

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

WÜRFEL W, BÖHM I, FIEDLER K, KRÜSMANN G, OVENS-RAEDER A, SCHLEYER M
SCHWARZER U, WALDENMAIER C, WIEDEMANN U
*Zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) bei
Klinefelter-Syndrom (XXY) oder Klinefelter-Mosaik*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 1998; 8 (1) (Ausgabe für
Österreich), 28-32*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



ZUR INTRAZYTOPLASMATISCHEN SPERMIENINJEKTION (ICSI) BEI KLINEFELTER-SYNDROM (XXY) ODER KLINEFELTER-MOSAİK

Summary

We report on our experiences with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in patients whose husbands have a Klinefelter-syndrom (47, XXY) or a mosaic Klinefelter. All 7 Klinefelter patients showed azoospermia and 5 had elevated FSH levels. By performing multi-local testicular sperm extraction (TESE), in 5 out of 7 Klinefelter patients we failed to find spermatozoa. In two patients we found spermatozoa or spermatids being cryopreserved. So far, 5 treatment cycles were carried out, and one wife showed a biochemical pregnancy after injection of

frozen-thawed spermatids. All 3 patients with mosaic Klinefelter suffered from cryptozoospermia. After 8 treatment cycles there was one biochemical pregnancy and one ongoing pregnancy. Prenatal diagnosis revealed a 46, XX caryotype of the fetus. We conclude from these results that ICSI is a possible therapeutic approach for Klinefelter patients, however, most patients do not have testicular spermatogenesis any longer. Because the additional X chromosome is mostly omitted in gametes of Klinefelter patients, the genetic risk for the following generation is considered to be low.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über unsere Erfahrungen mit der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) bei Patientinnen, deren Ehemänner ein Klinefelter-Syndrom oder ein Klinefelter-Mosaik besitzen. Die 7 Klinefelter-Männer zeigten eine Azoospermie, bei 5 wurden erhöhte FSH-Spiegel nachgewiesen. Nach Durchführung einer testikulären Spermienextraktion (TESE) fanden wir bei 5 Patienten keine Spermien. Bei 2 Patienten fanden wir Spermien oder Spermatiden, die kryokonserviert wurden. Bislang wurden bei den Ehefrauen 5 Behandlungszyklen vorgenommen, wobei sich eine biochemische Schwangerschaft nach Injektion aufgetauter Spermatiden entwickelte. Bei den 3 Patienten mit Klinefelter-Mosaiken fand sich eine Kryptozoospermie.

Nach 8 Behandlungszyklen kam es zu einer biochemischen und zu einer fortlaufenden Schwangerschaft. Die Pränataldiagnostik ergab mit 46, XX einen unauffälligen Chromosomensatz des Feten. Wir schließen aus diesen Ergebnissen, daß ICSI ein möglicher Therapieansatz bei Klinefelter-Männern ist, viele der Patienten jedoch keine Spermiogenese mehr besitzen. Da das zusätzliche X-Chromosom in den meisten Gameten der Klinefelter-Männer nicht mehr existiert, ist das genetische Risiko für die nächste Generation niedrig.

EINLEITUNG

Das Klinefelter-Syndrom [1] ist genetisch durch ein zusätzliches X-Gonosom gekennzeichnet, also durch ein Karyogramm 47, XXY [2]; berichtet wird auch das Auftreten noch weiterer X-Gono-

somen, also z. B. 48, XXXY usw. [3]. In vielen Fällen besteht eine hypergonadotrope Gonadeninsuffizienz [1]. Klinisch können eine Stammfettsucht vom weiblichen Typ, eine Gynäkomastie und ein mangelhaftes Bartwachstum imponieren [4]. Immer anzutreffen ist ein ausgeprägte Subfertilität, oft im Sinne einer (testikulär bedingten) Azoospermie [5, 6]. Dementsprechend findet man auch bei allen Klinefelter-Männern einen Kryptorchismus unterschiedlichen Ausmaßes [1, 4, 7].

Durch die Einführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) mit der Möglichkeit auch testikuläre Spermien (TESE) zur Fertilisation von Eizellen verwenden zu können [8, 9], ist das Klinefelter-Syndrom aus sterilitätsmedizinischer Sicht wieder interessant geworden. Dies gilt umso mehr, als einerseits ICSI/TESE auch bei hypergonadotropem Hypogonadismus erfolgreich eingesetzt werden kann, und andererseits erste Untersuchungen vorliegen, wonach die Spermien von Klinefelter-Männern (sofern überhaupt vorhanden) keine wesentlich erhöhte Aneuploidierate aufweisen, also das zusätzlich X-Chromosom offenbar nur selten weitergegeben wird [10, 11, 12].

