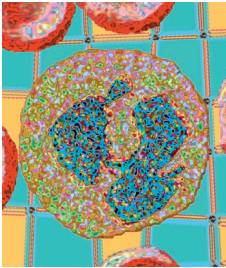


Testikuläre Funktionen bei Männern mit Klinefelter-Syndrom



Oligozoospermie bzw. Azoospermie, hypergonadotroper Hypogonadismus und kleine, feste Hoden sind wesentliche Charakteristika von Männern mit Klinefelter-Syndrom. Hierdurch ist die reproduktive Funktion der betroffenen Männer äußerst stark beeinträchtigt. Erst seit der Entwicklung effektiver Methoden der assistierten Reproduktion (ART) besteht für zahlreiche Männer mit Klinefelter-Syndrom die realistische Chance auf eine Vaterschaft.

Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom sind neben den beiden Geschlechtschromosomen XY in allen oder einer größeren Zahl der Körperzellen ein oder mehrere überzählige X-Chromosomen vorhanden. Hierbei ist der Karyotyp 47,XXY mit etwa 80 % am häufigsten vertreten (Abb. 1). Das überschüssige X-Chromosom stammt aus einer Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen während der ersten oder zweiten meiotischen Teilung. Aber auch noch während mitotischer Teilungen in der frühen Zygote kann es zu einer solchen Fehlverteilung kommen. Hierbei entwickeln sich so genannte Mosaikzellen (Abb. 2).

Können Männer mit Klinefelter-Syndrom Kinder zeugen?

Klinefelter-Patienten gelten allgemein als infertil. Dennoch gibt es sporadisch Berichte, wonach Männer mit Klinefelter-Syndrom (auch Nicht-Mosaik) Väter gesunder Kinder geworden sind [1, 2]. Ermöglicht wird das fast ausschließlich mit Hilfe der intrazytoplasmatischen Spermium-Injektion (ICSI), sofern sich bei dem Mann durch testikuläre Spermien-Extraktion (TESE) Keimzellen gewinnen lassen.

Chromosomenanomalien kommen bei Klinefelter-Patienten (47,YYY und 46,XY/47,XXY) nicht häufiger vor als bei anderen Infertilitätspatienten [3].

Wie vollzieht sich der Prozess der testikulären Degeneration?

Die Degeneration der Tubuli seminiferi bei 47,XXY-Männern beginnt bereits während der Fetalphase, setzt sich im Kindesalter fort und beschleunigt sich während der Pubertät dramatisch [4].

Bei Untersuchungen von Hodenbiopsien in einer Studie mit 47,XXY-Jungen (n = 14) fanden Wikström et al. [5] in keinem Fall meiotische Keimzellen.

Keimzellen werden bei Männern mit Klinefelter-Syndrom entweder noch vor Einsetzen der Meiose als Spermatogonien B oder unmittelbar zu Beginn der Meiose noch vor Erreichen des Leptotän-Stadiums eliminiert [6].

Haben Jungen/Jugendliche mit Klinefelter-Syndrom einen Androgenmangel?

Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom besteht eine eindeutige Indikation zur Testosteronsubstitution. Hiermit sollte möglichst frühzeitig begonnen werden. Verschiedentlich wurde sogar angeregt, mit der Substitution bereits im Adoleszentenalter zu beginnen. Doch lässt sich vor und während der Pubertät ein Testosteronmangel überhaupt nachweisen?

Bei Säuglingen mit Klinefelter-Syndrom steigt der Testosteronspiegel wie

bei Jungen mit einem normalen Chromosomensatz postnatal physiologischerweise an. Allerdings bleibt der Anstieg bei Neugeborenen mit Klinefelter-Syndrom tief im unteren Referenzbereich [7].

Ergebnisse aus Experimenten mit Rhesusaffen lassen darauf schließen, dass sich ein mangelnder postnataler Testosteronanstieg nachteilig auf das Erlangen der sexuellen Kompetenz im Erwachsenenalter auswirken könnte.

Bei Jungen mit Klinefelter-Syndrom wurden ab dem 13. Lebensjahr erhöhte Spiegel an Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) und Luteinisierungshormon (LH) gemessen, obwohl der Testosteronspiegel zu diesem Zeitpunkt im Normbereich lag. Zugleich wurde eine überhöhte Gonadotropin-Ausschüttung als Reaktion auf einen Stimulus mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) registriert [8].

Die Ergebnisse von Wikström et al. [8] haben während der frühen Pubertät keinen ausgeprägten Testosteronmangel erkennen lassen, der die Einleitung einer Substitution zu diesem Zeitpunkt routinemäßig erforderlich machte. Allerdings mahnen die Autoren klinische Studien an, in denen eine frühzeitige Testosteronsubstitution hinsichtlich möglicher Benefits bei der neuronalen Entwicklung und im psychosozialen Bereich geprüft werden sollte.

Erhöhung der Fertilitätschancen durch Kryopreservation von Hodengewebe?

Um die Chancen einer Vaterschaft für Männer mit Klinefelter-Syndrom zu erhöhen, wird in letzter Zeit diskutiert, Hodengewebe möglichst frühzeitig – vor einer Substitution mit Testosteron – durch Kryopreservation zu sichern. Eine solche Maßnahme erreichte in jedem Fall nur jene Minderheit, bei der das Klinefelter-Syndrom bereits vor der Pubertät diagnostiziert wird [9].

