

9 Störungen (Besonderheiten) der Geschlechtsentwicklung

9.1 „Disorders (Differences) of Sex Development“

P.-M. Holterhus, O. Hiort

9.1.1 Einleitung

Die Geburt eines Kindes mit uneindeutigem Genitale, aber auch der Umgang mit betroffenen älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen stellt eine interdisziplinäre Herausforderung für das klinische Management auf Basis umfassender Kenntnisse der normalen Geschlechtsentwicklung des Menschen und ihrer Abweichungen dar. Störungen bzw. Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung (Disorders bzw. Differences of Sex Development, DSD) umfassen eine heterogene Gruppe angeborener Abweichungen der geschlechtlichen Determinierung und Differenzierung sowie komplexere Syndrome mit Einbeziehung der Genitalentwicklung, die früher übergreifend als „Intersexualität“ bezeichnet wurden. Grundsätzlich ist etwa bei 1 von 4500 Geburten mit einer Abweichung der Geschlechtsentwicklung zu rechnen. In den letzten Jahren sind deutliche Veränderungen in der Diagnostik, im Management und dem Verständnis der psychosozialen Adaptation Betroffener und ihrer Familien erfolgt. Im Jahr 2012 wurde eine Stellungnahme vom Deutschen Ethikrat zur Situation Betroffener vorgenommen, der auf einen verbesserten Dialog mit Selbsthilfegruppen drängt und einen deutlich professionelleren Umgang mit DSD fordert. Dazu ist die Einrichtung von speziellen Referenzzentren erforderlich, die im Rahmen der jetzt erfolgenden Gründung von Zentren für seltene Erkrankungen Qualitätskriterien entwickeln müssen.

9.1.2 Grundlagen

Störungen oder Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung umfassen eine sehr uneinheitliche Gruppe zumeist seltener angeborener Abweichungen der geschlechtlichen Determinierung und Differenzierung. Die Gesamtzahl der Patienten mit schwerwiegenderen Abweichungen in der Geschlechtsentwicklung wird in Deutschland auf etwa 8000–10000 geschätzt [60]. Damit kommen in Deutschland pro Jahr etwa 150 Kinder mit entsprechenden Auffälligkeiten zur Welt. Bei etwa einem Drittel der Fälle werden weitere Malformationen beobachtet [60]. Der frühere Begriff „Intersexualität“ wird in der internationalen Literatur kaum noch verwendet, da er von vielen Betroffenen als unangemessen den sexuellen Aspekt hervorhebend empfunden wurde. Manche Betroffene sehen in der aus medizinisch-biologischer Sicht nachweisbaren

Störung der chromosomalen, genetischen und hormonellen Mechanismen und Zuordnungen keinen individuellen Krankheitswert, sodass alternativ von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung gesprochen wird (Differences of Sex Development) [66]. Auch im deutschen Sprachgebrauch hat sich das Akronym DSD durchgesetzt, welches wir deshalb in diesem Kapitel grundsätzlich verwenden. Aus ► Tab. 9.1 geht die aktuell gültige Einteilung und Nomenklatur von DSD hervor, auf der dieses Kapitel basiert.

DSD umfassen sowohl **chromosomale** als auch **monogen vererbte Störungen**, die entweder primär genetisch oder aber über hormonelle Mechanismen zu einer Abweichung von der normalen Geschlechtsentwicklung führen. Inwieweit der Einfluss endokriner Disruptoren eine Rolle bei genitalen Fehlbildungen spielt, ist bislang nicht sicher geklärt. Störungen der Hormonbereitstellung können sowohl isoliert die gonadale Androgenbiosynthese betreffen, aber auch die adrenale Steroidbiosynthese umfassen, sodass neben DSD gleichzeitig eine Nebennierenrindensuffizienz vorliegen kann. Besonders bei den Störungen der Gonadenentwicklung (Gonadodysgenese) muss zudem mit einem erhöhten Entartungsrisiko (Gonadoblastom) in bis zu 30% der Fälle gerechnet werden. Das Risiko ist invers mit dem Grad der Testikularisierung, also mit dem Ausmaß der gonadalen Unreife assoziiert, geht entsprechend mit der Expression von Stammzellmarkern wie Oct3/4 einher und betrifft vor allem Y-Chromosom-positive Gonaden mit entsprechender Expression von TSPY [46]. Bei einem Großteil der Fälle ist auch heute noch keine genaue diagnostische Einordnung möglich. Die Geburt eines Kindes mit einer genitalen Fehlbildung stellt daher weiterhin eine große Herausforderung für alle Beteiligten dar und es besteht vielfach eine erhebliche Unsicherheit bei den Eltern betroffener Kinder bzw. bei den Betroffenen selbst und auch bei den betreuenden Behandlungsteams hinsichtlich des „richtigen“ Vorgehens.

Obwohl meistens kein medizinischer Notfall vorliegt, sollten Diagnostik und Entscheidungsfindung, welchem Geschlecht das Kind angehört oder angehören soll, zeitnah und stringent erfolgen. Der Gesetzgeber hat kürzlich eine Änderung des Personenstandsgesetzes beschlossen, in dem die Geschlechtszuordnung freigelassen werden kann, falls dies gewünscht und erforderlich ist. Dadurch kann der Druck einer vorschnellen Entscheidung gemindert werden. Wird die Diagnose einer DSD erst im Laufe der Kindheit oder im Pubertätsalter gestellt, erfordert sie gleichermaßen eine qualifizierte medizinische und psychologische Betreuung der betroffenen Kinder und Jugendlichen sowie von deren Eltern. Im Vordergrund stehen neben der Diagnosestellung vor allem die Beratung

Tab. 9.1 Nomenklatur und Klassifikation von DSD [27].

DSD durch numerische Aberrationen der Geschlechtschromosomen	46,XY-DSD	46,XX-DSD
A: 47,XXY Klinefelter-Syndrom und Varianten	A: Störungen der Gonaden-/Hodenentwicklung <ul style="list-style-type: none"> • ovotestikuläre DSD • komplette oder partielle Gonadendysgenese (z. B. SRY, SOX9, SF1, MAMLD1 (CXorf6), WT 1, DHH, WNT 4-Duplikation, DAX1-Duplikation) • Gonadenregression 	A: Störungen der Gonaden-/Ovareentwicklung <ul style="list-style-type: none"> • Gonadendysgenese • ovotestikuläre DSD • testikuläre DSD (z. B. SRY + , SOX9-Duplikation)
B: 45,X Ullrich-Turner-Syndrom und Varianten	B: Störungen der Androgenbiosynthese oder der Androgenwirkung <ul style="list-style-type: none"> • Störungen der Androgenbiosynthese <ul style="list-style-type: none"> ◦ LH-Rezeptor-Mutationen ◦ Smith-Lemli-Opitz-Syndrom ◦ Steroidogenic acute regulatory Protein (StAR) ◦ P450 Side Chain Cleavage (SCC) ◦ 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 ◦ 17α-Hydroxylase/17,20-Lyase ◦ P450-Oxidoreduktase ◦ 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 3 ◦ 5α-Reduktase Typ 2 • Störungen der Androgenwirkung <ul style="list-style-type: none"> ◦ komplette und partielle Androgenresistenz ◦ endokrine Disruptoren 	B: Androgenexzess <ul style="list-style-type: none"> • fetaler Androgenexzess <ul style="list-style-type: none"> ◦ 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 ◦ 21-Hydroxylase ◦ P450-Oxidoreduktase ◦ 11β-Hydroxylase ◦ Glukokortikoidresistenz • fetoplazentarer Androgenexzess <ul style="list-style-type: none"> ◦ Aromatasemangel ◦ P450-Oxidoreduktase • maternaler Androgenexzess <ul style="list-style-type: none"> ◦ virilisierender Tumor (Luteom) ◦ Einnahme androgen wirksamer Substanzen
C: 45,X/46,XY Mosaik gemischte Gonadendysgenese	C: andere <ul style="list-style-type: none"> • syndromale Formen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Kloakenfehlbildungen ◦ Arskog-Syndrom ◦ Hand-Foot-Genital-Syndrom (HOXA13) ◦ Robinow-Syndrom • Syndrom der persistierenden Müller-Gänge (Störungen von AMH und AMH-Rezeptor) • Vanishing-Testis-Syndrom • isolierte Hypospadie • Kryptorchismus • u. a. 	C: andere <ul style="list-style-type: none"> • syndromale Formen, Z.B. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Kloakenfehlbildungen • Agenesie/Hypoplasie der Müller-Strukturen (MURCS) • Vaginalatresie (McKusick-Kaufmann-Syndrom) • Labiänsynechie
D: 46,XX/46,XY Chimerismus		

und Begleitung der Betroffenen bzw. der Eltern durch ein qualifiziertes interdisziplinäres Team aus Ärzten verschiedenster Fachrichtungen sowie psychosozialen Experten. Hierzu hat der Deutsche Ethikrat in seiner Stellungnahme die Voraussetzungen dargelegt.

9.1.3 Physiologie der normalen Geschlechtsentwicklung

Genetisches Geschlecht, Geschlechtsdeterminierung und gonadales Geschlecht

Zum Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle durch das Spermium wird der Karyotyp des Embryos festgelegt. Somit besteht normalerweise entweder ein männlicher 46,XY-Karyotyp oder ein weiblicher 46,XX-Karyotyp. Die Gonaden werden beim 4 Wochen alten Embryo als Genitaleisten zwischen der Urniere und dem dorsalen Mes-

enterium angelegt [38] und sind zunächst bipotent, d. h. sie können sich sowohl in die männliche als auch in die weibliche Richtung weiterentwickeln. Bis zur 6. Woche post conceptionem existieren im menschlichen Embryo noch keine geschlechtsspezifischen morphologischen Unterschiede.

► **Männliche Entwicklung.** In Gegenwart eines männlichen 46,XY-Karyotyps kommt es normalerweise zur Expression des Hoden-determinierenden Faktors SRY (Sex determining Region Y) [55]. Dadurch wird eine komplexe Entwicklungskaskade eingeleitet, die schließlich zur Entwicklung des männlichen Hodens führt. In den zurückliegenden Jahren ist eine Vielzahl an Genen identifiziert und funktionell charakterisiert worden, die als **Transkriptionsfaktoren für die normale Entwicklung des Hodens** notwendig sind, z. B.

- SOX 9 (SRY-related HMG-box Gene 9, [13]),
- WT 1 (Wilms Tumor 1 Gene, [44]),

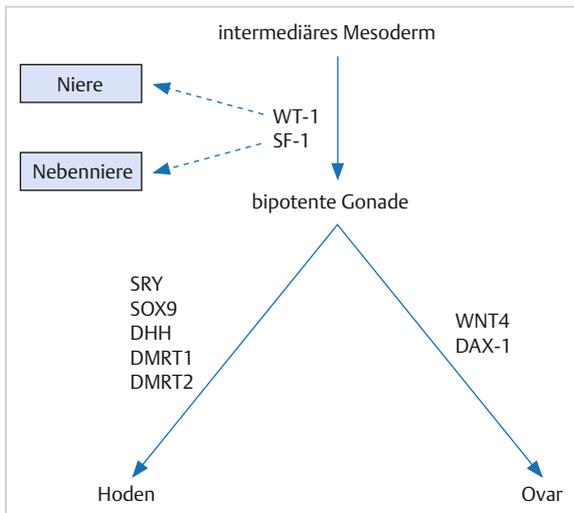


Abb. 9.1 Stark vereinfachte Übersicht der entwicklungs-geschichtlichen Zuordnung der Transkriptionsfaktoren für die normale Entwicklung der Gonaden.