Unter diesen Prämissen haben wir seit Ende 1995 damit begonnen, Klinefelter-Männer und ihre Ehefrauen für eine Behandlung in unserem ICSI-Programm vorzusehen. Über unsere Erfahrungen möchten wir nachfolgend berichten.

PATIENTENKOLLEKTIV

Bislang haben wir bei 7 Klinefelter-Männern eine Hodenbiopsie durchgeführt; 5 der 7 Patienten waren hypergonadotrop, alle hatten eine mehrfach nachgewiesene Azoospermie. Das Karyogramm aller Klinefelter-Männer war 47, XXY, bei 5 Patienten wurde dieser Befund erstmalig durch uns bzw. durch das veranlaßte Karyogramm erhoben worden (!). Daneben behandelten wir 3 Ehepaare, bei denen die Ehemänner ein Klinefelter-Mosaik aufwiesen. Auf der Basis der Karyogramme, die im peripheren Blut erstellt wurden (Lymphozyten), fanden sich folgende Relationen: 1 zu 6 (1 Zelle mit 47, XXY zu 6 Zellen mit 46, XY), 1 zu 9 und 1 zu 14. Alle Männern mit Klinefelter-Mosaiken besaßen eine mehrfach befundete Kryptozoospermie, einer war leicht hypergonadotrop (FSH maximal 14 U/l).

VORGANGSWEISE UND TECHNISCHE DURCHFÜHRUNG

Da alle Patienten mit Klinefelter-Syndrom eine Azoospermie aufwiesen und infolgedessen eine Hodenbiopsie (testikuläre Spermienextraktion = TESE) erforderlich war, wird unsere diesbezügliche Vorgehensweise nachfolgend dargestellt.

Nach einer ausführlichen Beratung und Untersuchung des Ehepaares durch den Urologen und Gynäkologen erfolgte bei allen Ehepaaren eine humangenetische Beratung. Karyogramme des Ehemannes und der

Ehefrau mußten vorliegen, zudem wurde bei allen Patienten der Azoospermiefaktor (AZF) bestimmt.

Die Hodenbiopsien wurden vom Urologen und mit Assistenz durch den Gynäkologen in der Frauenklinik durchgeführt, und zwar im eigenen andrologischen OP; dieser befindet sich unmittelbar neben unseren andrologischen Labors. Die Hodenbiopsie erfolgt routinemäßig in Lokalanästhesie. Sie wird immer multilokal, d. h. an mehreren Stellen durchgeführt. Es wird darauf geachtet, daß die Biopsate möglichst klein ausfallen. Bei allen Patienten wurden die Hodenbiopsien bilateral vorgenommen. Von allen Biopsaten wird ein Teil für die Histologie abgetrennt. Der Rest wird dann sofort aufgearbeitet, und zwar mechanisch: Dabei wird das Gewebe nach Möglichkeit nicht gequetscht, sondern die Tubuli „ausgemolken“. Jetzt nehmen wir eine erste, orientierende mikroskopische Untersuchung vor. Auch wenn keine Spermien identifizierbar sind, wird das Präparat in Ham's F10 aufsuspendiert, pelletiert, noch einmal aufsuspendiert und pelletiert. Auf einen Percollgradienten haben wir bei allen hier behandelten Männern verzichtet, da die Ausbeute an Spermien – wenn überhaupt – immer sehr schlecht war. Nach der letzten Pelletierung erfolgt dann noch einmal eine mikroskopische Untersuchung. Wenn Spermien oder Spermatiden gefunden werden, wird ein Teil zur weiteren humangenetischen Untersuchung gegeben, wo die Aneuploidierate der Gameten mittels FISH-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) bestimmt wird [13].

Die Hodenbiopsien erfolgen immer vor der Behandlung der Ehefrau, also nicht simultan. Gerade bei Klinefelter-Männern, bei denen man damit rechnen muß, daß keine Spermien gefunden werden, empfiehlt sich diese Vorgangsweise. Wenn Spermien oder Spermatiden zu finden waren, wurden sie kryokonserviert. Die Suspensionen wurden mit dem Kryoprotektivum Steritec® (Fa. Steripharma, Berlin) versetzt, in Straws der Fa. Minitüb, Landshut, eingefüllt und mit Kügelchen verschlossen. Zur Kryokonservierung verwenden wir das Planer Biomed MR3 Kryo 10 (vertrieben durch Fa. Messer-Griesheim, Krefeld). Der Abkühl- bzw. Auftauvorgang ist programmgesteuert, die Kryokonservate werden in flüssigem Stickstoff gelagert.

