

# Behandlung

## Inhalt:

### **1. Wie wirken sich Testosteronmangel und der genetische Anteil im Körper aus?**

- 1.1 Diabetes
- 1.2 Osteoporose
- 1.3 Wachstumsfugen

### **2. Wie wirkt sich Testosteron auf die Seele/Verhalten aus?**

- 2.1 Testosteron und Depressionen
- 2.2 Generelle Befindlichkeit

### **3. Fruchtbarkeit und Beginn der Behandlung**

- 3.1 Entwicklung von Testosteron von der Geburt bis zum Erwachsenen Alter
- 3.2 Fruchtbarkeit

### **4. Welche Möglichkeiten zur Behandlung gibt es?**

### **5. Risiken einer Behandlung**

- 5.1 Geschlechteridentität
- 5.2 Kinderwunsch

### **6. Von was hängt die Wirksamkeit der Therapie ab?**

- 6.1 Testosteronwerte
- 6.2 CAG-Repeat-Länge
- 6.3 Weitere genetische und neurologische Faktoren

### **7. Ausblick**

ebenso wie bei den Ursachen sollte man hier unterscheiden ....

zwischen dem Klinefelter-Syndrom, der sich durch **Testosteronmangel** definiert, und der **genetischen** (unveränderlichen) Veranlagung XXY.

Nachfolgende Informationen beziehen sich großteils auf die Open-Source-Artikel HOST ET AL (2014) und GROTH ET AL (2013).

## 1. Wie wirken sich Testosteronmangel und der genetische Anteil im Körper aus?

Klinefelter-Patienten besitzen einen veränderten Körperbau mit **erhöhtem Körperfett und verringerter Muskelmasse**. Bisher ist jedoch unbekannt, ob diese Veränderungen durch spezifischen Genotyp (XXY), dem hormonellen Milieu oder eine Kombination aus beidem verursacht werden. Bei Männern mit normalen Chromosomen sagt ein Testosteronmangel die Entwicklung von Fettleibigkeit (abdominal adipositas) vorher, während die Behandlung von Männern im mittleren Alter und abdominaler Fettleibigkeit durch Testosteron die Menge an intraabdominaler Fette reduziert.

Bei Klinefelter-Patienten ist der größere Fettanteil aber bereits **vor der Pubertät** vorhanden, d.h., genetische Faktoren können ebenfalls die Körperfettverteilung beeinflussen. In einer neueren Studie konnte die Testosteronbehandlung das ungünstige Muskel-/Fett-Verhältnis nur teilweise korrigieren, aber das kann an einer Mangeldosierung von Testosteron liegen.

Zusätzlich besitzen Klinefelter-Patienten auch niedrigere sportliche Kapazitäten und **verringerte Muskelkraft in Bizeps- und Quadrizepsmuskeln**. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde die Auswirkung der Testosteronbehandlung auf Muskelkraft und weitere Maße körperlicher Fitness noch nicht untersucht, aber bei älteren (46,XY-) Männern mit Testosteronmangel hat man Verbesserungen festgestellt.

### 1.1 Diabetes

Eine Reihe von Fallstudien haben einen Zusammenhang zwischen Diabetes und Klinefelter-Syndrom nahegelegt, aber die Hintergründe dafür sind noch unklar. Epidemiologische Studien über Erkrankungs- und Todesraten bei Klinefelter-Patienten haben ein **erhöhtes Diabetesrisiko** bestätigt, u.a. auch durch eine Studie, die bei 70 Männern mit Klinefelter-Syndrom Insulinresistenz und metabolisches Syndrom fand, die Hälfte erfüllte alle Kriterien des metabolischen Syndroms, in der Kontrollgruppe waren es nur 10 %. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Studien untermauert, d.h. **rund ein Drittel** der Klinefelter-Patienten könnte von **Insulinresistenz** und Metabolischem Syndrom betroffen sein. Bei 89 vorpubertären Buben fand man **erhöhte LDL-Cholesterolverwerte** (low-density lipoprotein transportiert Cholesterin im Blut zu den Zellen und gilt als Mitverursacher von Herzkrankheiten), 24 % Insulinresistenz und 7 % erfüllten die Kriterien für ein Metabolisches Syndrom.

Niedrige Testosteronwerte können Metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes vorhersagen, zudem gibt es eine umgekehrte Beziehung zwischen Plasmatestosteron und Insulinresistenz bei

normalen Männern. Typ-2-Diabetes tritt häufig bei Männern mit Testosteronmangel auf und umgekehrt. Diese Ergebnisse sind jedoch geringer gewichtet, wenn man die Körperfettverteilung miteinbezieht und der Zusammenhang zwischen **Fettleibigkeit und Diabetes** erscheint wahrscheinlicher als mit Testosteronmangel selbst.