- SF-1 (Steroidogenic Factor 1, [40]),
- DMRT 1 (Doublesex-and-MAB3-related Transcription Factor 1, [49]),
- DMRT 2 (Doublesex-and-MAB3-related Transcription Factor 2, [48]),
- DHH (Desert Hedgehog, [62]).

9

Die meisten dieser Transkriptionsfaktoren beeinflussen in einem Netzwerk mit zusätzlichen Faktoren (WNT4, DAX1, s. u.) in komplexer Weise gegenseitig ihre Expression in einem zeitlich, örtlich und bzgl. der exakten Genodis streng abgestimmten Programm. ► Abb. 9.1 zeigt eine stark vereinfachte Übersicht der entwicklungs-geschichtlichen Zuordnung der genannten und weiterer Transkriptionsfaktoren. Mutationen in den genannten Genen können zu einer Störung der empfindlichen Abläufe der Gonadendeterminierung und damit zu einer Störung der Hodenentwicklung im Sinne einer Gonadendysgenese als Ursache einer Störung der Geschlechtsentwicklung führen. Aufgrund des gewebespezifischen Expressionsmusters können weitergehende funktionelle Störungen und Fehlbildungen assoziiert sein (z. B. Wilms-tumor, Nebennierenrinden-Insuffizienz, Skelettdysplasie, Neuropathie), die diagnostisch wegweisend sein können.

► **Weibliche Entwicklung.** Unterbleibt die Initiation der testikulären Entwicklungskaskade durch Abwesenheit von SRY, z. B. im Falle eines normalen weiblichen Karyotyps, so entwickelt sich die indifferente Gonadenanlage ab der 10. Woche post conceptionem zum Ovar. Bisher sind nur wenige Gene identifiziert worden, die eine aktive Rolle bei der ovariellen Determinierung spielen. WNT4 (Wingless-type MMTV Integration Site Family, Member 4) unterdrückt aktiv die Hodenentwicklung durch Sup-

pression der Entwicklung von Leydigzellen und unterstützt damit die geschlechtsspezifische Entwicklung der Gonadenanlage in Richtung Ovar bei der weiblichen Entwicklung [63]. Homozygote Mutationen des WNT4-Gens verursachen entsprechend eine Virilisierung genetisch weiblicher Mäuse [63]. Beim Menschen führt die Genduplikation von WNT4 zu 46,XY-DSD [29]. Neben WNT4 scheinen RSPO1 und FOXL2 weitere wichtige Gene der Ovarialentwicklung zu sein [7]. Eine Genduplikation von DAX-1 (DSS-AHC critical Region on the X Chromosome 1, Gene 1) führt über eine verstärkte Antagonisierung von SRY ebenfalls zu einer Unterdrückung der Hodenentwicklung und damit zu 46,XY-DSD [59].

Merke

M!

Das genetische Geschlecht des Menschen entspricht somit seinem entweder männlichen oder weiblichen Chromosomensatz. Das gonadale Geschlecht entspricht der Entwicklung der Gonaden, wie es nach der Gonadendeterminierung vorliegt. Im Normalfall stimmen diese beiden Zuordnungen überein.

Geschlechtsdifferenzierung und somatisches Geschlecht

Unter der Sexualdifferenzierung versteht man diejenigen Vorgänge der Geschlechtsentwicklung, die von der Biosynthese der Sexualsteroiden und ihrer zellulären und gewebespezifischen Wirkung abhängig sind. Der geschlechtliche Dimorphismus, der während der Sexualdifferenzierung irreversibel implementiert wird, ist streng abhängig von der An- oder Abwesenheit der ungestörten Bildung von Testosteron in den Leydigzellen und von Anti-Müller-Hormon (AMH) in den Sertolizellen des embryonalen Hodens. Ovarielle Hormone spielen nach heutigem Kenntnisstand keine aktive Rolle bei der weiblichen Geschlechtsdifferenzierung. Somit stellt die normale männliche Sexualdifferenzierung eine aktive Änderung der ontogenetischen Entwicklungsrichtung der primär bipotent angelegten Gewebe des äußeren und inneren Genitals beim Jungen dar. Die androgeninduzierten phänotypischen Veränderungen des Genitals gehen auf zellulärer Ebene mit persistierenden Änderungen von Transkriptom [26] und Epigenom [4] einher.

► **Inneres Genitale.** Bei beiden Geschlechtern sind in der Frühschwangerschaft zunächst 2 paarige Geschlechtsgänge vorhanden, aus denen später das innere männliche oder das innere weibliche Genitale entstehen. Dieses sind die Wolff-Gänge beim Jungen und die Müller-Gänge beim Mädchen. Die Wolff-Anlagen sind für die Ausbildung von Samenleitern, Nebenhoden, Samenbläschen und Prostata erforderlich. Wenn die normale Hodenfunktion ab etwa der 7. Schwangerschaftswoche einsetzt, wird in den Ser-

tolizellen das Peptidhormon Anti-Müller-Hormon (AMH) gebildet. AMH wirkt über die Bindung an den membranständigen AMH-Rezeptor und sorgt dadurch für die Unterdrückung der Differenzierung der Müller-Gänge zu Uterus und Eileitern. Seine Expression wird durch den oben beschriebenen Transkriptionsfaktor SF1 reguliert.

Wenn kein Hoden vorhanden ist, wie dies bei der normalen weiblichen Entwicklung oder auch bei einer kompletten Gonadendysgenese der Fall ist, kommt es zu einer Regression der Wolff-Gänge, während die Müller-Gänge zu Eileiter, Uterus und oberem Drittel der Vagina ausdifferenzieren.

- **Äußeres Genitale.** Ebenso wie die Anlagen von Gonaden und innerem Genitale ist auch die äußere Genitalanlage vor der 7. Woche post conceptionem noch indifferent und entwicklungsbiologisch bipotent angelegt. Die Entwicklung des männlichen äußeren Genitals ist streng abhängig von
- der normalen Testosteronbildung in den Leydigzellen des embryonalen Hodens,
 - der normalen Aktivierung von Testosteron zu Dihydrotestosteron durch die 5 α -Reduktase Typ 2 in den Zielgeweben des äußeren Genitales,
 - der unbeeinträchtigten zellulären Wirkungsvermittlung der Androgene über den Androgenrezeptor.

Als Folge der normalen Androgenwirkung entwickelt sich aus dem Genitalhöcker der spätere Penis. Die Urethrafalten und Labioskrotalwülste verschmelzen in der Mittellinie unter Bildung von Corpus cavernosum und Skrotum. Diese Entwicklung ist bis zur 12. Woche post conceptionem abgeschlossen. Nach der 12. Woche endet das morphogenetisch sensitive Zeitfenster für die androgenabhängige Verschmelzung der Mittellinie. Androgene werden später zwar zu weiterem Phallus- und Prostatawachstum führen, jedoch kann eine bis dahin nicht vorhandene oder unvollständige Fusion der Mittellinie nicht mehr vervollständigt werden. Eine mangelnde Androgenbildung oder mangelnde Androgenwirkung in dieser frühen Entwicklungsphase muss deshalb bei 46,XY-Karyotyp zu einer gestörten Differenzierung des äußeren Genitals führen (46,XY-DSD).

Umgekehrt wird ein Androgenexzess bei weiblichem 46,XX-Karyotyp z. B. beim adrenogenitalen Syndrom (AGS) in diesem Zeitfenster zu einer genitalen Virilisierung mit unterschiedlichem Grad einer labioskrotalen Fusion führen (46,XX-DSD). Sind keine funktionsfähigen Hoden vorhanden, z. B. bei der normalen weiblichen Entwicklung oder bei einer kompletten Gonadendysgenese, so bleibt der phänotypisch weibliche Aspekt des bipotenten äußeren Genitales erhalten. Der Genitalhöcker wird zur späteren Klitoris, die Labioskrotalwülste entwickeln sich zu den späteren großen Labien.

Merke

M!

Das somatische bzw. phänotypische Geschlecht entspricht somit dem anatomischen Erscheinungsbild des äußeren Genitales und kann entweder normal weiblich oder überwiegend weiblich, normal männlich oder überwiegend männlich sowie bei Zwischenformen uneindeutig zuzuordnen sein.

Psychisches Geschlecht

Der Begriff „psychisches Geschlecht“ beinhaltet die Aspekte Geschlechtsidentität, Geschlechtsrollenverhalten und sexuelle Orientierung. Dabei gelten folgende Definitionen:

- Unter **Geschlechtsidentität** versteht man die subjektive Einschätzung einer Person, einem bestimmten Geschlecht anzugehören, sich also als Mann, Frau oder dazwischen zu erleben.
- **Geschlechtsrollenverhalten** umfasst demgegenüber die kulturell erwarteten Verhaltensweisen, Interessen, Einstellungen und Persönlichkeitszüge, die in einer Gesellschaft mit Männlichkeit und Weiblichkeit assoziiert sind.
- **Sexuelle Orientierung** bezieht sich auf die bevorzugte Wahl eines Sexualpartners.

Geschlechtsidentität, Geschlechtsrollenverhalten und sexuelle Orientierung werden beim Menschen sowohl durch biologische Faktoren, also genetische Faktoren und Hormone, bestimmt, als auch in erheblicher Weise durch psychische, soziale und kulturelle Faktoren modifiziert [6], [8]. Das bei Menschen mit DSD deutlich häufiger als in der Normalbevölkerung auftretende Phänomen der mangelnden Identifizierung mit dem zugewiesenen Geschlecht bis hin zum Wunsch nach Änderung des Geschlechts lässt vermuten, dass sehr verschiedene Faktoren zur Entwicklung der Geschlechtsidentität beitragen müssen. Insbesondere die pränatale Hormonexposition mit Androgenen, aber auch anderen Steroiden scheint eine wichtige Rolle bei der Prägung des menschlichen Gehirns zu spielen. Dies belegen u. a. Forschungen über geschlechtsspezifisches Kinderspiel und seine spezifische Modifikation bei DSD-Formen [20], [30]. Derzeit existiert nur wenig Wissen darüber, welche Rolle genetische, von den Geschlechtschromosomen abhängige Faktoren, pränatale und postnatale hormonelle Faktoren, soziale Geschlechtszuweisung, Präferenzen der Umwelt, frühkindliche Identifikations- und Interaktionsprozesse oder soziales Lernen spielen.

Tab. 9.2 Formen von DSD und deren Charakteristika (Quelle: [27]).

