltener die Kriterien für ein hohes CVR.

## 4 Diskussion

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 1:660 die häufigste numerische Geschlechtschromosomenaberration und die häufigste Ursache für männlichen Hypogonadismus. In verschiedenen Studien konnte eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei KS-Patienten mit einer um etwa 2 Jahre verkürzten Lebenserwartung gezeigt werden.

Ziel dieser Studie war es, das kardiovaskuläre Risikoprofil von KS-Patienten im Vergleich zu gesunden Männern und Frauen zu betrachten und zu analysieren. Durch genauere Kenntnisse häufiger vertretener kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen sowie besonderer Veranlagungen von KS-Patienten kann die medizinische Betreuung und die individuelle Therapie der Patienten durch eine Sensibilisierung der Ärzte und eine Anpassung der Diagnostik verbessert werden.

129 KS-Patienten sowie 50 männliche und 50 weibliche Kontrollen nahmen an den Untersuchungen teil. Es wurden jeweils die Gruppen insgesamt und in je 2 Altersgruppen miteinander verglichen. Die Grenze für die Altersgruppen wurde bei 40 Jahren gesetzt, was für statistische Zwecke ausreichende Gruppengrößen von über 15 Personen pro Gruppe ermöglichte.

Die Daten und Messwerte der KS-Patienten glichen erwartungsgemäß eher den Werten der männlichen, als denen der weiblichen Kontrollen. Im Weiteren wird daher hauptsächlich auf die Unterschiede zwischen KS-Patienten und den männlichen Kontrollen eingegangen. Interessant waren die Ergebnisse der Frauen bei geschlechtsunabhängigen Parametern wie dem BMI, den Triglyzeriden, dem Insulin, dem metabolischen Syndrom und Diabetes Mellitus, bei denen sich die KS-Patienten von beiden Vergleichsgruppen abhoben, männliche und weibliche Kontrollen jedoch keine signifikanten Unterschiede untereinander zeigten. Hier verdeutlichen die Ergebnisse der Frauen die Abweichung der KS-Patienten.

## 4.1 Das metabolische Syndrom und relevante Werte

Die deutlichsten Unterschiede beim Vergleich der KS-Patienten mit den Vergleichsgruppen fielen bei der Prävalenz des metS und dessen Komponenten Bauchumfang, Dyslipidämie und Insulinsensitivität auf.

Die Werte des Bauchumfangs, BMI, des Insulins und des HOMA-IR-Index waren in allen Altersgruppen bei den KS-Patienten gegenüber den männlichen Kontrollen signifikant erhöht. Das HDL-Cholesterin zeigte sich bei den KS-Patienten in der jüngeren Gruppe signifikant niedriger. Zusätzlich zeigte ein höherer Anteil an KS-Patienten eine Dyslipidämie als in den Vergleichsgruppen. Die Triglyzeride waren bei den jüngeren KS-Patienten tendenziell und bei den älteren signifikant erhöht. Die Glukosewerte zeigten in der älteren Gruppe eine Tendenz zu höheren Werten bei den KS-Patienten. Der Blutdruck dagegen zeigte in der jüngeren Gruppe einen signifikant höheren Anteil männlicher Kontrollen mit Werten im Bereich der Hypertonie.

Mit 33% erfüllten etwa fünfmal so viele KS-Patienten wie männliche Kontrollen (6%) die Kriterien für ein metS. Der Unterschied war gegenüber beiden Vergleichsgruppen in allen Altersgruppen hochsignifikant, während sich männliche und weibliche Kontrollen, bei denen die Prävalenz bei 4% lag, nicht wesentlich unterschieden. In der älteren Gruppe zeigte fast die Hälfte der KS-Patienten das Bild eines metS (45,3% vs 9,7% (m)).

Bojesen et al. zeigten 2006 erstmals ein stark gehäuftes Vorkommen des metS bei 35 KS-Patienten, verglichen mit 71 gesunden Männern. Wie hier erfüllten dort fast 50% der Patienten und damit fünfmal mehr als unter den Kontrollen die Kriterien des metS (18). Ishikawa et al. verglichen 2008 60 KS-Patienten mit 50 azoospermen Personen, wobei 34% der Patienten ein metS aufwiesen (56).

Auch die in den beiden Studien ermittelten Unterschiede der einzelnen Messwerte für das metS und Insulinsensitivität stimmen weitestgehend mit unseren Ergebnissen überein. Bei Bojesen et al. waren, verglichen mit den Kontrollen, alle Messwerte des metS und der Insulinsensitivität bis auf den Blutdruck in eine pathologische Richtung verändert. So zeigten dort im Gegensatz zu unseren Ergebnissen auch das LDL- und das Gesamtcholesterin signifikant höhere Werte (18). Bei Ishikawa et al. zeigten die KS-

Patienten in allen Messwerten des metS außer den Nüchtern-Glukosewerten, dem Blutdruck und dem BMI signifikant pathologisch veränderte Werte (56).

Das Körpergewicht und insbesondere das abdominelle Körperfett war in dieser Studie bei KS-Patienten durchgehend erheblich erhöht (18)(56). Ishikawa et al. zeigten entgegen unseren Ergebnissen keinen signifikant erhöhten BMI. Dagegen wurde schon 1966 von vielen übergewichtigen KS-Patienten berichtet (11). Der erhöhte Bauchumfang war bei Bojesen et al. 2006 der stärkste Prädiktor für das metS und eine verminderte Insulinsensitivität.

Bezüglich der Körpermaße wiesen die hier untersuchten KS-Patienten gegenüber den Vergleichsgruppen deutlich ungünstigere Werte im Hinblick auf das CVR auf.

Das ungünstige Lipidprofil aus niedrigen HDL-Cholesterinwerten der KS-Patienten bei tendenziell insgesamt erhöhten Triglyzerid- und LDL-Cholesterinwerten lassen sich auch in den beiden Studien von Bojesen und Ishikawa beobachten. 2004 fanden Lichiardopol et al. bei 56,7% von 31 unbehandelten Patienten erhöhte Cholesterinwerte (74). In einer Fallstudie wurde auf erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte bei einem KS-Patienten mit Übergewicht und DM II hingewiesen (136). Dass bei unseren Werten im Gegensatz zu den oben genannten Studien das LDL-Cholesterin nicht signifikant erhöht war, kann an dem großen Anteil substituierter KS-Patienten liegen, da Testosterongabe eine Senkung der Cholesterinwerte zufolge hat (s. S.84).

Insgesamt erfüllte ein sehr großer Anteil der hier untersuchten Personen die Kriterien für eine Dyslipidämie. Sogar von den Kontrollen überschritten mehr als 60% mindestens einen Grenzwert und fielen somit in die Gruppe der Dyslipidämie, bei den > 40-Jährigen waren dies sogar über 80%. So scheinen die Kriterien sehr streng, sind aber unter den Gruppen vergleichbar.

Es wird insgesamt konsequent gezeigt, dass sich die Blutdruckwerte der KS-Patienten nicht wesentlich von denen gesunder Menschen unterscheiden. Der durchschnittliche systolische Blutdruck zeigte bei den KS-Patienten sogar eine Tendenz zu niedrigeren Werten und war so gegensätzlich zu den anderen Parametern eher günstig, bezogen auf das metS und das CVR.

Alle Personen mit bekannter und behandelter Hypertonie wiesen auch erhöhte Blutdruckwerte auf und sind somit in die Berechnung der Prävalenz mit einbezogen worden. Es fiel auf, dass deutlich mehr KS-Patienten von einer manifesten Hypertonie wussten als männliche Kontrollen. Dieses könnte auf eine engmaschigere medizinische Betreuung der KS-Patienten hinweisen (vgl. Abb. 11).

So lässt sich zu der hohen Prävalenz des metS bei den KS-Patienten zusammenfassend sagen, dass diese auf der deutlichen Abweichung des Bauchumfangs, der Lipid- und Glukosewerte gegenüber den männlichen Kontrollen beruht, nicht jedoch auf Unterschieden des Blutdrucks.

## 4.2 Diabetes Mellitus und Insulinresistenz

DM II und auch hyperglykämische Zustände ansich haben einen großen Einfluss auf die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse (103). Personen mit einem diagnostizierten DM II werden auch ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren als Hochrisiko-Patienten behandelt (s. Tabelle 1.2).

Insgesamt zeigten die KS-Patienten eine Tendenz zu mehr manifestem DM im Vergleich zu den Kontrollen. Hier waren 7 KS-Patienten erkrankt, während keiner der Kontrollen ein DM II aufwies.

Alle vier Werte zur Beurteilung einer verminderten Insulinsensitivität (nüchtern-Glukose, Insulin, HOMA-IR und QUICKI) zeigten bei den KS-Patienten signifikante Unterschiede gegenüber den Vergleichsgruppen und weisen auf ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines DM II hin (s. Kapitel 3.2.6).

Ein vermehrtes Vorkommen von Insulinresistenz und DM bei KS-Patienten wurde schon früh vermutet und mehrfach bestätigt. Bereits 1966 waren bei Becker et al. 5 von 50 untersuchten KS-Patienten von DM betroffen (11). Jackson et al. fanden unter 8 Patienten eine Person mit DM (57). 1998 dokumentierten Pei et al. eine erniedrigte Insulinsensitivität bei erhöhten „Steady-State“ Glukosewerten nach oraler Glukosegabe und erhöhter Insulinresistenz unter 7 KS-Patienten und 7 Männern mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus verglichen mit 7 gesunden Kontrollen

(92). Bei Yesilova et al. zeigten über 30% von 13 KS-Patienten eine Insulinresistenz mit erhöhten Insulinwerten, wobei kein signifikanter Unterschied der Insulinsensitivität durch Bestimmung der M-Werte gefunden wurde (135). Wie oben beschrieben, zeigte auch die Studie von Bojesen et al. 2006 erhöhte Nüchtern-Glukose- und Insulinwerte sowie eine verringerte Insulinsensitivität bei den KS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen (18). Ishikawa et al. untersuchten bezüglich der Insulinsensitivität lediglich den Nüchtern-Glukosewert und fanden hier keine signifikanten Unterschiede (56). Durch Swerdlow et al. 2005 wurde bei 3518 KS-Patienten in Großbritannien insgesamt eine erhöhte Mortalität an DM II herausgefunden (117). Bojesen et al. zeigten das gleiche anhand von 780 Patienten in Dänemark (16). Auch wurde ein erhöhtes Risiko für eine stationäre Krankenhausbehandlung bei KS-Patienten, besonders durch DM und Übergewicht beschrieben (17).

In einer neuen Studie zeigten KS-Patienten, unabhängig von der Testosterontherapie, auch gegenüber Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus ein vermehrtes Auftreten von DMII. Zudem trat DMII häufig schon in jungem Alter (um 30 Jahre) auf und ließ sich relativ schlecht kontrollieren (59).

### 4.3 Andere kardiovaskuläre Prognosewerte

Die hier ermittelten Werte des Lp(a) zeigen, verglichen mit den männlichen Kontrollen, tendenziell niedrigere Werte bei den KS-Patienten, was als günstig bezüglich des CVR gewertet werden könnte. Bisher existieren noch keine guten Ansätze für eine gemeinsame Beurteilung des Lp(a) im Zusammenhang mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (52).

Das Lp(a) ist ein stark genetisch determinierter Parameter. Es wurde jedoch auch gezeigt, dass eine Testosterontherapie hypogonadaler Männer die Lp(a)-Spiegel, wie auch die anderen Lipide, senkt, was hier die wahrscheinlichste Ursache für die niedrigeren Werte der KS-Patienten darstellt (112)(107). Über die Auswirkung der durch das Testosteron gesenkten Lp(a)-Werte auf das CVR kann bisher keine Aussage getroffen werden (107). Es fanden sich bislang noch keine publizierten Erkenntnisse über die Lp(a)-Werte bei KS-Patienten.

Ausgehend von den *hs-CRP* Werten zeigten in dieser Studie insgesamt signifikant mehr KS-Patienten Werte die für ein hohes relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sprechen als männliche Kontrollen, wobei sich besonders die Werte der jungen Männer unterschieden.

Die große Differenz zwischen den jungen männlichen Kontrollen und KS-Patienten und die Angleichung in der älteren Gruppe könnten ein Hinweis auf ein früher bestehendes erhöhtes CVR der KS-Patienten sein.

Bojesen et al. fanden in Ihrer Studie 2006 bereits erhöhte Werte des CRPs bei unbehandelten und tendenziell niedrigere Werte bei behandelten KS-Patienten (18). Dieser Unterschied stellte sich hier nicht dar.