Die Auswirkungen der Testosteronbehandlung auf Mangelpatienten sind widersprüchlich und viele Studien auf diesem Gebiet benutzen nur grobe oder indirekte Messungen der Insulinsensitivität und Körperbau. Bei Mangelpatienten mit Typ-2-Diabetes verbesserte sich aber die Insulinsensitivität durch Testosteronzufuhr, allerdings **vorwiegend bei fettleibigen** und nicht bei schlanken Patienten. Folglich kann die Verbesserung der Insulinsensitivität vorwiegend von der Fettmenge (besonders in den Eingeweiden) abhängen. Nur wenige klinische Studien zeigten aber tatsächlich direkte Effekte von Testosteron auf die Insulinsensitivität.

Ein Längsschnittstudie, die Klinefelter-Patienten mit Body Mass Index (BMI) und Kontrollpatienten mit natürlichem Testosteronmangel verglich, zeigte deutlich erhöhte Diabeteshäufigkeit bei Klinefelter-Patienten. Überraschenderweise nahm die Häufigkeit deutlich mit der Testosteronbehandlung in einem 4-Jahres-Zeitraum zu, doch unglücklicherweise sorgte die Behandlung nur für niedrige oder unternormale Testosteronwerte in beiden Gruppen und die Messungen der Körperfettveränderungen waren ungenau.

Obwohl spekulativ, könnte es möglich sein, dass der Testosteronmangel bei Klinefelter-Patienten zur Entwicklung des Metabolischen Syndroms und zahlreicher Herzerkrankungen beiträgt, aber gleichzeitig vor ischämischen Herzkrankheiten (= Koronare Herzkrankheiten) schützt, indem zunehmende Werte an Adiponektin bei nichterhöhtem Blutdruck vorliegen. Diese Hypothese wird durch niedrigere Fallzahlen an Koronaren Herzerkrankungen bei Klinefelter-Patienten gestützt, aber epidemiologische Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse.

### **Fazit:**

Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Entwicklung von Testosteronmangel und Stoffwechselstörungen, und die Testosteronbehandlung hat je nach Alter und Krankheitsursache unterschiedliche Auswirkungen auf Stoffwechsel und Körperbau. Deshalb ist es ungewiss, ob man 46,XY-Männer mit Testosteronmangel und 47,XXY-Männer mit Testosteronmangel vergleichen kann, oder ob genetische Faktoren komplexere Zusammenhänge bedeuten.

Derzeit gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, dass die Hormontherapie die Insulinsensitivität verringert, möglicherweise aber indirekte Auswirkungen auf das Diabetesrisiko hat, wenn **Körperbau und körperliche Fitness günstig beeinflusst** werden.

## 1.2 Osteoporose

Testosteronmangel ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine allgemein bekannte Ursache für **niedrige Knochendichte** und Osteoporose. Bei Männern spielen Testosteron und Östrogen eine fundamentale Rolle beim Aufbau und Aufrechterhaltung von Knochenmasse. Der Androgenrezeptor (AR) äußert sich in vielen Knochenzellen und Testosteron beeinflusst sowohl Knochenwachstum als auch Knochenerhaltung. Testosteron wirkt sich direkt durch den AR aus und indirekt durch die Aromatisierung (Umwandlung von Testosteron zu) von Östrogen. Während der Pubertät ist Testosteron (gemeinsam mit Östrogen) sehr wichtig bei der periostalen (periost = Knochenhaut) Knochenbildung, um die höchste Knochendichte in den frühen 20er Jahren zu erreichen. Im Erwachsenenalter hält Testosteron die trabekuläre (Trabekel = Knochenbälkchen, innenliegend) Knochen aufrecht.

Beim Klinefelter-Syndrom nimmt die Knochendichte bei allen bisher untersuchten Stellen (Wirbelsäule, Hüfte und Unterarme) ab, über 40 % der Studienteilnehmer zeigten eine Osteoporose oder Osteopenie (Vorstufe zur Osteoporose). Wie eine Studie zeigt, ist die Knochendichte in der Kindheit normal, nimmt dann aber nach der Pubertät ab. Epidemiologische Studien belegen die erhöhte Gefahr von Brüchen und resultierenden Krankheiten und Tod bei Klinefelter-Patienten.

Die Rolle des Testosteronmangels ist noch unklar, ein direkter Zusammenhang zwischen Testosteron und Knochendichte bei Klinefelter-Patienten wurde noch nicht beschrieben, jedoch positive Verbindungen zwischen Knochendichte, Muskelstärke (als indirekter Effekt von Testosteron) und 25(OH)-Vitamin D.

Widersprüchliche Ergebnisse stammen aus Langzeitstudien, eine Studie mit positivem Behandlungseffekt wurde vor dem 20. Lebensjahr begonnen, während eine andere Studie weiterhin erhöhte Häufigkeiten von niedriger Knochendichte trotz Testosteronbehandlung zeigte. Die Rolle von **Östrogen** wurde noch nicht untersucht, die bisher beobachteten Werte sind meist erhöht oder normal und könnten **gegen weitreichenden Knochenverlust schützen**.

Studien über einen Zusammenhang zwischen Knochendichte, AR und CAG repeat length polymorphism zeigen widersprüchliche Ergebnisse.

