

Aus der Klinik für Pädiatrie  
mit Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Gesundheitszustand von Individuen mit männlichem  
Karyotyp und einer Variante der Geschlechtsentwicklung  
(46,XY DSD)**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Xin Li Gong

aus Berlin

Datum der Promotion: 03. Dezember 2021

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden eingereicht:

Gong XL, Raile K, Slowikowska-Hilczer J, Pienkowski C, Quinkler M, Roehle R, Nordenström A, Neumann U. Physical and reported Subjective Health Status in 222 individuals with XY Disorder of Sex Development (DSD). *Journal of the Endocrine Society*. 23.01.2021.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	5
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	6
<b>1. Abstract</b> .....	8
1.1 Abstract – Deutsch .....	8
1.2. Abstract – English .....	10
<b>2. Einleitung</b> .....	12
2.1 Störungen, Unterschiede und Varianten der Geschlechtsentwicklung - DSD .....	13
2.2 DSD Einteilung.....	13
2.3 46,XY DSD .....	14
2.3.1 Komplette und Partielle Gonadendysgenese .....	15
2.3.2 Ovotestikuläre DSD .....	16
2.3.3 Komplette und Partielle Androgenresistenz .....	16
2.4 Aktueller Forschungsstand.....	17
2.5 Fragestellung .....	19
<b>3. Methodik</b> .....	20
3.1 Kohorte.....	20
3.2 Datenanalyse .....	21
3.2.1 Analyse der Charakteristika der Studienpopulation.....	22
3.2.2 Analyse der metabolischen Parameter.....	22
3.2.3 Analyse der Knochenparameter .....	24
3.2.4 Analyse des subjektiven Gesundheitszustandes .....	25
3.2.5 Analyse der verbliebenen Gesundheitsdaten .....	25
<b>4. Ergebnisse</b> .....	26
4.1 Allgemeine Deskription der Kohorte.....	26
4.2 Metabolismus .....	29
4.3 Knochengesundheit .....	32
4.4 Subjektiver Gesundheitszustand.....	36
4.5 Weitere Komorbiditäten.....	38
<b>5. Diskussion</b> .....	40
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	47

<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>58</b>
<b>Lebenslauf .....</b>	<b>59</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>60</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation unterteilt in Subgruppen;  
n (%), MW $\pm$ SD (n) bzw. %

Tabelle 2: Metabolische Daten und Vergleich mit Referenzwerten;  
n (%), MW $\pm$ SD (n) bzw. %

Tabelle 3: Knochenstoffwechsel;  
MW $\pm$ SD (n) bzw. n (%)

Tabelle 4: Subjektiver Gesundheitszustand und Vergleich mit Referenzwerten;  
n (%) bzw. %

Tabelle 5: Weitere Komorbiditäten und Vergleich mit Referenzwerten;  
n (%) bzw. %

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Androgenbiosynthesedefekte (= 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel, 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel, 5 $\alpha$ -Reduktase Mangel und 17 $\alpha$ - Hydroxylase/17,20 Lyase Defekt)
AHA	American Heart Association
AR	Androgenrezeptor
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CAIS	Complete Androgen Insensitivity Syndrome (Komplette Androgenresistenz)
CGD	Complete Gonadal Dysgenesis (Komplette Gonadendysgenese)
cm	Zentimeter
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe
dia	Diastolisch
DSD	Disorder of Sex Development / Difference of Sex Development / Variation of Sex Development (Störungen / Unterschiede / Varianten der Geschlechtsentwicklung)
EAS	European Atherosclerosis Society (Europäische Atherosklerosegesellschaft)
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
Eurostat	Das Statistische Amt der Europäischen Union
e.V.	Eingetragener Verein
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IAS	International Atherosclerosis Society
IASO	International Association for the Study of Obesity
IBM	International Business Machines Corporation
IDF	International Diabetes Federation
IOM	Institute of Medicine
ISCD	International Society for Clinical Densitometry

LDL	Low Density Lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
LWS	Lendenwirbelsäule
MW	Mittelwert
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule / Torr
n	Anzahl
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
p-Wert	Signifikanzwert
PAIS	Partial Androgen Insensitivity Syndrome (Partielle Androgenresistenz)
PGD	Partial Gonadal Dysgenesis (Partielle Gonadendysgenese)
RR	Blutdruck
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sys	Systolisch
vs.	versus
WC	Waist circumference (Taillenumfang)
WHR	Waist-to-hip-Ratio (Taille-Hüft-Verhältnis)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

# 1. Abstract

## 1.1 Abstract – Deutsch

### Einleitung

Unter Störungen, Unterschiede oder Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD) werden Diagnosen zusammengefasst, bei denen die Betroffenen nicht oder nur teilweise die typische weibliche oder männliche Geschlechtsentwicklung durchlaufen.

Es werden drei Untergruppen unterschieden: „Geschlechtschromosom DSD“, „46,XY DSD“ und „46,XX DSD“. Die Gruppe „46,XY DSD“ (XY DSD) setzt sich aus Individuen zusammen, die einen männlichen Karyotyp besitzen und Störungen der testikulären Entwicklung, der Androgensynthese oder der Androgenwirkung aufweisen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, den physischen und subjektiven Gesundheitszustand von Individuen mit XY DSD zu erfassen.

### Methodik

Diese Arbeit wertete retrospektiv Daten aus, die im Rahmen der „dsd-LIFE“ Studie von Februar 2014 bis September 2015 in den Ländern Frankreich, Deutschland, Niederlande, Polen, Schweden und das Vereinigte Königreich erhoben wurden. Eine Förderung erfolgte durch das 7. Forschungsrahmenprogramm der Europäischen Union (FP7/2007–2013; n°305373). Insgesamt wurden 1040 Individuen mit DSD eingeschlossen. Ich analysierte die Daten der XY DSD Kohorte. Der Schwerpunkt lag auf den Bereichen Metabolismus, Knochengesundheit, subjektiven Gesundheitszustand und Komorbiditäten. Die erhobenen Daten wurden mit Referenzwerten von Eurostat, der WHO und der DECODE Studie deskriptiv verglichen.

### Ergebnisse

Insgesamt umfasste die XY DSD Kohorte 222 Patienten. Das durchschnittliche Alter betrug  $28,8 \pm 12,2$  Jahre, die durchschnittliche Größe  $175,3 \pm 7,7$  cm, das durchschnittliche Gewicht  $74,3 \pm 20,0$  kg und der durchschnittliche BMI  $24,1 \pm 6,0$  kg/m<sup>2</sup>. Die Rate an Adipositas unter den Probanden war deskriptiv verglichen mit Referenzwerten von Eurostat nicht erhöht. Der durchschnittliche HOMA-IR betrug  $2,3 \pm 1,7$ , während 14/175 (8,0%) der Individuen mit XY DSD ein metabolisches Syndrom aufwiesen. Die Individuen mit XY DSD erreichten bessere Werte im deskriptiven Vergleich mit Referenzwerten in



den Kategorien Taillenumfang, Glukose, Triglyzeride, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin.

Im Bereich Knochengesundheit zeigte sich bei Probanden mit verfügbaren Knochenmineraldichtewerten, dass 19/122 (15,6%) an der Lendenwirbelsäule einen Z-Score  $\leq - 2,0$  aufwiesen, was auf eine erniedrigte Knochenmineraldichte an dieser Stelle hinweist. Vor allem bei Individuen mit kompletter Androgenresistenz konnte ein Z-Score  $\leq - 2,0$  an der Lendenwirbelsäule nachgewiesen werden (10/19; 52.6%), trotz intakter Gonaden, Estrogen - oder Testosteronsubstitution.

Im Bereich der subjektiven Gesundheit berichteten weniger Individuen mit XY DSD von einer sehr guten oder guten allgemeinen Gesundheit verglichen mit der Referenzpopulation von Eurostat.

### Schlussfolgerung

Die Individuen mit XY DSD berichteten von einem schlechteren subjektiven Gesundheitszustand als die vergleichbare europäische Bevölkerung. Nichts desto trotz war ihr objektiver metabolischer Gesundheitszustand gut, ausgenommen einer erniedrigten Knochenmineraldichte der Lendenwirbelsäule bei Individuen mit kompletter Androgenresistenz.

## 1.2. Abstract – English

### Introduction

Disorders, Difference or Variations of sex development (DSD) describes conditions, where the typical female or male sex development has been disrupted in varying degrees. DSD can be divided into three subgroups: “Sex chromosome DSD”, “46,XY DSD”, “46,XX DSD”. The subgroup “46,XY DSD” (XY DSD) consists of subjects with male karyotype and a disorder in testicular development, androgen synthesis or androgen action.

The aim of this paper is to seize the physical and subjective health of individuals with XY DSD.

### Methods

In this paper, I analyzed data collected from the “dsd-LIFE” study. The “dsd-LIFE” study was conducted between February 2014 and September 2015 in France, Germany, the Netherlands, Poland, Sweden and the United Kingdom. Funding was received from the European Union’s Seventh Framework Programme (FP7/2007–2013) under grant agreement n°305373. In total, 1040 individuals with DSD were included. I analyzed data from individuals with XY DSD with special focus on metabolism, bone health, subjective health and comorbidities. The gathered data was descriptively compared to reference values from Eurostat, WHO and DECODE study.

### Results

A total of 222 patients with XY DSD were included with a mean age of  $28.8 \pm 12.2$  years, mean height of  $175.3 \pm 7.7$  cm, mean weight of  $74.3 \pm 20.0$  kg and mean BMI of  $24.1 \pm 6.0$  kg/m<sup>2</sup>. Obesity rate was not increased, when descriptively compared to Eurostat reference values. The mean HOMA-IR was  $2.3 \pm 1.7$ , while 14/175 (8.0%) individuals with XY DSD had metabolic syndrome. Individuals with XY DSD achieved better results in the categories waist circumference, glucose, triglyceride, cholesterol and HDL when descriptively compared to reference values. Of participants with available bone health data, 19/122 (15.6%) individuals with XY DSD had a Z-score  $\leq - 2.0$  at lumbar spine indicating lowered bone mineral density at this site. Mostly individuals with complete androgen insensitivity syndrome had a Z-score  $\leq - 2.0$  at lumbar spine (10/19; 52.6%) despite intact gonads, estrogen or testosterone treatment. Compared to reference values

from Eurostat lower scores on subjective health status were achieved by individuals with XY DSD.

### Conclusion

Participants reported a lower subjective health status compared to European reference population, but their overall metabolic health status was good. However, bone mineral density was decreased in individuals with complete androgen insensitivity syndrome at the lumbar spine region.

## 2. Einleitung

Das weibliche oder männliche Geschlecht wird beim Menschen durch die Geschlechtschromosomen und die Wirkung von Hormonen determiniert: Aus einem 46,XX Chromosomensatz entwickelt sich normalerweise ein weiblicher Phänotyp. Ein männlicher Phänotyp hingegen besitzt physiologisch einen 46,XY Chromosomensatz als Grundlage.