#### 4.4 QTc-Zeit

Zwischen den QTc-Zeiten KS-Patienten und den Vergleichsgruppen zeigte sich in allen Altersgruppen ein deutlicher Unterschied. Bei den unkorrigierten QT-Intervallen bestand lediglich in der älteren Gruppe eine Tendenz zu kürzeren Zeiten der KS-Patienten.

Insulinresistenz, und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit einer längeren QTc-Zeit assoziiert (51)(25). Auch scheint die QTc-Zeit mit steigendem BMI zuzunehmen (9). Ob zwischen der Intima-Media-Dicke und der QTc-Zeit ein Zusammenhang besteht, ist noch nicht abschließend geklärt (116).

Es ist interessant, dass trotz der signifikant höheren Insulinresistenz und der höheren Prävalenz des metS bei den KS-Patienten die durchschnittlichen QTc-Intervalle so eindeutig kürzer sind als bei den Kontrollen. Dies lässt eine hormonelle oder genetische Ursache vermuten.

An einem Einfluss der Sexualhormone auf die QT-Zeit wird zur Zeit aktiv geforscht. Bei Frauen sind etwas längere QTc-Zeiten bekannt (51). Hierbei scheinen Östrogenwerte jedoch keinen maßgeblichen Einfluss auszuüben (31). Zhang et al. fanden 2011 anhand zweier großer Kohorten eine Verkürzung der QT- und QTc-Zeiten bei höheren Testosteronwerten bei Männern, während die Zeiten bei postmenopausalen Frauen keinen Unterschied zeigten (139). Ähnliche Ergebnisse ergab eine Studie mit 11 hypogona-

dotropen, hypogonadalen Männern, die nach Testosteron-Substitution signifikant kürzere QT-Zeiten aufwiesen (31).

Van Noord et al. zeigten bei 2 Kohorten von Männern kürzere QTc-Zeiten bei höheren Testosteronwerten, ohne signifikanten Unterschiede der QT-Zeiten. Jedoch ließen sich größere RR-Intervalle bei höherem Testosteron zeigen, die nach der Bazett-Formel eine kürzere QTc-Zeit bedingen. So ist unklar, ob der Testosteronwert die Herzfrequenz verringert, oder sich direkt auf die ventrikuläre Repolarisation auswirkt (86).

In dieser Studie konnte eine schwache negative Korrelation zwischen den Testosteronwerten und der QTc-Zeit gezeigt werden. Der durch die Testosterontherapie gegenüber den männlichen Kontrollen signifikant höhere Wert des freien Testosterons bei den KS-Patienten, könnte ein Grund für die kürzeren QTc-Intervalle sein und würde unterstützen, dass eine Erhöhung des Testosterons mit einer kürzeren QTc-Zeit einherginge. Allerdings fanden sich hier keine Unterschiede zwischen KS-Patienten mit und ohne Testosteron-Substitution trotz signifikant unterschiedlicher Testosteronwerte. Auch die nicht -substituierten Patienten zeigten eine signifikant kürzere QTc-Zeit als die Männer.

Auch zeigten weder die substituierten, noch die nicht-substituierten KS-Patienten einen Hinweis auf eine veränderte Herzfrequenz gegenüber den männlichen Kontrollen, sodass dies als Grund für die Unterschiede nicht wahrscheinlich ist.

So sollten auch mögliche genetische Ursachen für kürzere QTc-Zeiten bei KS-Patienten in Betracht gezogen werden. Eine QTc-Verkürzung durch Überexprimierung X-Chromosom gekoppelter Gene ist unwahrscheinlich, da Frauen generell längere QTc-Intervalle aufweisen als Männer. Im Rahmen der Framingham Heart Study gab es signifikante Hinweise, dass etwa 35% der individuellen Unterschiede der QTc-Zeit durch additive genetische Effekte bestimmt werden (84). In einer Metaanalyse wurde von 10 Genorten außerhalb der Geschlechtschromosomen berichtet, die anscheinend für 5,4-6,6% der Variationen von QT-Intervallen verantwortlich sind (83).

Über mögliche genetische Ursachen für Unterschiede der ventrikulären Repolarisation speziell bei KS-Patienten gibt es nach unserem Kenntnisstand bislang keine Erkenntnisse.

## 4.5 Subklinische Endorganschäden

Die Intima-Media-Dicke nimmt physiologisch mit fortschreitendem Alter zu. Durch verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wird das Wachstum jedoch beschleunigt (s. Kapitel 2.2.5). Die KS-Patienten der älteren Gruppe zeigten insgesamt deutlich höhere Werte der IMD als die Kontrollen.

Bei den KS-Patienten mit Testosteron-Substitution ( $xy_T$ ) zeigte sich insgesamt eine Tendenz zu höheren Werten auf der linken Seite, als bei den Nicht-Substituierten ( $xy_0$ ). Beidseits sind die Werte der  $xy_T$  in der älteren Gruppe signifikant höher als bei den männlichen Kontrollen, während sich die  $xy_0$  nicht signifikant von den gesunden Männern unterschieden.

Der Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten IMD ( $\geq 0.9$  mm) unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne Testosteron-Medikation jedoch kaum und war insgesamt bei den KS-Patienten signifikant höher als bei den männlichen Vergleichspersonen.

Die ermittelten Werte der IMD weisen darauf hin, dass KS-Patienten, aufgrund der schon in jungem Alter bestehenden ungünstigen kardiovaskulären Veränderungen wie Dyslipidämie, erhöhtem Bauchumfang und vermehrtem Vorkommen von prädiabetischem Zuckerhaushalt bzw. manifestem DM, folglich früher erkennbare Schäden an den Gefäßen aufweisen als gesunde Männer.

Dass sich die substituierten KS-Patienten eher höhere IMD-Werte zeigen als nicht-substituierten Patienten ist überraschend, wenn man in Betracht zieht, dass eine Testosterontherapie sich auf einige kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv auswirkt (s.u.). Der Unterschied ist am wahrscheinlichsten auf die asymmetrische Altersverteilung der substituierten Patienten zurück zu führen, da sich deutlich mehr nicht-substituierte in der jüngeren Altersgruppe, in der noch weniger mit einer Erhöhung der IMD zu rechnen ist, als in der älteren Gruppe. Deutlich wird in jedem Fall, dass eine Testosterontherapie eine Schädigung der Gefäße nicht zu verbessern scheint.

Die Messung des FMD zur Beurteilung der Endothelfunktion zeigte keine deutlichen Veränderungen bei den KS-Patienten. Auch die weiteren hier untersuchten kar-

diovaskulären Endorganschäden zeigten keine Hinweise auf schlechtere Werte bei den KS-Patienten. Die elektrokardiographischen Kriterien für eine LVH wurden von wenigen Einzelfällen erfüllt und müssten echokardiographisch abgeklärt werden. Auch pathologische Kreatininwerte zeigten sich lediglich bei drei untersuchten Personen.

Es gibt bisher insgesamt wenige Erkenntnisse zu subklinischen kardiovaskulären Endorganschäden bei KS-Patienten.

Andersen et al. fanden 2008 eine signifikant schlechtere sowohl systolische, als auch diastolische Funktion des linken Ventrikels bei 25 KS-Patienten im Vergleich zu 25 gesunden Personen. Eine verschlechterte Funktion trat ausschließlich bei KS-Patienten mit metabolischem Syndrom auf und war damit eher dem generell erhöhten Stammfettanteil bei KS-Patienten als einer genetischen oder hormonellen Ursache zuzuschreiben (5).

Vor Kurzem wurde ein erhöhtes Risiko der KS-Patienten für nicht-alkoholische Fettleber gezeigt, das mit dem Vorkommen von metabolischem Syndrom und DM II assoziiert ist (58). KS-Patienten zeigten dort erhöhte Werte der Leberenzyme (Alanin Aminotransferase, Alkalische Phosphatase und Koagulationsfaktoren II, VII und X), während das Albumin signifikant niedriger war. Die Werte korrelierten mit den Körpermassewerten und dem Gesamt-Cholesterin der untersuchten Personen, während zu den Testosteronwerten kein Bezug bestand (58).

Nach Abschluss der Untersuchungen dieser Studie ist eine Arbeit von Pasquali et al. publiziert worden, die 69 KS-Patienten (48 behandelt und 21 unbehandelt) mit 48 männlichen Kontrollen und 21 Patienten mit anderen Hypogonadismusformen auf kardiovaskuläre Abnormalitäten, untersucht (90). Auch hier wurde die IMD und die FMD gemessen. Die Ergebnisse unterstützen die hier ermittelten Erkenntnisse. Auch bei Pasquali et al. zeigte die IMD der KS-Patienten deutlich erhöhte Werte, während die FMD keinen Unterschied zeigte. Auch ein vermehrtes Vorkommen von metS und DM II wurde bestätigt.

Andere Erkenntnisse der Studie waren eine deutlich verminderte diastolische Funktion des linken Ventrikels in der Echokardiographie und eine verminderte kardiopulmonale

Belastungsfähigkeit und -Kapazität im Ergometertest, sowie Defizite der Herzfrequenzanpassungsfähigkeit bei Belastung.

#### 4.6 Das gesamte CVR

Die Werte des kalkulierten CVR zeigten keine großen Unterschiede zwischen männlichen Kontrollen und KS-Patienten. Da hier viele jüngere Personen untersucht wurden kommen insgesamt sehr geringe Risiko-Werte heraus. Die Risikowerte der KS-Patienten bis 30 Jahre waren signifikant erhöht und könnten auf ein frühes erhöhtes Risiko hindeuten. Diese Werte sind aber sicherlich nur eingeschränkt interpretierbar, da die Risikoabschätzung normalerweise bei älteren Personen verwendet wird und ursprünglich für diese konzipiert ist.

Studien mit einer Einschätzung des CVR bei KS-Patienten nach einem Score sind bisher nicht bekannt. In Tabelle 1.2 sind Werte aufgeführt, nach denen Personen als Hochrisiko-Personen für kardiovaskuläre Ereignisse bezeichnet werden (78). Obwohl über die groben Grenzwerte der Parameter für die Definition von Hochrisiko-Personen weitgehende Einigung herrscht, ist diese explizite Einteilung nicht allgemein verbreitet. Sie dient hier zur Veranschaulichung und Zusammenfassung der Ergebnisse (s. Tabelle 3.9).

Einige der Kriterien scheinen sehr streng gefasst zu sein. Es ist auffällig, dass sehr viele der untersuchten Personen (auch der gesunden Kontrollen, aber vor allem Männer) nach den Kriterien aus Tabelle 1.2 unter die Definition von Hochrisiko-Personen fallen. Bei Betrachtung der Tabelle 3.9 wird deutlich, dass der Grund für die Zuschreibung des hohen CVR in den meisten Fällen (besonders bei den gesunden Personen) die Präsenz von 3 oder mehr kardiovaskulären Risikofaktoren war. Besonders die Lipidwerte wurden von vielen der untersuchten Personen überschritten (s. Tabelle 3.8, Diskussion Lipidwerte). Bei den männlichen Kontrollen fiel auf, dass extrem viele von ihnen Blutdruckwerte an der Grenze zur Hypertonie zeigten, und so einen zusätzlichen Risikofaktor aufwiesen.

Insgesamt ist der Anteil der KS-Patienten mit hohem CVR etwas höher als der der männlichen Kontrollen. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zeigen. Bei

den weiblichen Kontrollen war der Anteil an Hochrisiko-Personen sehr viel geringer (s. Abb. 22).

Zu den Werten des hs-CRP ist bekannt, dass sie, je nach zuvor aus einem Score kalkuliertem Risiko, eine zusätzliche Aussagekraft bezüglich des gesamten CVR haben. Bei Personen mit erhöhtem CVR bestätigt und verdeutlicht ein hoher Wert des hs-CRP die erhöhte Gefahr für kardiovaskuläre Ereignisse (91). 10,1 % der KS-Patienten zeigten zusätzlich zu einem hohen Risiko nach Tabelle 1.2 einen erhöhten hs-CRP-Wert, während dies bei einem insgesamt vergleichbaren Anteil an Hochrisiko-Personen nur 4% der männlichen Kontrollen betrifft. Dies könnte bedeuten, dass mehr KS-Patienten, die ein errechnetes hohes CVR aufweisen, tatsächlich mit kardiovaskulären Todesursachen rechnen müssen, als männliche und weibliche Kontrollen.

#### **4.7 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Es lässt sich in dieser Studie, aufgrund sehr geringer Anzahlen betroffener Personen keine Aussage über eine erhöhte Morbidität der KS-Patienten an manifesten kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen wie KHK, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Ereignissen treffen. Dies ist dem relativ jungen Altersdurchschnitt der untersuchten Personen zuzuschreiben. Es besteht eine Tendenz zu mehr DM, die sich durch zahlreiche Studien bestätigen lässt (s. Kapitel 4.2).

