



Pubertät, jetzt wird's spannend?

Martin Munteanu

1. Klinefelter-Tag

Vernetzungstreffen NRW

02.09.2023

PUBERTÄT – WAS IST DAS EIGENTLICH?

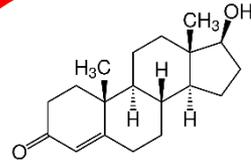
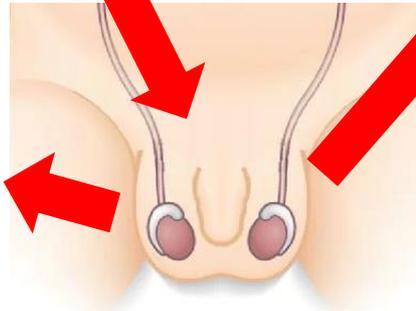
→ Übergangsphase zwischen Kindheit und Erwachsenenalter

- Üblicherweise: 9-18 Jahre
- Die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich komplett
- Es kommt zum Pubertätswachstumsschub
- Die Fruchtbarkeit wird erreicht

PUBERTÄT – WAS IST DAS EIGENTLICH?



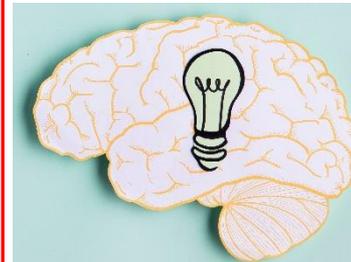
FSH LH



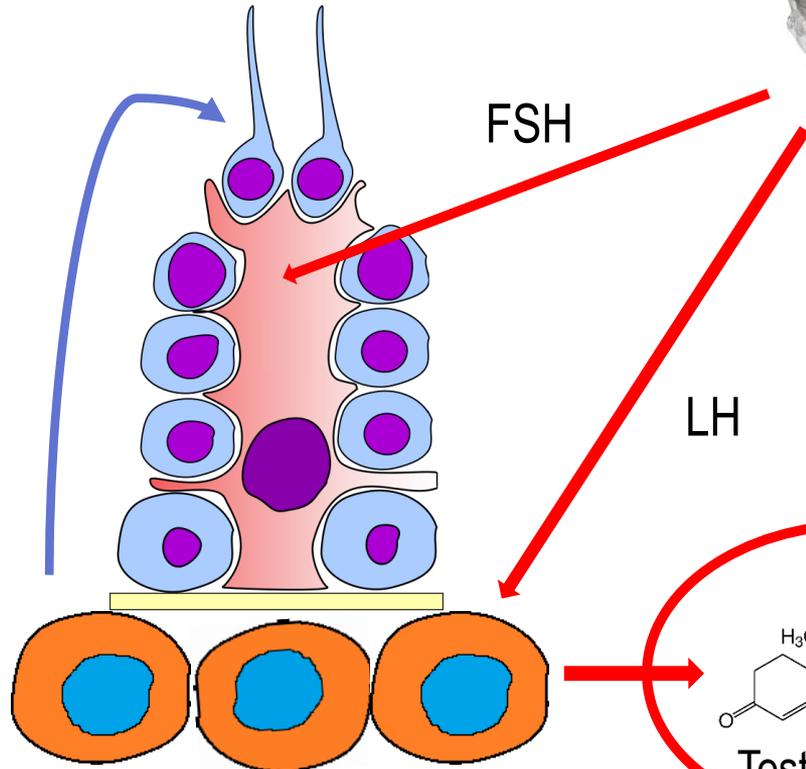
Testosteron

Tannerstadien

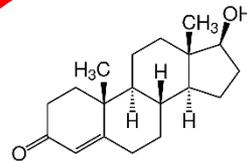
1		3	<2,5
2		4	2,5-3,2
3		10	3,6
4		16	4,1-4,5
5		25	>4,5



HODEN UND ♂ PUBERTÄT



Skelettwachstum	Rote BK ↑
Muskelwachstum	Verhaltensänderung
Peniswachstum	Knochenaufbau
Körperbehaarung	Libido
Bartwuchs	Antrieb



Testosteron



ZEITLICHER PUBERTÄTSVERLAUF

Klinefelter's syndrome does not cause delayed puberty

Gary Butler *professor and consultant in paediatric and adolescent endocrinology*

BMJ 2013;346:f518

University College Hospital, London and UCL Institute of Child Health, London, UK