Die intrauterine Geschlechtsentwicklung von der befruchteten Eizelle hin zum weiblichen beziehungsweise (bzw.) männlichen Neugeborenen wird reguliert durch ein komplexes Zusammenspiel von Genen und Hormonen: Jeder Embryo besitzt ursprünglich Gewebe mit Potential, sich sowohl in eine männliche (Hoden) als auch in eine weibliche Gonade (Ovarien) zu differenzieren (1). Ob sich diese Gonade männlich oder weiblich weiterentwickelt ist abhängig von der Präsenz eines Y-Chromosoms (1). Ursächlich ist hierbei unter anderem das SRY-Gen, welches auf dem Y-Chromosom lokalisiert ist und durch Aktivierung von nachfolgenden Signalkaskaden maßgeblich verantwortlich ist für die Entwicklung des männlichen Genitale (1-4). Bei Aktivierung der männlichen Geschlechtsentwicklung wird gleichzeitig die weibliche Geschlechtsentwicklung unterdrückt (1): Die Sertoli-Zellen des Hodens produzieren das sogenannte Anti-Müller-Hormon, welches die Rückbildung der Müller-Gänge bewirkt und damit einhergehend die Ausbildung der Müller'schen Strukturen (Eileiter, Uterus und Vagina) verhindert (1). Parallel wird Testosteron in den Leydig-Zellen des Hodens synthetisiert, welches den Wolff-Gang stabilisiert und zur Ausbildung von Samenleiter, Ductus ejaculatorius, den Nebenhoden und dem Samenbläschen führt (1). Zusätzlich wird Testosteron in den Zielzellen zu  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron umgewandelt, welches verantwortlich ist für die Entwicklung der äußeren männlichen Geschlechtsorgane (1).

Fehlt hingegen das Y-Chromosom und damit einhergehend das SRY-Gen, so erfolgt die weibliche Geschlechtsentwicklung (1-3): Durch das Fehlen von Anti-Müller-Hormon und Testosteron entwickeln sich die Müller'schen Strukturen und der Wolff-Gang degeneriert (1). Neuere Studien zeigten zudem, dass die weibliche Geschlechtsentwicklung vermutlich zusätzlich aktiv eingeleitet wird durch ein noch nicht komplett erforschtes Zusammenspiel aus Genen bzw. Proteinen und dabei die männliche Geschlechtsentwicklung supprimiert wird (5,6).

## **2.1 Störungen, Unterschiede und Varianten der Geschlechtsentwicklung - DSD**

Eine Störung des komplexen Netzwerkes der Geschlechtsentwicklung führt zu Erkrankungen bzw. Zuständen, die unter dem Begriff „Störungen / Unterschiede / Varianten der Geschlechtsentwicklung“ (in Englisch: „disorder / difference / variation of sex development“; abgekürzt: „DSD“) zusammengefasst werden (1,7,8). Dabei ist „DSD“ lediglich ein im Jahr 2006 eingeführter Überbegriff für eine Vielzahl von unterschiedlichen Diagnosen, die alle gekennzeichnet sind durch ein angeborenes atypisches chromosomales, gonadales oder phänotypisches Geschlecht (7,8). Als veraltet gilt dabei die Verwendung von Begriffen wie „Intersex“, „Hermaphrodit“ oder „Pseudohermaphrodit“ für diese Gruppe von Individuen, da dies als verletzend und diskriminierend empfunden wird (9). Zudem stiftete diese ungenaue Nomenklatur Verwirrung sowohl bei den Betroffenen, deren Angehörigen und bei medizinischen Personal (9). Die neue Nomenklatur hingegen wird als weniger verwirrend empfunden und generell der Alten gegenüber bevorzugt (10), gänzlich überzeugt von der neuen Nomenklatur sind dennoch nicht alle Betroffenen (11). Im wissenschaftlichen Bereich aber haben sich die neuen Begrifflichkeiten binnen kürzester Zeit deutlich gegenüber den alten Bezeichnungen durchgesetzt (12).

Weltweit wird angenommen, dass bei 1 von 4500 Geburten ein Kind mit nicht eindeutigen äußeren weiblichen oder männlichen Geschlecht zur Welt kommt (7). Eine retrospektive Studie, durchgeführt in Schottland, ergab sogar eine Prävalenz von etwa 5 pro 1000 Geburten (13). In dieser Studie war die häufigste genitale Anomalie mit 73% aller Fälle eine Hypospadie (13). In Deutschland liegt die Inzidenz für eine nicht-eindeutige Geschlechtsentwicklung bei etwa 2 zu 10.000 Geburten (14).

## **2.2 DSD Einteilung**

Anhand des zugrundeliegenden Karyotyps werden Untergruppen unterschieden: 1. „Geschlechtschromosom DSD“; 2. „46,XY DSD“; 3. „46,XX DSD“ (7,8). Die Gruppe „Geschlechtschromosomen DSD“ umfasst dabei Diagnosen wie das Turner – und Klinefelter-Syndrom, sowie Zustände mit einem Chromosomensatz von 45,X0/46,XY oder 46,XX/46,XY (Chimäre) (7,8). Unter „46,XY DSD“ werden hingegen Varianten zusammengefasst, die geprägt sind durch eine Störung der testikulären Entwicklung oder einer Störung der Androgensynthese oder Androgenwirkung (7,8). Im Detail sind diese vor allem: Die komplette und partielle Gonadendysgenese (CGD, PGD), ovotestikuläre Störung der Geschlechtsentwicklung (ovotestikuläre DSD), komplette und partielle

Androgenresistenz (CAIS, PAIS), enzymatische Androgenbiosynthesedefekte und Hypospadien (7,8). Die Gruppe „46,XX DSD“ beschreibt Zustände, bei der es zu einer Störung der ovariellen Entwicklung gekommen ist, eine unphysiologisch hohe Androgenkonzentration besteht und / oder Anomalien der weiblichen Geschlechtsorgane bestehen (7,8). Dabei umfassen „46,XX DSD“ am häufigsten Mädchen mit einem Adrenogenitalen Syndrom (7,8,15).

Allgemein betrachtet, sind die am häufigsten vorkommenden Formen von DSD das Adrenogenitale Syndrom und die Androgenresistenz (15-17), wenn man die Hypospadie nicht als eigenständige Diagnose ansieht.

### **2.3 46,XY DSD**

Die Gruppe „46,XY DSD“ (abgekürzt XY DSD) umfasst sehr unterschiedliche, teils überaus seltene Erkrankungen, die ein vielfältiges klinisches Erscheinungsbild bieten. Eine definitive Prävalenz oder Inzidenz von XY DSD ließ sich auch nach intensiver Recherche nicht finden. Lediglich eine Studie nannte für Individuen mit XY DSD und weiblichem Phänotyp eine Prävalenz von rund 6 pro 100.000 lebendgeborenen weiblichen Säuglingen (18). Frühere Studien identifizierten zudem die Androgenresistenz und die Gonadendysgenese als die häufigsten zugrundeliegenden Ursachen für XY DSD (15,16,18,19). Doch die genaue Ätiologie, die zu XY DSD und den damit einhergehenden Erkrankungen führt, ist vielfältig und noch nicht abschließend geklärt: Bisher konnten unter anderem Mutationen in den Genen FOG2, NR5A1/SF-1, SRY, NR0B1, DMRT1 identifiziert werden, die zu XY DSD führen (20-25). Durch neuere diagnostische Technologien, wie zum Beispiel der Exomsequenzierung, können zudem vermehrt genetische Veränderungen detektiert werden, die ursächlich für XY DSD sind (26).

Besteht der Verdacht auf DSD, so sollte die Diagnostik, die Behandlung und die weitere Betreuung stets durch ein auf DSD geschultes, multidisziplinäres Team erfolgen (4,27). Dabei sind als erste diagnostische Schritte neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, eine Karyotypisierung, eine Hormonanalyse (vor allem während der Minipubertät im Säuglingsalter und im Pubertätsalter) und ein abdomineller Ultraschall von essentieller Bedeutung, um eine schnelle Diagnosefindung zu unterstützen (4). Jedoch wird ein Großteil der Individuen mit DSD nicht abschließend diagnostiziert: In einer Arbeit zeigte sich, dass nur 48% der Individuen mit XY DSD eine definitive Diagnose für ihre nicht eindeutige Geschlechtsentwicklung erhielten (28). Zudem wird die zugrundeliegende genetische Ursache lediglich in rund 20% aller Fälle ermittelt (7,8).

Im Folgenden werden die großen Krankheitsbilder bzw. Zustände der XY DSD Gruppe näher beschrieben.

### **2.3.1 Komplette und Partielle Gonadendysgenese**

Die komplette Gonadendysgenese (CGD), auch als Swyer Syndrom bekannt, ist ein Krankheitsbild, das zum ersten Mal im Jahr 1955 vom gleichnamigen Forscher Swyer beschrieben wurde (29). Die Inzidenz liegt bei etwa 1 zu 80.000 Geburten (30). Individuen mit CGD zeichnen sich aus, dass sie bei Geburt ein komplett weibliches äußeres Erscheinungsbild aufweisen und zusätzlich die Müller'schen Strukturen Eileiter, Uterus und Vagina trotz männlichem Chromosomensatz besitzen (29-31). Auffällig werden diese Individuen, bei fehlender medizinischer Intervention, meist durch ein Ausbleiben der Pubertät und damit einhergehend einer primären Amenorrhoe (30,31). Ursächlich für diesen Zustand sind die Gonaden, die nicht die korrekte Differenzierung durchlaufen haben und dadurch unfähig sind Hormone zu synthetisieren (30,31). Mögliche genetische Ursachen für die Entwicklung einer Gonadendysgenese sind unter anderem Mutationen in den Genen SRY, DMRT1 oder DHH (26,32).

Eine Induktion der Pubertät erfolgt meistens mittels exogen zugeführtem Estrogen (30,31), wenn die Entwicklung von weiblichen Pubertätsmerkmalen gewünscht wird. Langfristig sollte eine Hormonersatztherapie, bestehend aus Estrogen in Kombination mit Progesteron etabliert werden (30,31). Bei entsprechender Hormontherapie und mit Hilfe einer Spendereizelle, was in Deutschland gesetzlich nicht erlaubt ist (33), könnte sogar eine Schwangerschaft bei den Betroffenen erreicht werden (34).

Bei der partiellen Gonadendysgenese sind die Gonaden ebenfalls in ihrer Funktionalität eingeschränkt, hierbei jedoch so, dass es zur Ausbildung von sowohl weiblicher als auch männlicher Geschlechtsstrukturen in verschiedenen Ausprägungen kommen kann (31). Postnatal präsentiert sich das Neugeborene dann meist mit einer nicht eindeutigen weiblichen oder männlichen Geschlechtsentwicklung (31).

Nach bisherigem Kenntnisstand, sollten die fehdifferenzierten Gonaden nach Diagnosestellung entfernt werden, da sich diese bereits in jungen Jahren zu malignen Keimzelltumoren, wie Dysgerminomen, entwickeln könnten (30,35). Schon im Säuglingsalter wurden bei betroffenen Individuen tumorös veränderte Gonaden mit potentielltem Entartungspotential (Gonadoblastome) nachgewiesen (36). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass sich möglicherweise Keimzellen in den Gonaden von Individuen mit DSD befinden, die asserviert werden könnten (37). Eine vorschnelle Entfernung der

Gonaden, ohne Prüfung auf Vorhandensein von Keimzellen und deren Konservierung, würde somit mit einem potentiellen Verlust der Fertilität einhergehen (37).

### **2.3.2 Ovotestikuläre DSD**

Das Krankheitsbild ovotestikuläre DSD ist eine sehr seltene Erkrankung (38,39). In der Literatur finden sich Berichte über lediglich rund 500 Betroffene mit ovotestikulärer DSD (38). Die Prävalenz wird beziffert mit 1 zu 20.000 (38).