Die KS-Patienten zeigten retrospektiv in dieser Studie tendenziell häufiger venöse Thrombosen (TVT) als die beiden Vergleichsgruppen. Fünf der neun betroffenen Patienten gaben zudem eine Faktor-V-Leiden Mutation und damit eine besondere Prädisposition für thrombembolische Ereignisse an.

Ursachen für TVT gelten als multifaktoriell wobei genetische Prädisposition, besonders die Faktor-V Leiden Mutation, eine große Rolle spielt (144). Diese liegt bei ca. 5% der westlichen Bevölkerung vor, mit erhöhter Häufigkeit in skandinavischen Ländern (144). Es kann Zufall sein, dass hier nur KS-Patienten eine bekannte Mutation aufwiesen. Dennoch haben auch andere thrombogene Faktoren einen großen Einfluss auf die Bildung von TVTs, was eine anders bedingte Thrombophilie der KS-Patienten vermuten

lässt.

Die hier ermittelten Ergebnisse bestätigen andere Beobachtungen von gehäuften Thrombosen und Thrombembolien bei KS-Patienten (117). Schon 1981 beschrieben Campbell et al. ein gehäuftes Auftreten von TVT, Lungenembolien und venösen Ulcera unter 412 untersuchten KS-Patienten (27). Postthrombotische venöse Ulcera wurden bei KS-Patienten schon häufig beschrieben (63)(127)(98)(115). Über das Vorkommen von venösen Thrombembolien wurde in einigen Fallstudien berichtet. Meist waren dies Fälle mit thrombophilen Prädispositionen wie zum Beispiel Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (100), Heterozygotie für Faktor-V-Leiden Mutation (71), oder einer MTHFR Mutation (89)(7) assoziiert.

Auch werden KS-Patienten häufiger aufgrund einer TVT, Lungenembolie oder Mesenterialthrombose hospitalisiert als gesunde Männer (17).

Swerdlow et al. zeigten 2005 eine erhöhte Mortalität an zerebrovaskulären Ereignissen, Lungenembolien und pAVK (117) und auch Bojesen et al. gaben eine erhöhte Mortalität durch vaskuläre Erkrankungen an (16).

Genaue Mechanismen für einen generell thrombophileren Zustand bei KS-Patienten sind jedoch unbekannt. Eine verminderte Fibrinolyse durch erhöhten Plasminogen-Activator-Inhibitor-1 (PAI-1) aufgrund des Testosteronmangels bei KS-Patienten wird als ein beitragender Faktor vermutet (134). Es gibt auch Hinweise, dass Übergewicht, DM und das metS das Risiko für eine Thrombose erhöhen (123)(36). Da dies bei KS-Patienten häufiger auftritt als bei den Vergleichsgruppen, könnten die Erkrankungen als Faktor zum Thromboserisiko beitragen.

Ob KS-Patienten letztlich tatsächlich häufiger an kardialen Erkrankungen erkranken und versterben als gesunde Männer, ist dagegen weiterhin offen.

Von Bojesen et al. gibt es eine große Studie zur Morbidität von KS-Patienten im Vergleich zu gesunden Männern anhand von Krankenhausaufnahme- und Entlassungsdokumenten. Bei einem generell deutlich erhöhten Hospitalisationsrisiko der KS-Patienten, wurden mehr Fälle von KHK bei KS-Patienten als bei gesunden Männern festgestellt (17).

In der Studie von Swerdlow et al. wurde dagegen eine erniedrigte Mortalität durch KHK gezeigt (Standard Mortality rate (SMR) = 0,7), während die Mortalität durch zerebrovaskuläre Ereignisse, DM, Lungenembolien, pAVK und angeborene Herzfehler erhöht war (117).

Es ist möglich, dass Faktoren wie die Blutdruckwerte, die hier eher geringer waren als die der Kontrollpersonen, das niedrigere Lp(a) und die verringerte QTc-Zeit bei KS-Patienten eine protektive Wirkung auf kardiale Erkrankungen ausüben. Auch das kardioprotektive Adiponektin, das bei hypogonadalen Männern höhere Werte zeigt (70) und mit steigendem Körperfettgehalt sinkt, hat sich bei behandelten KS-Patienten als normwertig, und bei unbehandelten als höher ergeben und könnte sich positiv auf das kardiale Risiko von KS-Patienten auswirken (18).

#### **4.8 Mögliche Ursachen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko**

Die Ursachen für die ungünstigere Risikokonstellation und die erhöhte Morbidität und Mortalität an vaskulären Erkrankungen der KS-Patienten sind bisher ungeklärt. Hier kommen vor Allem genetische Imbalancen in Form von Überexpression bestimmter Gene aufgrund des zusätzlichen X-Chromosoms (s. Kapitel 1.1.1), sowie Auswirkungen des Hypogonadismus in Betracht. Auch die individuelle Beschaffenheit und Funktion des Androgen-Rezeptors (CAG-Polymorphismus) könnte einen Einfluss auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren ausüben (140). Zudem scheint das durchschnittlich niedrigere sozioökonomische Profil von KS-Patienten einen nicht zu vernachlässigenden Faktor, für zum Beispiel die erhöhte Prävalenz des metS, darzustellen. Besonders Bildungsstand, Einkommen und Arbeitsjahre waren in einer Studie bei KS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich reduziert (21). Der negative Einfluss eines niedrigeren sozioökonomischen Status auf das CVR ist bekannt (s. Tabelle 1.1).

Eine Testosterongabe hat bei hypogonadalen Männern einen positiven Einfluss auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren

In einer Metaanalyse von 19 Studien zu intramuskulärer Testosteronwirkung bei hypogonadalen Männern wurde bestätigt, dass eine intramuskuläre Testosterongabe das

HDL-Cholesterin hypogonadaler Männer leicht dosisabhängig senkt (107). Dieselbe Studie beschreibt zusätzlich eine Senkung des LDL- und des Gesamtcholesterins bei Testosteronsubstitution, nicht gezeigt werden konnte. Auch auf einige andere kardiovaskulär bedeutsame Parameter wie Lp(a), Insulin, Fibrinogen und Plasminogen-Aktivator Inhibitor Typ 1 (PAI-1) und den Bauchumfang zeigt eine Testosterongabe bei hypogonadalen Männern positive Effekte (107)(62).

In zahlreichen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und vermehrtem Vorkommen von metabolischem Syndrom und DM II gezeigt (143)(68)(18). Ein erhöhter Bauchumfang korreliert dabei am stärksten mit einem niedrigen Testosteronwert (34), wobei nicht sicher ist, ob die niedrigen Testosteronwerte Ursache oder Folge sind. Dabei wird vor allem die endokrine Aktivität des viszeralen Fettgewebes diskutiert, die eine Abnahme der Testosteronproduktion in den Leydigzellen zu verursachen scheint (96)(142).

Laaksonen et al. zeigten 2003, dass Hypogonadismus mit erhöhten Werten des CRP assoziiert ist (68). Diese Funde wurden durch Kapoor et al. 2007 bei hypogonadalen Männern mit DM II bestätigt, wobei hier allerdings eine 12-Wöchige Testosterontherapie keinen wesentlichen Einfluss auf das CRP hatte (63). Ein andere Studie zeigte dagegen eine deutliche Senkung der CRP-Werte durch eine Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom (60).

Es ist jedoch bisher nicht klar, ob eventuelle negative Effekte des Hypogonadismus auf die kardiovaskulären Risikofaktoren auch bei KS-Patienten der Grund für die Veranlassung zu ungünstigeren Werten sind und ob durch eine Testosteron-Substitution reversibel wären (142)(35).

In dieser Studie konnten keine kardioprotektiven Wirkungen einer Testosterontherapie gegenüber nicht-substituierten Patienten signifikant bestätigt werden. Dies könnte an den durchschnittlich normwertigen Testosteronwerten der hier untersuchten Patienten ohne Substitution liegen.

Die hier untersuchten substituierten Patienten unterschieden sich hauptsächlich durch ein ungünstigeres Lipidprofil von den nicht-substituierten. Die  $xy_T$  zeigten gegenüber den  $xy_0$  eine Tendenz zu niedrigeren Werten des HDL-Cholesterins, und damit zu hö-

heren Werte des Cholesterin/HDL-Quotienten. Auch zeigten die  $xy_T$  dadurch in der jüngeren Gruppe signifikant häufiger eine Dyslipidämie nach den in Tabelle 1.1 beschriebenen Kriterien als die  $xy_0$ . Bei den älteren Patienten ließ sich hier kein Unterschied erkennen.

Auch insgesamt verdichten sich Hinweise, dass die erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren bei KS-Patienten nicht nur durch den Testosteronmangel zu erklären sind.

Jiang-Feng et al. zeigten vor kurzem ein deutlich vermehrtes Auftreten von DMII bei KS-Patienten, verglichen mit Patienten mit idiopathischem hypogonadotropen Hypogonadismus, unabhängig von den Testosteronwerten und –Therapie, was gegen den Hypogonadismus als Ursache spricht und eine genetische Ursache der verminderten Insulinsensitivität nahelegt (59).

Eine Studie, die bei Jungen mit KS bereits vor Pubertätsbeginn einen erhöhten Körperfettanteil feststellte, spricht auch für eine genetische Ursache des vermehrten Übergewichts bei KS-Patienten (2).

Auch in der neuen Studie von Pasquali et al. gab es keinen Hinweis auf eine Minderung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch eine Testosterontherapie bei KS-Patienten (90).

Neuerdings gibt es Hinweise auf einen möglichen negativen Einfluss endothelialer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (Endothelial Progenitor Cells (EPCs)) auf das CVR bei KS-Patienten.

Reduzierte Anzahlen an EPCs steigern die Morbidität und Mortalität an kardiovaskulären Erkrankungen und lassen eine Aussage über die Progression artherosklerotischer Gefäßveränderungen treffen (130). Die Mobilisierung der EPCs aus dem Knochenmark scheint bei gesunden Menschen vom Vorliegen typischer kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig zu sein. Auch korreliert eine Verringerung der EPCs mit einer erhöhten IMD (142).

2006 waren erniedrigte Level an EPCs bei hypogonadalen Männern gezeigt worden, die durch Testosteron-Therapie wieder angehoben werden konnten (40). Dagegen zeigten Di Mambro et al. kürzlich deutlich erniedrigte Level an EPCs bei KS-Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen, unabhängig vom Testosteronlevel und kardiovas-

kulären Risikofaktoren. Auch eine Testosteron-Therapie der hypogonadalen Patienten hatte nach 6-monatiger Kontrolle die Werte nicht verändert. Die Ursache hierfür ist bislang unbekannt (37). Diese Ergebnisse führen zu der Vermutung, dass die Testosteronwerte bei KS-Patienten keinen oder nur wenig Einfluss auf die niedrigen Zahlen an EPCs haben, und die Ursache für die niedrigen Anzahlen an EPC nicht durch den Testosteronmangel zu erklären ist.

All dies verstärkt die Vermutung, dass das ungünstigere kardiovaskuläre Risikoprofil von KS-Patienten einem von dem zusätzlich vorliegenden Hypogonadismus unabhängigen, wahrscheinlich genetischen Mechanismus unterliegt, den es noch zu klären gilt.

#### **4.9 Stärken und Schwächen der Studie**

In dieser Studie wurde eine deutlich größere Patientenkohorte als in vergleichbaren Studien untersucht. Die Kontrollgruppen waren kleiner, wobei die einzelnen Gruppen jedoch eine ausreichende Größe für die statistische Auswertung aufwiesen. Ein Vorteil dieser Studie ist, dass mit demselben Patientenkollektiv viele verschiedene Variablen erhoben wurden.

Das durchschnittliche Alter der männlichen Kontrollen lag etwas höher, das der weiblichen Kontrollen etwas niedriger als das der KS-Patienten, was auf die insgesamt Verleiche einen Einfluss haben könnte. Dies würde jedoch unsere Erkenntnisse dahingehend unterstützen, dass die KS-Patienten gegenüber gesunden Männern schon in jüngeren Jahren eine erhöhte Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen.

Zwischen den KS-Patienten und den untersuchten Kontrollen gab es bezüglich Ihrer Ausbildung große Unterschiede. Während 60% der männlichen und 72% der weiblichen Personen studiert hatten oder sich im Studium befanden, war dieses nur bei 15,5% der KS-Patienten der Fall. Viele der Kontrollen waren Medizinstudenten, bei denen man annehmen könnte, dass sie relativ gesundheitsbewusst leben. So lagen die BMI-Werte der Kontrollen mit durchschnittlich  $24,2 \pm 0,41 \text{ kg/m}^2(\text{m})$  und  $23,0 \pm 0,63 \text{ kg/m}^2(\text{w})$  im Normalbereich, waren jedoch verglichen mit den Daten des Statistischen

Bundesamts zur Allgemeinbevölkerung relativ niedrig ( $BMI_m = 26,0 \text{ kg/m}^2$ ;  $BMI_w = 24,2 \text{ kg/m}^2$ ) (26).