Tanner	Alter [Jahre]	
	46,XY (DK)	Klinefelter (FIN)
1	0	0
2	12,38	13,40
3	13,25	14,11
4	13,67	14,80
5	14,45	15,80



DIE PUBERTÄT BEIM KLINEFELTER-SYNDROM

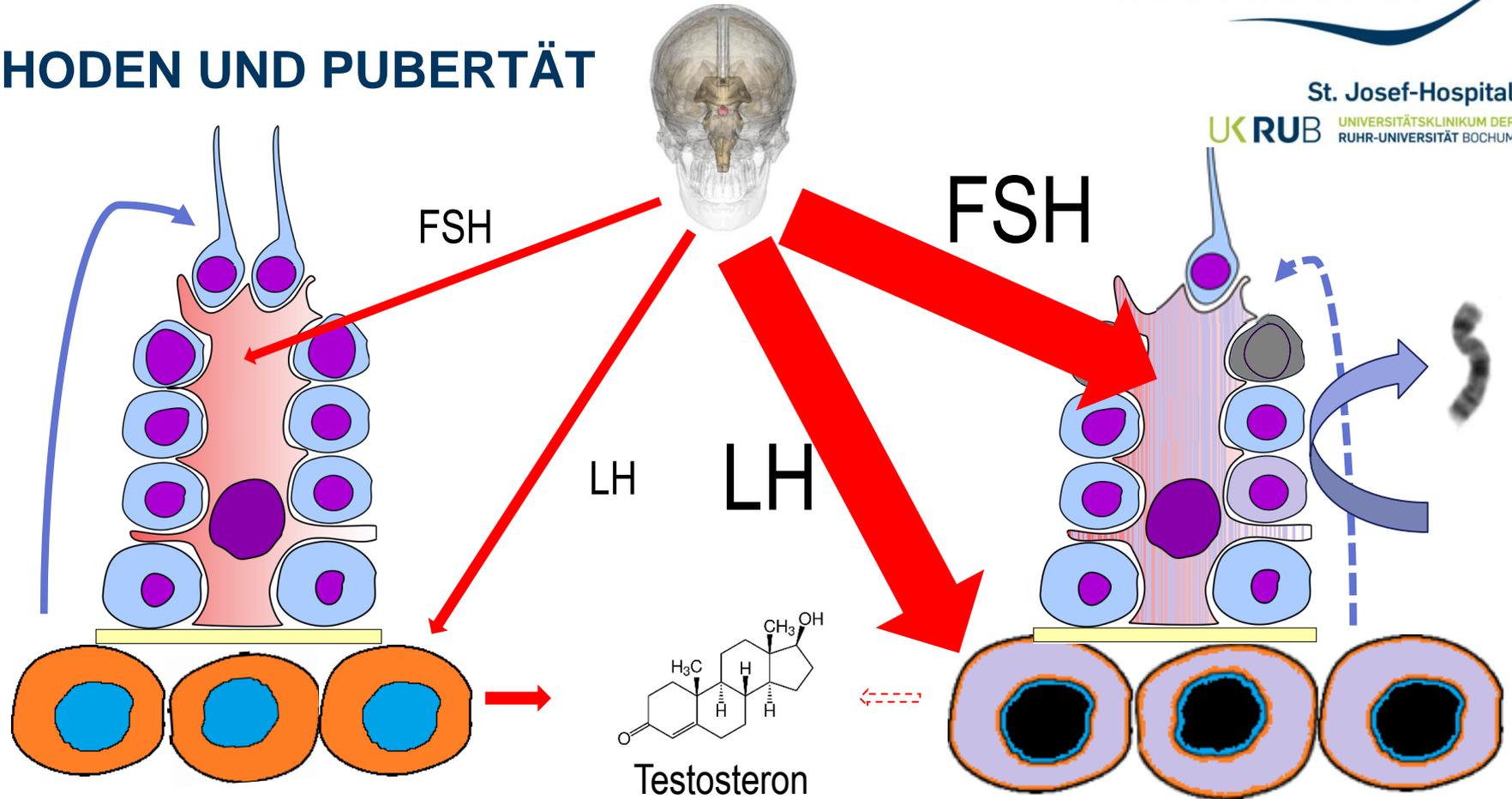
Oft Unauffällig	Oft Auffällig
Eintrittsalter	(Bartwuchs) ↓
Peniswachstum	Muskelmasse ↓
Schambehaarung	Spermienproduktion ↓
Erektionsfähigkeit	FSH (und LH) ↑
Wachstumsschub	Hodengröße ↓
Testosteron bis Pubertätsstadium IV-V	Brustdrüenschwellung ↑