Individuen mit ovotestikulärer DSD besitzen sowohl ovarielles als auch testikuläres Gewebe (38-40), weswegen sie früher als „wahre Hermaphroditen“ bezeichnet wurden (41). Die Entwicklung der Gonaden zu Tumoren erfolgt in 2,6 bis 4,6% der Fälle (39). Die Betroffenen können eine sogenannte Ovotestis aufweisen, welche eine Gonade ist, die aus ovariellen und testikulären Zellen gleichzeitig besteht (38). Typischerweise besitzen die Betroffenen bei Geburt ein nicht eindeutig männliches bzw. weibliches Genitale (38,40). Die meisten Individuen mit ovotestikulärer DSD besitzen einen 46,XX Chromosomensatz und nur wenige (7%) weisen einen 46,XY Chromosomensatz auf (40).

Die Auslöser, die zu 46,XY ovotestikulärer DSD führen, sind nicht abschließend ergründet. Nur wenige molekulargenetische Veränderungen, wie eine Deletion im DMRT1 Gen (40) oder Mutationen im SRY Gen (42-44) wurden bisher als Ursache für 46,XY ovotestikuläre DSD identifiziert.

### **2.3.3 Komplette und Partielle Androgenresistenz**

Der Zustand der Androgenresistenz wurde bereits 1953 von John Morris erstmalig ausführlich beschrieben (45): Dieser entdeckte Patienten, die äußerlich die weiblichen Geschlechtsmerkmale besaßen (wie zum Beispiel eine vollentwickelte weibliche Brust), aber intraabdominal oder entlang des Leistenkanals Testikel anstelle von Ovarien aufwiesen (45). Zusätzlich besaßen sie keine inneren weiblichen Organe, eine blind-endende Vagina und hatten meist eine spärliche bis fehlende Axillar – und Schambehaarung (45). Dieses Phänomen wurde „testikuläre Feminisierung“ benannt (45) – heutzutage heißt diese Erscheinungsform komplette Androgenresistenz (CAIS) (7,8). Zusammenfassend zeichnen sich Individuen mit CAIS dadurch aus, dass sie ein weibliches äußeres Erscheinungsbild besitzen bei fehlenden inneren weiblichen Geschlechtsorganen und männlichem Chromosomensatz (27,45). Klinisch auffällig



werden die Betroffenen meist, wenn das pränatal ermittelte männliche Geschlecht nicht mit dem weiblich aussehenden Neugeborenen übereinstimmt, inguinale Schwellungen unklarer Genese bestehen oder durch eine primäre Amenorrhoe, trotz normaler Brustentwicklung im Jugend – bzw. jungen Erwachsenenalter (27). Eine Entfernung der intraabdominal bzw. inguinal gelegene Gonaden (Gonadektomie) bei Individuen mit CAIS sollte, wenn überhaupt, nach der Pubertät erfolgen, da das Entartungsrisiko im jungen Erwachsenenalter als gering eingeschätzt wird (46). Nach aktuellem Forschungsstand rechtfertigt das potentielle Entartungsrisiko nicht eine frühe prophylaktische Gonadektomie (47). Durch das Belassen der Gonaden kann die Pubertät und damit einhergehend die weibliche Brustentwicklung auf natürlichem Weg erfolgen und auf eine sonst nötige exogene Zufuhr von Estrogen kann verzichtet werden (31). Nach erfolgter Gonadektomie sollte eine lebenslange Hormonersatztherapie erfolgen, welche zumeist auf Estrogen basiert (31).

Präsentiert sich ein Kind hingegen mit äußeren Geschlechtsmerkmalen, die weder komplett typisch weiblich oder männlich sind, so kann eine partielle Androgenresistenz vorliegen (PAIS) (27). Intraabdominal gelegene Gonaden von Individuen mit PAIS weisen im Vergleich zu Individuen mit CAIS ein höheres Risiko auf maligne Keimzelltumore auszubilden (48).

Die Inzidenz für den Zustand der Androgenresistenz wird auf minimal 1 zu 99.000 geschätzt (49). Die häufigste bekannte Ursache der Androgenresistenz ist eine Mutation des Androgenrezeptor-Gens (AR-Gen), welches auf dem X-Chromosom lokalisiert ist (50). Mittlerweile sind über 500 verschiedene AR-Gen Mutationen bekannt, die ursächlich für eine Androgenresistenz sein können (51). Dabei ist der genaue AR-Gen Mutationsstatus durchaus von großer Bedeutung, da dieser mit dem Phänotyp der Betroffenen korrelieren und prognosebestimmend sein kann (52,53). Neuere Studien zeigten zudem, dass auch Mutationen außerhalb des AR-Gens existieren, die eine Androgenresistenz auslösen können (51,52,54).

#### **2.4 Aktueller Forschungsstand**

Aufgrund der Seltenheit der XY DSD Diagnosen, sind Studien bezüglich des physischen und des berichteten subjektiven Gesundheitszustandes mit größeren Kohorten rar.

Das bisher am besten erforschte Thema ist die Korrelation zwischen Individuen mit CAIS und deren Knochenmineraldichte: In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass die Betroffenen eine erniedrigte Knochenmineraldichte aufweisen (55-57). Vermutlich

ursächlich dafür sind die zugrundeliegende Androgenresistenz und ein Defizit an Estrogen (57,58). Doch trotz exogener Einnahme von Estrogen bleibt die Knochenmineraldichte von Individuen mit CAIS verringert (59,60). Zudem untersuchte eine Studie den Metabolismus von Probanden mit CAIS und folgte, dass diese eine erhöhte Rate an Fettleibigkeit im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung aufwiesen (61). Zusätzlich besaßen die Teilnehmer dieser CAIS Studie öfters erhöhte Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein – Cholesterin (LDL) und Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) - Werte (61).

In den letzten Jahren kam es durch neue umfangreiche Studien zu einem stetigen Zuwachs an Wissen über XY DSD. Eine Studie analysierte dänische Patienten mit überwiegend Androgenresistenz oder Gonadendysgenese als zugrundeliegende Diagnose auf Morbidität, Mortalität und deren sozioökonomischen Status (62): Diese dänischen Probanden mit XY DSD wiesen keine erhöhte Mortalität auf (62). Deren Morbidität war ebenfalls nicht erhöht, wenn mit DSD assoziierte Diagnosen wie zum Beispiel atypische Gonaden oder inguinale Hernien nicht miteinbezogen wurden (62). Es zeigte sich bei Individuen mit Androgenresistenz jedoch eine erhöhte Frakturrate (62). In einer weiteren zuvor publizierten Studie von Falhammar et al. konnte ein guter allgemeiner Gesundheitszustand für alle Individuen mit DSD aufgezeigt werden (63). Zudem existiert ein Register (I-DSD) (19) in dem Kliniker ihre DSD Fälle anzeigen können. Eine Analyse aus Teilnehmern dieses Registers (19) ergab, dass Individuen mit XY DSD häufiger ein erniedrigtes Geburtsgewicht bzw. Körperlänge bezogen auf das Reifealter (small for gestational age) aufwiesen (19,64,65).

Die Hormontherapien der hiesigen Kohorte wurden bereits von Nordenström et al. analysiert und zeigten eine im Allgemeinen gute Adhärenz der Therapien auf (66). Die chirurgischen Prozeduren, die die Individuen der vorliegenden Studie durchlaufen haben, wurden zudem bereits ausführlich evaluiert (67-69).

Bezüglich der mentalen Gesundheit von Individuen mit DSD zeigten vergangene Studien unter anderem eine erhöhte Rate an Suizidgedanken, selbstverletzendem Verhalten, Angststörungen und Depressionen (70-72). Die psychologischen Aspekte der hiesigen Individuen mit XY DSD wurden in einer vorausgegangenen Publikation (73) bereits analysiert: Dabei erlangten die Probanden, im Vergleich zu der Normalbevölkerung, höhere Punktwerte in den Bereichen Depression und Angst (73).

## 2.5 Fragestellung

In den letzten Jahren haben die Erkenntnisse über DSD stetig zugenommen, doch die XY DSD Gruppe ist weiterhin unzureichend erforscht. Dabei sind Studien über die individuellen Entitäten der XY DSD Gruppe kaum vorhanden. Wenn doch, dann meist nur mit einer geringen Anzahl von Probanden bzw. niedrigen Fallzahlen. Vor allem der Gesundheitszustand der betroffenen Individuen in Hinblick auf Metabolismus, Knochengesundheit, subjektiven Gesundheitszustand und eventuell bestehende Komorbiditäten ist nicht hinreichend belegt. Lediglich Fallhammer et al. (63) wertete teilweise diesbezüglich aus. Doch hierbei wurde die XY DSD Kohorte als eigenständige homogene Gruppe und nicht in ihre jeweiligen heterogenen Erscheinungsformen separiert betrachtet. Somit können durch diese vorangegangene Arbeit nur Aussagen getroffen werden über die XY DSD Gruppe in Gänze und nicht über die einzelnen Diagnosen.

Das Ziel meiner Arbeit ist, den physischen und subjektiven Gesundheitszustand dieser verschiedenen XY DSD Entitäten (CGD, PGD, ovotestikuläre DSD, CAIS, PAIS, 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel, Hypospadien und Weitere) zu eruieren. Der Schwerpunkt lag hierbei auf den Bereichen Metabolismus, Knochengesundheit, subjektiven Gesundheitszustand und Komorbiditäten. Neben der allgemeinen Analyse der Daten aus den zuvor genannten Bereichen, gab es Fragestellungen von besonderem Interesse, die ich durch diese Arbeit zusätzlich klären wollte:

1. Weisen Individuen mit XY DSD gehäuft ein metabolisches Syndrom auf?
2. Führt das Belassen der Gonaden bei Individuen mit CAIS zu einer besseren Knochenmineraldichte?

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit sollen mögliche Gesundheitsrisiken der einzelnen XY DSD Entitäten ausfindig gemacht und ein tieferes Verständnis über diese äußerst seltenen Krankheitsbilder vermittelt werden.

### **3. Methodik**

Diese Arbeit analysierte retrospektiv Daten, welche im Rahmen der europäischen klinischen nicht-interventionellen „dsd-LIFE“ Studie (74) gewonnen wurden. Die „dsd-LIFE“ Studie wurde von Februar 2014 bis September 2015 durchgeführt und rekrutierte, untersuchte und erfasste in diesem Zeitraum 1040 Individuen mit DSD (74). Einschlusskriterien waren eine DSD-Diagnose und ein Mindestalter von 16 Jahren (74). Die Daten stammten von 14 Studienzentren aus sechs europäischen Ländern: Frankreich, Deutschland, Niederlande, Polen, Schweden und das Vereinigte Königreich (74). Die Studie ist im deutschen Register für klinische Studien unter der Studiennummer DRKS00006072 gelistet und wurde von den lokalen Ethikkommissionen der Studienzentren, federführend an der Charité, vorgelegt und genehmigt (EA2/069/13). Die Einwilligung der Studienteilnehmer wurde eingeholt (74).

In den Studienzentren erhob ein multidisziplinäres Team der dsd-LIFE Studie umfassende medizinische Daten durch Anamnese, körperliche Untersuchung Fragebögen, apparative und laborchemische Untersuchungen (74). Die körperliche Untersuchung umfasste die Erfassung der Körpergröße, des Körpergewichts und des Umfangs von Taille und Hüfte (74). Die im Rahmen der Studie durchgeführten Blutentnahmen erfolgten im nüchternen Zustand der Teilnehmer (74). Die daraus resultierenden Daten wurden anonymisiert und in einer Datenbank gespeichert (74).