Die technische Durchführung der ICSI entspricht im wesentlichen den Angaben von van Steirteghem et al. [8] – mit einigen Modifikationen [9]: So wird auf eine Resuspension in PVP (Polyvinylpyrrolidon) verzichtet, wir verwenden eine Suspension in Ham's F10; nach der Injektion inkubieren wir die Eizellen nicht unter Öl, sondern in frischem Medium und achten darauf, daß möglichst kein Kontakt mit Öl besteht.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Hodenbiopsie sind in Tabelle 1 dargestellt. Demnach fanden wir bei 5 Klinefelter-Patienten keine Spermien oder Spermatiden. Bei einem Patienten fanden wir (sehr wenige) testikuläre Spermien, bei

Tabelle 1: Übersicht über die bisher biopsierten Klinefelter-Patienten. Trotz multilokaler Biopsien konnten nur bei 2 Männern Gameten gefunden werden.

Pat. Nr.	Karyogramm	Histologie	FSH (max.)	Behandlung der Ehefrau	Ergebnis der Behandlung
1	47, XXY	L: Tubuläre Atrophie R: Tubuläre Atrophie und Sklerose	25 U/l	keine	entfällt
2	47, XXY	L: Tubuläre Atrophie mit fokaler Spermiogenese, Arrest auf Höhe der Spermatiden R: ebenso	16 U/l	2 x ELSI (Kryo); GnRH-Analoga / FSH (langes Protokoll)	2 x ET (2 x 4-Zeller); biochemische Schwangerschaft
3	47, XXY	L: Tubuläre Atrophie, nur Sertolizellen (SCO) R: ebenso	normal	keine	entfällt
4	47, XXY	L: Tubuläre Atrophie und Sklerose R: ebenso	21 U/l	keine	entfällt
5	47, XXY	L: Ausgedehnte tubuläre Atrophie und Sklerose R: ebenso	64 U/l	keine	entfällt
6	47, XXY	L: Tubuläre Atrophie mit fokaler Spermiogenese R: Tubuläre Atrophie und Sklerose	14 U/l	3 x ICSI (Kryo); GnRH-A / hMG, zuletzt FSH (langes Protokoll)	3 x ET (jeweils 3 Embryonen); keine Schwangerschaft bisher
7	47, XXY	L: Tubuläre Fibrose und Sklerose R: Tubuläre Atrophie, nur Sertolizellen (SCO)	normal	keine	entfällt

einem weiteren nur testikuläre Spermatiden. Bei beiden Männern wurden die Biopsate sofort aufgearbeitet und kryokonserviert.

Die Aneuploidierate bestimmten wir bei den testikulären Spermien, bei den Spermatiden war zu wenig Material vorhanden. Dabei zeigten 10,6 % der untersuchten Spermien eine gonosomale Aneuploidie (XY oder XX), der Rest war bezüglich der Gonosomen nicht aneuploid. Ein positiver AZF wurde bei keinem Ehemann gefunden. Die Karyogramme aller Ehefrauen waren unauffällig.

Bislang führten wir 5 Behandlungszyklen bei den Ehefrauen durch. Zu einer Fertilisation der

Eizellen kam es in jedem Zyklus, jedes Mal wurde ein Embryotransfer (ET) durchgeführt. Im 2. Behandlungszyklus nach Spermientideninjektion (elongierte Spermientiden = ELSI) war am 14. Tag danach eine biochemische Schwangerschaft nachzuweisen (hCG = 56,3 U/l; Prog > 40 ng/ml; Östradiol = 1567 pg/ml); allerdings sanken die Werte danach ab.

Bei den Ehefrauen, deren Ehemänner ein Klinefelter-Mosaik aufweisen, wurden bislang 8 Behandlungszyklen durchgeführt. Hierbei kam es einmal zu einer biochemischen Schwangerschaftsreaktion (Mosaik 1 zu 14) und einmal zu einer Konzeption mit einer bislang fortlaufenden Schwangerschaft (Mosaik 1 zu 6).

Die Amniozentese ergab für diesen Fetus ein unauffälliges Karyogramm (46, XX).