Diagnose	Prognose/psychisches Geschlecht
46,XX androgenitales Syndrom	>90 % der als Kinder weiblich aufgezogenen Patienten haben eine weibliche Geschlechtsidentität. Es wird empfohlen, selbst stark virilisierte 46,XX-AGS-Patienten als Mädchen aufzuziehen.
komplette Androgenresistenz	Fast 100 % der als Kinder weiblich aufgezogenen Patienten haben eine weibliche Geschlechtsidentität.
5 α -Reduktase-Typ-2-Mangel	Über 60 % der als Kinder weiblich aufgezogenen Patienten, die in der Pubertät virilisieren, haben später eine männliche Geschlechtsidentität. Mögliche Fertilität
17 β -HSD-3-Defekt	Männliche Geschlechtsidentität möglich. Mögliche Fertilität
partielle Androgenresistenz	In etwa 25 % unzufrieden mit dem zugewiesenen Geschlecht, unabhängig von einer initial männlichen oder weiblichen Geschlechtszuweisung
Androgen-Biosynthesestörung	
inkomplette Gonadendysgenese	
Mikropenis	Empfehlung der männlichen Geschlechtszuweisung, Fertilität möglich
ovotestikuläre DSD	Option der Fertilität; im Zusammenhang mit der gonadalen Differenzierung und dem genitalen Aspekt zu diskutieren
gemischte Gonadendysgenese	Ausmaß der pränatalen Androgenwirkung, mögliche Hodenfunktion während und nach der Pubertät, Phallusentwicklung und Gonadenlokalisierung sollten berücksichtigt werden
Blasenexstrophie	Patienten, die als Mädchen aufgezogen wurden, haben ein variables Outcome der Geschlechtsidentität, mehr als 65 % scheinen als Frauen zu leben.

9.1.4 DSD durch Störungen der Androgenbildung oder Androgenwirkung

Die Basis für die Steroidhormonbildung ist eine ausreichende Bereitstellung von Cholesterin in der Zelle. Defekte der Cholesterinsynthese sind beim autosomal rezessiven Smith-Lemli-Opitz-Syndrom beschrieben. Diese Patienten weisen bei 46,XY-Karyotyp auch genitale Fehlbildungen auf. Die ersten Schritte der Steroidhormonsynthese betreffen Nebennierenrinde und Gonaden gemeinsam (► Abb. 9.2). Sie sind die Basis für die Synthese der Glukokortikoide, Mineralokortikoide und der Sexualsteroiden. Die Testosteronsynthese im sich entwickelnden Hoden wird zunächst durch die plazentare Sekretion des humanen Choriongonadotropins (hCG) und erst später durch das fetale Hypophysenhormon luteinisierendes Hormon (LH) gesteuert [22]. Sowohl hCG als auch LH stimulieren die Testosteronbiosynthese über den LH-Rezeptor, der auf den Leydigzellen lokalisiert ist (► Abb. 9.2). Inaktivierende Mutationen des LH-Rezeptors führen deshalb zu einer Störung der gonadalen Testosteronbildung und in der Folge zu einem intersexuellen Genitale bei 46,XY-Chromosomensatz (► Tab. 9.1, [50]).

Defekte in den ersten Syntheseschritten

Defekte in den ersten, die gonadale und adrenale Steroidbiosynthese gemeinsam betreffenden Schritten führen zu einer Kombination aus Nebennierenrinden-Insuffizienz (NNRI) sowie zu einer mangelnden oder fehlenden Bildung der Geschlechtshormone. Steroidhormone werden in den steroidsezernierenden Zellen der Mitochondrien

synthetisiert. Dazu muss Cholesterin zunächst aktiv über die innere Mitochondrienmembran transportiert werden, um dort am P450_{scc}-Komplex (CYP11A1) zu Pregnenolon synthetisiert zu werden. An diesem Prozess ist das Steroidogenic-acute-regulatory-Protein (StAR) beteiligt. Mutationen im zugrunde liegenden Gen führen zu einem schweren Defekt der Nebennieren-Steroidhormonsynthese sowie zu einer Störung der Vermännlichung von 46,XY-Kindern (Lipoidhypertrophie der Nebenniere, [58]). Bei StAR-Defekten sind jedoch die plazentare Pregnenolonsynthese und damit die Bereitstellung des Progesterons zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft des betroffenen Fetus nicht gestört, sodass die Patienten erst postnatal auffällig werden. Bei einem Kind mit komplettem Fehlen des P450_{scc}-Komplexes aufgrund einer Mutation bestand neben einer massiven NNRI und einem völligen Fehlen jeglicher Steroidhormone zugleich eine Frühgeburtlichkeit [21]. Andere Patienten weisen ein milderes klinisches Bild auf [19].

Defekte in den folgenden Syntheseschritten

In den folgenden enzymatischen Schritten werden ebenfalls z. T. oder gänzlich die adrenale und die gonadale Steroidbiosynthese beeinträchtigt. Inaktivierende Mutationen im P450-c17-Enzymkomplex (CYP17, ► Abb. 9.2) beeinträchtigen nur teilweise die adrenale Steroidbiosynthese, blockieren aber die Testosteronbiosynthese im Hoden komplett. Durch die vermehrte Bildung von Mineralokortikoiden kann eine arterielle Hypertonie [45] bis hin zur hypertensiven Krise auftreten. Bei einem 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasedefekt Typ 2 (HSD 3B2,

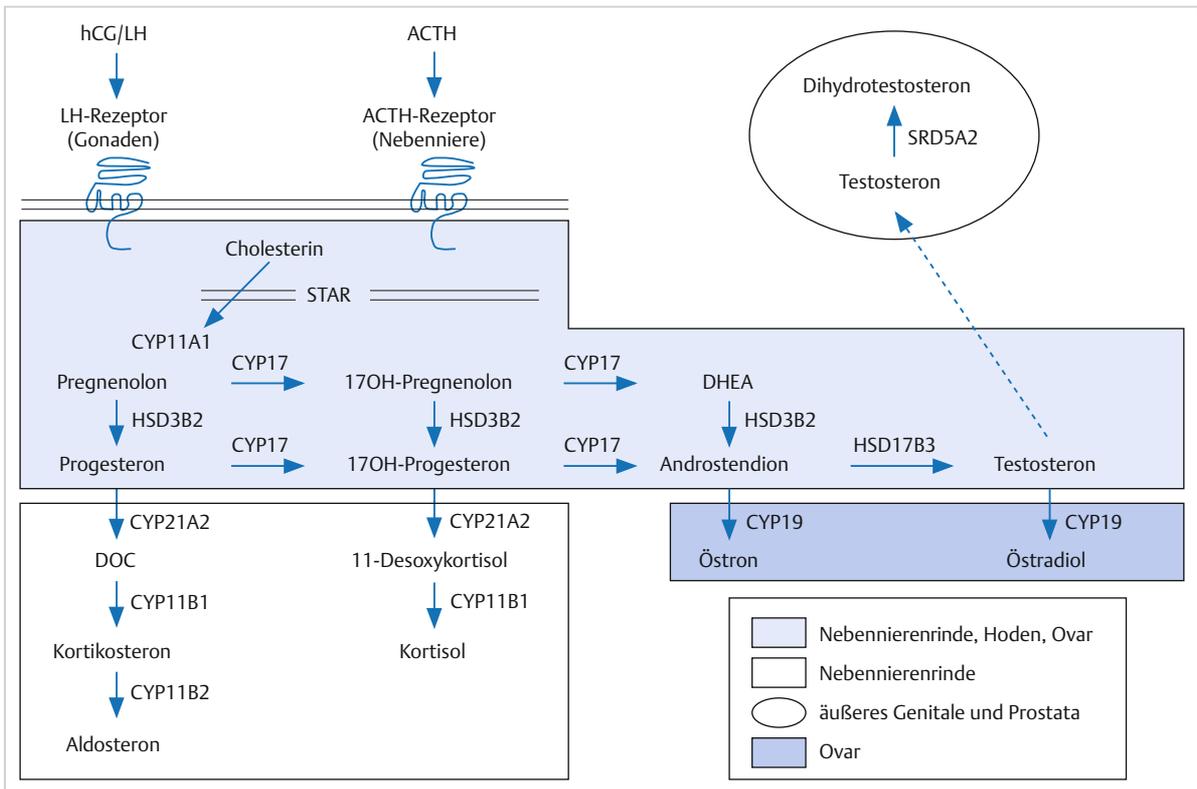


Abb. 9.2 Steroidhormonsynthese.

► Abb. 9.2) entsteht durch eine Beeinträchtigung aller adrenalen Wege der Steroidbiosynthese bei beiden Geschlechtern eine NNRI mit Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel [65]. Aufgrund der beeinträchtigten testikulären Testosteronsynthese kommt es bei Kindern mit männlichem Kerngeschlecht zu einem Virilisierungsdefizit (46,XY-DSD, ► Tab. 9.1; [54]. Bei chromosomal weiblichen Feten kann das vermehrt vorhandene Dehydroepiandrosteron (DHEA) über das in der Plazenta und in peripheren Geweben exprimierte Typ-1-Isoenzym zu Testosteron synthetisiert werden, sodass eine genitale Virilisierung resultiert (46,XX-DSD, ► Tab. 9.1).

AGS

Beim klassischen adrenogenitalen Syndrom (AGS) ist durch eine Störung auf Ebene der 21-Hydroxylase (CYP21, ► Abb. 9.2) die Synthese von 11-Desoxykortisol aus 17 α -Hydroxyprogesteron beeinträchtigt und die Synthese von 11-Desoxykortikosteron (DOC) aus Progesteron. Dadurch kommt es zu einer NNRI mit Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel (Kap. 5.8), der sich abhängig vom funktionellen Ausmaß des zugrunde liegenden Enzymdefekts klinisch in Form einer lebensbedrohlichen Salzverlustkrise äußern kann. Die z. T. massive Erhöhung von 17 α -Hydroxyprogesteron führt über die intakten Enzyme der adrenalen Sexualsteroidsynthe-

se zu einer deutlich vermehrten Bildung von DHEA und letztlich Testosteron, welches zu einer variablen Virilisierung des äußeren Genitals des genetisch weiblichen Embryos führt (46,XX-DSD, ► Tab. 9.1; [33]). Seltener ist der 11 β -Hydroxylase-Defekt (CYP11B1). Basal oder im ACTH-Test fällt die Erhöhung von 11-Desoxykortikosteron und 11-Desoxykortisol auf. Durch das mineralokortikoid wirksame DOC entsteht in etwa zwei Dritteln der Fälle in den ersten Lebensjahren ein arterieller Hypertonus [70]. Wie bei 21-Hydroxylase-Mangel virilisiert das Genitale des kerngeschlechtlich weiblichen Embryos durch eine vermehrte adrenale Androgenproduktion. **Mutationen im Elektronendonator P450-Oxidoreduktase** werden bei Patienten gefunden, die anhand ihres Plasmasteroidprofils einen „kombinierten CYP17- und CYP21-Defekt“ aufweisen müssten [35]. Patienten mit P450-Oxidoreduktase-Mangel weisen einen komplexen Phänotyp auf, der neben Skelettmalformationen (Antley-Bixler-Syndrom) DSD bei beiden Kerngeschlechtern verursacht. Trotz der stets niedrigen Androgenkonzentrationen im Plasma können 46,XX-Neugeborene ein virilisiertes Genitale aufweisen und die Mutter während der Schwangerschaft selbst virilisieren. Diese Beobachtung weist auf die Möglichkeit alternativer Stoffwechselwege der Androgenbereitstellung hin (Kap. 5.8).