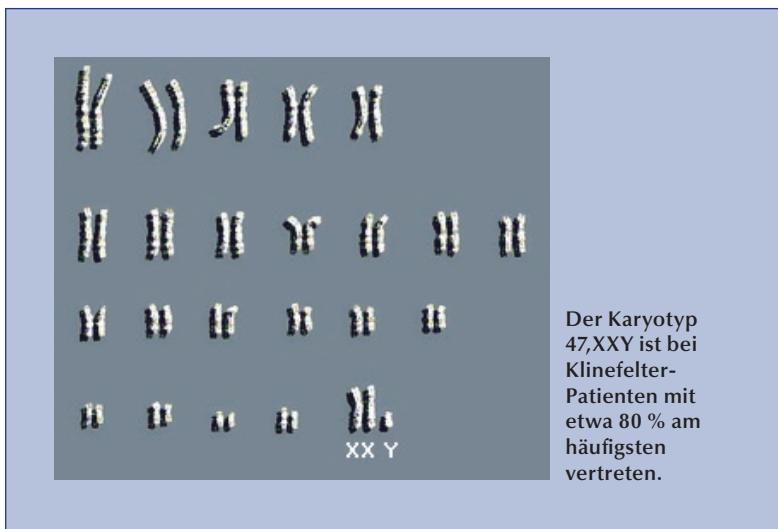


Abb. 1

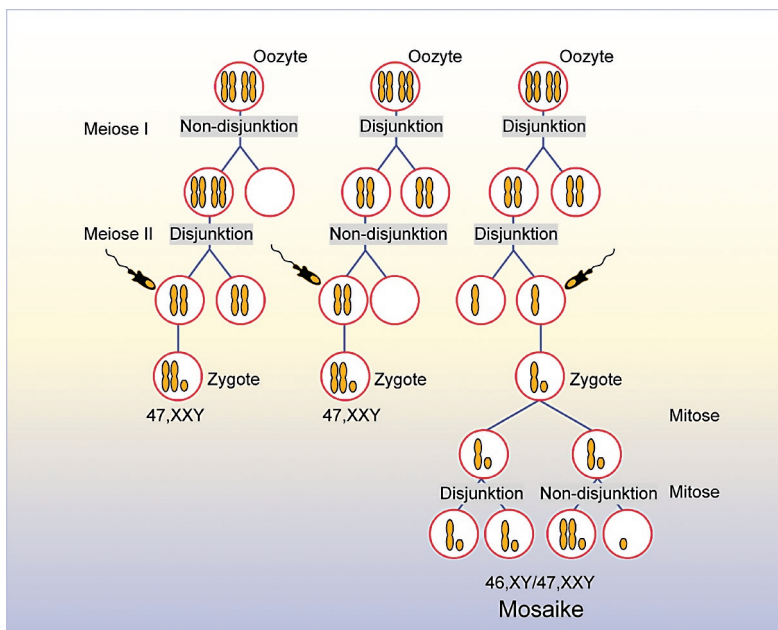


Abb. 2: Entstehung des 47,XXY-Karyotyps während der ersten oder zweiten meiotischen Teilung im Rahmen der Oogenese und von Mosaiken (46,xxY/47,XXY) während der ersten mitotischen Teilung der Zygote: Zellen mit einem XXY-Karyotyp sind das Resultat einer nicht stattgefundenen Separation der gepaarten Chromosomen (Non-disjunction) im Rahmen der Karyokinese (Kernteilung). Wie bei der Oogenese kann eine Non-disjunktion auch bei der Spermiogenese auftreten.

Damani et al. [10] berichteten von einem 15-jährigen Klinefelter-Patienten, bei dem aus den Hoden drei Spermien enthaltende Gewebeproben entnommen und kryokonserviert worden sind.

Das Alter stellt einen begrenzenden Faktor für die Aussicht dar, bei

Männern mit Klinefelter-Syndrom erfolgreich Spermien zu gewinnen. Eine TESE bei Klinefelter-Patienten sollte daher vor dem 35. Lebensjahr erfolgen [11].

Wikström et al. [5] fanden in den Hoden frühpubertärer 47,XXY-Jungen keine mitotischen Keimzellen und

sind daher der Meinung, dass die Frühpubertät kein Zeitfenster für die Sicherung von Hodengewebe sei, mit dem sich die spätere Fertilitätschance erhöhen lässt. *rm* ◀

Literatur:

[1] Tachdjian G, Frydman N, Morichon-Delvallez N, et al. 2003. Reproductive genetic counselling in non-mosaic 47,XXY patients: implications for preimplantation or prenatal diagnosis: case report and review. *Hum Reprod* 18:271-275.

[2] Denschlag D, Tempfer C, Kunze M, et al. 2004. Assisted reproductive techniques in patients with Klinefelter syndrome: a critical review. *Fertil Steril* 82:775-779.

[3] Rives N, Joly G, Machy A, et al. 2000. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46XY/47XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype. *Mol Hum Reprod* 6:107-112.

[4] Aksglaede L, Wikström AM, Raipert-De Meyts E, et al. 2006. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 12: 39-48.

[5] Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. 2004. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2263-2270.

[6] Wikström AM, Høi-Hansen CE, Dunkel L, Raipert-De Meyts E. 2006. Immunorexpression of androgen receptor and nine markers of maturation in the testes of adolescent boys with Klinefelter syndrome: evidence for degeneration of germ cells at the onset of meiosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:714-719.

[7] Lahlou N, Fennoy I, Carel J-C, Roger M. 2004. Inhibin B and Anti-Müllerian hormone, but not testosterone levels, are normal in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1864-1868.

[8] Wikström AM, Dunkel L, Wickman S, et al. 2006. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys. *Pediatr Res* 59:854-859.

[9] Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. 2003. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:622-626.

[10] Damani MN, Mittal R, Oates RD. 2001. Testicular tissue extraction in a young male with 47,XXY Klinefelter's syndrome: potential strategy for preservation of fertility. *Fertil Steril* 76:1954-1056.

[11] Okada H, Goda K, Yamamoto Y, et al. 2005. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 84:1662-1664.