In dieser Arbeit wertete ich die Daten der XY DSD Kohorte der dsd-LIFE Studie aus.

#### **3.1 Kohorte**

Es wurden 222 Individuen mit XY DSD identifiziert und analysiert. Diese Gruppe unterteilte ich anhand ihrer zugrundeliegenden Entität in sechs Untergruppen: CGD (n=21), CAIS (n=71) und PAIS (n=35) bildeten eigenständige Untergruppen. Die Individuen mit PGD und fünf Individuen mit ovotestikulärer DSD wurden in einer gemeinsamen Untergruppe zusammengefasst (PGD, n=42).

Die enzymatischen Androgenbiosynthesedefekte (abgekürzt „AD“, n=18) bildeten eine weitere Untergruppe. Im Detail besaßen die Individuen der AD Untergruppe folgende Enzymdefekte: 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel (n=11), 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel (n=2), 5 $\alpha$ -Reduktase Mangel (n=4) und 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17,20 Lyase Defekt (n=1).

Hypospadien (n=25), unbekannte Erscheinungsformen mit XY DSD (n=7), unbekannte Steroidsynthesedefekte (n=2) und ein Individuum mit einem Mikropenis (n=1) bildeten die letzte Untergruppe „Andere“ (n=35).

Eine molekulargenetische Ursache wurde in 11/21 (52,4%) der Fälle in der CGD, 9/42 (21,4%) PGD, 50/71 (70,4%) CAIS, 18/35 (51,4%) PAIS und 17/18 (94,4%) AD Untergruppe angegeben (74). Individuen aus der Untergruppe „Andere“ wurden ausschließlich klinisch diagnostiziert (74).

### **3.2 Datenanalyse**

Die Daten wurden mithilfe der IBM SPSS Statistik Software Version 24 und R Version 3.4.0. (75) ausgewertet. Dabei waren nicht bei allen Studienteilnehmern die Datensätze vollständig.

Ich berechnete entweder die absoluten Zahlen mit dem entsprechenden Prozentsatz (bei kategorialen Parametern) oder den Mittelwert mit der dazugehörigen Standardabweichung (bei kontinuierlichen Parametern). Für die Berechnung des Prozentsatzes wurde ausschließlich Bezug genommen auf die Anzahl von Probanden, die die Frage auch tatsächlich beantwortet haben. Somit wurden enthaltene oder fehlende Daten nicht in der Berechnung berücksichtigt.

Die Ergebnisse des subjektiven Gesundheitszustandes wurden zwischen den Untergruppen auf Signifikanz geprüft mittels des exakten Tests nach Fisher. Ein p-Wert kleiner 0,05 galt als signifikant.

Die Resultate dieser Arbeit verglich ich, wenn angemessen, deskriptiv mit Daten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (76), der DECODE (in Englisch: Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) Studie (77) und des Statistischen Amtes der Europäischen Union (Eurostat; <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>). Die deskriptive Analyse als statistisches Verfahren wählte ich für meine Arbeit aufgrund der Charakteristika der vorliegenden Daten: Die Größe der Kohorte verbunden mit dem Fehlen einer Kontrollgruppe legten die deskriptive Analyse als bestes statistisches Verfahren für diese Arbeit nahe.

Wenn möglich, wählte ich bei der Erstellung der Referenzpopulation Parameter aus, die meiner XY DSD Kohorte am nächsten kamen.

Bei der WHO Datenbank wurden folgende Parameter angewandt: Das Jahr 2014 (Glukose) bzw. 2008 (Cholesterin); beide Geschlechter; 18 Jahre und älter (Glukose)

bzw. 25 Jahre und älter (Cholesterin); aus den Ländern Deutschland, Frankreich, den Niederlanden, Polen, Schweden und dem Vereinigten Königreich. Das Datum des letzten Zugriffs auf die Datenbank war der 29. Mai 2020.

Die DECODE Studie befasste sich mit der Prävalenz des metabolischen Syndroms mittels Daten von neun europäischen Kohorten (77). Dabei wurde eine Definition des metabolischen Syndroms verwendet (77), welcher meiner sehr glich. Dadurch besaßen einige metabolische Parameter jener Arbeit (77) die gleichen Grenzwerte wie in meiner Arbeit. Wenn dies der Fall war, so zog ich deren Werte als Referenzwerte heran.

An Eurostat Parametern wählte ich: Das Jahr 2018 (subjektiver Gesundheitszustand) bzw. 2014 (Body-Mass-Index und Komorbiditäten); beide Geschlechter im Alter von 16 – 44 Jahre (subjektiver Gesundheitszustand) bzw. 18 – 44 (BMI) und 15 – 44 Jahre (Komorbiditäten); aus den Ländern Deutschland, Frankreich, den Niederlanden, Polen, Schweden und dem Vereinigten Königreich. Das Datum des letzten Zugriffs auf die Eurostat Datenbank war der 11. April 2020.

### **3.2.1 Analyse der Charakteristika der Studienpopulation**

Neben allgemeinen Daten wie berichtetem Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und aktueller Medikation wurde auch der Body-Mass-Index (BMI) der Studienteilnehmer analysiert. Um den erfassten BMI besser beurteilen zu können, unterteilte ich diesen zusätzlich in Kategorien. Wie von der WHO empfohlen galt als untergewichtig ein BMI  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  (78). Ein normales Gewicht befand sich bei einem BMI von  $\geq 18,5$  und  $<25 \text{ kg/m}^2$  (78). Als prä-adipös galt ein BMI von  $\geq 25$  und  $<30 \text{ kg/m}^2$  und ein BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  wurde als adipös gewertet (78).

Ein deskriptiver Vergleich der Resultate erfolgte mit Referenzwerten von Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>).

### **3.2.2 Analyse der metabolischen Parameter**

An metabolischen Parametern untersuchte ich die laborchemischen und durch die körperliche Untersuchung im Rahmen der dsd-LIFE Studie (74) erhobenen Werte: Den Hüftumfang, das Taille-Hüft-Verhältnis (WHR), den Blutdruck, HOMA-IR, die Glukosekonzentration, die Insulinkonzentration, den Hämoglobin A1c (HbA1c) - Wert, die Konzentration der Triglyzeride, die LDL - Konzentration und die High Density Lipoprotein (HDL) - Konzentration.

Des Weiteren berechnete ich, anhand der vorliegenden metabolischen Parameter, die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der gesamten XY DSD Kohorte und in den einzelnen Untergruppen. Hierbei wendete ich eine Definition an, welche von den hochrangigen Institutionen (IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO) gemeinsam herausgegeben wurde (79). In dieser Definition ist ein möglicher geforderter Parameter, um ein metabolisches Syndrom zu diagnostizieren, der Länder – bzw. populationsspezifische erhöhte Taillenumfang (79). Ich verwendete Grenzwerte für erhöhten Taillenumfang ( $\geq 94$  cm bei Männern und  $\geq 80$  cm bei Frauen), die für die europäische Bevölkerung von der IDF definiert wurden (80), da die Kohorte ausschließlich europäischen Ursprungs ist. Insgesamt werden bei der Definition des metabolischen Syndroms fünf Parameter betrachtet, wovon mindestens drei zutreffen müssen, um ein metabolisches Syndrom zu diagnostizieren (79): Ein erhöhter Länder – bzw. populationsspezifischer Taillenumfang ( $\geq 94$  cm bei Männern und  $\geq 80$  cm bei Frauen), erhöhte Triglyzeridwerte  $\geq 150$  mg/dl ( $\cong 1,7$  mmol/L) oder bestehende Medikation gegen erhöhte Triglyzeridwerte, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin  $< 40$  mg/dl ( $\cong 1,0$  mmol/L) bei Männern bzw.  $< 50$  mg/dl ( $\cong 1,3$  mmol/L) bei Frauen oder Einnahme von Medikamenten zur Anhebung des HDL-Cholesterins, ein erhöhter Blutdruck systolisch  $\geq 130$  mmHg und / oder  $\geq 85$  mmHg diastolisch oder eingenommene anti-hypertensive Medikation, ein Nüchternblutzuckerwert  $\geq 100$  mg/dl ( $\cong 5,6$  mmol/L) oder anti-hyperglykämische Medikation (79).

Das angegebene Geschlecht der Studienteilnehmer wurde bei der Analyse des metabolischen Syndroms stets berücksichtigt, trotz des Umstandes, dass alle Individuen mit XY DSD einen männlichen Chromosomensatz besitzen und somit anhand der männlichen Grenzwerte beurteilt werden könnten. Es wurde dennoch entschieden, dies nicht pauschal anzuwenden. Denn, wie bereits beschrieben, besitzen alle Individuen mit XY DSD zwar einen männlichen Genotyp, doch es kann sich, je nach zugrundeliegender Diagnose, ein komplett weiblicher Phänotyp ausbilden. Somit erachtete ich es als sinnvoll bei weiblicher Geschlechtsidentifikation und damit meist einhergehender Estrogensubstitution auch die weiblichen Grenzwerte anzuwenden.

Bei Individuen, die sich weder als männlich noch weiblich identifizierten ( $n=7$ ), wendete ich die Mittelwerte der geschlechtsspezifischen Grenzwerte (erhöhter Taillenumfang  $\geq 87$  cm und erniedrigter HDL-Cholesterinkonzentration  $< 1,15$  mmol/L) an.

Bei der Analyse der metabolischen Parameter verwendete ich Grenzwerte, die der Definition des metabolischen Syndroms (79,80), den Leitlinien der Europäischen

Gesellschaft für Kardiologie / Europäischen Atherosklerosegesellschaft (ESC/EAS) (81) und der WHO (76) entstammten. Bei den verbliebenen Parametern richtete ich mich nach der laborspezifischen Beurteilung.

Als Referenzwerte wurden zum deskriptiven Vergleich Daten der WHO (76) und der DECODE Studie (77) herangezogen.

### **3.2.3 Analyse der Knochenparameter**

Ich eruierte die Knochengesundheit der Teilnehmer anhand der Knochenmineraldichte. Dazu wurden im Rahmen der dsd-LIFE Studie (74) die Knochenmineraldichte am Femurhals und an der Lendenwirbelsäule (LWS) gemessen und in Z-Score und T-Score-Werte umgerechnet und gespeichert. Die Knochenmineraldichte wurde in der dsd-LIFE Studie mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie erfasst (74). Verwendete Geräte zur Erfassung der Knochenmineraldichte waren von den Herstellern „GE Healthcare“ Deutschland (Solingen) und „Hologic“ Deutschland (Wiesbaden-Nordenstadt).

Die Z- und T-Score-Werte analysierte ich abhängig vom Alter der Individuen: War der Proband 50 Jahre alt oder älter, so wendete ich die Definition der WHO für Osteopenie und Osteoporose an (82). Diese besagt, dass eine normale Knochenmineraldichte besteht, wenn der T-Score  $\geq -1$  beträgt (82). Ein T-Score größer  $-2,5$  und kleiner  $-1$  zeigt eine erniedrigte Knochenmineraldichte an (82). Hat der T-Score einen Wert  $\leq -2,5$ , so besteht eine Osteoporose (82).

Lag das Alter des Probanden unter 50 Jahren, so verwendete ich den Z-Score zur Beurteilung der Knochengesundheit, wie von der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) empfohlen (83,84). Einen Z-Score  $\leq -2,0$  wertete ich laut Definition (83,84) als eine für das Alter entsprechende verminderte Knochenmineraldichte.