Defekte der späten Schritte der Testosteronsynthese

Von den zuvor genannten enzymatischen Schritten der Steroidbiosynthese, die jeweils die adrenale Steroidbiosynthese umfassen und daher zu einer NNRI führen, müssen die späten Störungen der Testosteronbiosynthese abgegrenzt werden. Insofern kann bei 46,XY-Individuen die Testosteronbildung durch einen auf die Gonaden beschränkten **Enzymdefekt der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 3** bedingt sein [61] (► Abb. 9.2). Betroffene Individuen sind nicht in der Lage, Androstendion ausreichend zu Testosteron zu metabolisieren, was sich im hCG-Test durch einen erhöhten Androstendion/Testosteron-Quotienten (> 1) widerspiegelt. Die meisten betroffenen 46,XY-Individuen weisen bei Geburt ein überwiegend weibliches äußeres Genitale auf, die Hoden sind im Inguinalkanal palpabel, Wolff-Derivate (Ductus deferens und Nebenhoden) sind angelegt, der Vaginalkanal ist verkürzt und endet blind. Während der Pubertät kommt es jedoch zu einer relevanten Virilisierung der Patienten, die durch erhöhte Konzentrationen des androgen wirksamen Androstendions und DHEA, oder aber auch durch eine vermehrte Testosteronbereitstellung über Isoenzyme der 17 β -HSD 3 erklärt werden kann.

Beim **5 α -Reduktase-Typ-2-Mangel** (SRD 5A2) ist die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron in den genitalen Zielgeweben beeinträchtigt ([56]; ► Abb. 9.2). Patienten mit 46,XY-Karyotyp weisen ein variables genitales Virilisierungsdefizit auf, das bei Geburt von komplett weiblich bis hin zu intersexuellen Phänotypen reichen kann. Die Testosteronbildung und -wirkung ist völlig unbeeinträchtigt. Im hCG-Test fällt daher ein erhöhter Testosteron/Dihydrotestosteron-Quotient auf (> 16), wobei die Grenzwerte nicht sicher validiert sind und vom verwendeten hCG-Testprotokoll, vom Assay der Testosteron- und Dihydrotestosteronbestimmung und bei Neugeborenen und Säuglingen vom zeitlichen Bezug zur Minipubertät abhängen dürften [23].

Eine Besonderheit stellt der sog. „Back-Door-Pathway“ der Synthese von Dihydrotestosteron dar, die nicht über den üblichen Syntheseweg über Testosteron erfolgt. Es gibt Hinweise und Berichte, dass dieser Syntheseweg besonders in der Fetalzeit eine Rolle spielt und somit einerseits zur Virilisierung von 46,XX-DSD durch 21-Hydroxylasemangel beiträgt, andererseits eventuell auch eine Rolle bei Virilisierungsstörungen bei 46,XYDSD spielen kann [12], [31].

Merke



Die Interpretation der Steroidhormone sollte immer vom durchführenden endokrinologischen Speziallabor erfolgen, welches alters- und geschlechtsspezifische Normalwerte vorhalten muss.

Bei der Untersuchung von Steroidhormonen bei Neugeborenen und Kindern sind massenspektrometrische Verfahren (Plasma, Urin) zeitgemäß, da sie deutlich sensitiver und spezifischer als Radioimmunoassays sind. Zudem können mehrere gonadale und adrenale Steroidhormone parallel im Sinne eines diagnostischen Steroidfingerabdrucks bestimmt werden, und bei Plasmaproben wird nur sehr wenig Volumen benötigt.

Enzymdefekte der Östrogensynthese

Enzymatische Störungen der Östrogenbildung sind extrem selten. Bekannt ist der Aromatase-Defekt, der die Umwandlung von Testosteron zu Östradiol behindert und damit zu einer ausgeprägten Virilisierung eines 46,XX-Kindes führen kann ([53]; 46,XX-DSD, ► Tab. 9.1).

Androgenresistenz (Androgenrezeptor-Defekt)

Bei Kindern mit 46,XY-Karyotyp ist die häufigste Form von DSD die Androgenresistenz, die nach heutigem Kenntnisstand oftmals durch Mutationen im Androgenrezeptor verursacht wird. Der Androgenrezeptor ist ein intrazellulärer Rezeptor, der als Transkriptionsfaktor die Wirkung der androgenen Steroidhormone vermittelt. Unterschiedliche Mutationen des X-chromosomal vererbten Gens können zu einer sehr variablen Beeinträchtigung der Androgenwirkungsvermittlung führen. Das Störungsbild der Androgenresistenz ist damit in seiner phänotypischen Ausprägung sehr veränderlich [25].

Merke



Die Androgenresistenz ist deshalb von anderen Entitäten abzugrenzen, weil es zum Zeitpunkt der Pubertätsentwicklung zu einer Feminisierung (Brustentwicklung, weibliche Körperformen) durch die Konversion von Testosteron zu Östradiol kommt. Dies wurde früher als „testikuläre Feminisierung“ bezeichnet.

Mutationen des Androgenrezeptorgens können je nach ihrer Lokalisation auf allen Ebenen des Androgenrezeptormechanismus zu Störungen führen, z. B. bei der Androgenbindung, der DNA-Bindung oder der Transaktivierung. Komplette oder partielle Gendelektionen, die ein Exon oder mehrere Exons betreffen, gehen bis auf extrem seltene Ausnahmen mit einer kompletten Androgenresistenz einher. 90% der Androgenrezeptorgendefekte sind Punktmutationen (Aminosäureaustausch-, Spleißfehler oder Nonsense-Mutationen). Die Folge kann sowohl ein kompletter als auch partieller Funktionsverlust des Androgenrezeptorproteins sein. Bei Missense-Mutationen wird das gesamte klinische Spektrum der Androgenresistenz beobachtet. Eine konstante Genotyp-Phänotyp-Kor-

relation gibt es nicht. Trotz gleicher Punktmutation kann der Phänotyp sogar innerhalb der gleichen Familie deutlich variieren [25]. Nicht in jedem Fall einer klinisch und hormonell eindeutigen Diagnose Androgenresistenz lassen sich Mutationen in den kodierenden Bereichen des Androgenrezeptorgens nachweisen [24]. Möglicherweise spielen embryonale Kofaktoren der Androgenrezeptorfunktion eine kausale Rolle [2], [18].

9.1.5 DSD mit Störungen der Gonadenentwicklung

Numerische Aberrationen der Geschlechtschromosomen sowie Mutationen, Deletionen oder Duplikationen von Transkriptionsfaktoren und Entwicklungsgenen der Gonadendeterminierung können zur Gonadendysgenese führen (Übersicht und Einteilung in ► Tab. 9.1).

Numerische Veränderungen der Geschlechtschromosomen beziehen sich zumeist auf das **Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)** (45,X und Varianten) und das **Klinefelter-Syndrom (KS)** (47,XXY und Varianten), die damit auch unter die Begrifflichkeit DSD fallen. Es erscheint auch sinnvoll, diese Patienten mit in der DSD-Sprechstunde zu betreuen, um den Besonderheiten der ausbleibenden oder unzureichenden Pubertätsentwicklung und den oftmals vorliegenden Problemen mit Geschlechtlichkeit und Sexualität gerecht zu werden.

► **Ullrich-Turner-Syndrom (UTS).** Das UTS hat eine Prävalenz von etwa 1:2000 bis 1:5 000 weibliche Neugeborene. Die Verfügbarkeit pränataler Diagnostik mit dem Nachweis von für das Turner-Syndrom spezifischen Chromosomenanomalien führte nicht selten zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft [17], wengleich sich über die Jahre ein positiver Trend zur Fortsetzung der Schwangerschaft gezeigt hat. Die chromosomalen Auffälligkeiten reichen vom vollständigen Fehlen über Mosaikformen zu unvollständigen oder fehlenden Anteilen des 2. Geschlechtschromosoms. Es können vielfältige klinische Auffälligkeiten vorliegen, wobei der Kleinwuchs am häufigsten vorkommt, gefolgt vom hypergonadotropen Hypogonadismus. Die Patientinnen zeigen eine Neigung zur Osteoporose, zu einer gestörten Glukosetoleranz und eine Häufung von Autoimmunerkrankungen (Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie, chronisch entzündliche Darmkrankungen). Fehlbildungen der ableitenden Harnwege und des Herz-Kreislauf-Systems können eine sekundäre Morbidität besonders im Erwachsenenalter nach sich ziehen. Die Patientinnen werden aber primär entweder durch den Kleinwuchs oder die ausbleibende Pubertätsentwicklung und einen hypergonadotropen Hypogonadismus klinisch auffällig. Die Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon ist zugelassen für das Kindes- und Jugendalter. Eine frühzeitige, niedrig dosierte Östrogentherapie kann das Wachstum noch verbessern. Die Pubertätsinduktion erfolgt in üblicher Weise wie bei anderen Formen von Hypogonadismus und DSD.

► **Klinefelter-Syndrom (KS).** Das KS ist mit 1:500 bis 1:1000 die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann. Der Phänotyp im Kindesalter ist meist unauffällig männlich, wobei genitale Fehlbildungen wie Hypospadien beschrieben sind. Die Patienten werden entweder durch die chromosomale Auffälligkeit bereits pränatal diagnostiziert, oder sie fallen meist erst spät klinisch auf durch die unzureichende Pubertätsentwicklung oder aber erst bei der Abklärung der Infertilität. Es liegt ebenfalls ein hypergonadotroper Hypogonadismus vor.

► **Komplette Gonadendysgenese.** Mutationen des SRY-Gens oder Deletionen des kurzen Arms des Y-Chromosoms können zur kompletten Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom, 46,XY-Gonadendysgenese) führen. Aufgrund der fehlenden embryonalen Androgenproduktion haben Betroffene ein äußerlich weibliches Genitale. Vielfach besteht ein Hochwuchs. Aufgrund der fehlenden AMH-Produktion durch die dysgenetischen Hoden sind die Müller-Strukturen nicht zurückgebildet und es lassen sich Uterus und Eileiter nachweisen, was für die diagnostische Einteilung als Gonadendysgenese wegweisend ist. Inhibin B als Sertolizellmarker ist typischerweise erniedrigt. Die dysgenetischen Gonaden haben ein signifikantes Entartungsrisiko (bis zu 30%, Gonadoblastom, Germinom). Eine Brustentwicklung wie bei Androgenresistenz kommt bei reiner Gonadendysgenese normalerweise nicht vor. Sollte dennoch Brustwachstum auftreten, muss an das Vorliegen eines östrogenbildenden gonadalen Tumors gedacht werden.

► **Gemischte Gonadendysgenese.** Gegenüber der kompletten Gonadendysgenese führen 45X/46XY-Mosaiken zu einer gemischten Gonadendysgenese. Die endokrinen Funktionen des Hodens sind in einem sehr variablen Ausmaß betroffen, sodass unterschiedliche klinische Bilder vom überwiegend männlichen Phänotyp über intersexuelle äußere Genitalien bis hin zum überwiegend oder sogar komplett weiblichen äußeren Erscheinungsbild beobachtet werden. Auch die AMH-Sekretion ist in unterschiedlichem Ausmaß betroffen, sodass variable Konstellationen mit Müller-Derivaten gefunden werden. Die Hodenfunktion ist vielfach asymmetrisch vermindert, was zu den typischen seitendifferenten Befunden führt.