### Fazit:

Bisher gibt es keine Langzeitstudien, welche die Rolle von Testosteronzufuhr auf die Knochenentwicklung bei Klinefelter-Patienten untersucht hat. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse vorliegen, erscheint es plausibel, dass die verringerte Testosteronproduktion während der Pubertät und die lang anhaltende niedrigen Testosteronwerte danach eine ungünstig niedrige Knochendichte verursachen, die letztendlich die Krankheits- und Sterberaten von Klinefelter-Patienten durch Knochenbrüche anheben. Die Testosteronbehandlung sollte daher im **frühen**

**Pubertätsalter** begonnen werden, damit sich **Knochen- und Muskelmasse normal entwickeln** können und die Spätfolgen einer niedrigen Knochendichte vermieden werden.

### 1.3 Wachstumsfugen

XXY-Männer sind häufig größer als die anderen Familienmitglieder und neigen tendenziell zu Hochwuchs. Das Dicken- und Längenwachstum der Knochen setzt sich auch nach der Geburt fort. Zwischen den Endbereichen der Knochen (Epiphysen), die vom Gelenkknorpel überzogen sind, und dem Knochenschaft befindet sich ein knorpeliger Zwischenraum, die Epiphysenfuge. Von dieser geht das weitere Längenwachstum aus, daher **Wachstumsfugen** genannt. Mit zunehmenden Alter werden Diaphyse und Epiphyse länger und kräftiger, bis sich die Wachstumsfuge verknöchert und schließt. Dann ist das Längenwachstum abgeschlossen.

Das Wachstum selbst wird durch ein Hormon gesteuert, das Wachstumshormon **STH** (Somatotropes Hormon). Dieses Hormon wird bis zum Ende der Pubertät ausgeschüttet. Durch ein Zusammenwirken des Wachstumshormons mit den Sexualhormonen Testosteron und Östrogen kommt es mit Beginn der Pubertät zu einem Wachstumsschub. Mit der **Abnahme des Hormonspiegels des Wachstumshormons** wird dieser Prozess verlangsamt. Schließlich schließen sich die Wachstumsfugen zu einer feinen Linie.

Quelle: <http://www.medizinfo.de/becken/anatomie/wachstumsfugen.shtml>

Bei XXY-Männern sorgt der ausbleibende oder verringerte Hormonanstieg für eine Fortsetzung des Längenwachstums (= Hochwuchs). Um die Spätfolgen abzuwenden, sollte also bei einem Hormonmangel rechtzeitig Testosteron zugeführt werden.

## 2. Wie wirkt sich Testosteron auf die Seele/Verhalten aus?

### 2.1 Testosteron und Depressionen

In zahlreichen Studien hat man einen Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und erhöhter Neigung zu Depressionen nachgewiesen, z.B. wurde bei BRUINING ET AL (2009) bei 25 % von insgesamt 51 Betroffenen eine klinisch signifikante Depression festgestellt. In anderen Studien ist sogar von **70 %** die Rede, damit einhergehend auch eine **erhöhte Suizidrate**.

Die behandelnden Ärzte gehen großteils davon aus, dass die Depression durch **unerfüllten Kinderwunsch** entsteht, das trifft vermutlich besonders auf jene Männer zu, die ihre Diagnose zu spät erhalten haben und bei denen der Kinderwunsch bis dato nicht geklappt hat, aber auch bei jenen mit frühzeitiger Diagnose, die noch keine alternativen Möglichkeiten (s.u.) in Betracht gezogen haben.

In [diesem Artikel](#) werden aber auch weitere Faktoren angedeutet, die eine Depression begünstigen, etwa durch den **Umgang mit Problemen** – indem diese nicht ursächlich beseitigt werden, sondern die damit verbundenen Gefühle durch Kompensationshandlungen (z.B. Substanzmissbrauch) versucht werden, loszu werden. Wie auch bei körperlichen Folgen ist ein direkter ursächlicher Zusammenhang mit niedrigem Testosteronspiegel nicht feststellbar, eher indirekt durch Antriebslosigkeit, verringerte Libido und Stimmungsschwankungen.

Der Artikel von VAN RIJN ET AL (2013) über die leichte **emotionale Erregbarkeit** durch die beeinträchtigte Fähigkeit, Emotionen anderer zu erkennen und selbst zu äußern, sowie auch allgemein **niedrige Frustrationstoleranz** deutet ebenfalls daraufhin, dass Depressionen das **Ergebnis einer tiefsitzenden Frustration** sind, die sich ab der Pubertät entwickelt, und Folge beeinträchtigter Kommunikation mit Gleichaltrigen ist.

#### **Fazit:**

Neben verringertem Selbstwertgefühl aufgrund körperlicher Unterschiede, Unsicherheit über das eigene Geschlecht, unerfülltem Kinderwunsch ist es auch das Verhalten und Beeinträchtigen in der sozialen Kommunikation und Interaktion mit Anderen, die zu anhaltender Frustration und Depressionen führen kann. Testosteron alleine kann dies nicht korrigieren, zusätzliche psychologische Unterstützung ist empfehlenswert. Einige Männer leiden vor allem unter den körperlichen Folgen, andere eher unter seelischen Folgen.