Als laborchemische Parameter des Knochenstoffwechsels untersuchte ich zudem Calcidiol (25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>), Calcium, Phosphat, Alkalische Phosphatase und Osteocalcin. Zusätzlich wertete ich die Prävalenz von Osteoporose und Frakturen innerhalb der Kohorte aus. Die Erkrankungen Osteoporose und Fraktur wurden hierbei systematisch mittels eines Fragebogens erfasst, den die Probanden der dsd-LIFE Studie (74) eigenmächtig in ihrem Wissen beantworten konnten. Die Calcidiol-Konzentration bewertete ich hinsichtlich einer Vitamin-D-Insuffizienz ( $\geq 30$  nmol/L und  $< 50$  nmol/L) und einem Vitamin-D-Mangel ( $< 30$  nmol/L) mittels Grenzwerten, wie vom Institute of Medicine (IOM) empfohlen (85).



### **3.2.4 Analyse des subjektiven Gesundheitszustandes**

Der subjektive Gesundheitszustand der XY DSD Kohorte wurde im Rahmen der dsd-LIFE Studie systematisch durch Fragen erfasst (74). In dieser Arbeit wertete ich die allgemeinen Fragen „Wie ist Ihre Gesundheit im Allgemeinen?“ „Würden Sie sagen, sie ist (sehr) schlecht, befriedigend oder (sehr) gut?“ und „Haben Sie eine chronische Erkrankung oder ein Gesundheitsproblem (ausgenommen Ihrer Grunderkrankung)?“ „Wenn ja, ist es ein physisches, mentales oder ein physisches und mentales Problem?“ aus. Limitationen wurden erfasst durch die Fragen „In welchem Umfang sind Sie, wenigstens seit den letzten sechs Monaten, durch ein Gesundheitsproblem limitiert bei Aktivitäten des täglichen Lebens?“ „Würden Sie sagen, Sie waren sehr eingeschränkt, eingeschränkt aber nicht schwerwiegend oder hatten keine Einschränkungen?“. Die Fragen entstammten hierbei ursprünglich dem European Social Survey ([www.europeansocialsurvey.org/](http://www.europeansocialsurvey.org/), Runde 6, 2012).

Die Resultate wurden hinsichtlich einer Signifikanz zwischen den Untergruppen mittels des exakten Test nach Fisher überprüft. Dabei bewertete ich einen p-Wert kleiner 0,05 als statistisch signifikant und benutzt wurde die Statistik Software R Version 3.4.0. (75). Die Ergebnisse des subjektiven Gesundheitszustandes wurden deskriptiv mit Daten von Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>) verglichen.

### **3.2.5 Analyse der verbliebenen Gesundheitsdaten**

Im Rahmen der Anamneseerhebung der dsd-LIFE Studie (74) konnten die Probanden eigenmächtig mittels Fragebögen angeben, ob sie an bestimmten weiteren Erkrankungen bzw. Gesundheitsproblemen leiden oder gelitten haben.

Folgende weitere Gesundheitsprobleme wurden erfasst und statistisch ausgewertet: Diabetes mellitus Typ 1 und 2, Insulinresistenz, Hyperurikämie, Hyperlipidämie, Fettleber, Herzinfarkt, Schlaganfall, Thrombose, Hypertonie, Hashimoto Thyreoiditis, Rheumatische Erkrankung, Gelenkbeschwerden, Morbus Crohn / Kolitis, Zöliakie, Allergien, Asthma, Niereninsuffizienz, Karzinome, Visuelle Beschwerden, Auditive Beschwerden, Krampfanfälle, Migräne, Infektionen des Harntraktes und Harninkontinenz.

Die daraus resultierenden Ergebnisse verglich ich deskriptiv mit Daten von Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeine Deskription der Kohorte

Insgesamt bestand die untersuchte XY DSD Kohorte aus 222 Individuen. Unterteilt in die sechs Untergruppen ergaben sich folgende Subpopulationsgrößen: CGD n=21 (9,4%), PGD (inklusive XY ovotestikuläre DSD) n=42 (18,9%), CAIS n=71 (32,0%), PAIS n=35 (15,8%), AD n=18 (8,1%), Andere n=35 (15,8%). Die Charakteristika der Studienpopulation sind im Detail der Tabelle 1 auf Seite 28 zu entnehmen.

Mehr als die Hälfte aller Individuen mit XY DSD identifizierten sich als weiblich (142/222; 64,0%\*). Etwa ein Drittel der Teilnehmer gaben ihr Geschlecht als männlich an (73/222; 32,9%\*) und sieben der Befragten (7/222; 3,2%\*) berichteten von einem weder weiblichen noch männlichen Geschlecht. Dabei identifizierten sich die Mehrzahl der Untergruppen CGD (20/21; 95,2%), CAIS (69/71; 97,2%) und AD (13/18; 72,2%) als weiblich. Als männlich identifizierten sich hauptsächlich Individuen aus der Untergruppe Andere (26/35; 74,3%). Bei den Untergruppen PGD und PAIS zeigte sich ein gemischtes Bild: Etwas mehr als ein Drittel der Individuen mit PGD berichteten von einem weiblichen Geschlecht (15/42; 35,7%) und fast zwei Drittel von einem männlichen Geschlecht (27/42; 64,3%). In der PAIS Untergruppe gaben etwa die Hälfte (18/35; 51,4%) der Befragten an, sich als männlich zu identifizieren und die andere Hälfte (17/35; 48,6%) berichtete von einem weiblichen Geschlecht.

Mit durchschnittlich  $34,6 \pm 13,7$  Jahren wies die CAIS Untergruppe das größte Alter auf. Die durchschnittlich jüngste Untergruppe war mit  $23,6 \pm 7,6$  Jahren PGD. Insgesamt waren 17 Individuen mit XY DSD älter als 50 Jahre.

Die durchschnittliche Körpergröße (174-177cm), das durchschnittliche Körpergewicht (73-77 kg) und der durchschnittliche BMI ( $23-25 \text{ kg/m}^2$ ) unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Untergruppen.

Weniger als 10% der gesamten XY DSD Kohorte hatte einen BMI  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  (17/205; 8,3%) und war somit untergewichtig. Einen normalgewichtigen BMI ( $\geq 18,5 - < 25 \text{ kg/m}^2$ ) besaßen 59,5% (122/205) der Befragten. Die Rate von Studienteilnehmer mit einem prä-adipösen BMI ( $\geq 25$  und  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) variierte zwischen den Untergruppen von 15,2% bis 26,8%. Die Prävalenz eines adipösen BMI ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) rangierte zwischen den Untergruppen von 9,1% bis 16,7%. Die meisten der 17 untergewichtigen Individuen gehörten der Untergruppe CGD an (6/17; 35,3%). In der CAIS fanden sich die meisten prä-adipösen (13/42; 31,0%) und adipösen (8/24; 33,3%) Probanden.

Mehr als die Hälfte aller Individuen der XY DSD Kohorte gaben an regelmäßig Hormone zu substituieren. Diese Hormone waren: Testosteron, Estradiol(-valerat), Ethinylestradiol, Estradiol(-valerat) und Progestine, Ethinylestradiol und Progestine. Dabei wurden in fast allen Fällen die Hormone entsprechend des angegebenen Geschlechts eingenommen: Normalerweise nehmen Personen mit einer weiblichen Geschlechtsidentität Estrogen ein (wie Estradiol, Ethinylestradiol, Estradiolvalerat mit oder ohne Progestine) und Personen mit einer männlichen Geschlechtsidentität Testosteron ein. Ausnahmen hierzu konnten bei insgesamt zehn Individuen mit XY DSD beobachtet werden: Jeweils ein Individuum aus der PGD und AD Subgruppe, welche sich als weiblich identifizierten, berichteten von einer Einnahme von Estrogen und Testosteron. Acht Individuen mit CAIS nahmen trotz ihrer weiblichen Geschlechtsidentifikation Testosteron ein.

Bezüglich der Raten an erfolgten Gonadektomien zeigte sich, dass fast alle Individuen mit CGD (19/21; 90,5%), PGD (36/42; 85,7%), CAIS (62/71; 87,3%) und AD (16/18; 88,9%) eine Gonadektomie aufwiesen. In der PAIS Untergruppe wiesen die Hälfte der Individuen eine Gonadektomie auf (15/35; 42,9%). In der verbliebenen Untergruppe Andere gaben 65,7% (23/35) an, keine Gonadektomie erhalten zu haben.

Ob eine Gonadektomie erfolgt ist, konnte bei neun Individuen mit CAIS nicht mit Sicherheit gesagt werden, da keine Angaben diesbezüglich vorlagen. Bei den restlichen Individuen mit CAIS ist eine Gonadektomie erfolgt. Von den neun Fällen führten sich sieben Individuen keine Hormone zu. In sechs dieser sieben Fälle ohne Hormonzufuhr lagen LH und FSH Werte vor, welche auf eine suffiziente Hormonproduktion durch intakte Gonaden schließen ließen. Somit besaßen insgesamt sechs Individuen mit CAIS intakte Gonaden. Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. (63) publiziert.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation unterteilt in Subgruppen; n (%), MW±SD (n) bzw. %