Mutationen im WT1-Gen (Wilms-Tumor Suppressor Gen) führen zu unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern [39]. Neben der Störung der gonadalen Determinierung kann die Nierenanlage gestört sein (Nephropathie) und es kann zur Entwicklung von Wilms-Tumoren kommen. WT1 entfaltet seine Wirkung sehr früh bereits auf Ebene der Entstehung der bipotenten Gonadenanlage. Darum kann die Gonadendysgenese sowohl bei 46,XX- als auch bei 46,XY-Individuen auftreten. Eine Störung der Geschlechtsentwicklung wird jedoch durch den Androgenmangel nur bei 46,XY-Kindern beobachtet und führt zu unterschiedlich stark ausgeprägter genitaler Fehlentwicklung, z. B. Hypospadien. Durch die frühe An-

gestörung der Keimdrüsen kommt es bei Störungen im WT1 jedoch bei beiden Geschlechtern in der Pubertät zu einer fehlenden oder verminderten Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale. Unterschiedliche Genveränderungen von WT1 resultieren in spezifischen Entitäten:

- WAGR-Syndrom (Wilms-Tumor, Aniridie, genitale Fehlbildung, mentale Retardierung)
- Denys-Drash-Syndrom (Wilms-Tumor, schwere Nierenerkrankung mit mesangialer Sklerose, Gonadendysgenese)
- Frazier-Syndrom (komplette Gonadendysgenese, spät einsetzender Glomerulumschaden mit fokaler Glomerulosklerose, erhöhtes Gonadoblastomrisiko im Gegensatz zum Auftreten von Wilmstumoren).

Im Gegensatz zu WT1 wirken sich **Mutationen im NR5A1-Gen** auf die Gonadenentwicklung und auf die Nebennierenentwicklung aus. NR5A1 kodiert für den Steroidogenen Factor 1 (SF-1), der an verschiedenen Stellen der Gonadenentwicklung und der Initiierung der Steroidbiosynthese eine Rolle spielt. Initial dachte man, dass 46,XY-Individuen typischerweise eine NNRI durch Nebennierenrindenhypoplasie in Kombination mit einer genitalen Virilisierungsstörung aufweisen würden [1]. Mittlerweile ist jedoch eine hohe Variabilität des klinischen Bildes bekannt, die von einer ausgeprägten Gonadendysgenese mit weiblichem Phänotyp bei 46,XY-Karyotyp bis hin zur männlichen Infertilität reicht. Auch scheint SF-1 eine Rolle bei der primären Ovarialinsuffizienz zu spielen.

Eine hohe Bedeutung der Gendosis für die Gonadeterminierung wird durch die Beobachtung illustriert, dass Duplikationen von DAX1 oder WNT4 die testikuläre Determinierung inhibieren, sodass eine Gonadendysgenese mit Virilisierungsstörung bei 46,XY-Individuen resultiert. Die Haploinsuffizienz von SOX9 führt ebenso zur Gonadendysgenese. Aufgrund der Expression von SOX9 im embryonalen Skelettsystem entsteht durch diesen Gendefekt das klinische Bild der kampomelen Dysplasie.

9.1.6 Diagnostik

Die Diagnostik bei DSD zielt darauf ab, die zugrunde liegende Störung zeitnah zuzuordnen (► Tab. 9.1) und eine drohende Stoffwechsellage durch eine NNRI mit Salzverlustkrise rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Bei manchen Formen kann eine NNRI allerdings auch erst im längerfristigen Verlauf entstehen (z. B. bei NR5A1-Mutation). Aus der Diagnostik ergeben sich wichtige Hinweise für die Geschlechtszuweisung [3], [27]. Die Diagnostik bei DSD sollte die nach aktuellem Kenntnisstand notwendigen Basisinformationen für die Beratung der Eltern und die Betroffenen selbst und damit für die Planung des langfristigen Managements liefern.

Anamnese

Beim Neugeborenen sollte zunächst eine Schwangerschaftsanamnese der Mutter durchgeführt werden. Wichtig sind Fragen nach Einnahme von Medikamenten mit potenziell androgener Wirkung (46,XX-DSD durch Androgenexzess, ► Tab. 9.1): Anabolika, Salben, androgen wirksame Gestagene [11] (► Abb. 9.4). Eine Virilisierung der Mutter während der Schwangerschaft kann auf einen plazentaren Aromatase-Mangel, einen P450-Oxidoreduktase-Mangel oder ein Schwangerschaftsluteom hinweisen [41]. Aufgrund der genetischen Grundlage der meisten Formen von DSD ist die Erhebung eines Familienstammbaums essenziell (Indexfälle?). Aufgrund des vielfach autosomal rezessiven Erbgangs sollte die potenzielle Konsanguinität der Eltern erfragt werden.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung umfasst die Erhebung des Genitalbefundes sowie einen allgemeinen pädiatrisch-internistischen Status. Dabei ist insbesondere auf assoziierte Fehlbildungen und Dysmorphien zu achten. Ein interdisziplinärer Ansatz unter Mitbeurteilung durch einen geschulten klinischen Genetiker kann bei der Einordnung syndromaler und chromosomaler Formen hilfreich sein. Die Untersuchung des äußeren Genitals muss den Grad der Virilisierung dokumentieren. Bei 46,XY-DSD sollte das Ausmaß der Virilisierungsstörung nach Sinnecker [57] Verwendung finden, bei 46,XX-DSD durch Androgenexzess sollte die Einteilung nach Prader angewendet werden (► Abb. 9.3). Auf das Vorhandensein eines Sinus urogenitalis ist zu achten (gemeinsame Öffnung von Urethra und Vaginalanlage). Es sollte gezielt nach palpablen Gonaden gesucht werden (z. B. in den Labioskrotalfalten), bei denen es sich dann um Testes handeln muss. Exprimierbares Scheidensekret weist auf das Vorhandensein eines Uterus hin.

Bildgebende Diagnostik

Die **sonografische Darstellung** des inneren Genitals ist im Hinblick auf das Vorhandensein von Müller-Derivaten (Uterus, obere Vagina) erforderlich. Dabei sollte auch versucht werden, die Gonaden darzustellen, was jedoch häufig sonografisch allein nicht möglich ist (s. u.). Aufgrund der oben beschriebenen Assoziation der Gonadenentwicklung mit der Entwicklung der Nieren und der ableitenden Harnwege müssen auch diese sonografisch mituntersucht werden. Weiterhin sollte im gleichen Untersuchungsgang eine Darstellung der Nebennieren erfolgen. Eine MRT-Untersuchung des Abdomens kann zur weitergehenden Klärung hilfreich sein. Eine Vaginoskopie mit Zystoskopie in Narkose kann im Verlauf notwendig sein, um bei unklaren Befunden zu einer eindeutigen Klärung der anatomischen Verhältnisse des Genitals zu kommen. In gleicher Narkose kann das innere Genitale auch laparo-

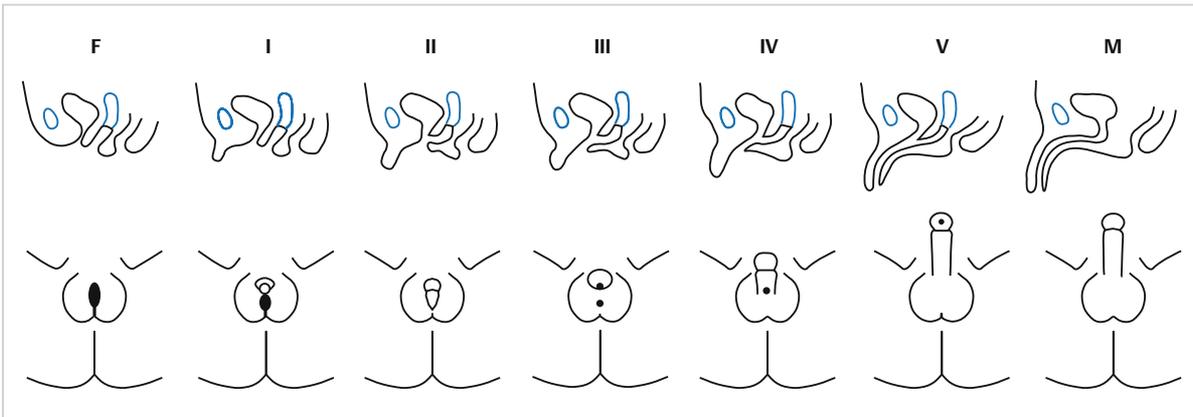


Abb. 9.3 Untersuchung des Genitals – Einteilung nach Prader.

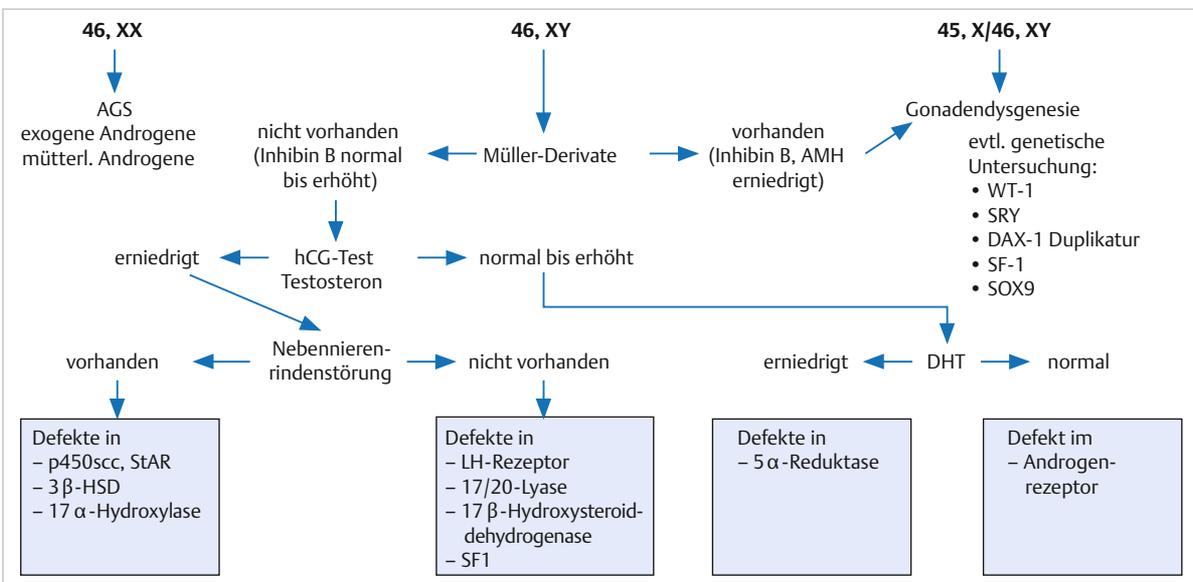


Abb. 9.4 Familienanamnese, körperliche Untersuchung, Karyotyp, Darstellung des inneren Genitals.

skopisch inspiziert und dokumentiert werden. Bei dieser Gelegenheit lassen sich die Gonaden makroskopisch beurteilen und eine Gonadenbiopsie zur Diagnosesicherung und Malignitätsausschluss durchführen (Histologie). Der vergleichsweise hohen Invasivität der Untersuchung gegenüber, sodass belastende, wiederholte genitale Inspektionen der Patienten minimiert werden können [68], [69].

Mittels Genitografie kann eine Kontrastmitteldarstellung der urogenitalen Ausführungsgänge vorgenommen und so das Ausmaß der Virilisierung des Sinus urogenitalis und die anatomischen Beziehungen eingeschätzt werden. Sie wird allerdings zunehmend durch die weniger invasive Sonografie abgelöst.

Zytogenetik und Chromosomenanalyse

Die Klassifikation von DSD richtet sich entscheidend nach dem vorhandenen Kerngeschlecht des Patienten (► Tab. 9.1). Der rasche Nachweis von Y-spezifischem Genmaterial sollte durch die Bestimmung von SRY mittels FISH oder PCR auf Basis genomischer DNA aus Blutleukozyten erfolgen. Dennoch muss immer auch eine klassische Chromosomenanalyse zur definitiven Bestimmung des Karyotyps durchgeführt werden.