Die Zufuhr künstlichen Testosterons ändert nichts an dem Umstand, dass der **neurologische Prozessor durch das zusätzliche X-Chromosom anders funktioniert** als bei normalem 46,XY-Chromosomensatz.

## **2.2 Generelle Befindlichkeit**

Eine Langzeitstudie von NIELSEN ET AL. (1988) über 30 Klinefelter-Patienten (Durchschnittsalter 25,5), die durchschnittlich 3,6 Jahre lang mit Testosteron behandelt wurden, zeigte in 77 % der Teilnehmer positive Effekte, vor allem verbesserten sich Energie, Ausdauer, Stimmungslage, Konzentration, Müdigkeit und die Beziehung zu Gleichaltrigen. Die Studie wurde allerdings nicht zufallsbasiert durchgeführt, Placebo-Effekte können möglich sein.

Allerdings beklagen die Forscher in zahlreichen Studien, dass keine einheitliche Richtlinie zur Behandlung existiert. Auch von Betroffenen und Angehörigen erreichen mich wiederholt Meldungen, dass die Testosterondosis zu niedrig oder zu hoch ist und teils gravierende Stimmungsschwankungen die Folge sind. Auch therapieren sich manche Betroffene selbst, ohne Kontrolle durch einen Spezialisten. Ebenso versäumen es manche Ärzte offenbar, die relevanten klinischen Blutwerte regelmäßig zu kontrollieren. Etwas mehr Transparenz, warum Arzt A diese Dosis verschreibt und Arzt B eine andere, würde den Betroffenen gut tun.

In GROTH ET AL (2013) wird jedenfalls selbst Männern mit normalen Testosteronwerten, aber erhöhten Gonadotropinen (FSH und LH) eine Substitution empfohlen, um besonders LH zu erniedrigen.

Gegen motorische Schwächen, etwa Gleichgewichtsstörungen, Schwierigkeiten, einen Ball zu fangen, Wahrnehmung des eigenen Körpers, kann man bereits ab dem Kindesalter mit **Ergotherapie** gegensteuern, ebenso können Übungen und Therapien helfen, die bei Menschen mit ADHS oder Autismus angewandt werden, um die eigene Körperwahrnehmung zu verbessern.

## **3. Fruchtbarkeit und Beginn der Behandlung**

### **3.1 Entwicklung von Testosteron von der Geburt bis zum Erwachsenenalter**

Bereits im fötalen Leben beginnt der **Verlust von Keimzellen**, welche schließlich zu kleinen, festen

Hoden (meist unter 3 ml Volumen) und Azoospermie (keine lebenden Spermien) im Erwachsenenalter führen. Bei der Geburt zeigen XXY-Buben manchmal Anzeichen für vorgeburtlichen Testosteronmangel, z.B. einen kleinen Penis oder fehlende Hoden. Testosteronspritzen können dieses Problem abmildern.

Widersprüchliche Daten wurden hinsichtlich der **Minipubertät** ( starker Testosteronanstieg in den ersten drei Monaten, der für die Ausprägung der männlichen Genitalien sorgt) veröffentlicht, mit entweder niedrigen, hochnormalen oder niedrignormalen Testosteronwerten. Unbestätigte Berichte aus den USA berichten über Testosteronbehandlung während der Minipubertät, um normale Testosteronwerte herzustellen. Das derzeitige Wissen unterstützt aber nicht die systematische Behandlung mit Testosteron bei Kleinkindern, außer im Fall eines kleinen Penis.

Zu Beginn der Pubertät wachsen die Hoden ein wenig, aber schrumpfen nachfolgend, während FSH und LH gleichzeitig kräftig zu steigen beginnen. Viele Erwachsene mit Klinefelter-Syndrom haben normale Testosteronwerte, andere haben sehr niedrige oder fast normale Werte.

Die meisten Endokrinologen empfehlen eine Behandlung, aber klare Beweise für deren Wirksamkeit fehlen bisher, da es noch keine zufallsbasierten, Placebo-kontrollierten Studien (randomized placebo controlled trials) gibt.

### 3.2 Fruchtbarkeit

Die Unfruchtbarkeit ist nicht korrigierbar, wenngleich ein paar wenige, spontane Vaterschaften von XXY-Männern berichtet wurden. Seit der Entwicklung von **TESE** (testicular sperm extraction), **microdissecting TESE** und microinsimulation technique (**ICSI**) kann auch eine bedeutende Anzahl von XXY-Männern Vater werden, sofern sie Zugang zu diesen Techniken haben. Die Erfolgsraten bei TESE liegen bei 42 % Spermengewinnung und bei micro TESE bei 57 %, allerdings wurde der Erfolg der Vaterschaft nicht dokumentiert.