	XY DSD (n=222)	CGD (n=21)	PGD <sup>1</sup> (n=42)	CAIS (n=71)	PAIS (n=35)	AD <sup>2</sup> (n=18)	Andere <sup>3</sup> (n=35)	Eurostat <sup>4</sup> % (min – max)
<b>Geschlecht</b> – n (%)								
Weiblich <sup>5</sup>	142/222 (64,0*)	20/21 (95,2)	15/42 (35,7)	69/71 (97,2)	17/35 (48,6)	13/18 (72,2)	8/35 (22,9)	
Männlich <sup>5</sup>	73/222 (32,9*)	0/21 (0)	27/42 (64,3)	0/71 (0)	18/35 (51,4)	2/18 (11,1)	26/35 (74,3)	
Anderes Geschlecht	7/222 (3,2*)	1/21 (4,8)	0/42 (0)	2/71 (2,8)	0/35 (0)	3/18 (16,7)	1/35 (2,9)	
<b>Alter</b> Jahre – MW±SD (n)	28,8*±12,2* (222)	27,4±11,6 (21)	23,6±7,6 (42)	34,6±13,7 (71)	26,8±10,8 (35)	29,7±14,3 (18)	25,6±10,0 (35)	
<b>Größe</b> cm – MW ±SD (n)	175,3±7,7 (205)	177±9,1 (19)	174,6±7,7 (41)	174,3±6,3 (65)	177,1±8,5 (33)	173,3±9,8 (18)	176,4±6,8 (29)	
<b>Gewicht</b> kg – MW±SD (n)	74,3±20,0 (206)	72,9±25,9 (20)	73,3±15,4 (41)	74,4±22,3 (65)	77,2±20,9 (33)	73±18,0 (18)	74,2±17,7 (29)	
<b>BMI</b> kg/m <sup>2</sup> – MW±SD (n)	24,1*±6,0* (205)	23,2±7,4 (19)	24±4,7 (41)	24,4±6,5 (65)	24,6±6,7 (33)	24,3±5,7 (18)	23,8±5,3 (29)	
<b>BMI</b> – n (%)								
BMI <18,5	17/205 (8,3)	6/19 (31,6)	2/41 (4,9)	5/65 (7,7)	0/33	1/18 (5,6)	3/29 (10,3)	2,7 – 5,0
BMI ≥18,5 - <25	122/205 (59,5)	8/19 (42,1)	24/41 (58,5)	39/65 (60,0)	25/33 (75,8)	10/18 (55,6)	16/29 (55,2)	49,3 – 59,8
BMI ≥25 - <30	42/205 (20,5*)	3/19 (15,8)	11/41 (26,8)	13/65 (20,0)	5/33 (15,2)	4/18 (22,2)	6/29 (20,7)	25,1 – 30,6
BMI ≥30	24/205 (11,7*)	2/19 (10,5)	4/41 (9,8)	8/65 (12,3)	3/33 (9,1)	3/18 (16,7)	4/29 (13,8)	9,6 – 17,0
<b>Hormontherapie</b> <sup>6</sup> – n (%)								
Testosteron	27/215 (12,6)	1/20 (5,0)	12/42 (28,6)	8/66 (12,1)	2/34 (5,9)	2/18 (11,1)	2/35 (5,7)	
Estradiol(-valerat)	73/215 (34,0)	8/20 (40,0)	7/42 (16,7)	33/66 (50,0)	8/34 (23,5)	10/18 (55,6)	7/35 (20,0)	
Ethinylestradiol	2/215 (0,9)	0/20 (0)	0/42 (0)	1/66 (1,5)	0/34 (0)	0/18 (0)	1/35 (2,9)	
Estradiol(-valerat) + Progesterone	21/215 (9,8)	5/20 (25,0)	3/42 (7,1)	7/66 (10,6)	3/34 (8,8)	3/18 (16,7)	0/35 (0)	
Ethinylestradiol + Progesterone	9/215 (4,2)	2/20 (10,0)	4/42 (9,5)	3/66 (4,5)	0/34 (0)	0/18 (0)	0/35 (0)	
Keine	87/215 (40,5)	4/20 (20,0)	17/42 (40,5)	16/66 (24,2)	21/34 (61,8)	4/18 (22,2)	25/35 (71,4)	
<b>Gonadektomie</b>								
Ja	160/222 (72,1)	19/21 (90,5)	36/42 (85,7)	62/71 (87,3)	15/35 (42,9)	16/18 (88,9)	12/35 (34,3)	
Nein	46/222 (20,7)	0/21	6/42 (14,3)	0/71	16/35 (45,7)	1/18 (5,6)	23/35 (65,7)	
Unbekannt <sup>7</sup>	16/222 (7,2)	2/21 (9,5)	0/42	9/71 (12,7)	4/35 (11,4)	1/18 (5,6)	0/35	

Fußnoten für Tabelle 1: Für die Berechnung des Prozentsatzes wurde ausschließlich Bezug genommen auf die Anzahl von Probanden, die die Frage beantwortet haben.

<sup>1</sup>Inklusive XY ovotestikuläre DSD (n=5). <sup>2</sup>17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel (n=11), 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Mangel (n=2), 5α-Reduktase Mangel (n=4) und 17α-Hydroxylase/17,20 Lyase Defekt (n=1). <sup>3</sup>Hypospadie (n=25), unbekannte Erscheinungsformen mit XY DSD (n=7), unbekannte Steroidsynthesedefekte (n=2), Mikropenis (n=1) <sup>4</sup>Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>; letzter Zugriff 11 April 2020). Parameter: Jahr 2014, beide Geschlechter, Alter 18 – 44 Jahre, Deutschland, Frankreich, die Niederlande, Polen, Schweden, das Vereinigte Königreich. <sup>5</sup>Weibliche bzw. männliche Geschlechtsidentität. <sup>6</sup>Bei dieser Kategorie war die Nennung von mehr als einem Hormon möglich. Somit ergeben einige Prozentwerte zusammengekommen nicht 100%, da die Anzahl der Antwortenden und nicht die Gesamtzahl der Antworten bei der Berechnung berücksichtigt wurde. <sup>7</sup>Bei sechs von neun der Individuen mit CAIS und unbekanntem Gonadektomiestatus indizierten die LH und FSH-Werte intakte Gonaden ohne exogene Hormonzufuhr. Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. publiziert (63). n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; DSD=Unterschiede/Varianten der Geschlechtsentwicklung; CGD/PGD=Komplette/Partielle Gonadendysgenese; CAIS/PAIS=Komplette/Partielle Androgenresistenz; AD=Androgenbiosynthesedefekte; min=Minimum; max=Maximum; BMI=Body-Mass-Index

## 4.2 Metabolismus

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mehr als ein Drittel der sich als weiblich identifizierenden Individuen der XY DSD Kohorte einen erhöhten Taillenumfang aufwiesen (35/90; 38,9%). Bei den sich als männlich identifizierenden Individuen war die Prävalenz eines erhöhten Taillenumfanges mit 21,6% (11/51) geringer. Bezüglich der Individuen mit weder weiblicher noch männlicher Geschlechtsidentifikation lagen Taillenumfangswerte von zwei Individuen vor, von denen ein Individuum einen erhöhten Taillenumfang aufwies (1/2; 50%).

Die durchschnittlichen WHR Werte der sechs Untergruppen reichten von  $0,77 \pm 0,10$  in der PGD Untergruppe bis zu  $0,86 \pm 0,13$  in der PAIS Untergruppe.

Der mittlere Blutdruck der gesamten Kohorte betrug systolisch  $123,3 \pm 14,9$  mmHg und diastolisch  $74,9 \pm 10,9$  mmHg. Die mittleren Blutdruckwerte der einzelnen Untergruppen gestalteten sich ähnlich.

Der durchschnittliche HOMA-IR lag bei  $2,3 \pm 1,7$  in der gesamten Kohorte. In den Untergruppen rangierte der durchschnittliche HOMA-IR Wert von  $2 \pm 2,4$  in der CAIS Untergruppe bis  $2,6 \pm 1,8$  in der Untergruppe AD. Einen Nüchternblutglukosewert  $\geq 5,6$  mmol/l wiesen 12,9% (20/155) der Individuen mit XY DSD auf. Einen noch höheren Nüchternblutglukosewert von  $\geq 7,0$  mmol/l zeigte sich bei 2,6% (4/155) der Studienteilnehmer. Bei 6,0% (9/151) der Individuen mit XY DSD wurde zudem ein erhöhter Insulinspiegel festgestellt. Nur ein Proband wies einen erhöhten HbA1c-Wert auf (1/31; 3,2%).

Erhöhte Gesamtcholesterinwerte fanden sich bei 37,9% (67/177) der Probanden, wobei am häufigsten Individuen mit CAIS betroffen waren (31/53; 58,5%). Das LDL-Cholesterin war in 28,5% (49/172) der Fälle erhöht. Die PGD Untergruppe wies dabei den höchsten Prozentsatz von Individuen mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten auf (12/34; 35,3%). Insgesamt hatten 8,2% (14/171) der Teilnehmer einen erniedrigten HDL-Cholesterinwert. Ein Triglyzeridwert  $\geq 1,7$  mmol/l war in 11,4% (20/175) der Fälle präsent.

Nach Anwendung der Kriterien des metabolischen Syndroms (79) in meiner Studienpopulation, identifizierte ich 14 Individuen mit einem metabolischen Syndrom (14/175; 8,0%). Von diesen 14 Individuen sahen sich acht als weiblich und sechs als männlich an. Nur einer dieser Individuen nahm Blutzucker-, Blutdruck- und Blutfett-senkende Medikation zu sich.

Die sich als weiblich identifizierenden Studienteilnehmer mit dem metabolischen Syndrom gehörten den Untergruppen CAIS (n=4), PAIS (n=2), CGD (n=1) und AD (n=1) an. Alle Studienteilnehmer mit weiblicher Geschlechtsidentität und metabolischen Syndrom wiesen eine Gonadektomie auf. Ein Großteil von ihnen nahm Estrogen (Estradiol oder Estradiolvalerat) als Hormonersatztherapie ein (6/8; 75%), während die verbliebenen zwei Individuen mit XY DSD keine Hormone zu sich führten.

Die sechs sich als männlich identifizierenden Individuen mit XY DSD und dem metabolischen Syndrom hatten die Diagnosen Hypospadie (n=4), Mikropenis (n=1) und PGD (n=1). Dabei gab lediglich das Individuum mit PGD an, keine Gonaden mehr zu besitzen und Hormone (Testosteron) einzunehmen. Die restlichen sich als männlich identifizierenden Studienteilnehmer mit metabolischem Syndrom wiesen keine Gonadektomie auf (5/6; 83,3%).

Die metabolischen Daten der 222 XY DSD Individuen sind in der Tabelle 2 auf Seite 31 im Detail ersichtlich. Dort ist auch die genaue Anzahl der analysierten Individuen und alle analysierten Parameter in den einzelnen Gruppen dargestellt.

**Tabelle 2: Metabolische Daten und Vergleich mit Referenzwerten; n (%), MW±SD (n) bzw. %**

	<b>XY DSD</b> (n=222)	<b>CGD</b> (n=21)	<b>PGD</b> (n=42)	<b>CAIS</b> (n=71)	<b>PAIS</b> (n=35)	<b>AD</b> (n=18)	<b>Andere</b> (n=35)	<b>Referenzwert<sup>4</sup> %</b>
<b>WC Weiblich<sup>1</sup> – n(%)</b> Weiblich ≥ 80 cm	35/90 (38,9)	3/11 (27,3)	4/8 (50,0)	19/46 (41,3)	3/13 (23,1)	3/5 (60,0)	3/7 (42,9)	59,5
<b>WC Männlich<sup>1</sup> – n(%)</b> Männlich ≥ 94 cm	11/51 (21,6)	0/0 (0)	4/25 (16,0)	0/0 (0)	1/12 (8,3)	1/1 (100,0)	5/13 (38,5)	50,4
<b>WC Andere<sup>2</sup> – n(%)</b> Andere ≥ 87 cm	1/2 (50,0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/1 (100,0)	
<b>WHR – MW±SD (n)</b>	0,80*±0,12*(129)	0,78±0,16 (9)	0,77±0,10 (32)	0,81±0,13(43)	0,86±0,13(23)	0,78±0,13 (6)	0,79±0,12 (16)	
<b>RR<sub>sys</sub> mmHg – MW±SD (n)</b>	123,3±14,9(171)	123,7±15,5(17)	126,4±12,1(37)	122±17,6(49)	120±14,8 (30)	126,1±12,4(15)	123,3±14,4(23)	
<b>RR<sub>dia</sub> mmHg – MW±SD (n)</b>	74,9±10,9(171)	74,5±11,3(17)	75,5±10,3(37)	75,9±9,6(49)	74,1±10,4(30)	74,1±10,2(15)	73,8±15,4(23)	
<b>HOMA-IR – MW±SD (n)</b>	2,3±1,7 (134)	2,4±1,7 (14)	2,5±1,8 (32)	2±1,7 (34)	2,6±1,8 (22)	2±2,4 (11)	2,1±1,0 (21)	
<b>Glukose – n(%)</b> ≥ 5,6 mmol/l	20/155 (12,9)	1/16 (6,3)	1/34 (2,9)	7/41 (17,1)	2/27 (7,4)	4/12 (33,3)	5/25 (20,0)	31,8 – 44,9
≥ 7,0 mmol/l	4/155 (2,6)	0/16 (0)	0/34 (0)	1/41 (2,4)	1/27 (3,7)	0/12 (0)	2/25 (8,0)	4,3 – 7,7 <sup>5</sup>
<b>Insulin – n(%)</b> Oberhalb der Norm	9/151 (6,0)	1/16 (6,3)	2/33 (6,1)	4/44 (9,1)	1/25 (4,0)	1/12 (8,3)	0/21 (0)	
<b>HbA1c – n(%)</b> ≥ 7%	1/31 (3,2)	0/6 (0)	0/3 (0)	1/7 (14,3)	0/7 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	
<b>Cholesterin – n(%)</b> ≥ 5,0 mmol/l	67/177 (37,9)	5/18 (27,8)	12/36 (33,3)	31/53 (58,5)	8/31 (25,8)	4/14 (28,6)	7/25 (28,0)	51,8 – 65,6 <sup>5</sup>
<b>Triglyzeride – n(%)</b> ≥ 1,7 mmol/l	20/175 (11,4)	3/18 (16,7)	2/36 (5,6)	7/52 (13,5)	2/31 (6,7)	0/14 (0)	6/24 (25,0)	23,8 – 36,4
<b>LDL – n(%)</b> ≥ 3,0 mmol/l	49/172 (28,5)	5/17 (29,4)	12/34 (35,3)	15/53 (28,3)	7/29 (24,1)	2/14 (14,3)	8/25 (32,0)	
<b>HDL – n(%)</b> < 1,0 mmol/l (Männlich <sup>1</sup> )	5/171 (2,9)	0/17 (0)	1/34 (2,9)	0/53 (0)	0/28 (0)	0/14 (0)	4/25 (16,0)	27,3
< 1,3 mmol/l (Weiblich <sup>1</sup> )	9/171 (5,3)	2/17 (11,8)	0/34 (0)	3/53 (5,7)	3/28 (10,7)	0/14 (0)	1/25 (4,0)	29,0
<b>Metabolisches Syndrom<sup>3</sup>-n(%)</b> Weiblich <sup>1</sup>	8/175 (4,6)	1/18 (5,6)	0/35 (0)	4/52 (7,7)	2/31 (6,5)	1/14 (7,1)	0/25 (0)	
Männlich <sup>1</sup>	6/175 (3,4)	0/18 (0)	1/35 (2,9)	0/52 (0)	0/31 (0)	0/14 (0)	5/25 (20,0)	
Andere	0/175 (0)	0/18 (0)	0/35 (0)	0/52 (0)	0/31 (0)	0/14 (0)	0/25 (0)	