Hormonelle Diagnostik

Praxis

Der initial dringlichste hormonelle Parameter bei einem Neugeborenen mit DSD ist die Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron, damit ein klassisches AGS als häufigste Differenzialdiagnose mit möglicherweise akut drohender Salzverlustkrise zeitnah ausgeschlossen werden kann. In Deutschland ist die Bestimmung Teil des Neugeborenen-Screenings.

Wird das Kind später vorgestellt, sollte zusätzlich der Befund des Neonatal-Screenings dokumentiert werden. Die Bestimmung von Natrium, Kalium, Blutgasanalyse und Glukose sollte im Hinblick auf eine möglicherweise vorliegende NNRI beim Neugeborenen ebenfalls durchgeführt werden.

Die weitergehende hormonelle Diagnostik dient der Eingrenzung der Störungsebene im Hinblick auf die adrenale und gonadale Bereitstellung der Steroidhormone und der zellulären Wirkungsvermittlung von Testosteron. Zu den wichtigsten **basalen Hormonwerten** gehören neben dem genannten 17-Hydroxyprogesteron (AGS?)

- Kortisol (NNRI?),
- Testosteron (Biosynthesestörung?),
- Östradiol (ovarielles Gewebe?),
- LH und FSH (erhöht bei partieller Androgenresistenz?).

Die Interpretation der Parameter muss strengen Bezug zum Alter bei Blutentnahme haben (Minipubertät?) und ist insbesondere bei Neugeborenen und Säuglingen nur möglich, wenn das bestimmende Labor die alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten und dementsprechende Normwerte berücksichtigt. Eine genaue diagnostische Einteilung bedarf neben der basalen Hormonbestimmung jedoch fast immer einer weitergehenden Klärung durch einen endokrinen Funktionstest. Allerdings zeigt sich, dass die Harnsteroidanalyse für die Formen von DSD, die mit einer Nebennierenrindenstörung einhergehen, und auch für den 5 α -Reduktase-Mangel Vorteile hat und Funktionstests überflüssig machen kann [34].

ACTH-Test

Zur Untersuchung der adrenalen Steroidbiosynthese sollten die relevanten Steroidhormone sowohl basal als auch nach Stimulation mit ACTH bestimmt werden. Beim Neugeborenen und Säugling werden 125 μ g ACTH, ab dem 2. Lebensjahr 250 μ g ACTH i.v. gespritzt. Der stimulierte Wert wird nach 60 min abgenommen. Die wichtigsten zu bestimmenden Parameter sind Kortisol und 17-Hydroxyprogesteron. Die Eingrenzung einer spezifischen adrenalen Biosynthesestörung (CYP11B1, CYP17) ist allerdings nur durch die Erstellung eines Steroidprofils mit allen re-

levanten adrenalen Steroidhormonen möglich (zusätzlich Progesteron, 11-Desoxykortikosteron (DOC), 11-Desoxykortisol, 21-Desoxykortisol, Kortikosteron, Kortisol, Kortison, Aldosteron) [37]. Die Erhöhung der Δ 5-Steroide DHEA und 17-Hydroxypregnenolon gegenüber dem Δ 4-Steroid Androstendion kann auf einen HSD 3B2-Defekt hinweisen [65]. Alternativ ist die Bestimmung eines Urinsteroidprofils mittels Massenspektrometrie etabliert [67].

hCG-Test und hMG-Test

Der hCG-Test dient der Untersuchung der testikulären Androgenbiosynthese. Er wird meist mit 5 000 IE/m² KOF i.m. durchgeführt (► Abb. 9.4). Dabei erfolgt eine basale Blutentnahme vor Injektion sowie eine 2. Blutentnahme nach 72h. Bestimmt werden Testosteron, Androstendion und Dihydrotestosteron. Ein insgesamt verminderter Testosteronanstieg wird bei Gonadendysgenesien oder beim LH-Rezeptordefekt als Ausdruck der fehlenden oder eingeschränkten Leydigzellfunktion bzw. -differenzierung gefunden. Ein erhöhter Anstieg von Androstendion bei vermindertem Testosteronanstieg ist typisch für den 17 β -HSD-3-Defekt (Quotient >1). Ein verminderter Anstieg von Dihydrotestosteron trotz guten Testosteronanstiegs (Quotient >16) kann auf einen 5 α -Reduktase-Typ-2-Defekt (SRD 5A2) hinweisen [23].

Ein **diagnostisches Dilemma** besteht darin, dass die Festlegung von Grenzwerten der normalen Hodenfunktion letztlich arbiträr ist, sodass im Überlappungsbereich bei anscheinend normaler Hodenfunktion Fälle mit leichten Gonadendysgenesien übersehen werden können. Dafür spricht beispielsweise die große Anzahl von Patienten mit hormoneller Konstellation einer Androgenresistenz ohne zugrunde liegende Mutation im Androgenrezeptor [10].

Cave



Im Einzelfall ist daher Vorsicht geboten, damit nicht etwa leichte Formen von Gonadendysgenese mit möglicherweise höherem assoziiertem Malignitätsrisiko übersehen werden.

In jedem Fall sollte die Interpretation der basalen und stimulierten Androgene in enger Absprache mit dem bestimmenden Labor durchgeführt werden. Der hMG-Test kann bei Verdacht auf eine ovotestikuläre Störung der Geschlechtsentwicklung funktionell durch Anstieg des Östradiols ovarielle Gewebe nachweisen [42].

Inhibin B und AMH

Inhibin B und AMH sind Marker der Sertolizellfunktion [36]. Erniedrigte Werte werden bei Gonadendysgenesien gefunden (► Abb. 9.4).

Molekulargenetische Diagnostik

Eine molekulargenetische Untersuchung sollte erst nach vorheriger sorgfältiger klinischer und endokrinologischer Evaluation gezielt durchgeführt werden. Für viele Formen von DSD sind heute die monogenetischen Grundlagen bekannt, sodass eine definitive Diagnosesicherung erfolgen kann. Die Bewertung der molekulargenetischen Analyse muss von dem die Analyse durchführenden Labor vorgenommen werden. Bei bisher nicht bekannten Missense-Mutationen, die im Rahmen von Routineuntersuchungen festgestellt werden, ist die funktionelle Relevanz stets zurückhaltend zu interpretieren. Neue Verfahren der genomweiten Analyse (Array CGH, Exome Sequencing, Next-Generation-Sequencing) haben in einigen Fällen von DSD die zugrunde liegende molekulare Pathologie aufklären können. Die genannten Methoden sind außer der Array CGH noch überwiegend wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen müssen im Rahmen einer genetischen Beratung besprochen werden. Weitgehend ungeklärt ist derzeit noch die Frage, wie Ergebnisse genomweiter Untersuchungen, die regelmäßig auch Zufallsbefunde von potenzieller pathophysiologischer und prognostischer Relevanz enthalten, übermittelt werden.

Genitalhautbiopsie und Kultur von Genitalhautfibroblasten

Die Genitalhautbiopsie war früher ein wichtiges diagnostisches Instrument, da durch die Bestimmung der spezifischen Androgenbindung und durch die Bestimmung der 5 α -Reduktase-Typ-2-Aktivität die Diagnose einer Androgenresistenz oder eines 5 α -Reduktase-Mangels funktionell gestellt werden konnte [52]. Da die Diagnosesicherung dieser beiden Entitäten heute wenig invasiv molekulargenetisch erfolgt, ist die rein diagnostische Genitalhautbiopsie obsolet. In einzelnen, unklaren Fällen kann jedoch die Genitalhautbiopsie auch heute zur Diagnosesicherung beitragen [5], [24]. Sollte bei einem DSD-Patienten eine genitale Operation erfolgen, so ist insbesondere bei bis dahin unklarer Diagnose die gleichzeitige Durchführung einer Genitalhautbiopsie zur Anlage einer Fibroblastenkultur zu empfehlen. Standardmäßig erfolgt die Biopsie immer aus labioskrotalem Gewebe.

9.1.7 Therapie

Interdisziplinäres Management

Das klinische Vorgehen bei Kindern mit einer Störung der Geschlechtsentwicklung hängt vom Alter und vom Untersuchungsbefund bei der Erstvorstellung ab. Bei Neugeborenen mit ambivalentem Genitale sollte eine Geschlechtszuordnung so lange vermieden werden, bis eine Evaluation durch einen Experten erfolgt ist. Betreuung, Evaluation und Diagnosemitteilung können am besten in einem

ausgewiesenen Zentrum durch ein multidisziplinäres Team gewährleistet werden. Das Team sollte aus Kinder- und Jugendendokrinologen, Kinderchirurgen oder Kinderurologen, Psychologen und/oder Kinder- und Jugendpsychiatern sowie Gynäkologen, Genetikern, ggf. Neonatologen und Sozialarbeitern sowie Medizinethikern bestehen. Die jeweilige Zusammenstellung richtet sich nach den individuellen Gegebenheiten. Ein solches Team muss Erfahrung im Umgang mit Kindern, Jugendlichen und Familien mit DSD haben, um professionell beraten und schlüssige Entscheidungswege aufzeigen zu können. Der Erstkontakt mit den Eltern eines Kindes mit DSD ist von außerordentlicher Wichtigkeit, da der erste Eindruck und die erste Beratung von den Familien als richtungsweisend empfunden wird. In der weiteren Behandlung sollte altersgerecht eine kontinuierliche Aufklärung der betroffenen Kinder und Jugendlichen, aber auch eine Information der Familie sichergestellt werden. Das Prinzip des „Informed Consent“ erfordert es, die Familie und die Betroffenen (je nach Alter des Kindes) möglichst in alle Entscheidungen aktiv mit einzubeziehen.

Wegen der Seltenheit von DSD, der Heterogenität der klinischen Symptome und der großen Unterschiede hinsichtlich der chirurgischen und medizinischen Behandlungsverfahren gibt es noch keine evidenzbasierten Leitlinien, d. h. die Behandlung ist noch weitgehend an den Erfahrungen und Einstellungen der Experten orientiert.

Die Betreuung findet idealerweise in Zusammenarbeit mit einem Zentrum für seltene Erkrankungen nach den Kriterien des Nationalen Aktionsplans (www.namse.de) gemäß den Vorstellungen des Deutschen Ethikrats statt.

► **Geschlechtszuordnung.** Die Geschlechtszuordnung muss sich an einer möglichst exakten Einordnung der zugrunde liegenden endokrinen oder genetischen Störung auf dem Boden der dargestellten Diagnostik orientieren. Sie kann auch freibleiben, bis der betroffene Mensch selbst hierüber entscheiden kann. Überlegungen, die in den Entscheidungsprozess einbezogen werden, sind neben der endokrinen Diagnose

- das Aussehen des Genitals,
- chirurgische Therapieoptionen,
- die Notwendigkeit einer lebenslangen Hormonersatztherapie,
- Fertilität,
- familiäre, gesellschaftliche und kulturelle Gegebenheiten [27].