Ein paar Klinefelter-Patienten können Spermatozyten in ihrem Ejakulat haben und deswegen schon durch ICSI Vater werden. Das Risiko, dass Männer mit XXY-Chromosom ebenfalls Kinder mit mehrzähligen Chromosomen zeugen, hat sich bisher nicht bestätigt (HOST ET AL. 2013).

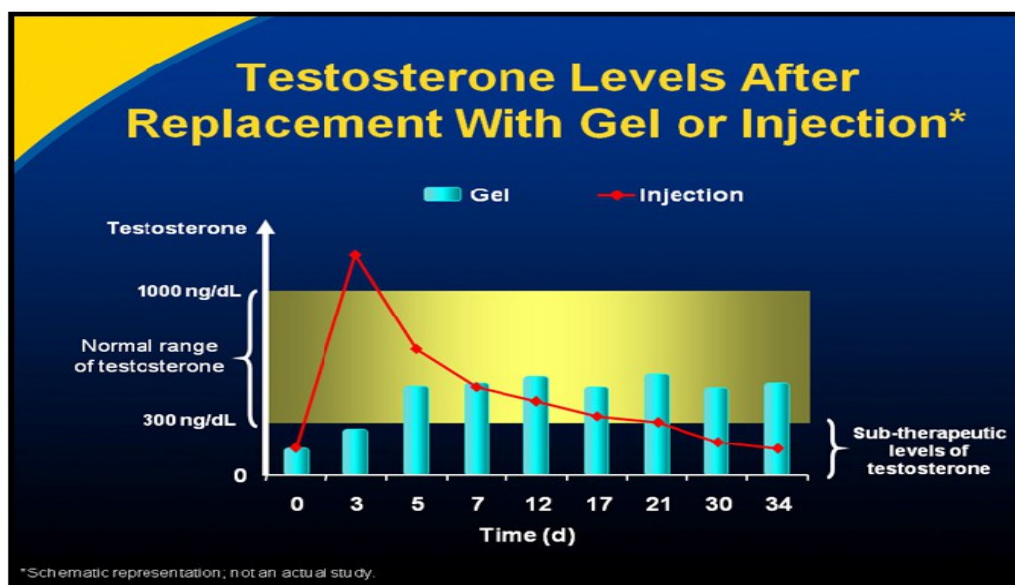
## 4. Welche Möglichkeiten der Testosteronbehandlung stehen zur Auswahl?

<u>Einnahme</u>	<u>Substanz</u>	<u>Form</u>	<u>empfohlene Dosis</u>	<u>Hinweise</u>
Intramuskuläre Spritze	Testosteron undecanoate (Nebido)	1000 mg Injektion	1000 mg alle 9-16 Wochen	Vorbehalte der FDA (Food & Drug Administration) bezüglich Risiken einer Lungenembolie (pulmonary oil microembolism) und anaphylaktischer Reaktionen
Intramuskuläre Spritze	Testosteron enanthate	250 mg Injektion	250 mg alle 2-4 Wochen	Risiko von symptomatisch

	(Testoviron)			hohen/niedrigen Serumswerten
Transdermal (Haut)	Testosteron (Testim, Testogel, Tostran)	Gel	50 mg/ Tag	Gefahr zufälliger Übertragung auf andere, vermeide Hautkontakt mit Frauen und Kindern
Transdermal	Testosteron (Androderm, Testoderm)	Hautpflaster bzw. Hodenpflaster	5-15 mg/Tag bzw. 2,5-10 mg/Tag	Pflaster können die Haut irritieren
Subcutaneous (Unter der Haut)	Testosteron (Implantat)	Pellets	400-800 mg alle 4-6 Monate	erfordert einen geringen Eingriff, Gefahr eines Ergusses
Buccal (in der Wange)	Testosteron (Striant)	in der Wange haftend	60 mg/Tag	auf die Haftung bezogene nachteilige Effekte, Gefahr einer Übertragung durch intimen Kontakt (Speichel)
Oral	Testosteron undecanoate (Andriol)	40 mg Kapsel	120-160 mg/Tag	Maximalkonzentration nach 4 Stunden, beträchtliche individuelle Unterschiede

Tabelle nach HOST ET AL (2014), The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome (Tabelle 1)

Vor- und Nachteile der Anwendung von Gel und Spritzen sieht man auch hier:





Der Testosteronspiegel steigt bei der intramuskulären Spritze in den ersten Tagen rasch an und fällt dann zunächst stark, und im weiteren Verlauf langsam ab, während Gel einen relativ konstanten Spiegel über mehrere Wochen aufrechterhält. Gel muss dafür täglich aufgetragen werden, während Spritzen nur alle paar Wochen oder Monate notwendig sind. Für welche Behandlung man sich entscheidet, hängt wohl auch von den Lebensumständen ab, ob man einen regelmäßigen Biorhythmus (z.B. keinen Schichtdienst) hat, usw.