HODEN UND KLINEFELTER-SYNDROM

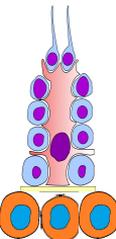
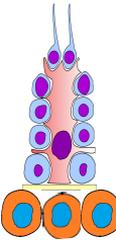
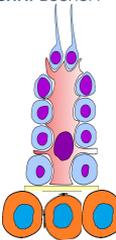
- Hodenvolumen bleibt zumeist niedrig
- Zumeist keine Spermien im Ejakulat
- Veränderungen des Feinaufbaus des Hodens
 - Spermavorläuferzellen, Ammenzellen und Leydigzellen ↓↓
- Hodendurchblutung ↓ durch Blutgefäßveränderung
- Testosteronkonzentration im Blut (aber nicht im Hoden) ↓↓

HODEN UND PUBERTÄT



WARUM STÖRT ZUSATZ-X DIE HODEN?

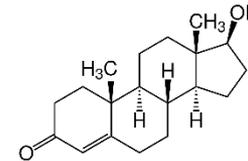
- Zusatz-X stört Zellteilung (beschrieben auch bei Trisomie 21)?
 - Extrahierte Spermatozoen: Chromosomenanzahl normal
- Zusatz-X ist Folge (und nicht Ursache) einer Zellteilungsstörung?
 - Spermien: 8X häufiger Zusatzchromosomen (X, 18, Y)
- Schädliche doppelte „Dosis“ X-chr.-Gene auf diverse Zellen?
 - Fehlende X-Inaktivierung in Ammenzellen



KINDER- & JUGENDENDOKRINOLOGIE

- Ab einem Alter von 11 Jahren: Alle 6 Monate → Endoambulanz
 - Befragung hinsichtlich Anzeichen eines „Testosteronmangels“
 - Bestimmung von: FSH, LH, Testosteron, Körpermaße
 - Beantwortung von Fragen zum Thema Pubertät

TESTOSTERON-THERAPIE



- Ziel: Normale Testosteronwirkung
- Therapiebeginn: Individuell! (LH? FSH? Testosteron? Subektiv?)
 - I.d.R. in einem Alter von 11 -13 Jahren
- Anwendung 1x/Monat (Spritze)
oder:
- Tägliche Anwendung (Gel)

KLINFELTER-SYNDROM UND FERTILITÄT

- 7-8% der Männer: Nachweis von Spermien im Ejakulat
- (Wenige) spontane Vaterschaften beschrieben
- Bessere Erfolgsaussichten (40-50%) auf Spermien durch mTESE
 - mikrochirurgische **T**Estikuläre **S**permien-**E**xtraktion
 - Erfolg stark Abhängig von Operateur und Team!
 - Individuelle Erfolgsaussichten nicht vorhersagbar

KLINFELTER-SYNDROM UND FERTILITÄT

- **Empfehlung zur mTESE noch in der Pubertät gilt nicht (mehr)**
- Durch mTESE: 57% Schwangerschaft, 45% Geburt eines Kindes
- 99% normaler Chromosomensatz bei den Kindern
- HET (sofern korrekt dosiert) verringert die Fertilität nicht nachhaltig
- Dennoch Pausierung Testosteron für ~6 Monate vor mTESE



HERZLICHEN DANK FÜR DIE AUFMERKSAMKEIT!

→ ZEIT FÜR FRAGEN!

LITERATUR (1)

- Lanfranco F et al. Klinefelter's syndrome. Lancet. 364(9430):273-83. 2004
- Pozza C et al. Testicular dysfunction in 47, XXY boys: when it all begins. A semi-longitudinal study. J Clin Endocrinol Metab. dgad205. 2023
- Mahyari et al Comparative single-cell analysis of biopsies clarifies pathogenic mechanisms in Klinefelter syndrome. Am J Hum Genet. 108(10):1924-1945. 2021
- Oates R. The natural history of endocrine function and spermatogenesis in Klinefelter syndrome: what the data show. Fertil Steril (2):266-73. 2012
- Tüttelmann F et al. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization– a preliminary report. Andrology. 2(2):275-81. 2014
- Carlomagno F et al. Testicular Microvascular Flow Is Altered in Klinefelter Syndrome and Predicts Circulating Testosterone. J Clin Endocrinol Metab. 107(1):e236-e245. 2022
- Tanner M et al. Onset and progression of puberty in Klinefelter syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 96(3):363-370. 2022
- Fainberg et al., Fertility management of Klinefelter syndrome. Expert Rev Endocrinol Metab. Nov;14(6):369-380. 2019