Es muss berücksichtigt werden, dass genetische und hormonelle Faktoren abhängig von der zugrunde liegenden Diagnose zu einer sehr unterschiedlichen Beeinflussung des psychischen Geschlechts und damit der Geschlechtsidentität der Betroffenen führen (z. B. AGS, Androgenresistenz, 5 α -Reduktase-Mangel, ► Tab. 9.2). Die Entscheidungsfindung bei der Geschlechtszuweisung darf Patienten mit DSD somit nicht auf die genitale Entwicklungsstö-

zung und ihre rein operativen oder hormonellen Behandlungsmöglichkeiten reduzieren. Ziel der „richtigen“ Geschlechtszuweisung sollte eine optimale soziokulturelle Adaptation des Individuums mit guter gesellschaftlicher Integration und maximaler gesundheitsbezogener Lebensqualität sein. Das persönliche Erleben der Behandlung spielt bei diesem Prozess eine nicht unerhebliche Rolle [28]. ▶ Tab. 9.2 gibt Hinweise zu verschiedenen DSD-Diagnosen, die in diese Überlegungen einbezogen werden können [27]. Kürzlich wurde in Deutschland das Personenstandsgesetz verändert, sodass die Geschlechtszuordnung nach der Geburt freibleiben kann. Dies kann den Druck von Eltern und den Betreuern nehmen, vorschnelle Entscheidungen fällen zu müssen.

Medikamentöse Therapie

Bei Neugeborenen ist eine medikamentöse Therapie nur indiziert, wenn eine Geschlechtsentwicklungsstörung mit einer NNRI einhergeht. Sie besteht aus der Substitution von Hydrokortison, Fludrokortison und NaCl (Kap. 5.8). Eine systemische oder lokale Behandlung des Genitals mit Testosteron- oder Dihydrotestosteron-Gel (2,5% Dihydrotestosteron-Gel) kann beim Säugling mit geplanter Zuweisung zum männlichen Geschlecht infrage kommen, um das Ansprechen des Phallus auf Androgene zu prüfen oder um eine präoperative Phallusvergrößerung bei geplanter Hypospadiekorrektur zu erreichen (z. B. 25 mg Testosteron i. m. alle 3 Wochen, max. 3 Dosen) [64].

Praxis

Eine partielle oder komplette Sexualhormonersatztherapie ist erst ab dem pubertätsreifen Alter erforderlich.

Bei einer Sexualhormonersatztherapie erfolgt je nach Diagnose ein differenziertes Vorgehen. In der Kindheit ist sie nicht notwendig, sondern bekommt erst zum Zeitpunkt der Pubertät Bedeutung. Bei kompletter Androgenresistenz kommt es bei Belassung der Gonaden in situ zu einer spontanen weiblichen Pubertätsentwicklung durch die Aromatisierung des pubertär vermehrt in den Hoden gebildeten Testosterons (testikuläre Feminisierung). Bei **weiblicher Geschlechtszuweisung** und fehlender Möglichkeit zur gonadalen Sexualhormonsynthese (z. B. bei StAR-Defekt, P450scc-Defekt oder CYP17-Defekt) oder bei Zustand nach präpubertärer Gonadektomie (z. B. bei partieller Androgenresistenz, bei Gonadendysgenese, bei 17 β -HSD-3- oder 5 α -Reduktase-Mangel) ist eine pubertätsinleitende Therapie mit Östrogenen indiziert. Diese wird ab etwa 12 Jahren mit niedrig dosierten konjugierten Östrogenen (z. B. 0,3 mg Presomen) oder mit Östradiolvalerat (Progynovatrophen, 2 Tropfen = 0,2 mg) begonnen und nach 6 sowie 12 Monaten weiter gesteigert. Mit Beginn des 3. Jahres wird üblicherweise auf die Sub-

stitutionsdosis übergegangen (z. B. Cyclo-Progynova N, Presomen 1,25/5 mg compositum [je mit Medikamentenpause] oder Trisequenz [durchgehende Gabe]).

Ob bei fehlendem Uterus die zyklische Gabe mit Medikamentenpause Vorteile hat und ob die Kombination mit zyklischem Gestagen erforderlich ist, ist nicht klar. Es sind Fälle beschrieben worden, bei denen Östrogene bei drohendem Riesenwuchs aufgrund eines retardierten Knochenalters peripubertär in wachstumsbegrenzender Dosis gegeben worden sind.

Bei **Zuweisung zum männlichen Geschlecht** wird in den meisten Fällen bei Geburt eine relevante Virilisierung des Genitals vorhanden gewesen sein, die auf eine Restfunktion der Leydigzellen oder – bei partieller Androgenresistenz – auf eine relevante Restfunktion des Androgenrezeptors in den genitalen Zielgeweben hinweist. Somit ist ein spontaner Pubertätsbeginn grundsätzlich zunächst möglich. Vielfach wird man sich jedoch für eine pubertätsinleitende Therapie entscheiden, um eine adäquate und zeitgerechte Entwicklung sicherzustellen. Diese beginnt im Alter von etwa 12–13 Jahren mit Injektionen von 50 mg Testosteron i. m. als Depotpräparat einmal pro Monat. Die Pubertätsinduktion durch tägliche transdermale Applikation von Testosteron-Gel ist derzeit Gegenstand klinischer Studien. Nach 12 Monaten erfolgt die Steigerung der Therapie auf 125 mg Testosteron i. m. Im 3. Jahr wird auf die Erhaltungsdosis von einmal 250 mg alle 3–4 Wochen umgestellt. Die Therapiekontrolle orientiert sich am Pubertätsfortschritt unter besonderer Berücksichtigung des Genitalwachstums, Entwicklung der sekundären Geschlechtsbehaarung und später dem beginnenden Bartwuchs und Stimmbruch. Bei Androgenresistenz können deutlich höhere Dosierungen zur Überwindung des Rezeptordefekts notwendig sein.

Bei Jugendlichen und Adoleszenten sollte auch die Sexualität gezielt angesprochen werden. Dies spielt nicht nur für Überlegungen zur Testosterondosis eine Rolle, sondern bestehende Ängste und Unsicherheiten zur Sexualität sollten im Rahmen der DSD-Sprechstunde bearbeitet werden können. Gelegentlich sollten Kontrollen des Testosteronspiegels erfolgen; sie helfen bei der Interpretation der klinischen Befunde.

Für jegliche Hormontherapie bei DSD fehlt die Evidenz. Daher sollte die Absprache mit dem Betroffenen bei den Therapieentscheidungen im Vordergrund stehen.

Chirurgische Therapie

Im Neugeborenenalter ist in der Regel keine chirurgische Therapie des Genitals indiziert, mit Ausnahme gravierender medizinischer Gründe. Die **Ziele** der chirurgischen Therapie bei DSD umfassen

- Aussehen und Funktion des Genitals,
- eine mögliche Fertilität,
- die potenzielle Entartung der Gonaden.

Praxis

Grundsätzlich werden genitale Korrekturoperationen jeglicher Art kontrovers diskutiert, da kontrollierte Studien nicht vorliegen und insbesondere Untersuchungen zur langfristigen Prognose noch unzureichend sind.

Klassischerweise erfolgt bei ambivalentem Genitalbefund und **Entscheidung zur männlichen Geschlechtszuordnung** eine Maskulinisierungsoperation. Das bedeutet die Aufrichtung des Phallus sowie die Korrektur der Hypospadie. Nach Abschluss der Diagnostik kann einem Operationszeitpunkt vor dem 2. Lebensjahr zugestimmt werden, jedoch gibt es für diesen Zeitpunkt keine Evidenz.

Bei uneindeutigem Genitalbefund und **Zuordnung zum weiblichen Geschlecht** erfolgt eine Feminisierungsoperation (Klitorisreduktionsplastik, Labienplastik, Vaginalplastik). Während aus chirurgischer Sicht ein früher Operationszeitpunkt einschließlich Vaginalplastik aus technisch-anatomischen Gründen bevorzugt wird, spricht die Vermeidung psychisch belastender regelmäßiger vaginaler Bougierungen beim Kind für ein zweizeitiges Vorgehen. Dabei erfolgt zunächst nur die Klitorisreduktionsplastik, sodass äußerlich ein zweifelsfrei weibliches Genitale resultiert. Aufgrund der vielfach unsicheren Langzeitprognose sollte jede Operationsindikation sehr zurückhaltend gestellt werden.

► **Entartungsrisiko.** Eine häufige Operationsindikation bei DSD ist die mögliche Entartung der Gonaden. Die Literaturangaben zum Risiko gonadaler Tumore sind jedoch spärlich. Das höchste Tumorrisiko von bis zu 30% haben Y-positive Gonadendysgenesien [46] und Patienten mit partieller Androgenresistenz und intraabdominellen Gonaden. Bei der Gonadendysgenese und weiblicher Zuordnung sollte eine frühzeitige Gonadektomie erfolgen, da bereits im Säuglingsalter Gonadoblastome beschrieben worden sind. Bei Gonadendysgenese und Zuordnung zum männlichen Geschlecht sind eine frühzeitige Gonadenbiopsie und eine Verlagerung der Gonaden in das Skrotum bzw. die Resektion bei dysgenetischer Gonade zu diskutieren. Danach sind jährliche klinische und sonografische Kontrollen bis zur Pubertät zu empfehlen, danach eine erneute Gonadenbiopsie und abhängig davon weitere Verlaufskontrollen.

Ein nicht erhöhtes Risiko für eine gonadale Entartung besteht bei DSD durch

- Ullrich-Turner-Syndrom ohne Nachweis Y-chromosomalen Materials,
- komplette Androgenresistenz,
- ovotestikuläre DSD,
- 5 α -Reduktasemangel,
- LH-Rezeptordefekte.

Bei Testosteron-Biosynthesedefekten sowie bei partieller Androgenresistenz und Zuordnung zum weiblichen Geschlecht sollte die Gonadektomie vor dem Pubertätsalter zur Vermeidung einer unerwünschten Virilisierung erfolgen [27].

9.1.8 Literatur

- [1] Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC et al. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 1999; 22: 125–126
- [2] Adachi M, Takayanagi R, Tomura A et al. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 856–862
Kommentar: Bisher einzige Originalarbeit, in der eine Androgenresistenz auf einen Kofaktordefekt zurückgeführt wurde.
- [3] Albers N, Ulrichs C, Gluer S et al. Etiologic classification of severe hypospadias: implications for prognosis and management. *J Pediatr* 1997; 131: 386–392
- [4] Ammerpohl O, Bens S, Appari M et al. Androgen receptor function links human sexual dimorphism to DNA methylation. *PLoS One* 2013; 8: e73288
Kommentar: Aus der Arbeit lässt sich am Beispiel der Androgenresistenz ableiten, dass Androgene entwicklungsbiologisch unter Einbeziehung des Methyloms zum Phänomen des „Androgen Programming“ beitragen.
- [5] Appari M, Werner R, Wünsch L et al. Apolipoprotein D (APOD) is a putative biomarker of androgen receptor function in androgen insensitivity syndrome. *J Mol Med* 2009; 87: 623–632
Kommentar: Bisher einziger Biomarker, der die Funktion des Androgenrezeptors als Transkriptionsaktivator in Patientengewebe in vitro nachweist.
- [6] Berenbaum SA. How hormones affect behavioral and neural development: introduction to the Special Issue on „Gonadal Hormones and Sex Differences in Behavior“. *Dev Neuropsychol* 1998; 14: 175–196
- [7] Biason-Laubier A. WNT4, RSP01, and FOXL2 in sex development. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 387–395
- [8] Bosinski HAG. Determinanten der Geschlechtsidentität. Neue Befunde zu einem alten Streit. *Sexuologie* 2000; 7: 96–140
- [9] Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5 α -reductase-2 deficiency and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 399–410
- [10] Deeb A, Mason C, Lee YS et al. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 56–62
- [11] Duck SC, Katayama KP. Danazol may cause female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril* 1981; 35: 230–231
- [12] Flück CE, Meyer-Boni M, Pandey AV et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. *Am J Human Genet* 2011; 89: 201–218
- [13] Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S et al. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 1994; 372: 525–530
- [14] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW et al. Morbidity in Turner's syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998; 51 (2): 147–158
- [15] Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW et al. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *British Medical Journal* 1996; 312: 16–21
- [16] Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005; 1 (1): 41–52
- [17] Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Review. Eur J Endocrinol* 2004; 151 (6): 657–687
- [18] Grötsch H, Kunert M, Mooslehner KA et al. RWDD1 interacts with the ligand binding domain of the androgen receptor and acts as a coactivator of androgen-dependent transactivation. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358: 53–62