Fußnoten für Tabelle 2: Für die Berechnung des Prozentsatzes wurde ausschließlich Bezug genommen auf die Anzahl von Probanden, die die Frage beantwortet haben.

<sup>1</sup>Weibliche bzw. männliche Geschlechtsidentität. <sup>2</sup>Der Mittelwert aus weiblichen und männlichen Grenzwert wurde verwendet. <sup>3</sup>Metabolisches Syndrom wie definiert von IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO (79,80). <sup>4</sup>Wenn nicht anderweitig benannt sind alle Referenzwerte aus der Publikation von Q. Qiao (DECODE Studie) (77). <sup>5</sup>Diese Referenzwerte entstammten der WHO-Datenbank (76) (letzter Zugriff 29.Mai 2020). Parameter: Jahr 2014 Glukose (Jahr 2008 Cholesterin), beide Geschlechter, Alter 18+ Jahre (25+ Jahre Cholesterin). Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. publiziert (63). n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standartabweichung; DSD=Unterschiede/Varianten der Geschlechtsentwicklung; CGD/PGD=Komplette/Partielle Gonadendysgenese; CAIS/PAIS=Komplette/Partielle Androgenresistenz; AD=Androgenbiosynthesedefekte; WC=Taillenumfang; WHR=Taille-Hüft-Umfang; RR=Blutdruck; sys=sytolisch; dia=diastolisch; HOMA-IR=Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; HbA1c=Hämoglobin A1c; LDL/HDL=Low/High Density Lipoprotein

### 4.3 Knochengesundheit

Insgesamt zeigte sich, dass 3,0% (3/100) der unter 50-jährigen Individuen mit XY DSD einen Z-Score  $\leq -2,0$  am Femurhals und 15,6% (19/122) diesen an der LWS aufwiesen. Fast alle der Individuen mit Z-Score  $\leq -2,0$  am Femurhals (2/3; 66,7%) oder an der LWS (16/19; 84,2%) wiesen eine Gonadektomie auf. Bei Probanden  $\geq 50$  Jahre betrug die Rate an Individuen mit einem T-Score  $\leq -2,5$  am Femurhals 11,1% (1/9) und an der LWS 30,8% (4/13). Alle Studienteilnehmer mit einem T-Score  $\leq -2,5$  berichteten von einer Gonadektomie.

Analyse der einzelnen Untergruppen im Detail:

CAIS: Am Femurhals besaßen zwei Individuen mit CAIS einen Z-Score  $\leq -2,0$  (2/28; 7,1%). Diese beiden Teilnehmer gaben an keine Hormone einzunehmen, wobei einer dieser Individuen eine Gonadektomie aufwies und der verbliebene Gonaden hatte. Jene Probanden mit Z-Score  $\leq -2,0$  am Femurhals wiesen auch einen Z-Score  $\leq -2,0$  an der LWS auf.

Insgesamt konnten 10 Individuen mit einem Z-Score  $\leq -2,0$  an der LWS identifiziert werden (10/31; 32,3%). Von diesen 10 Individuen nahmen drei Estrogen, vier ausschließlich Testosteron und drei Individuen gar keine Hormone ein. Eine Gonadektomie wiesen 9/10 (90,0%) dieser Individuen auf.

Bei Studienteilnehmern mit CAIS  $\geq 50$  Jahre zeigte sich, dass lediglich ein Individuum ohne Hormonersatztherapie und ohne Gonaden einen T-Score  $\leq -2,5$  an der LWS aufwies (1/6; 16,7%). Am Femurhals besaß keiner der Studienteilnehmer mit CAIS einen T-Score  $\leq -2,5$  (0/4).

Bezüglich der sechs Individuen mit CAIS und intakten Gonaden zeigte sich, dass 2/6 (33,3%) einen erniedrigten Z-Score bzw. T-Score aufwiesen: Eines dieser Individuen war jünger als 50 Jahre und wies sowohl am Femurhals als auch an der LWS einen Z-Score  $\leq -2,0$  auf. Der verbliebene andere Proband war älter als 50 Jahre und hatte einen T-Score von  $-1,7$  und berichtete zusätzlich von einer Fraktur.

Bei den acht Studienteilnehmer mit CAIS und Testosteroneinnahme nach Gonadektomie, besaß die Hälfte (4/8; 50,0%) einen erniedrigten Z-Score. Keines der Individuen mit CAIS und Testosteronmedikation berichtete von einer Fraktur.



PGD: Kein Studienteilnehmer der PGD Untergruppe wies einen erniedrigten Z-Score auf. Der T-Score wurde nicht analysiert, da kein Individuum aus dieser Gruppe 50 Jahre oder älter war.

CGD, PAIS, AD, Andere: In all diesen Untergruppen zeigten sich vereinzelte Fälle von Individuen mit einem erniedrigten Z-Score bzw. T-Score.

Einen Z-Score  $\leq -2,0$  am Femurhals hatte ein Teilnehmer (Untergruppe Andere) ohne Gonaden und mit Estrogeneinnahme.

Insgesamt besaßen neun Probanden einen erniedrigten Z-Score an der LWS:

In der CGD Untergruppe wurde ein Individuum ohne Hormontherapie und mit unbekanntem Gonadektomiestatus identifiziert. In der PAIS Untergruppe fand ich drei Studienteilnehmer ohne Gonaden, wovon zwei Estrogen und einer keine Hormone einnahm. In der Untergruppe AD besaßen vier Individuen einen erniedrigten Z-Score, wobei alle keine Gonaden besaßen und jeweils einer Estrogen, Testosteron, Estrogen und Testosteron bzw. keine Hormone substituierte. Ein Individuum aus der Untergruppe Andere mit Gonaden und ohne Hormoneinnahme zeigte zudem auch einen erniedrigten Z-Score-Wert an der LWS auf.

Bezüglich der Studienteilnehmer  $\geq 50$  Jahre, identifizierte ich einen Studienteilnehmer ohne Gonaden (CGD) welcher einen T-Score  $\leq -2,5$  am Femurhals und an der LWS aufwies. Zwei Probanden ohne Gonaden (jeweils aus der Untergruppe PAIS und Andere) besaßen einen T-Score  $\leq -2,5$  lediglich an der LWS. Von diesen Individuen mit T-Score  $\leq -2,5$  gab einer an Hormone (Estrogen) zu substituieren. Dieser gehörte der Untergruppe Andere an.

Insgesamt wurde die Knochenmineraldichte bei 56,0% (14/25) der Individuen mit XY DSD, die von einer Fraktur berichteten, erfasst. Hierbei wiesen 8/14 (57,1%) einen erniedrigten Z-Score bzw. T-Score auf. Die meisten dieser acht Individuen, die von einer Fraktur berichteten und eine erniedrigte Knochenmineraldichte aufwiesen, gehörten der CAIS Untergruppe an (6/8; 75,0%).

Bei der Analyse der Vitamin D3 Konzentration zeigte sich, dass fast die Hälfte aller Probanden (65/156; 41,7%) eine Insuffizienz oder einen Mangel aufwiesen. Von den 19 Individuen mit einem Z-Score  $\leq -2,0$  an der LWS, hatten 14 (73,7%) entweder einen Vitamin D3 Mangel oder eine Vitamin D3 Insuffizienz.

Die analysierten Parameter des Knochenstoffwechsels sind in der Tabelle 3 auf Seite 35 zusammenfassend dargestellt. Die Laborparameter Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase und Osteocalcin waren in der Mehrzahl der Fälle normwertig und wurden nicht tabellarisch erfasst.

Tabelle 3: Knochenstoffwechsel; MW±SD (n) bzw. n (%)