Durch den überproportional hohen Anteil an Studierenden unter den Kontrollen, kann man sozioökonomische Unterschiede annehmen, was die Parameter mit Einfluss von Bildungsstand und Lebensstil etwas verzerrt haben könnte.

Es ist weiterhin zu bemerken, dass die Studie auf Messungen zu einem einzigen Zeitpunkt beruht. Dieses betrifft vor allem die Blutdruck- und Laborwerte.

Zur Bestätigung der ermittelten Ergebnisse würde man in der Klinik die Messungen wiederholen, um daraus zu folgerne Diagnosen zu bestätigen. In dieser Studie macht sich dies im Hinblick auf den hohen Anteil an männlichen Kontrollen mit Blutdruckwerten an der Grenze zur Hypertonie bemerkbar. Diese Personen bedürften weiterer Diagnostik, wie wiederholter Messungen und eines 24 h Blutdruck-Profils, wurden hier jedoch als Hypertoniker gewertet. Normal ist die Diagnose einer Hypertonie nicht aufgrund einer einmaligen Messung zu stellen. So könnte der Anteil an Hochrisiko-Personen unter den männlichen Kontrollen aber auch unter den KS-Patienten hier höher als in Wirklichkeit sein (s. Tabelle 3.8).

Die Messung der IMD erfolgte nur an jeweils einer Stelle der Arterie, was die Methode fehleranfällig macht. Dieses Problem bestand jedoch bei allen untersuchten Personen und wurde dadurch begrenzt, dass die Untersuchung immer durch dieselbe Ärztin durchgeführt wurde. Auf den Vergleich unter den Patienten und Kontrollen hatten die Messfehler keinen Einfluss.

#### **4.10 Schlussfolgerung und Ausblick**

Dieses ist die bislang weltweit größte Studie zum kardiovaskulären Risikoprofil bei erwachsenen Personen mit Klinefelter-Syndrom. Es zeigte sich ein deutlich ungünstigeres kardiovaskuläres Risikoprofil der Lipide (besonders des HDL-Cholesterins und der Triglyzeride), der Körperfettverteilung (Bauchumfang und BMI), der Insulinsensitivität (Insulin- und Glukosewert sowie HOMA-IR und QUICKI-Index) und des Wertes des hs-CRP bei KS-Patienten, verglichen mit gesunden männlichen Kontrollen. Mit Ausnahme des

Blutdrucks zeigten die KS-Patienten gegenüber den Kontrollen bei allen Faktoren, die für die Diagnose des metabolischen Syndroms relevant sind, ungünstig veränderte Werte. So fiel ein Drittel der untersuchten KS-Patienten unter die Definition des metS. Etwa fünfmal so viele wie unter den männlichen Kontrollen.

Zum ersten Mal werden in dieser Studie junge erwachsene KS-Patienten bis 40-Jahre gesondert betrachtet und mit altersentsprechenden Kontrollen verglichen.

Bei den jüngeren KS-Patienten ergaben sich deutlichere ungünstige Abweichungen als in der älteren Gruppe. So zeigten die Werte des HDL-Cholesterins und des hs-CRP sowie der Triglyzeride und des QUICKI-Index nur in der Gruppe  $\leq 40$  Jahre signifikant, beziehungsweise tendenziell abweichende Werte, verglichen mit den männlichen Kontrollen.

Es scheint als würden KS-Patienten früher kardiovaskulär ungünstige Faktoren aufweisen, die sich bei gesunden Männern mit steigendem Alter in dieselbe Richtung entwickeln. Dies führt dazu, dass sich bei den KS-Patienten früher manifeste Endorganschäden erkennen lassen. Diese Hypothese wird durch die hier ermittelten signifikant höheren Werte der IMD bei den KS-Patienten der älteren Gruppe unterstützt. Auch der erhöhte Anteil an Patienten mit DM II spricht für diese Hypothese.

Die Ursachen für das ungünstige Risikoprofil der KS-Patienten, besonders im jungen Alter, und die erhöhte Morbidität und Mortalität an vaskulären Erkrankungen sind noch nicht geklärt, scheinen jedoch eher genetischen Imbalancen, als dem vorliegenden Hypogonadismus zuzuschreiben zu sein. Auch ob die kardiale Morbidität und Mortalität erhöht sind, steht noch nicht fest.

Es wäre interessant, in weiteren Studien genauer zu ermitteln, ob außer der IMD andere Untersuchungen in Hinblick auf vorliegende subklinische Organschäden der Gefäße, des Herzens und der Nieren (s. Tabelle 1.1) bei KS-Patienten früher ungünstigere Werte ergeben als bei männlichen Vergleichspersonen.

Auch der Grund für die deutlich verminderte QTc-Zeit und deren Auswirkungen, sowie die eventuelle Korrelation zu in anderen Studien vermuteten sys- und diastolischen Funktionsstörungen des Herzens wären interessant zu klären.

Die Testosteron Substitution bei KS-Patienten gilt als wichtige Maßnahme zum Ausgleich der Androgenmangelsymptome und zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten (69). Eine ausreichende Testosteron-Gabe bei KS-Patienten mit Mangelercheinungen ist trotz unklarer Effekte auf das CVR in jedem Fall empfehlenswert. Bei einer indizierten Testosteron-Substitution sollte ein vorliegender, auch künftiger Kinderwunsch und eventuelle Maßnahmen vor Therapiebeginn abgeklärt werden. Das Körpergewicht, die Lipid- und Blutzuckerwerte sollten bei KS-Patienten regelmäßig kontrolliert und behandelt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine kardiovaskuläre Diagnostik und Prävention schon früh begonnen werden sollte, um dem erhöhten kardiovaskulären Risiko schon vor dem Entstehen kardiovaskulärer Organschäden und Erkrankungen gegenzuwirken.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Akanksha M, Paduch DA (2012) Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertility and sterility* 98(2): 274–283
2. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A (2011) Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 100(6): 793–806
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J-C, et al. (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *120(16): 1640–1645*
4. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J (1991) QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation* 83(6): 1888–1894
5. Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Bennett P, Christiansen JS, et al. (2008) Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal adiposity and hypogonadism. *Clinical Endocrinology* 69(5): 785–791
6. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, Lieberman EH, et al. (1995) Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology* 26(5): 1235–1241
7. Angel JR, Parker S, Sells RE, Atallah E (2010) Recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a young man with Klinefelter's syndrome and heterozygous mutation of MTHFR-677C>T and 1298A>C. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 21(4): 372–375
8. Arasteh K, Baenkler H-W, Bieber C (2009) Kardiovaskuläre Risikofaktoren. In: *Duale Reihe Innere Medizin, Thieme, Stuttgart* 2.Auflage: 37–42
9. Arslan E, Yiğiner O, Yavaşoğlu I, Özçelik F, Kardeşoğlu E, Nalbant S (2010) Effect of uncomplicated obesity on QT interval in young men. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 120(6): 209–213
10. Bade AKS (2007) Das Klinefelter-Syndrom: Berücksichtigung in der ärztlichen Praxis und Literatur. *Dissertation medizinische Fakultät WWU Münster*: 1–144
11. Becker KL, Hoffman DL, Underdahl LO, Mason HL (1966) Klinefelter's syndrome.

- Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Archives of internal medicine* 118(4): 314–321
12. Bender BG, Linden MG, Harmon RJ (2001) Neuropsychological and functional cognitive skills of 35 unselected adults with sex chromosome abnormalities. *American journal of medical genetics* 102(4): 309–313
13. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, Rumley A, et al. (2008) Lipoprotein(a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Archives of internal medicine* 168(6): 598–608
14. Bjerregaard P, Nallapaneni H, Ihor G (2010) Short QT interval in clinical practice. *Journal of Electrocardiology* 43(5): 390–395
15. Boden WE (2000) High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *The American journal of cardiology* 86(12A): 19L–22L
16. Bojesen A (2004) Increased Mortality in Klinefelter Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(8): 3830–3834
17. Bojesen A (2006) Morbidity in Klinefelter Syndrome: A Danish Register Study Based on Hospital Discharge Diagnoses. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(4): 1254–1260
18. Bojesen A (2006) The Metabolic Syndrome Is Frequent in Klinefelter's Syndrome and Is Associated With Abdominal Obesity and Hypogonadism. *Diabetes Care* 29(7): 1591–1598
19. Bojesen A, Birkebæk N, Kristensen K, Heickendorff L, Mosekilde L, Christiansen JS, Gravholt CH (2011) Bone mineral density in Klinefelter syndrome is reduced and primarily determined by muscle strength and resorptive markers, but not directly by testosterone. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22(5): 1441–1450
20. Bojesen A, Host C, Gravholt CH (2010) Klinefelter's syndrome, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: the impact of body composition. *Molecular Human Reproduction* 16(6): 396–401
21. Bojesen A, Stochholm K, Juul S, Gravholt CH (2011) Socioeconomic Trajectories Affect Mortality in Klinefelter Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96(7): 2098–2104
22. Bojesen A, Gravholt CH (2007) Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clinical Practice Urology* 4(4): 192–204

23. Bojesen A, Gravholt CH (2011) Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatrica* 100(6): 807–813
24. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH (2003) Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(2): 622–626
25. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ, Valdez R, Croft JB (2001) Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of cardiovascular risk* 8(4): 227–233
26. Bundesamt Statistisches (2010) Körpermaße der Bevölkerung - 2009. : 1–15
27. Campbell WA, Price WH (1981) Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome. *Clinical genetics* 19(4): 275–280
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, et al. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340(8828): 1111–1115
29. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, et al. (2000) Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *American journal of epidemiology* 151(5): 478–487
30. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American journal of epidemiology* 146(6): 483–494
31. Charbit B, Christin-Maître S, Démolis JL, Soustre E, Young J, Funck-Brentano C (2009) Effects of Testosterone on Ventricular Repolarization in Hypogonadic Men. *The American journal of cardiology* 103(6): 887–890
32. Clearfield MB (2005) C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *The Journal of the American Osteopathic Association* 105(9): 409–416
33. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, et al. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal* 24(11): 987–1003
34. Corona GMP, Rastrelli G, Vignozzi LMP, Mannucci EMP (2011) Testosterone, cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 25(2): 337–353
35. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, et al. (2011)

- Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 165(5): 687–701
36. Dentali F, Squizzato A, Ageno W (2009) The metabolic syndrome as a risk factor for venous and arterial thrombosis. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 35(5): 451–457
37. Di Mambro A, Ferlin A, De Toni L, Selice R, Caretta N, Foresta C (2010) Endothelial progenitor cells as a new cardiovascular risk factor in Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction* 16(6): 411–417
38. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, et al. (1998) Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart (British Cardiac Society)* 80(4): 349–354
39. Fennoy I (2011) Testosterone and the child (0-12 years) with Klinefelter syndrome (47XXY): a review. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 100(6): 846–850
40. Foresta C, Caretta N, Lana A, De Toni L, Biagioli A, Ferlin A, Garolla A (2006) Reduced Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Hypogonadal Men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11): 4599–4602
41. Franco OH, de Laet C, Peeters A, Jonker J, Mackenbach J, Nusselder W (2005) Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. *Archives of internal medicine* 165(20): 2355–2360
42. Fricke GR, Mattern HJ, Schweikert HU (1981) Mitral valve prolapse in Klinefelter syndrome. *Lancet* 2(8260-61): 1414
43. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry* 18(6): 499–502
44. Gaber E, Wildner M (2011) Themenheft 52 Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. *Robert Koch-Institut* : 1–64
45. Gariépy J, Salomon J, Denarié N, Laskri F, Megnien JL, Levenson J, Simon A (1998) Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 18(4): 584–590
46. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, et al. (2002) Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *Journal of hypertension* 20(1): 145–151

47. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, et al. (1992) Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 85(6): 2025–2033
48. Gertsch M, Steinbeck G, Fässler B (2008) Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Das EKG: Auf einen Blick und im Detail (German Edition), Springer, Berlin Heidelberg 2. Auflage: 59-69
49. Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, Swerdloff RS (2000) Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 6(2): 107–116
50. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, et al. (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal* 28(19): 2375–2414
51. Grandinetti A, Chow DC, Miyasaki M, Low P (2010) Association of Increased QTc Interval With the Cardiometabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension* 12(4): 315–320
52. Gudnason V (2009) Lipoprotein(a): a causal independent risk factor for coronary heart disease? *Current opinion in cardiology* 24(5): 490–495
53. Haffner SM (2003) Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes research and clinical practice* 61 Suppl 1: S9–S18
54. Harchaoui KEL, Visser ME, Kastelein JJP, Stroes ES, Dallinga-Thie GM (2009) Triglycerides and cardiovascular risk. *Current cardiology reviews* 5(3): 216–222
55. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR (2010) Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *The international journal of cardiovascular imaging* 26(6): 631–640
56. Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A, Fujisawa M (2008) Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome. *Urology* 71(6): 1109–1113
57. Jackson IM, Buchanan KD, McKiddie MT, Prentice CR (1966) Carbohydrate metabolism in Klinefelter's syndrome. *The Journal of endocrinology* 35(2): 169–172
58. Jensen A, Bojesen A, Gravholt C (2009) Mild liver dysfunction in Klinefelter syndrome is associated with abdominal obesity and elevated total cholesterol (abstract)
59. Jiang-Feng M, Hong-Li X, Wu X-Y, Nie M, Lu S-Y, Xiang H-D, Liao L-M (2012) Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal

- observational study. *Fertility and sterility* 98(5): 1331–1335
60. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJG, Giltay EJ, Saad F (2010) Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clinical Endocrinology* 73(5): 602–612
61. Kamischke A, Baumgardt A, Horst J, Nieschlag E (2003) Clinical and diagnostic features of patients with suspected Klinefelter syndrome. *Journal of andrology* 24(1): 41–48
62. Kapoor D (2006) Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology* 154(6): 899–906
63. Kasten R, Pfirmann G, Voigtländer V (2005) [Klinefelter“s syndrome associated with mixed connective tissue disease (Sharp“s syndrome) and thrombophilia with postthrombotic syndrome]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 3(8): 623–626
64. Keil U, Fitzgerald A, Gohlke H, Wellmann J, Hense H-W (2005) Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen—Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention: Defizitäre Daten MEDIZIN: Diskussion. *Dtsch Arztebl* (25): A 1808–1812
65. King KB (1997) Psychologic and social aspects of cardiovascular disease. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 19(3): 264–270
66. Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM (2011) [Fertility in patients with Klinefelter syndrome (47,XXY)]. *Der Urologe. Ausg. A* 50(1): 26–32
67. Kooter AJ, Kostense PJ, Groenewold J, Thijs A, Sattar N, Smulders YM (2011) Integrating Information From Novel Risk Factors With Calculated Risks: The Critical Impact of Risk Factor Prevalence. *Circulation* 124(6): 741–745
68. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen T-P, Salonen R, Rauramaa R, et al. (2003) Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 149(6): 601–608
69. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004) Klinefelter's syndrome. *The Lancet* 364(9430): 273–283
70. Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E (2004) Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clinical Endocrinology* 60(4): 500–507

71. Lapecorella M, Marino R, De Pergola G, Scaraggi FA, Speciale V, De Mitrio V (2003) Severe venous thromboembolism in a young man with Klinefelter's syndrome and heterozygosis for both G20210A prothrombin and factor V Leiden mutations. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 14(1): 95–98
72. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM, Grundy SM, et al. (1990) The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 81(5): 1721–1733
73. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349): 1903–1913
74. Lichiardopol C, Mota M, Pănuș C (2004) Metabolic changes in Klinefelter syndrome. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de médecine interne* 42(2): 415–422
75. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D (1999) Lifetime risk of developing coronary heart disease. *The Lancet* 353(9147): 89–92
76. Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I (2007) Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Annals of epidemiology* 17(1): 19–26
77. Ludwig M, Petzinger-Kruthoff von A, Buquoy von M, Stumpe KO (2003) [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 24(3): 162–174
78. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, et al. (2007) 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure* 16(3): 135–232
79. Miyamoto A, Hayashi H, Yoshino T, Kawaguchi T, Taniguchi A, Itoh H, Sugimoto Y, et al. (2012) Clinical and electrocardiographic characteristics of patients with short QT interval in a large hospital-based population. *HRTHM* 9(1): 66–74
80. Morris JK, Alberman E, Scott C, Jacobs P (2008) Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? *European journal of human genetics : EJHG* 16(2): 163–170
81. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ (2008) Current approaches for assessing

- insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 294(1): E15–26
82. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, et al. (1997) Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 129(1): 111–118
83. Newton-Cheh C, Eijgelsheim M, Rice KM, de Bakker PIW, Yin X, Estrada K, Bis JC, et al. (2009) Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study. *Nature genetics* 41(4): 399–406
84. Newton-Cheh C, Larson MG, Corey DC, Benjamin EJ, Herbert AG, Levy D, D'Agostino RB, et al. (2005) QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: The Framingham Heart Study. *HRTM* 2(3): 277–284
85. Nielsen J, Pelsen B, Sørensen K (1988) Follow-up of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clinical genetics* 33(4): 262–269
86. Noord C, Dörr M, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Reffelmann T, Felix SB, Hofman A, et al. (2009) The association of serum testosterone levels and ventricular repolarization. *European Journal of Epidemiology* 25(1): 21–28
87. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Bommer W, et al. (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 23(12): 1752–1760
88. OSH C (2004) SGR Report 2004 - Health Consequences of Smoking - Executive Summary. : 1–20
89. Ozbek M, Oztürk MA, Ureten K, Celeni O, Erdogan M, Haznedaroglu IC (2008) Severe arterial thrombophilia associated with a homozygous MTHFR gene mutation (A1298C) in a young man with Klinefelter syndrome. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 14(3): 369–371
90. Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A, Rotondi M, Accardo G, Salzano A, Esposito D, et al. (2012) Cardiovascular abnormalities in Klinefelter Syndrome. *International Journal of Cardiology* : 1–6
91. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, et al. (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107(3): 499–511

92. Pei D, Sheu WH, Jeng CY, Liao WK, Fuh MM (1998) Insulin resistance in patients with Klinefelter's syndrome and idiopathic gonadotropin deficiency. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 97(8): 534–540
93. Persson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G (1994) Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association* 14(2): 261–264
94. Petak SM, Nankin H, Spark R, Swerdloff R, Rodriguez-Rigeau L (2002) AACE Hypogonadism Guidelines. *Endocrine Practice* 8(6): 439–455
95. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74(6): 1399–1406
96. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, Valassi E, Yialamas M, Elahi D, Hayes FJ (2005) Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(5): 2636–2641
97. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J (1998) Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ (Clinical research ed.)* 316(7137): 1043–1047
98. Ramaker J, Goerdts S, Zouboulis CC, Schramm W, Orfanos CE (1997) [Recurrent thrombophlebitis and ulcera crurum as manifestations of hereditary blood coagulation disorders and Klinefelter syndrome. Discussion based on 4 case examples]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 48(9): 634–639
99. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN (2009) Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *The Journal of urology* 182(3): 1108–1113
100. Ranganath LR, Jones L, Lim AG, Gould SR, Goddard PF (1997) Thrombophilia in a man with long-standing hypogonadism. *Postgraduate medical journal* 73(865): 761–763
101. Rosengren A, Wilhelmsen L (1997) Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Göteborg. *Annals of epidemiology* 7(1): 69–75
102. Rubanyi GM (1991) Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Journal of cellular biochemistry* 46(1): 27–36
103. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer M-J, Cosentino F, et al. (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the

European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal* 28(1): 88–136

104. Salonen JT, Salonen R (1991) Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association* 11(5): 1245–1249

105. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, et al. (2007) Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 115(4): 450–458

106. Sawalha AH, Harley JB, Scofield RH (2009) Autoimmunity and Klinefelter's syndrome: when men have two X chromosomes. *Journal of autoimmunity* 33(1): 31–34

107. Schleich F, Legros JJ (2004) Effects of androgen substitution on lipid profile in the adult and aging hypogonadal male. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 151(4): 415–424

108. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R (1996) Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 16(3): 471–478

109. Schwarzacher S, Wascher T, Weidinger F (2002) Flussvermittelte vasodilatation (FMD) der arteria brachialis: methodik und klinischer stellenwert. *Journal of Cardiology*

110. Shinozaki K, Hattori Y, Suzuki M, Hara Y, Kanazawa A, Takaki H, Tsushima M, et al. (1997) Insulin resistance as an independent risk factor for carotid artery wall intima media thickening in vasospastic angina. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 17(11): 3302–3310

111. Simm PJ, Zacharin MR (2006) The psychosocial impact of Klinefelter syndrome--a 10 year review. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 19(4): 499–505

112. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, Shen R, et al. (2002) The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(1): 136–143

113. Skålen K, Gustafsson M, Rydberg EK, Hultén LM, Wiklund O, Innerarity TL, Borén J (2002) Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 417(6890): 750–754

114. Sokol RZ (2012) It's not all about the testes: medical issues in Klinefelter patients. *Fertility and sterility* 98(2): 261–265

115. Spier C, Shear NH, Lester RS (1995) Recurrent leg ulcerations as the initial clinical manifestation of Klinefelter's syndrome. *Archives of dermatology* 131(2): 230
116. Strohmer B, Pichler M, Iglseder B, Paulweber B (2005) Relationship of QT interval duration with carotid intima media thickness in a clinically healthy population undergoing cardiovascular risk screening. *Journal of internal medicine* 257(3): 238–246
117. Swerdlow AJ (2005) Mortality in Patients with Klinefelter Syndrome in Britain: A Cohort Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(12): 6516–6522
118. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA, UK Clinical Cytogenetics Group (2005) Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *Journal of the National Cancer Institute* 97(16): 1204–1210
119. Temple CM, Sanfilippo PM (2003) Executive skills in Klinefelter's syndrome. *Neuropsychologia* 41(11): 1547–1559
120. Terwey B, Gahbauer H, Montemayor M, Proussalis A, Zöllner G (1984) [B-image sonography of carotid bifurcation]. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* 5(5): 190–201
121. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, et al. (2011) Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 300(1): H2–12
122. Thomas NS (2003) Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Human Reproduction Update* 9(4): 309–317
123. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR (2002) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine* 162(10): 1182–1189
124. Tüttelmann F, Gromoll J (2010) Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. *Molecular Human Reproduction* 16(6): 386–395
125. van Rijn S, Swaab H (2011) Vulnerability for psychopathology in Klinefelter syndrome: age-specific and cognitive-specific risk profiles. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 100(6): 908–916
126. van Rijn S, Swaab H, Aleman A, Kahn RS (2006) X Chromosomal effects on social cognitive processing and emotion regulation: A study with Klinefelter men (47,XXY). *Schizophrenia research* 84(2-3): 194–203
127. Veraart JC, Hamulyak K, Neumann HA, Engelen J (1994) Increased plasma activity of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in two patients with Klinefelter's syndrome

- complicated by leg ulcers. *The British journal of dermatology* 130(5): 641–644
128. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM (1999) A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(10): 3666–3672
129. Vorona E, Zitzmann M, Eberhardt N (2010) Das Klinefelter-Syndrom. *Pädiatrische Praxis* 76: 115–123
130. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Böhm M, et al. (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *The New England journal of medicine* 353(10): 999–1007
131. Widder B Doppler und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. (1995)
132. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson S-O, Bondjers G (2002) Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 33(2): 572–577
133. Williams R, Bhopal R, Hunt K (1994) Coronary risk in a British Punjabi population: comparative profile of non-biochemical factors. *International journal of epidemiology* 23(1): 28–37
134. Winkler UH (1996) Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas* 24(3): 147–155
135. Yesilova Z, Oktenli C, Sanisoglu SY, Musabak U, Cakir E, Ozata M, Dagalp K (2005) Evaluation of insulin sensitivity in patients with Klinefelter's syndrome: a hyperinsulinemic euglycemic clamp study. *Endocrine* 27(1): 11–15
136. Yoshiuchi I (2006) Case Report of Klinefelter's Syndrome With Severe Diabetes, Dyslipidemia, and Stroke: The effect of pioglitazone and other anti-inflammatory agents on interleukin-6 and -8, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and C-reactive protein. *Diabetes Care* 29(8): 1981–1981
137. Zanchetti A (1996) Prevalence of carotid atherosclerosis in hypertension: preliminary baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood pressure. Supplement* 4: 30–35
138. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H (1991) Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83(2): 391–401
139. Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, Soliman EZ, et al. (2011) Sex-Steroid Hormones and Electrocardiographic QT-Interval Duration: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey and the

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American journal of epidemiology* 174(4): 403–411

140. Zitzmann M (2004) X-Chromosome Inactivation Patterns and Androgen Receptor Functionality Influence Phenotype and Social Characteristics as Well as Pharmacogenetics of Testosterone Therapy in Klinefelter Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(12): 6208–6217