- [19] Hauffa B, Hiort O. P450 side-chain cleavage deficiency – a rare cause of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2011; 20: 54–62
- [20] Hines M. Sex steroids and human behavior: prenatal androgen exposure and sex-typical play behavior in children. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1007: 272–282
Kommentar: Die Arbeit weist auf die Bedeutung pränataler Androgene für die Prägung des psychosexuellen Phänotyps des Menschen hin.
- [21] Hiort O, Holterhus PM, Werner R et al. Homozygous disruption of P450scc (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY sex reversal and severe adrenal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 538–541
- [22] Hiort O, Holterhus PM. Molecular and hormone dependent events in sexual differentiation. In Henry A, Norman A, eds. *Encyclopedia of Hormones*. Los Angeles: Academic Press 2004; 349–356
- [23] Hiort O, Willenbring H, Albers N et al. Molecular genetic analysis and human chorionic gonadotropin stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5 alpha-reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996; 155 (6): 445–451
- [24] Holterhus PM, Deppe U, Werner R et al. Intrinsic androgen-dependent gene expression patterns revealed by comparison of genital fibroblasts from normal males and individuals with complete and partial androgen insensitivity syndrome. *BMC Genomics* 2007; 8: 376
- [25] Holterhus PM, Sinnecker GH, Hiort O. Phenotypic diversity and testosterone-induced normalization of mutant L712F androgen receptor function in a kindred with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3 245–3 250
- [26] Holterhus PM, Werner R, Hoppe U et al. Molecular features and clinical phenotypes in androgen insensitivity syndrome in the absence and presence of androgen receptor gene mutations. *J Mol Med* 2005; 83: 1005–1013
- [27] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF et al., LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554–563
Kommentar: Das Manuskript fasst die Ergebnisse der internationalen Konsensuskonferenz in Chicago 2005 zusammen, in der es auch zum Oberbegriff „Disorders of Sex Development“ für die Formen der frühen Intersexualität gekommen ist.
- [28] Johannsen TH, Ripa CP, Mortensen EL et al. Quality of life in 70 women with disorders of sex development. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 877–885
- [29] Jordan BK, Mohammed M, Ching ST et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1102–1109
- [30] Jürgensen M, Hiort O, Holterhus PM et al. Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development. *Horm Behav* 2007; 51: 443–453
Kommentar: Eine der wenigen Arbeiten, die am Beispiel fehlender Androgenwirkung bei Formen von 46,XY DSD auf die Prägung des psychischen Geschlechts des Menschen hinweist.
- [31] Kamrath C, Hochberg Z, Hartmann MF et al. Increased activation of the alternative „backdoor“ pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (3): E365–375
- [32] Köhler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B et al. Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Hum Mutat* 2008; 29: 59–64
- [33] Krone N, Braun A, Roscher A et al. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1059–1065
- [34] Krone N, Hughes BA, Lavery GG et al. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121 (3–5): 496–504
- [35] Krone N, Reisch N, Idkowiak J et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E257–267
- [36] Kubini K, Zachmann M, Albers N et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorion gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 134–138
- [37] Kulle AE, Welzel M, Holterhus PM et al. Principles and clinical applications of liquid chromatography – tandem mass spectrometry for the determination of adrenal and gonadal steroid hormones. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 702–708
- [38] Langman J. Urogenitalsystem. In: Langman J. *Medizinische Embryologie*. Stuttgart, New York: Thieme; 153–192
- [39] Lim HN, Hawkins JR. Genetic control of gonadal differentiation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 1–16.
- [40] Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 1994; 77: 481–490
- [41] Mazza V, Di Monte I, Ceccarelli PL et al. Prenatal diagnosis of female pseudohermaphroditism associated with bilateral luteoma of pregnancy: case report. *Hum Reprod* 2002; 17: 821–824
- [42] Mendez JP, Schiavon R, Diaz-Cueto L et al. A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3 523–3 526
- [43] Nieschlag E. Klinefelter Syndrome: The commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110 (20): 347–353
- [44] Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991; 67: 437–447
- [45] Peter M, Sippell WG, Wernze H. Diagnosis and treatment of 17-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 107–116
- [46] Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev* 2010; 4: 259–269
- [47] Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; 16: 271–321
- [48] Raymond CS, Parker ED, Kettlewell JR et al. A region of human chromosome 9 p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. *Hum Molec Genet* 1999; 8: 989–996
- [49] Raymond CS, Shamu CE, Shen M et al. Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature* 1998; 391: 691–695
- [50] Richter-Unruh A, Martens JW, Verhoef-Post M et al. Leydig cell hypoplasia: cases with new mutations, new polymorphisms and cases without mutations in the luteinizing hormone receptor gene. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 103–112
- [51] Ross JL, Quigley CA, Cao D et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364 (13): 1230–1242
- [52] Schweikert HU. The androgen resistance syndromes: clinical and biochemical aspects. *Eur J Pediatr* 1993; 152: S50–57
- [53] Shozu M, Akasofu K, Harada T et al. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 560–566
- [54] Simard J, Rheume E, Mebarki F et al. Molecular basis of human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 127–138
- [55] Sinclair AH, Berta P, Palmer MS et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346: 240–244
- [56] Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L et al. Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet* 1996; 63: 223–230
- [57] Sinnecker GH, Hiort O, Nitsche EM et al. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 7–14
Kommentar: Ein Manuskript, das die phänotypische Einteilung der Androgenresistenz beschreibt und zugleich die Rolle des SHBG als In-vivo-Marker der Androgensensitivität darstellt.

- [58] Stocco DM. Clinical disorders associated with abnormal cholesterol transport: mutations in the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191: 19–25
- [59] Swain A, Narvaez V, Burgoyne P et al. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 1998; 391: 761–767
- [60] Thyen U, Lanz K, Holterhus PM et al. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66: 195–203
- [61] Twosten W, Holterhus PM, Sippell WG et al. Clinical, endocrine, and molecular genetic findings in patients with 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Horm Res* 2000; 53: 26–31
- [62] Umehara F, Tate G, Itoh K et al. A novel mutation of desert hedgehog in a patient with 46,XY partial gonadal dysgenesis accompanied by minifascicular neuropathy. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1302–1305
- [63] Vainio S, Heikkilä M, Kispert A et al. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999; 397: 405–409
- [64] Warne GL, Grover S, Zajac JD. Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 19–29
- [65] Welzel M, Wüstemann N, Simic-Schleicher G et al. Carboxyl-terminal mutations in 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II cause severe salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1418–1425
- [66] Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GH et al. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 671–679
- [67] Wudy SA, Hartmann M, Homoki J. Hormonal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in plasma and urine of neonates using benchtop gas chromatography-mass spectrometry. *J Endocrinol* 2000; 165: 679–683
- [68] Wunsch L, Holterhus PM, Wessel L et al. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int* 2012; 110: E958–65
- [69] Wunsch L. Checklist for the structural description of the deep phenotype in disorders of sexual development. *Int J Endocrinol* 2012; 816365
- [70] Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 222–229

9.2 Transsexualität

M. Auer, G. K. Stalla

9.2.1 Einleitung

Das Phänomen der Transsexualität ist in den verschiedensten Kulturkreisen seit der Antike beschrieben. Da Geschlechtsidentitätsstörungen, Geschlechtsentwicklungsstörungen und sexuelle Orientierung jedoch bis zu Beginn des 20. Jahrhundert meist nicht näher differenziert wurden, sind historische Beschreibungen den heute verwendeten Kategorien häufig schwer zuzuordnen. Die ersten grundlegenden wissenschaftlichen Arbeiten zur „Theorie der sexuellen Zwischenstufen“ wurden von Hirschfeld veröffentlicht, der auch die ersten operativen transformierenden Eingriffe beschrieb [32].

Transsexualität kommt in jeder Bevölkerungsschicht vor und Ergebnissen aktuellerer epidemiologischer Stu-

dien zufolge wird derzeit von Prävalenzen der Mann-zu-Frau-Transsexualität zwischen 1:10 000 und 1:30 000 und der Frau-zu-Mann-Transsexualität zwischen 1:15 000 und 1:100 000 ausgegangen, abhängig von der Definition, der wissenschaftlichen Untersuchungsmethode und der untersuchten Region [14], [33], [65]. Insgesamt lässt sich feststellen, dass das durchschnittliche Alter, in dem Betroffene nach einer medizinischen Behandlung ersuchen, seit Jahren stetig abgenommen hat [41]. Eine ähnliche Entwicklung lässt sich bei der zunehmenden Prävalenz beobachten [15]. Dies mag u. a. in erster Linie auf eine zunehmende gesellschaftliche Akzeptanz der Transsexualität und auf ein besseres Informationsangebot für die Betroffenen zurückzuführen sein.

9.2.2 Definition und Ätiologie

Merke

M!

Liegt ein eindeutiger geschlechtlicher Phänotyp vor bei gleichzeitig bestehendem „Wunsch, als Angehöriger des anderen Geschlechtes zu leben und anerkannt zu werden, verbunden mit dem Unbehagen oder dem Gefühl der Nichtzugehörigkeit zum eigenen anatomischen Geschlecht“, so liegen nach der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision 2007 (ICD10) die Kriterien einer Geschlechtsidentitätsstörung im Sinne eines Transsexualismus vor. Hier wird sie als Geschlechtsidentitätsstörung unter Ziffer F64.0 genannt und näher bezeichnet.

Gefordert wird ein seit mindestens 3 Jahren bestehender Wunsch nach einer körperlichen Umwandlungsbehandlung (durch Hormone und/oder Operation). Andernfalls spricht man von einem „Transvestismus unter Beibehaltung der beiden Geschlechterrollen“ (F64.1) oder einem fetischistischen Transvestismus, der durch eine im Vordergrund stehende sexuelle Erregung durch das Tragen der Kleidung des anderen Geschlechtes gekennzeichnet ist (F65.1) [8].

Die diagnostischen Leitlinien fordern zudem, dass die transsexuelle Identität nicht Ausdruck einer anderen psychischen Erkrankung (z. B. einer Schizophrenie) oder einer somatischen Störung (z. B. einer Störung oder Besonderheit der Geschlechtsentwicklung, DSD (Kap. 9.1) ist [6]. Die sexuelle Orientierung kann wie bei Nichttranssexuellen in heterosexuell, homosexuell, bisexuell oder asexuell eingeteilt werden [54], [60], wobei hier meist das Geburtsgeschlecht als Bezugspunkt herangezogen wird. Um Missverständnisse zu vermeiden, ist es jedoch anzuraten lediglich die Richtung der sexuellen Orientierung (zu Männern = androphil, zu Frauen = gynäphil, bisexuell und asexuell) anzugeben. Manchmal wird noch eine Einteilung anhand des Zeitpunkts des ersten Bewusst-