DISKUSSION

Unsere bisherigen Erfahrungen zeigen, daß bei manchen Männern mit Klinefelter-Syndrom noch eine Restspermiogenese besteht, sodaß testikuläre Spermien oder Spermatiden gefunden werden können. Bei der Mehrzahl der Klinefelter-Männer existiert eine Spermiogenese offenbar nicht mehr, eine Erfahrung, die auch Tournaye et al. gemacht haben [5]. Bezüglich einer noch erhaltenen Spermiogenese bei Klinefelter-Männern waren wir ursprünglich optimisti-

scher, zumal es auch Literaturberichte bei Klinefelter-Syndrom über Spermien im Ejakulat gibt [14, 15]. Vermutlich sind dies eher die Ausnahmen. Bei den meisten Männern scheint eine Spermiogenese nicht mehr zu existieren. Dies ist auch insofern nachvollziehbar, als es bekannt ist, daß eine mögliche Spermiogenese, die mit der Pubertät einsetzt, über die Jahre hinweg abnimmt [5]. Es wäre deshalb sinnvoll, bei der Diagnose Klinefelter-Syndrom möglichst bald nach der Pubertät eine Hodenbiopsie durchzuführen und die Spermien zu asservieren (in unserem Kollektiv lag das Durchschnittsalter der Männer bei 30,5 Jahren, also mehr als 10 Jahre später). Es ist dann durchaus vorstellbar, daß man bei einer „frühen“ Hodenbiopsie in einem weitaus höheren Prozentsatz Spermien oder Gameten findet, als dies in unserem Kollektiv der Fall war.

Bei Klinefelter-Männern liegen ein oder mehrere zusätzliche X-Gonosomen vor. Es stellt sich deshalb die Frage, wie hoch das Risiko ist, daß diese oder eine ähnliche gonosomale Aberration an die nächste Generation weitergegeben wird. Rein arithmetisch müßten 25 % der Spermien ein Y-Chromosom, 25 % ein X-Chromosom, jedoch 25 % zwei X-Chromosomen bzw. 25 % ein X- und ein Y-Chromosom tragen. Damit würde das Risiko – rein rechnerisch – bei einem Buben 50 % betragen, einen Klinefelter-Chromosomensatz zu besitzen. Bei einem Mädchen wäre ebenfalls eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit für eine Tripel-X-Konstellation. Wäre dem tatsächlich so, dann würden sich im Hinblick

auf die Durchführung einer ICSI ethische Fragen aufwerfen, die zumindest eingehend zu diskutieren wären.

Tatsächlich liegen die Verhältnisse jedoch anders. Das überzählige X-Chromosom wird nur selten weitergegeben (ähnlich wie das Y-Chromosom bei XYY-Männern) und wird offensichtlich während der 1. Reifeteilung eliminiert [10, 11]. So ist schon seit längerem bekannt, daß Klinefelter-Männer meist mehrere Keimzelllinien besitzen, und überwiegend solche ohne das zusätzliche X-Gonosom [6, 7]. Wie andere Untersucher so fanden auch wir eine deutlich niedrigere Aneuploidierate als oben errechnet, und auch eine erste Mitteilung zur Präimplantationsdiagnostik bei den so gezeugten Embryonen zeigt, daß die meisten einen unauffälligen Chromosomensatz besitzen – also das zusätzliche X-Gonosom nicht weitergegeben wurde [12]. Damit ist festzuhalten, daß die Embryonen, die nach ICSI mit Gameten von Klinefelter-Männern gezeugt wurden, in einem hohen Prozentsatz einen unauffälligen Chromosomensatz besitzen.

Bei Männern mit Klinefelter-Mosaiken ist die genetische Situation bezüglich der XXY-Zelllinien nicht grundsätzlich anders. Freilich existieren hier von vorneherein auch Zelllinien mit einem normalen Chromosomensatz; bei allen hier genannten Männern waren diese Zelllinien deutlich in der Überzahl (bis hin zu dem „schwachen“ Mosaik 1/14). Offensichtlich genügt auch eine „schwache“ Mosaikkonstellation, daß sich eine nicht unerhebliche Subfertilität ausprägt, die – wie

hier – einer ICSI bedarf [16]. Sieht man von der Mosaikkonstellation einmal ab, so unterscheiden sich die Spermien hinsichtlich der Fertilisationsraten nicht von dem übrigen ICSI-Kollektiv [11, 16]. Auch die Schwangerschaftsraten scheinen nicht zu differieren – wenngleich die zahlenmäßige Erfahrung noch klein ist.

Abschließend läßt sich feststellen, daß ICSI eine therapeutische Option für Klinefelter-Männer darstellt, vorausgesetzt, die Behandlung kommt nicht zu spät und die Spermiogenese ist schon erloschen. Die genetischen Risiken für die nachfolgende Generation sind gering. Zudem zeigt gerade das Kollektiv der Klinefelter-Männer, daß eine humangenetische Abklärung vor ICSI – insbesondere bei Azospermie – unabdingbar ist.