141. Zitzmann M (2009) The role of the CAG repeat androgen receptor polymorphism in andrology. *Frontiers of hormone research* 37: 52–61

142. Zitzmann M (2009) Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nature Reviews Endocrinology* 5(12): 673–681

143. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E (2006) Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11): 4335–4343

144. Zöller B, García de Frutos P, Hillarp A, Dahlbäck B (1999) Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 84(1): 59–70

## 6 Abbildungs- Tabellen und Formelverzeichnis

### 6.1 Abbildungen

<b>Abb. 1:</b> Testosteron und Freies Testosteron	37
<b>Abb. 2:</b> Anteile an BMI-Kategorien	38
<b>Abb. 3:</b> BMI	39
<b>Abb. 4:</b> Bauchumfang	40
<b>Abb. 5:</b> Triglyzeride	42
<b>Abb. 6:</b> Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin der drei untersuchten Gruppen	43
<b>Abb. 7:</b> Cholesterin/HDL-Quotient	44
<b>Abb. 8:</b> Prävalenz Dyslipidämie in % mit Unterscheidung der KS-Patienten in Testosteron-Substituiert ( $xy_T$ ) und nicht-substituiert ( $xy_0$ )	45
<b>Abb. 9:</b> Lp(a)	46
<b>Abb. 10:</b> Aufteilung der Blutdruckwerte in Kategorien	48
<b>Abb. 11:</b> Prävalenz Hypertonie	49
<b>Abb. 12:</b> Insulin	52
<b>Abb. 13:</b> HOMA- und QUICKI-Index	54
<b>Abb. 14:</b> Verteilung der hs-CRP Werte der untersuchten Personen auf die Gruppen des relativen Risikos zum Erleben eines vaskulären Ereignisses	56
<b>Abb. 15:</b> QTc-Zeit	57
<b>Abb. 16:</b> Streudiagramme der QTc –Zeit in Abhängigkeit vom freien Testosteron und Testosteron für die untersuchten Gruppen	58
<b>Abb. 17:</b> Intima-Media-Dicke rechts und links	60
<b>Abb. 18:</b> FMD	61
<b>Abb. 19:</b> Prävalenz des metabolischen Syndroms in % unter Berücksichtigung der höheren Grenzwerte für den Bauchumfang ( $\geq 102$ cm für Männer und $\geq 88$ cm für Frauen)	64
<b>Abb. 20:</b> Prävalenz Diabetes Mellitus in %	65
<b>Abb. 21:</b> kalkuliertes CVR	67
<b>Abb. 22:</b> Anteile der Personen mit hohem kardiovaskulären Risiko in %	71

## 6.2 Tabellen

<b>Tabelle 1.1:</b> Faktoren die das kardiovaskuläre Gesamtrisiko erhöhen	<b>9</b>
<b>Tabelle 1.2:</b> Kriterien nach denen Personen als Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingestuft werden	<b>10</b>
<b>Tabelle 1.3:</b> Definition und Klassifikation der Hypertonie	<b>13</b>
<b>Tabelle 2.1 :</b> verwendete Referenzwerte der erhobenen Laborparameter	<b>25</b>
<b>Tabelle 2.2:</b> BMI-Klassifikation der WHO	<b>30</b>
<b>Tabelle 2.3:</b> Kriterien für die klinische Diagnose des metabolischen Syndroms	<b>31</b>
<b>Tabelle 3.1:</b> Kollektivbeschreibung	<b>35</b>
<b>Tabelle 3.2:</b> Lipidwerte der einzelnen untersuchten Gruppen	<b>41</b>
<b>Tabelle 3.3:</b> Systolische und diastolische Blutdruckwerte sowie Puldruck und Herzfrequenz	<b>50</b>
<b>Tabelle 3.4:</b> hs-CRP	<b>55</b>
<b>Tabelle 3.5:</b> QT-Zeit und QTc-Zeit	<b>57</b>
<b>Tabelle 3.6</b> Werte der Intima-Media-Dicke (IMD)	<b>59</b>
<b>Tabelle 3.7</b> Prävalenz des metabolischen Syndroms in %	<b>63</b>
<b>Tabelle 3.8:</b> Erhobene kardiovaskuläre Risikofaktoren (RF) und deren Anteile unter den untersuchten Personen je Gruppe in %	<b>68</b>
<b>Tabelle 3.9:</b> Erhobene Kriterien für die Bezeichnung als Person mit hohem CVR und deren Anteile unter den untersuchten Personen je Gruppe in %	<b>69</b>

## 6.3 Formeln

<b>Formel 1:</b> Bazett-Formel	<b>23</b>
<b>Formel 2:</b> Flow-Mediated-Diameter	<b>29</b>
<b>Formel 3:</b> Body-Mass-Index	<b>30</b>
<b>Formel 4:</b> Homeostasis Model of Insulin Resistance	<b>32</b>
<b>Formel 5:</b> Quantitative Insulin Sensitivity Check Index	<b>32</b>
<b>Formel 6:</b> Sokolow-Lyon II	<b>33</b>
<b>Formel 7:</b> Cornell-Produkt	<b>33</b>

## **7 Lebenslauf**

## 8 Danksagung

Bei allen Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich hiermit bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael Zitzmann für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas und für das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Frau Rebecca Bongers danke ich für die Durchführung der Untersuchungen und die Unterstützung, besonders am Anfang der Studie. Auch allen beteiligten Mitarbeiterinnen des CeRA, besonders Frau Rambow, danke ich für die große Hilfsbereitschaft.

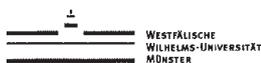
Bei meinen Eltern möchte ich mich für ihre geduldige Unterstützung und Rückhalt während des gesamten Studiums aber auch für die Motivation während des Schreibens dieser Arbeit bedanken.

Auch ohne meinen Freund Marc und sein tägliches Anfeuern wäre diese Arbeit sicher noch nicht fertig.

Vielen Dank!

## **9 Anhang**

- 1) Studienaufruf
- 2) Aufklärung KS-Patienten
- 3) Aufklärung Kontrollen
- 4) Fragebogen
- 5) Bewilligung IZKF- Studie
- 6) Genehmigung Ethikantrag



Universitätsklinikum Münster . Centrum für Reproduktionsmedizin  
und Andrologie . Klinische Andrologie . 48129 Münster

Herr

««AddressBlock»»««AddressBlock»»««AddressBlock»»«VornameM»  
«NachnameM»  
«StrasseM»  
«PLZM» «OrtM»

Centrum für Reproduktions-  
medizin und  
Andrologie

Klinische Andrologie

Prof. Dr. med. Sabine Kliesch  
Chefärztin Klinische Andrologie

Domagkstraße 11  
48149 Münster

T +49 (0)2 51 - 83 - 5 60 96 / 5 60  
97

F +49 (0)2 51 - 83 - 5 60 93

Vermittlung: T +49 (0)2 51 - 83 -  
0

sabine.kliesch@ukmuenster.de  
www.klinikum.uni-muenster.de

Münster, 13.04.2012

## Studie zum Klinefelter-Syndrom

Sehr geehrter Herr «NachnameM»,

Sie waren oder sind im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (zuvor Institut für Reproduktionsmedizin) in Münster wegen Ihres Klinefelter-Syndroms in Behandlung.

Im Januar 2010 beginnen wir mit einer neuen Studie, bei der die elterliche Herkunft des überzähligen X-Chromosoms beim Klinefelter-Syndrom geklärt werden soll. Dieses stammt in der Hälfte der Fälle zufällig vom Vater bzw. der Mutter. Im Rahmen der Studie wollen wir untersuchen, ob es Unterschiede in der Ausprägung des Klinefelter-Syndroms in Abhängigkeit von der Konstellation der X-Chromosomen gibt.

Ihrerseits wäre ein Besuch zu einer Untersuchung in Münster erforderlich. Außerdem benötigen wir eine Probe (Mundschleimhautabstrich) Ihrer Eltern, um deren DNA (Träger der Erbinformation) mit Ihrer vergleichen zu können.

Die Studie ist zunächst rein wissenschaftlich orientiert. Für Sie als Patient sind die Ergebnisse möglicherweise jedoch auch diagnostisch in Bezug auf Ihre Gesundheit nutzbar, z.B. als Anhaltspunkte für mögliche weitere Untersuchungen oder einen Behandlungsvorschlag.

Mit diesem Schreiben möchten wir Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie erfragen und Sie bitten, **die Antwortseite auf jeden Fall** im beiliegendem Umschlag an uns zurück zu senden. Sollten Sie an der Studienteilnahme interessiert sein, werden wir uns dann mit Ihnen in Verbindung setzen.

Mit freundlichen Grüßen

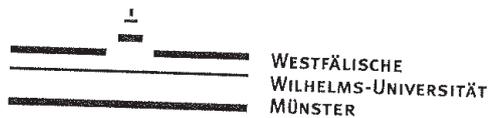


WHO Kooperationszentrum für  
Forschung in männlicher Reproduktion

Ausbildungszentrum der  
Europäischen Akademie für Andrologie







Universitätsklinikum Münster • Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie • Klinische Andrologie • 48129 Münster



**Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie**

**Klinische Andrologie**

Chefärztin: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

Domagkstraße 11  
48149 Münster

Durchwahl: (02 51) 83 – 5 60 96/5 60 97  
Fax: (02 51) 83 – 5 60 93  
E-Mail: Sabine.Kliesch@ukmuenster.de  
www.klinikum.uni-muenster.de

Vermittlung: (02 51) 83 – 0

Münster,

Das Klinefelter Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und epigenetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?

### Patientenaufklärung

Sehr geehrter Patient,

Sie befinden sich bei uns in Behandlung wegen Ihres bekannten Klinefelter Syndroms. Hiermit bitten wir Sie, an einer weiterführenden, genaueren Untersuchung des Klinefelter Syndroms teilzunehmen. Im Folgenden erläutern wir, warum es genau geht, was gemacht werden soll und welchen Nutzen Sie persönlich davon haben könnten.

#### Zweck der Studie

Das Klinefelter-Syndrom wird durch eine zahlenmäßige Chromosomenstörung verursacht. Der regelrechte Chromosomensatz beim Menschen umfasst 46 Chromosomen; zwei dieser Chromosomen sind Geschlechtschromosomen, die übrigen 22 liegen paarweise vor und werden als Autosomen bezeichnet. Bei einem Jungen/Mann liegen normalerweise ein X- und ein Y-Chromosom vor. Bei einem von 500 Jungen oder Männern findet sich ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY) und diese Besonderheit wird als Klinefelter-Syndrom bezeichnet. Das zusätzliche X-Chromosom stammt in 50% der Fälle von der Mutter und in 50% der Fälle vom Vater und kommt zufällig bei der Bildung der Ei- oder Samenzellen hinzu.

Die Ausprägung des Klinefelter Syndroms ist extrem variabel und bis heute ist die Ursache dieser Unterschiede nicht bekannt. Es wurde allerdings gezeigt, dass die elterliche Herkunft des X-Chromosoms eine Rolle bei der Ausprägung der Symptome spielt. Mit dieser Studie möchten wir einige genetische Ursachen untersuchen, insbesondere in Zusammenhang mit dem überzähligen X-Chromosom. Es wurde auch beschrieben, dass die Ausprägung der Erkrankung davon abhängt, welche Gene auf dem X-Chromosome ein- oder ausgeschaltet sind. Das Ein-/Ausschalten erfolgt durch eine spezifische chemische Bearbeitung der Gene („Epigenetik“ was „auf dem Gen“ modifiziert wird).



WHO Kooperationszentrum für  
Forschung in männlicher Reproduktion

Ausbildungszentrum der  
Europäischen Akademie für Andrologie



**Ablauf der Studie**

In Rahmen unserer andrologischen Sprechstunde werden wir Sie nach Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und Ihrer Entwicklung (chronische Erkrankungen, Ausbildung, Arbeit) befragen. Wir werden Ihnen eine Blutprobe (50 ml, das ist ein Zehntel einer normalen Blutspende) abnehmen, um Ihre X-Chromosomen, Hormone und Entzündungsstoffe im Blut zu analysieren und Sie auch körperlich untersuchen (Größe, Gewicht, Blutdruck, Bauchumfang). Es sollen ein EKG und eine ~~Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden angefertigt werden. Dazu müssen Sie eine Blutdruckmanschette für einen Tag tragen, die sich in bestimmten Zeiträumen aufbläst. Das kann etwas unangenehm sein.~~ Eine statistische Analyse wird helfen, die relevantesten Informationen aus diesen Daten zu gewinnen.