LITERATUR (2)

- Topper E et al. Puberty in 24 Patients with Klinefelter Syndrome. Eur J Pediatr. 139(1):8-12. 1982.
- Labor-Referenzwerte: Labor Eberhard (<https://www.medizin-zentrum-dortmund.de>)
- Sørensen et al. Recent Changes in Pubertal Timing in Healthy Danish Boys: Associations with Body Mass Index. J Clin Endocrinol Metab 95: 263–270, 2010
- Aksglæde et al. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. Acta Paediatr. 100(6):793-806. 2011
- Kahl H et al. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS) 2007



WORKSHOP

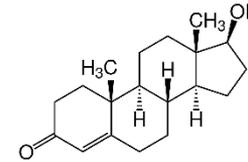
Testosteron – Wann und für wen?

Martin Munteanu

1. Klinefelter-Tag
Vernetzungstreffen NRW

02.09.2023

TESTOSTERON-THERAPIE



- Ziel: Normale Testosteronwirkung
- Therapiebeginn: Individuell! (LH? FSH? Testosteron? Subektiv?)
 - I.d.R. in einem Alter von 11 -13 Jahren
- Anwendung 1x/Monat (Spritze)
oder:
- Tägliche Anwendung (Gel)



TESTOSTERON (NEBEN-)WIRKUNGEN

Wirkungen

Skelettwachstum	Rote BK ↑
Muskelwachstum	Verhaltensänderung
Peniswachstum	Knochenaufbau
Körperbehaarung	Libido ↑
Bartwuchs	Antrieb

Nebenwirkungen

Akne	Übelkeit
Wachstumsstopp (Hodengröße ↓)	Kopfhaarausfall
Rote BK ↑↑↑	
Brustdrüsen ↑	

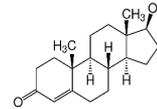
Nebenwirkungen treten im Rahmen von Hormon-Ersatztherapien grundsätzlich eher selten auf



TESTOSTERON-SUPPLEMENTATION

- < 18 ist nur ein Wirkstoff zugelassen: Testosteron-Enantat
 - Verabreichung durch medizinisches Personal (z.B. Kinderarzt)
 - Empfohlene Dosis: 125-250 mg 1x alle 3-4 Wochen i.m. (!)
 - Dosisanpassungen je nach Testosteronspiegel
 - Besondere Nebenwirkungen:
 - Schmerzen bei Injektion (Lösungsmittel meist Erdnussöl), Allergien (Erdnuss)

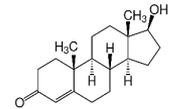
TESTOSTERON DEPOT



- Zugelassen ab dem Erwachsenenalter: Testosteronundecanoat
 - Verabreichung durch medizinisches Personal (z.B. Hausarzt)
 - Empfohlene Dosis: 1000 mg 1x **alle 10-14 Wochen** i.m.
 - Dosisanpassungen je nach Testosteronspiegel

TESTOSTERON GEL

- Zugelassen ab einem Alter von 18 Jahren (vorher off-label möglich)
- Dosis: 40,5-50 mg/ 1x tgl. auf Arm- oder Bauchhaut
- Vorteile: Schmerzfrei, einfach, selbst durchzuführen, evtl. bessere Erfolgsaussichten mTESE
- Nachteile: Einnahme tgl., Übertragung auf andere!



UNGÜNSTIGE(RE) DARREICHUNGSFORMEN

- Testosteron in Tabletten- oder Kapselform
 - Keine Zulassung
 - Ausgeprägte Vorverstoffwechslung durch die Leber; unzureichende Wirkspiegel; theoretisch Einnahme mehrmals tgl. erforderlich
- Darreichung über die Wangenschleimhaut prinzipiell möglich
 - Keine Zulassung
 - Unangenehmer Geschmack; Einnahme mehrmals tgl. erforderlich