## Kontrolle

Die Autoren Host et al. (2014) schlagen vor, dass die Behandlung anhand klinischer Effekte überwacht werden soll:

- Libido
- Ejakulatvolumen
- Körperhaarwachstum
- Muskelmasse
- Energielevel

Weiters müssen **Blutserumtestosteron** und **LH** überwacht werden.

Nebenwirkungen können auftreten, z.B. erhöhtes Hämoglobin, Schlafapnoe oder Akne, und Anzeichen für zu hohes oder zu niedriges Testosteron sollten überwacht werden. Kinder und Heranwachsen sollten vorsichtige Behandlung erhalten, mit langsamer Dosissteigerung, um eine normale Pubertät zu imitieren.

## **5. Risiken einer Behandlung**

### **5.1 Geschlechteridentität**

Männer mit zusätzlichem X-Chromosom zeigen dieselbe Vielfalt sexueller Identitäten wie die Normalbevölkerung auch.

Bei der [Intersex Society of North America \(ISNA\)](#) wird darauf hingewiesen, wie unterschiedlich die Definitionen der Intersexualität verschiedener Ärzte sind:

- Manche denken, du musst zweideutige Genitalien besitzen, um als intersexuell zu zählen, **selbst wenn Du im Inneren großteils ein Geschlecht bist und Dein Äußeres großteils ein anderes.**
- Manche denken, Dein Gehirn muss vor der Geburt einem ungewöhnlichen Mix aus Hormonen ausgesetzt sein, damit Du als intersexuell zählst – selbst wenn Du mit atypischen Genitalien geboren wurdest, bist Du nicht intersexuell, außer Dein Gehirn hat eine atypische Entwicklung genommen.
- Und manche denken, Du musst sowohl Ovarial- und Hodengewebe aufweisen, um als intersexuell zu zählen.

Die meisten XXY-Männer besitzen aufgrund des anwesenden Y-Chromosoms eindeutige Genitalien, neigen aber tendenziell eher zu einem weiblichen Körperbau, mit einer anderen Muskel/Fettverteilung, spärlichem Bartwuchs und generell reduzierter Körperbehaarung. Auch die inneren Werte werden gerade im Kindesalter eher als weiblich beschrieben, als emotional, sensibel.

Im XXY-Spektrum wird man – mitunter gehäufte – Männer finden, die im männlichen Geschlecht wohnen, aber einen weiblichen Körperbau und eine weibliche Charakterausprägung aufweisen, die nach obiger Definition von ISNA bereits als intersexuell gelten könnten, die sich selbst vielleicht nicht als intersexuell wahrnehmen, aber mit ihren femininen Eigenschaften gut umgehen können, die sich so akzeptiert haben und nicht nach einem männlichen Adoniskörper streben, der täglich im Fitness-Center Gewichte stemmt, um das andere Geschlecht zu beeindrucken.

*Leiden* diese Männer unter dem Testosteronmangel? Muss man diese von ihrer *Abnormalität* heilen, damit sie zu *richtigen Männern* werden? Hier wird die Innenansicht der Betroffenen ignoriert, um die Außenansicht der gesellschaftlichen Norm aufzudrücken. Ein Mann hat männlich auszusehen, männlich zu denken, zu fühlen, zu handeln. Diese Denkweise ist leider wenig fortschrittlich, wenig zeitgemäß und verletzt die Würde des Menschen. Vielleicht kommt es bei Männern mit XXY-Chromosomensatz sogar *häufiger* zu intersexuellen und homosexuellen Identitäten als in der Allgemeinbevölkerung.

Hier ist der Punkt, wo die Spezialisten **vor Beginn und während der Behandlung** tunlichst abklären sollten, welcher **Identität** sich der XXY-Betroffene zugehörig fühlt. Denn natürlich handelt es sich um eine *Geschlechteranpassung*, wenn die Person durch mehr Muskelmasse, stärkeren Bartwuchs und mitunter aggressiverem Verhalten *vermännlicht* werden soll. Das muss nicht einmal einem XXY-Menschen unangenehm sein, der sich nicht als intersexuell definiert, sondern der generell mit seiner femininen Art bisher gut klargekommen ist.

## 5.2 Kinderwunsch

Die Frage stellte sich, ob die Testosteronbehandlung vor der Pubertät die Chancen verringern könnte, Spermatozyten zu erhalten. Um das zu verhindern, werden z.B. **Aromatase-Inhibitoren** angeboten (um zu verhindern, dass Testosteron in Östrogen umgewandelt wird), ebenso menschliches **Choriogonadotropin (hCG)** oder **Clomiphene**, aber dies wurde noch nicht in Studien kontrolliert (Host et al.2013), bzw. sind als “off-label-Medikamente” noch nicht flächendeckend im Gebrauch.

In den USA wird bereits mit den Aromatase-Hemmern gearbeitet, siehe dazu [dieses Handout](#), um zu verhindern, dass die Spermienengewinnung von 70 % vor der Behandlung auf 25 % während/nach der Behandlung absinkt. Heranwachsende besitzen mehr Spermienproduktion als Erwachsene, wobei die Produktion nach dem 13. Lebensjahr abnimmt.