**Risiken**

Einzig bei der Blutentnahme können die seltenen bekannten unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. Schmerzen oder die Bildung eines Blutergusses, auftreten. Wir weisen auch darauf hin, dass bei einer Blutentnahme das sehr seltene Risiko von Infektionen oder Nervenschädigungen besteht.

**Nutzen der Studie**

Die Studie ist rein wissenschaftlich orientiert. Für Sie als Patient sind die Ergebnisse möglicherweise jedoch auch diagnostisch in Bezug auf Ihre Gesundheit nutzbar, z.B. als Anhaltspunkte für mögliche weitere Untersuchungen oder einen Behandlungsvorschlag.

**Ethische und rechtliche Aspekte**

Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch. Stellen Sie Ihrem Untersucher jegliche Frage, die Sie noch haben. Eine Kopie dieser Information für Studienteilnehmer ist für Sie bestimmt. Weitergehende Fragen beantworten wir, je nach Wunsch, gerne im persönlichen Kontakt oder auch telefonisch.

**Vertraulichkeit**

Wir versichern, daß Ihre gesamten persönlichen Daten absolut vertraulich behandelt und nicht öffentlich gemacht werden. Wir unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, das heißt, daß Ihre Angaben völlig vertraulich und so behandelt werden, daß dies den Datenschutzbestimmungen entspricht. Die Auswertung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt anonymisiert.

**Familienuntersuchungen**

Bei Familienuntersuchungen kann es ggf. zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse kommen. Dies würde für die Studie keine Rolle spielen und wir würden es Ihnen nicht mitteilen. Für eine ausführliche Untersuchung, wie sie in dieser Studie geplant ist, benötigen wir auch einen Abstrich von der Mundschleimhaut Ihrer Eltern, es ist ein wesentlicher Bestandteil dieses Forschungsvorhabens. Damit sollen Gene auf dem X-Chromosom untersucht werden. Falls Sie also damit einverstanden sind, können Sie Ihre Eltern persönlich darauf ansprechen oder uns deren Adresse mitteilen. Dann nehmen wir Kontakt zu Ihren Eltern auf. Falls Sie dies nicht wünschen, können Sie aber trotzdem an der Studie teilnehmen. Bitte kreuzen Sie dazu auf dem zweiten Unterschriftsfeld der Einverständniserklärung die entsprechende Stellungnahme an und unterschreiben Sie diese ebenfalls).

**Freiwilligkeit und Widerruf**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie an jedem Untersuchungszeitpunkt, auch ohne Angabe von Gründen, zurückzuziehen. Daraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Zusätzlich kann Ihre Teilnahme durch den Untersucher beendet werden, falls dieser entscheidet, daß Vorerkrankungen eine ordnungsgemäße Auswertung der Gesamtstudie negativ beeinflussen würden.

**Einverständniserklärung**

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Ich bin gefragt worden, ob ich an der klinischen Studie **“Das Klinefelter Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und epigenetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?”**, die

von den Mitarbeitern des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie und des Instituts für Humangenetik durchgeführt wird, teilnehme.

Durch die Unterschrift erkläre ich mein Einverständnis zur Teilnahme an o.g. Studie, die eine einmalige Blutentnahme und Analyse des Erbmaterials zur Untersuchung der X-Chromosomen einschließt.

Ich bestätige, daß der unterzeichnende Untersucher mich über den Rahmen, die Art und den Inhalt der o.g. Studie informiert hat. Die Ziele dieser Studie, die anzuwendenden Verfahrensweisen und die möglichen Nebenwirkungen, sind mir erklärt worden. Ich habe die oben aufgeführten Informationen selbst gelesen oder sie sind mir vorgelesen worden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, darüber Fragen zu stellen und alle Fragen, die ich gestellt habe, sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich bin berechtigt, zu jeder Zeit weitere Informationen zu der Studie zu erhalten.

Ich gebe mein Einverständnis durch die Unterschrift unter dieses Formular, um freiwillig als Patient an dieser Studie teilzunehmen und verstehe, daß ich das Recht habe, die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu verlassen. Ich weiß, daß ich eine Kopie dieser Einverständniserklärung zu meinem persönlichen Behalt erhalten werde.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ich bin auch damit einverstanden, dass meine Eltern kontaktiert werden, um ebenfalls untersucht zu werden:

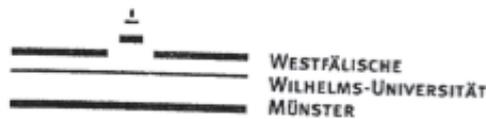
Ich bin NICHT damit einverstanden, dass meine Eltern kontaktiert werden, um ebenfalls untersucht zu werden:

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift / Name aufklärender Arzt



Universitätsklinikum Münster • Centrum für Reproduktionsmedizin und  
Andrologie • Klinische Andrologie • 48129 Münster



**Centrum für Reproduktionsmedizin  
und Andrologie**

**Klinische Andrologie**

Chefärztin: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

Domagkstraße 11  
48149 Münster

Durchwahl: (02 51) 83 - 5 60 96/5 60 97

Fax: (02 51) 83 - 5 60 93

E-Mail: Sabine.Kliesch@ukmuenster.de

www.klinikum.uni-muenster.de

Vermittlung: (02 51) 83 - 0

Münster,

Das Klinefelter Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und epigenetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?

### Aufklärung für freiwillige gesunde Teilnehmer

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir führen aktuell diese Studie über eine genetische Erkrankung durch, die als Klinefelter Syndrom bezeichnet wird. Hiermit bitten wir Sie, als gesunde Kontrollperson an einer Untersuchung des Klinefelter Syndroms teilzunehmen. Im Folgenden erläutern wir, warum es genau geht, was gemacht werden soll und welchen Nutzen Sie persönlich davon haben könnten.

#### Zweck der Studie

Das Klinefelter-Syndrom wird durch eine zahlenmäßige Chromosomenstörung verursacht. Der regelrechte Chromosomensatz beim Menschen umfasst 46 Chromosomen; zwei dieser Chromosomen sind Geschlechtschromosomen, die übrigen 22 liegen paarweise vor und werden als Autosomen bezeichnet. Bei einem Jungen/Mann liegen normalerweise ein X- und ein Y-Chromosom vor (46,XY) und bei einem Mädchen/Frau zwei X-Chromosomen (46,XX). Bei einem von 500 Jungen oder Männern findet sich ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY) und diese Besonderheit wird als Klinefelter-Syndrom bezeichnet. Das zusätzliche X-Chromosom stammt in 50% der Fälle von der Mutter und in 50% der Fälle vom Vater und kommt zufällig bei der Bildung der Ei- oder Spermazellen hinzu.

Die Ausprägung des Klinefelter Syndroms ist extrem variabel und bis heute ist die Ursache dieser Unterschiede nicht bekannt. Es wurde allerdings gezeigt, dass die elterliche Herkunft des X-Chromosoms eine Rolle bei der Ausprägung der Symptome spielt. Mit dieser Studie möchten wir einige genetische Ursachen untersuchen, insbesondere in Zusammenhang mit dem überzähligen X-Chromosom. Es wurde auch beschrieben, dass die Ausprägung der Erkrankung davon abhängt, welche Gene auf dem X-Chromosom ein- oder ausgeschaltet sind. Das Ein-/Aussschalten erfolgt durch eine spezifische chemische Bearbeitung der Gene („Epigenetik“ was „auf dem Gen“ modifiziert wird).



WHO Kooperationszentrum für  
Forschung in männlicher Reproduktion

Ausbildungszentrum der  
Europäischen Akademie für Andrologie



Mit dieser Studie möchten wir den Einfluss der Herkunft des überzähligen X-Chromosoms beim Klinefelter-Syndrom auf die körperlichen Merkmale und insbesondere den Stoffwechsel untersuchen. Dabei geht es um Faktoren, die das Risiko, eine Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ 2) oder eine Herzkrankheit zu entwickeln, beeinflussen können. Mittels einer Analyse Ihres X-Chromosoms (für Männer)/Ihrer beiden X-Chromosomen (für Frauen) können wir den Einfluss genetischer Faktoren untersuchen. Höchstwahrscheinlich sind bei den Patienten mit Klinefelter-Syndrom andere Gene auf dem X-Chromosom aktiv (unterschiedliche Epigenetik, s.o.) als bei gesunden Männern oder Frauen.

#### **Ablauf der Studie**

In Rahmen dieser Studie, brauchen wir eine Blutprobe von gesunden Menschen, um die genetischen Charakteristiken des X-Chromosoms mit denen der Klinefelter Patienten zu vergleichen. Es soll Ihnen auch Blut abgenommen werden (50 ml, das ist ein Zehntel einer normalen Blutspende), um das kardiovaskuläre Risiko, die Hormone und die Entzündungstoffe zu bestimmen. Wir wollen Sie körperlich untersuchen (Größe, Gewicht, Blutdruck, Bauchumfang). Es sollen ein EKG und eine ~~Langzeit~~Blutdruckmessung über 24 Stunden angefertigt werden. ~~Dazu müssen Sie eine Blutdruckmanschette für einen Tag tragen, die sich in bestimmten Zeiträumen aufbläst. Das kann etwas unangenehm sein.~~ Eine statistische Analyse wird helfen, die relevantesten Informationen aus diesen Daten zu gewinnen.

#### **Risiken**

Einzig bei der Blutentnahme können die seltenen bekannten unerwünschten Nebenwirkungen, wie z.B. Schmerzen oder die Bildung eines Blutergusses, auftreten. Wir weisen auch darauf hin, dass bei einer Blutentnahme das sehr seltene Risiko von Infektionen oder Nervenschädigungen besteht.

#### **Nutzen der Studie**

Sie erhalten detailliert Einblick in Ihr persönliches kardiovaskuläres Risikoprofil. Die Studie ist dennoch zunächst rein wissenschaftlich orientiert. Die genetischen Informationen, die wir durch Ihre Blutprobe erhalten, werden ausschließlich auf die Aktivierung bestimmter Genen auf dem X-Chromosom beschränkt sein. Es wird keine weitere genetische Analyse durchgeführt.

#### **Aufwandsentschädigung**

Sie erhalten eine Entschädigung in Höhe von 30 €.

#### **Ethische und rechtliche Aspekte**

Bitte lesen Sie diese Information sorgfältig durch. Stellen Sie Ihrem Untersucher jegliche Frage, die Sie noch haben. Eine Kopie dieser Information für Studienteilnehmer ist für Sie bestimmt. Weitergehende Fragen beantworten wir, je nach Wunsch, gerne im persönlichen Kontakt oder auch telefonisch.

#### **Vertraulichkeit**

Wir versichern, daß Ihre gesamten persönlichen Daten absolut vertraulich behandelt und nicht öffentlich gemacht werden. Wir unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht, das heißt, daß Ihre Angaben völlig vertraulich und so behandelt werden, daß dies den Datenschutzbestimmungen entspricht. Die Auswertung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgt anonymisiert.

#### **Freiwilligkeit und Widerruf**

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie an jedem Untersuchungszeitpunkt, auch ohne Angabe von Gründen, zurückzuziehen. Daraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Zusätzlich kann Ihre Teilnahme durch den Untersucher beendet werden, falls dieser entscheidet, daß Vorerkrankungen eine ordnungsgemäße Auswertung der Gesamtstudie negativ beeinflussen würden.

**Einverständniserklärung**

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_

Ich bin gefragt worden, ob ich an der klinischen Studie **“Das Klinefelter Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und epigenetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?”**, die

von den Mitarbeitern des Centrums für Reproduktionsmedizin und Andrologie und des Instituts für Humangenetik durchgeführt wird, teilnehme.

Durch die Unterschrift erkläre ich mein Einverständnis zur Teilnahme an o.g. Studie, die eine einmalige Blutentnahme und Analyse des Erbmaterials zur Untersuchung des X-Chromosoms einschließt.

Ich bestätige, daß der unterzeichnende Untersucher mich über den Rahmen, die Art und den Inhalt der o.g. Studie informiert hat. Die Ziele dieser Studie, die anzuwendenden Verfahrenswisen und die möglichen Nebenwirkungen, sind mir erklärt worden. Ich habe die oben aufgeführten Informationen selbst gelesen oder sie sind mir vorgelesen worden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, darüber Fragen zu stellen und alle Fragen, die ich gestellt habe, sind zu meiner Zufriedenheit beantwortet worden. Ich bin berechtigt, zu jeder Zeit weitere Informationen zu der Studie zu erhalten.

Ich gebe mein Einverständnis durch die Unterschrift unter dieses Formular, um freiwillig als Kontrolle an dieser Studie teilzunehmen und verstehe, daß ich das Recht habe, die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu verlassen. Ich weiß, daß ich eine Kopie dieser Einverständniserklärung zu meinem persönlichen Behalt erhalten werde.