Literatur

1. Klinefelter HF, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 1942; 2: 615–27.
2. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex determination mechanism. *Nature* 1959; 183: 302–3.
3. Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, Land JA, Capitanio GL, Ramackers FCS, Hopman AHN. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod* 1996; 11/8: 1638–43.
4. Terada H, Yamaguchi Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K, Tajima A, Kawabe K. A clinical observation of Klinefelter's syndrome. *Jpn J Fertil Steril* 1996; 42/2: 72–6.
5. Tournaye H, Staessen C, Liebaers I, van Assche E, Devroey A, Bonduelle M, van Steirteghem A. Testicular sperm recovery in nine 47, XXY Klinefelter

Priv.-Doz. DDr. Wolfgang Würfel

Geboren 1955 in München. 1974 bis 1981 Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität in München. 1981 Promotion zum Dr. med. 1981 bis 1987 Facharztausbildung zum Frauenarzt an der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann in München, ein öffentliches Krankenhaus in privater Trägerschaft. Seit 1985 dort als Funktionsoberarzt tätig und zusammen mit Dr. Gottfried Krüsmann Gründung des IVF-Zentrums. 1987 Facharztprüfung bei der Bayer. Landesärztekammer. 1987 bis 1989 Assistenzarzt an der Frauenklinik der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg (Direktor: Prof. Dr. K. H. Wulf). 1989 bis 1991 Assistent Professor an der University of Chicago, Abtlg. Endokrinologie (Direktor: Prof. Dr. J. Schreiber); zugleich DFG-Stipendium.

Ende 1991 Habilitation. Anfang 1992 Ernennung zum Privatdozenten. 1991 bis 1992 Oberarzt an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg. Ende 1992 bis dato zusammen mit den Kollegen Dr. Gottfried Krüsmann und Dr. Klaus Fiedler Leitung des Zentrums für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsmedizin an der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann, gleichberechtigter Leiter, zugleich Chefarzt an der Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann, zusammen mit Dr. Wilhelm Krüsmann sen.

1993 Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. 1994 zusätzliche Berufung in das Prüfungsgremium für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, der Bayerischen Landesärztekammer. 1995 Anerkennung spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin (Bayerische Landesärztekammer). Juli 1997 Anerkennung der Fakultativen Weiterbildung: Spezielle Operative Gynäkologie.

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. DDr. Wolfgang Würfel
Frauenklinik Dr. Wilhelm Krüsmann
Münchner Arbeitsgemeinschaft für Reproduktionsmedizin (MAR)
D-81241 München, Schmiedwegerl 2–6



8. van Steirteghem A, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H, Derde MP, van Assche E, Devroey P. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. Hum Reprod 1993 b; 8: 1061–6.

9. Würfel W, Krüsmann G, Fiedler K, von Hertwig I, Schwarzer U. Schwangerschaften nach In-vitro-Fertilisation (IVF) und intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) von testikulären Spermatozoen (TESE) aus Kryokonservaten. Zentralbl Gynäkol 1996; 118: 665–8.

10. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in man with 47, XXY Klinefelter's karyotype. Hum Genet 1997; 99/4: 474–7.

11. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Pelletier R, Delafontaine D, Sele B. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. Hum Genet 1994; 93: 32–4.

12. Staessen C, Coonen E, van Assche E, Tournaye H, Joris H, Devroey P, van Steirteghem AC, Liebaers I. Preimplantation diagnosis for X and Y normality in embryos from three Klinefelter patients. Hum Reprod 1996; 11/8: 1650–3.

13. Wiedemann U, Waldenmaier C, Würfel W, Krüsmann G. Bestimmung der Aneuploidierate von Spermien, Spermatozoen aus Hodenbiopsien bei Patienten mit testikulärer Insuffizienz durch Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung. Arch Gynecol Obstet 1996; 258: S235.

14. Foss GL, Lewis FJ. A study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. J Reprod Fertil 1971; 25: 401–8.

15. Futterweit W. Spermatozoa in seminal fluid of a patient with Klinefelter's syndrome. Fertil Steril 1967; 18: 492–6.

16. Harari O, Bourne H, Baker G, Gronow M, Johnston I. High fertilization rate with intracytoplasmatic sperm injection in mosaic Klinefelter's syndrome. Fertil Steril 1995; 63/1: 182–4.

patients. Hum Reprod 1996; 11/8: 1644–49.

6. Steinberger E, Smith KD, Perloff WH. Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol 1965; 25: 1325–30.

7. Paulsen CA, Gordon DL, Carpenter RW. Klinefelter's syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. Recent Prog Horm Res 1968; 24: 321–63.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)