Nach E. Niederschlag (2013) sollte die Testosteronbehandlung für mindestens 3-6 Monate unterbrochen werden, damit sich die verbleibende Spermienbildung erholen kann.

In any event, if patients with Klinefelter syndrome wish to have children the initial step is to interrupt testosterone substitution, as testosterone suppresses residual spermatogenesis. In patients already receiving testosterone substitution, **it must be interrupted for at least three to six months** to allow remaining spermatogenesis to recover.

In einem Artikel von Wistoba et al. (2013), in einem Sammelband von P.M. Conn erschienen über Versuchsmäuse mit Klinefelter-Syndrom, wird ebenfalls auf die Gefahr der vorzeitigen Unfruchtbarkeit hingewiesen:

For example, testosterone treatment on a KS adolescent patient might result in an improved cognitive performance and may well treat their hypogonadism, but it will concurrently kill the few remaining testicular germ cells that the patient might have.

“Die Testosteronbehandlung bei einem Jugendlichen mit Klinefelter-Syndrom könnte die kognitiven Fähigkeiten verbessern und den Testosteronmangel sehr gut behandeln, aber wird gleich die wenigen verbleibenden testikulären Keimzellen abtöten, die der Patient besitzen könnte.”

Wenn also Ärzte dazu raten, bereits im Jugendalter mit Testosterontherapie zu beginnen, sollte man rechtzeitig daran denken, lebensfähige Spermien zu extrahieren und zu konservieren – ob sich die Behandlung mit Aromatase-Hemmern auch in Europa durchsetzt, ist mir bisher nicht bekannt (Stand, 24.11.14)

Das Einfrieren von Spermien (Kryokonservierung) wird meist nicht von den Kassen übernommen bzw. höchstens teilfinanziert, wenn ein Ehepartner vorhanden ist und Kinderwunsch besteht (siehe z.B. [österr. Regelung](#)).

Bessere Chancen auf Fruchtbarkeit haben die Männer mit Mosaikform (46,XY/47,XXY).

## 6. Von was hängt die Wirksamkeit der Therapie ab?

### 6.1 Testosteronspiegel vor der Behandlung

Das Androgen Testosteron und sein Metabolit Dihydrotestosteron wirken sich auf viele Organe aus, dabei zeigt sich eine nichtlineare, sondern logarithmische Wirkung bei der Testosteronbehandlung, d.h., die Androgenwirkung ist wesentlich **stärker bei Änderungen im niedrigen Bereich**, wohingegen Änderungen im bereits hohen Normalbereich kaum noch Effekte zeigen (Zitzmann, 2006)

### 6.2 CAG-Repeat-Länge

Testosteron und Dihydrotestosteron wirken sich über den Androgenrezeptor (AR) aus. Mutationen im AR erklären zahlreiche klinische Bilder. Androgeninduzierte Transkriptionsaktivität wird mit dem **CAG-repeat-Polymorphismus** des AR-Gens, das sich auf dem X-Chromosom befindet, verbunden. Dieser Polymorphismus kodiert eine Polyglutaminkette variabler Länge – je länger, desto schlechter die Bindung von AR-Koaktivatoren wie ARA24 und p160. Dadurch **schwächt sich die Androgenwirkung mit zunehmender Länge der CAG-repeat** bzw. Polyglutaminkette ab.

Bei 46,XY-Männern mit Testosteronmangel wird die Testosteronwirkung durch den CAG-repeat-Polymorphismus verändert, bei Männern mit kürzerer Länge ist das Prostatawachstum stärker.

Bei 47,XXY-Männern ist tendenziell das **längere, schwächere AR-Allel aktiv**, was zu Längenwachstum und Gynäkomastie führt, aber auch zu geringeren Bildungsstufen, zudem wächst

die Prostata geringer, FSH und LH werden weniger unterdrückt und die Hämoglobinkonzentrationen steigen weniger stark an. (Quelle: Zitzmann M., Androgenwirkung bei Hypogonadismus und Klinefelter-Syndrom: Epigenetische und pharmakogenetische Aspekte).

In Host et al. (2014) werden weitere Studien genannt, die diese Ergebnisse allerdings nicht bestätigt haben.

Auf [www.genetikum.de](http://www.genetikum.de) wird allerdings weiterhin eine **Bestimmung des AR-Typs** empfohlen:

Vor der Hormon-Substitution kann eine genetische Untersuchung des CAG-Repeat Polymorphismus im AR-Gen durchgeführt werden. Hier wird der Androgen-Rezeptor-Typ bestimmt. Bei kurzen Repeats (unter 20) ist die Testosteron/Androgenwirkung besser, da auf eine Androgentherapie besser angesprochen wird. Bei längeren Repeats ist die Androgen-Aktivität erniedrigt, sodass die medikamentöse Therapie mit Testosteron nicht gut wirkt (eventuell muss dann die Dosis erhöht werden).