Ich stimme zu, daß alle Daten bezüglich meiner Gesundheit, nur in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke ausgewertet werden dürfen.

Ort, Datum

Unterschrift des Studienteilnehmers

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

**Klinefelter-Studie (IZKF-Projekt)**

Patienten-Etikett

Familienstand:

Kinder (spontan, AR, Adoption):

Beruf:

**Familienanamnese**

Mutter:

- Geburtsdatum (ggf. Sterbedatum):
- Allgem. Erkrankungen:

Vater:

- Geburtsdatum (ggf. Sterbedatum):
- Allgem. Erkrankungen:

Brüder:

- Geburtsdatum:
- Beruf:
- Allgem. Erkrankungen:

Schwestern:

- Geburtsdatum:
- Allgem. Erkrankungen:

**Anamnese / Körperliche Untersuchung**

Akute Erkrankung:

Chronische Erkrankungen:

(Regelmäßige) Medikamente:

Größe:

Gewicht:

Bauchumfang:

RR:

Puls:

Gynäkomastie:

Lipomastie:

Behaarung: feminin    spärlich    normal    kräftig viril

Hoden

rechts

links

- Größe palpatorisch:
- Konsistenz:
- Nebenhoden:
- Ductus deferens:

DRU Prostata:

### Sonographie

- **Schilddrüse:**
- **Intima media-Dicke**            rechts:                            links:
- **Mamma**                            rechts:                            links
- **Nieren**                            rechts                            linkks
- **Hoden**                            **rechts**                            **links**

Volumen

Pathologika

- **Prostata**

Volumen:

Pathologika:

- **FMD** am dominanten Arm =  

$$\left[ \frac{\text{(Hyperämiedurchmesser-Ausgangsdurchmesser)}}{\text{Ausgangsdurchmesser}} \right] \times 100$$

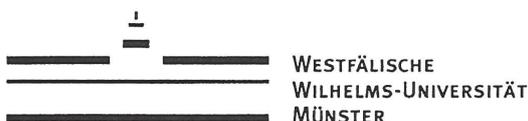
### Labor (2 x EDTA 7,5 ml, 1 x EDTA 2,7 ml, 4 x Serum 7,5 ml, 2 x Citrat 5 ml)

- 1 EDTA-Monovette 7,5 ml für DNA (Humangenetik)
- 1 EDTA-Monovette 7,5 ml mit Stabilisierungslösung für mRNA (CeRA), SW vorher anrufen (58652), Röhrchen wird dann abgeholt
- 1 EDTA-Monovette 2,7 ml für kleines Blutbild (Bogen 1.4)
- 1 Serum-Monovette 7,5 ml für Hormonprofil (CeRA)
- 1 Serum-Monovette 7,5 ml für Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, GOT, Gamma-GT, GPT, Alk. Phosphatasem, TSH & LDH und Insulin handschriftlich hinzufügen (Bogen 1.4)
- 1 Serum-Monovette 7,5 ml für Lipidstatus, LDL-Cholesterin direkt, Lp (a) und hs-CRP (Bogen 11.8)
- 1 Serum-Monovette 7,5 ml für Interleukin 6, 8 & 10, TNF  $\alpha$ , Leptin, Adiponectin und Inhibin (zentrifugieren und in 2 Nunc-Röhrchen einfrieren)
- 2 Citrat-Monovetten 5 ml für Fibrinogen, Faktor VII, Antithrombin, Protein C, PAI-1 und PAP (zentrifugieren und in 2 Nunc-Röhrchen einfrieren)

### 12-Kanal-EKG

### Fragebögen (AMS, EPWORTH, IPSS, IIEF-15)

**2 Mundschleimhaut-Abstrich-Sets (etikettiert, inkl. Rücksende-Umschlag und 2 vom Arzt unterschriebene Aufklärungsbögen für beide Elternteile)**



IZKF | Domagk-Str. 3 | 48149 Münster

Herrn  
Prof. Dr. Michael Zitzmann  
Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie  
Domagkstraße 11

HAUSPOST



Interdisziplinäres  
Zentrum für  
Klinische Forschung

Geschäftsstelle

Domagkstr. 3  
48149 Münster

Leitung Dr. Sabine Blass-Kampmann  
Forschungsreferentin  
Tel. +49 (0) 251 83-5 86 96  
Fax +49 (0) 251 83-5 29 46  
kampmas@uni-muenster.de  
www.izkf-muenster.de

Datum 16.09.2009

Unser Zeichen BK-CRA3/2009

Bewilligung eines IZKF Clinical Research Award 2009  
Titel „Das Klinefelter Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und genetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?“  
Fördernummer: **CRA03/09**

Das IZKF ist ein Forschungsverbund der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorstand des IZKF:

Univ.-Prof. Dr. G. Peters  
(Vorsitzender)  
Univ.-Prof. Dr. Th. A. Luger  
(Stv. Vorsitzender)  
Univ.-Prof. Dr. V. Gerke  
Univ.-Prof. Dr. F. U. Müller  
Univ.-Prof. Dr. H.-Chr. Pape

Sehr geehrter Herr Professor Zitzmann,

wir freuen uns, Ihnen mitteilen zu können, dass der wissenschaftliche Beirat des IZKF nach mehrheitlichem Votum und eingehender Diskussion einen Clinical Research Award 2009 des IZKF an Ihren gemeinsamen Projektvorschlag mit Dr. Frank Tüttelmann vergeben hat. Ihr geplantes Forschungsprojekt kann somit mit maximal 100.000 EUR p.a. für 3 Jahre (01.01.2010 bis 31.12.2012) gefördert werden.

Bewilligt wurden:

**Personal:** 0,5 Mediziner TV-Ä1 max. Stufe 3 für drei Jahre  
0,5 MTA TV-L E9 für drei Jahre  
**Sachmittel 2010:** 43.350 EUR  
**Sachmittel 2011:** 43.350 EUR  
**Sachmittel 2012:** 43.350 EUR

Anmerkungen des Beirats:

*Originelles Projekt mit guten Chancen auf Resultate, die eine spätere Weiterförderung durch Dritte ermöglichen können; die Auswahl der zu analysierenden Gene macht zwar Sinn, könnte aber ein Problem werden; das Profiling von Genexpression im Blut ist nicht unproblematisch, da natürlich starke Variationen vorkommen und sekundäre Veränderungen nicht auszuschließen sind. Eine Interdisziplinarität sollte weiter ausgefeilt werden.*

Um eine fristgerechte Einstellung des bewilligten Personals vornehmen zu können, denken Sie bitte daran, möglichst umgehend entsprechende Stellenausschreibungen beim Geschäftsbereich Personal zu veranlassen. In diesem Zusammenhang machen wir darauf aufmerksam, dass die in der Stellenausschreibung erwähnte Entgeltgruppe mit der Bewilligung



übereinstimmen muss. Sollte ärztliches Personal im Rahmen des Clinical Research Awards bewilligt worden sein, ist es zwingend erforderlich, dass zu den Zwischenberichten und im Abschlußbericht die klinische Tätigkeit für das IZKF-Forschungsprojekt nachgewiesen wird. Eine Subventionierung der klinischen Routine ist mit der IZKF-Finanzierung nicht möglich.

Eine Einstellung des Personals wird ausschließlich über die Geschäftsstelle des IZKF auf den dafür vorgesehenen Einstellungsformularen vorgenommen. Die entsprechenden Formulare liegen dieser Bewilligung bei und stehen darüber hinaus zukünftig im IZKF-Intranet Bereich unserer Homepage zur Verfügung. Die Zugangsdaten und Hinweise zur Nutzung erhalten Sie zum Jahreswechsel mit separater Post. Maßgeblich für die Einstellung ist die Unterschrift der Erstantragstellerin oder des Erstantragstellers, die bzw. der für das Projekt unser Hauptansprechpartner ist.

Darüber hinaus erhalten Sie rechtzeitig vor Projektstart weitere wichtige Informationen für Ihr Forschungsprojekt im IZKF, wie z. B. über die Kostenstelle für Verbrauchsmaterialien, das Bestellwesen, Reisekosten, Rotationsstellen, Berichterstattung und mehr.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

  
Dr. Sabine Blas-Kampmann



+49 251 9292479  
 Westfalen-Lippe  
**Arztekammer**  
 Körperschaft des öffentlichen Rechts



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 62 • 48149 Münster

Herrn Prof. Dr. med. Michael Zitzmann  
 Centrum für Reproduktionsmedizin und  
 Andrologie – Klinische Andrologie  
 Universitätsklinikum Münster  
 Domagkstr. 11  
 48149 Münster

**ETHIK-KOMMISSION**  
 der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
 und der Medizinischen Fakultät der  
 Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62  
 D-48149 Münster

Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90  
 Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97  
 E-Mail: [ethikkom@uni-muenster.de](mailto:ethikkom@uni-muenster.de)  
 Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

nachrichtlich:

Dr. med. Frank Tüttelmann, Institut für  
 Humangenetik, UKM

Bearbeiter: bue  
 gedruckt: 12. Januar 2010

**Unser Aktenzeichen: 2009-164-f-S (bitte immer angeben!)**

**IZKF Projekt-Nr.: CRA3/09**

**Titel des Forschungsvorhabens:**

„Das Klinefelter Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und epigenetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?“

Sehr geehrter Herr Professor Zitzmann,

für die oben genannte Studie haben Sie die zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 29.05.2009 ausführlich über Ihren Antrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Auf Ihren Antrag gewährt Ihnen die Ethik-Kommission in Übereinstimmung mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 50 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Mitglieder: O. Schober (Vorsitzender), H.-W. Bothe (Stellv. Vorsitzender)  
 A. Autiero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hucklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H.-D. Steinmeyer, D. Voß, I. Wolf,  
 Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
unser Az.: 2009-184-f-S  
Schreiben vom: 12. Januar 20

S. 2 von 3

+492519292479

### Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/en/>

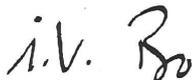
Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

[http://www.icmje.org/clin\\_trialup.htm](http://www.icmje.org/clin_trialup.htm)

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar Schober  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

**Anhang 1****Folgende Unterlagen haben bei der Beschlussfassung vorgelegen:**

<b>Eingang</b>	<b>Datierung</b>	<b>Anlage</b>	<b>Version</b>
04.05.2009	04.05.2009	Anschreiben des Antragstellers	
04.05.2009	04.05.2009	Antrag	30.04.09
04.05.2009	04.05.2009	CVs Prof. Zitzmann und Dr. Tüttelmann	
04.05.2009	04.05.2009	Patientenaufklärung und -einwilligung	
04.05.2009	04.05.2009	Aufklärung und -einwilligung für Eltern	
04.05.2009	04.05.2009	Aufklärung und -einwilligung für freiwillige gesunde Teilnehmer	
15.05.2009	15.05.2009	Anschreiben (E-Mail) des Antragstellers mit Stellungnahme	
15.05.2009	15.05.2009	IZKF-Antrag	
12.01.2010	11.01.2010	Anschreiben des Antragstellers	
12.01.2010	11.01.2010	Patientenaufklärung und -einwilligung	
12.01.2010	11.01.2010	Aufklärung und Einwilligung für freiwillige gesunde Teilnehmer	
12.01.2010	11.01.2010	Aufklärung und Einwilligung für Eltern des Klinefelter Patienten	

**Anhang 2****Folgende Mitglieder der Ethik-Kommission haben an der Beratung und Beschlussfassung in der Sitzung vom 29. Mai 2009 teilgenommen:**

Prof. Dr. med. Gerhard A. E. <b>Rudolf</b> Univ.-Prof. a.D. (Psychiatrie, Schwerpunkt Klinische Psychopathologie)	Prof. Dr. med. Frank U. <b>Müller</b> Institut für Pharmakologie und Toxikologie Universitätsklinikum Münster
Frau Dr. rer. nat. Dorothea <b>Voß</b> Apothekerin Leiterin der Apotheke Universitätsklinikum Münster	Prof. Dr. med. Jörg <b>Ritter</b> Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter <b>Hucklenbroich</b> Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin Universitätsklinikum Münster	Prof. Dr. theol. Dr. rer. soc. Karl <b>Gabriel</b> Direktor des Instituts für Christliche Sozialwissenschaften Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Frau Mechthild <b>Föcking</b> Landesarbeitsgemeinschaft der Selbsthilfe Behinderter e.V.	Prof. Dr. iur. Karl Otto <b>Bergmann</b> Fachanwalt für Versicherungs- und Verwaltungsrecht
Frau Dr. med. Inge <b>Wolf</b> Frauenärztin	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar <b>Schober</b> Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Universitätsklinikum Münster <b>(Vorsitz)</b>