Quelle: [https://www.genetikum.de/de/genetikum/Infothek/infothek\\_detail.php?oid=252&p=7&dtl=Klinefelter-Syndrom&k=Therapie](https://www.genetikum.de/de/genetikum/Infothek/infothek_detail.php?oid=252&p=7&dtl=Klinefelter-Syndrom&k=Therapie)

### 6.3 Weitere genetische und neurologische Faktoren

Die Mehrheit der Buben und Männer mit Klinefelter-Syndrom leidet unter kognitiven Beeinträchtigungen, v.a. verbale Defizite, Gedächtnisleistung und Exekutivfunktionen. Zudem treten gehäuft psychiatrische Krankheitsbilder auf, u.a.

- Depressionen
- Autismus
- Angsterkrankungen
- Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörungen
- Schizophrenie

Das Gesamtvolumen des Gehirns, der grauen und weißen Materie ist nach zahlreichen Studien geringer.

Verringerte Volumen an grauer Materie wird in Gehirnregionen wie Insula, Caudate, Putamen, Hippocampus/Parahippocampus, Amygdala, temporaler Pol und inferior Frontal beobachtet.

Als Erklärung vermutet man einen **Gendosierungseffekt** des zusätzlichen X-Chromosoms oder der **Testosteronmangel**, oder eine Kombination aus beidem.

Viele kognitive Behinderungen und psychologische Eigenheiten sind bereits in der Kindheit vorhanden, **bevor** sich der Testosteronmangel einstellt. Falls Testosteronmangel dafür verantwortlich wäre, müsste er bereits **vor der Geburt** vorhanden sein, wo Testosteron die Entwicklung des Gehirns beeinflusst. Jedoch hat es bisher noch keine Studien über den Testosteronwerte im Fötus gegeben. In Neugeborenen sind die Werte widersprüchlich, entweder verringert, normal oder hochnormal. Das Vorhandensein eines zu kleinen Penis deutet auf einen Testosteronmangel hin. Ehe man Schlussfolgerungen zieht, müssen zuerst die Testosteronwerte in Kleinkindern und ein möglicher Zusammenhang mit neuropsychologischen Eigenheiten untersucht werden.

Zwei Studien über die Gehirnentwicklung bei Frauen mit Triple-X-Syndrom (47,XXX) und mit congenital adrenal hyperplasia deuten eher auf einen Gendosierungseffekt statt auf Testosteronmangel als Ursache hin.

Über die Wirkung von Testosteron gibt es widersprüchliche Effekte. In einer Studie wurde das Volumen der grauen Materie besonders in den temporalen, parietalen und orbitofrontalen Regionen beeinflusst, in einer anderen Studie gibt es in diesen Bereichen keine Änderungen, was den Gendosierungseffekt als These weiter stützen würde.

Uneinheitliche Ergebnisse gibt es auch bei XXY-Erwachsenen:

Verhalten, Energie, Wohlbefinden, Lernkapazität und Wortfindung zeigen Verbesserungen unter Testosteronbehandlung, aber bei der kognitiven Leistung wurde bei Buben und Männern mit und ohne Substitution keine Veränderung festgestellt, bis auf eine Studie, die bei Wortfindungsproblemen Verbesserungen zeigte. Unglücklicherweise verwendeten alle Studien ein **Querschnittsdesign** ("Momentaufnahme") ohne standardisierte Dauer und Dosierung von Testosteron. Längsschnittstudien sind notwendig, um die Auswirkungen der Testosterontherapie abschätzen zu können.

(Quelle von 6.3: Host et al., 2014)

## 7. Ausblick

Einerseits ist der Wunsch vieler Eltern groß, schon vor der Geburt zu erfahren, ob mit ihrem Kind alles in Ordnung ist, andererseits herrscht mangels Aufklärung durch die Gesundheitsorganisationen immer noch eine große Anzahl an Abtreibungen, in Dänemark werden rund **70 % der Kinder** mit Klinefelter-Syndrom abgetrieben (Bojesen et al., 2003). Bevor man also Gentests vor der Geburt als Standard einführt, sollte man auch darüber aufklären, dass Menschen mit 47,XXY unterschiedlichste Erscheinungsbilder aufweisen und nicht immer mit dem schlimmstmöglichen Fall einer Beeinträchtigung zu rechnen ist.

Vom Anwendungsgebiet der Testosteronbehandlung bisher nicht abgedeckt wurde das schlechte Kurzzeitgedächtnis sowie die veränderte Sinneswahrnehmung vieler XXY-Männer, einhergehend sowohl mit Störungen der motorischen Koordination, ausgeprägter Geräuschempfindlichkeit, mitunter Geruchsempfindlichkeit und weiterer Sinnesreize, aber auch ausgeprägter Detailwahrnehmung (Stärke!) bis hin zum guten visuellen Gedächtnis.

[Www.factsaboutklinefelter.com](http://www.factsaboutklinefelter.com) , 19.01.2015