	<b>XY DSD</b> (n=222)	<b>CGD</b> (n=21)	<b>PGD</b> (n=42)	<b>CAIS</b> (n=71)	<b>PAIS</b> (n=35)	<b>AD</b> (n=18)	<b>Andere</b> (n=35)
<b>Femurhals Z-Score</b> – MW±SD (n)	0,1±1,3 (109)	-0,4±1,0 (8)	0,6±1,4 (30)	-0,1±1,1 (32)	0,3±1,0 (16)	-0,1±1,5 (10)	0,1±1,4 (13)
<b>Femurhals T-Score</b> – MW±SD (n)	0,0±1,3 (85)	-0,4±1,4 (7)	0,7±1,3 (16)	-0,4±1,0 (32)	0,4±1,1 (14)	-0,1±1,8 (9)	-0,4±1,5 (7)
<b>LWS Z-Score</b> – MW±SD (n)	-0,7±1,4 (133)	-1,0±1,2 (11)	-0,1±1,1 (31)	-1,2±1,3 (35)	-0,3±1,6 (24)	-1,4±1,1 (12)	-0,5±1,5 (20)
<b>LWS T-Score</b> – MW±SD (n)	-0,8±1,4 (105)	-1,2±1,4 (9)	0,1±1,0 (18)	-1,4±1,1 (36)	-0,4±1,6 (21)	-1,2±1,3 (11)	-0,8±1,6 (10)
<b>Femurhals (Alter &lt;50 Jahre) – n (%)</b>							
Z-Score > -2,0	97/100 (97,0)	7/7 (100)	30/30 (100)	26/28 (92,9)	15/15 (100)	8/8 (100)	11/12 (91,7)
Z-Score ≤ -2,0	3/100 (3,0)	0/7 (0)	0/30 (0)	2/28 (7,1)	0/15 (0)	0/8 (0)	1/12 (8,3)
<b>LWS (Alter &lt;50 Jahre) – n (%)</b>							
Z-Score > -2,0	103/122 (84,4)	9/10 (90,0)	31/31 (100)	21/31 (67,7)	19/22 (86,4)	6/10 (60,0)	17/18 (94,4)
Z-Score ≤ -2,0	19/122 (15,6)	1/10 (10,0)	0/31 (0)	10/31 (32,3)	3/22 (13,6)	4/10 (40,0)	1/18 (5,6)
<b>Femurhals (Alter ≥ 50 Jahre) – n (%)</b>							
T-Score ≥ -1	2/9 (22,2)	0/1 (0)	0/0 (0)	2/4 (50,0)	0/1 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)
T-Score > -2,5 und < -1	6/9 (66,7)	0/1 (0)	0/0 (0)	2/4 (50,0)	1/1 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)
T-Score ≤ -2,5	1/9 (11,1)	1/1 (100)	0/0 (0)	0/4 (0)	0/1 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)
<b>LWS (Alter ≥ 50 Jahre) – n (%)</b>							
T-Score ≥ -1	4/13 (30,8)	0/1 (0)	0/0 (0)	3/6 (50,0)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/2 (50,0)
T-Score > -2,5 und < -1	5/13 (38,5)	0/1 (0)	0/0 (0)	2/6 (33,3)	1/2 (50,0)	2/2 (100)	0/2 (0)
T-Score ≤ -2,5	4/13 (30,8)	1/1 (100)	0/0 (0)	1/6 (16,7)	1/2 (50,0)	0/2 (0)	1/2 (50,0)
<b>25 OH-Vitamin D3 – n (%)</b>							
Suffizient (≥50 nmol/L)	91/156 (58,3)	7/14 (50,0)	25/33 (75,8)	27/47 (57,4)	11/27 (40,7)	9/13 (69,2)	12/22 (54,5)
Insuffizienz (≥30 nmol/L und <50 nmol/L)	34/156 (21,8)	2/14 (14,3)	5/33 (15,2)	11/47 (23,4)	10/27 (37,0)	1/13 (7,7)	5/22 (22,7)
Mangel (<30 nmol/L)	31/156 (19,9)	5/14 (35,7)	3/33 (9,1)	9/47 (19,1)	6/27 (22,2)	3/13 (23,1)	5/22 (22,7)
<b>Osteoporose – n (%)</b>	17/204 (8,3*)	2/19 (10,5)	0/41 (0)	11/66 (16,7)	1/33 (3,0)	2/18 (11,1)	1/27 (3,7)
<b>Frakturen – n (%)</b>	25/204 (12,3*)	2/17 (11,8)	1/42 (2,4)	14/65 (21,5)	1/33 (3,0)	2/18 (11,1)	5/29 (17,2)

Fußnoten für Tabelle 3: Für die Berechnung des Prozentsatzes wurde ausschließlich Bezug genommen auf die Anzahl von Probanden, die die Frage beantwortet haben. Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. publiziert (63). n=Anzahl; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; DSD=Unterschiede/Varianten der Geschlechtsentwicklung; CGD/PGD=Komplette/Partielle Gonadendysgenese; CAIS/PAIS=Komplette/Partielle Androgenresistenz; AD=Androgenbiosynthesedefekte; LWS=Lendenwirbelsäule

#### 4.4 Subjektiver Gesundheitszustand

Mehr als die Hälfte der Befragten (132/203; 65,0%) gab an, „Keine Einschränkungen“ bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verspüren. Rund ein Viertel der Individuen mit XY DSD (55/203; 27,1%) fühlten sich „Eingeschränkt, aber nicht schwerwiegend“ und 16/203 (7,9%) fühlten sich „Schwer eingeschränkt“. Dabei berichteten Individuen mit CAIS am wenigstens häufig von schwerwiegenden Einschränkungen (4/69; 5,8%). Beim Vergleich der Resultate zwischen den Untergruppen bezüglich alltäglicher Einschränkungen konnte kein signifikantes Ergebnis ermittelt werden ( $p=0,26$ ).

Von einer „(Sehr) guten“ allgemeinen Gesundheit berichteten 63,3%\* (136/215) der Teilnehmer. Ein Viertel von ihnen befanden ihre allgemeine Gesundheit als „Befriedigend“ (57/215; 26,5%\*) und ein Zehntel (22/215; 10,2%\*) als „(Sehr) schlecht“. Insgesamt berichteten die Individuen mit CAIS (49/70; 70,0%) am häufigsten von einer „(Sehr) guten“ allgemeinen Gesundheit. Der Prozentsatz hierbei erreichte Werte zwischen 70,0% (CAIS) und 45,5% (PAIS). Die Individuen mit PAIS (7/33; 21,2%) hingegen empfanden ihre allgemeine Gesundheit am häufigsten als „(Sehr) schlecht“. Vergleicht man die Resultate bezüglich des allgemeinen Gesundheitsempfindens miteinander zwischen den Untergruppen, so waren diese jedoch nicht signifikant ( $p=0,66$ ).

Die Frage, ob eine Erkrankung oder Gesundheitsproblematik neben der Grunderkrankung bestünde, bejahten 19,6% (40/204) der Studienteilnehmer mit einem physischen Problem, 3,4% (7/204) mit einem mentalen Problem und 7,4% (15/204) gaben an, es sei ein physisches und mentales Problem. Auffällig war hierbei die, im Vergleich zu den restlichen Untergruppen, hohe Anzahl an Individuen mit CGD, die angaben, ein Gesundheitsproblem zusätzlich zu ihrer Grunderkrankung zu besitzen (11/18; 61,1%). Der niedrigste Prozentsatz (25,8%; 8/31) von Individuen mit einem Gesundheitsproblem zeigte sich in der Untergruppe Andere. Eine statistische Signifikanz ergab sich nicht zwischen den Untergruppen bei der Fragestellung nach einem Gesundheitsproblem ( $p=0,21$ ).

Die Ergebnisse der Befragung zum subjektiven Gesundheitszustand sind in der Tabelle 4 auf Seite 37 tabellarisch aufgelistet. Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. (63) publiziert.

Tabelle 4: Subjektiver Gesundheitszustand und Vergleich mit Referenzwerten; n (%) bzw. %

	XY DSD (n=222)	CGD (n=21)	PGD (n=42)	CAIS (n=71)	PAIS (n=35)	AD (n=18)	Andere (n=35)	P-Wert <sup>1</sup>	Eurostat <sup>3</sup> % (min–max)
<b>Wie ist Ihre Gesundheit im Allgemeinen?</b> – n (%)								p = 0,66	
Sehr gut/Gut	136/215 (63,3*)	12/21 (57,1)	28/41 (68,3)	49/70 (70,0)	15/33 (45,5)	11/18 (61,1)	21/32 (65,6)		83,4– 86,7
Befriedigend	57/215 (26,5*)	6/21 (28,6)	9/41 (22,0)	16/70 (22,9)	11/33 (33,3)	6/18 (33,3)	9/32 (28,1)		11,1– 13,3
Schlecht/Sehr Schlecht	22/215 (10,2*)	3/21 (14,3)	4/41 (9,8)	5/70 (7,1)	7/33 (21,2)	1/18 (5,6)	2/32 (6,3)		2,2– 3,5
<b>Haben Sie eine chronische Erkrankung oder ein Gesundheitsproblem (ausgenommen Ihre Grunderkrankung)?</b> – n (%)								p = 0,21 <sup>2</sup>	
Ja	72/204 (35,3*)	11/18 (61,1)	10/38 (26,3)	23/67 (34,3)	12/32 (37,5)	8/18 (44,4)	8/31 (25,8)		16,9– 27,4
<i>Physisches Problem</i>	40/204 (19,6)	5/18 (27,8)	4/38 (10,5)	17/67 (25,4)	5/32 (15,6)	5/18 (27,8)	4/31 (12,9)		
<i>Mentales Problem</i>	7/204 (3,4)	3/18 (16,7)	0/38 (0)	1/67 (1,5)	2/32 (6,3)	1/18 (5,6)	0/31 (0)		
<i>Beides</i>	15/204 (7,4)	1/18 (5,6)	3/38 (7,9)	4/67 (6,0)	2/32 (6,3)	1/18 (5,6)	4/31 (12,9)		
<i>Keine Antwort</i>	10/204 (4,9)	2/18 (11,1)	3/38 (7,9)	1/67 (1,5)	3/32 (9,4)	1/18 (5,6)	0/31 (0)		
Nein	132/204 (64,7)	7/18 (38,9)	28/38 (73,7)	44/67 (65,7)	20/32 (62,5)	10/18 (55,6)	23/31 (74,2)		
<b>In welchem Umfang sind Sie, wenigstens seit den letzten sechs Monaten, durch ein Gesundheitsproblem limitiert bei Aktivitäten des täglichen Lebens?</b> – n (%)								p = 0,26	
Schwer eingeschränkt	16/203 (7,9)	2/19 (10,5)	3/38 (7,9)	4/69 (5,8)	4/29 (13,8)	1/17 (5,9)	2/31 (6,5)		2,1– 5,8
Eingeschränkt, aber nicht schwerwiegend	55/203 (27,1)	7/19 (36,8)	8/38 (21,1)	21/69 (30,4)	2/29 (6,9)	8/17 (47,1)	9/31 (29,0)		5,2 – 16,5
Keine Einschränkungen	132/203 (65,0)	10/19 (52,6)	27/38 (71,1)	44/69 (63,8)	23/29 (79,3)	8/17 (47,1)	20/31 (64,5)		80,7 – 92,7

Fußnoten für Tabelle 4: Für die Berechnung des Prozentsatzes wurde ausschließlich Bezug genommen auf die Anzahl von Probanden, die die Frage beantwortet haben. <sup>1</sup>Die Ergebnisse wurden zwischen den Untergruppen auf Signifikanz geprüft. <sup>2</sup>Der P-Wert bezieht sich auf die Frage: „Haben Sie eine chronische Erkrankung oder ein Gesundheitsproblem – Ja/Nein“ <sup>3</sup>Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>; letzter Zugriff 11.April 2020). Parameter: Jahr 2018, beide Geschlecht, 16 – 44 Jahre, Deutschland, Frankreich, die Niederland, Polen, Schweden, das Vereinigte Königreich Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. publiziert (63). n=Anzahl; DSD=Unterschiede/Varianten der Geschlechtentwicklung; CGD/PGD=Komplette/Partielle Gonadendysgenese; CAIS/PAIS=Komplette/Partielle Androgenresistenz; AD=Androgenbiosynthesedefekte; min=Minimum, max=Maximum

#### 4.5 Weitere Komorbiditäten

Bei vier Erkrankungen zeigte sich ein zweistelliger Prozentwert in der gesamten XY DSD Kohorte: „Allergien“ (20,9%), „Visuelle Beschwerden“ (20,5%\*) „Migräne“ (12,9%) und „Infektion der Harnwege“ (19,4%).

Zu den Komorbiditäten Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Asthma, Niereninsuffizienz und Harninkontinenz lagen Vergleichswerte von Eurostat vor (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>).

Keiner der untersuchten Probanden gab an, einen Herzinfarkt erlitten zu haben. Zwei der Individuen mit XY DSD (2/204; 1,0%) berichteten von einem Schlaganfall. Diabetes mellitus Typ 1 wurde einmalig (1/203; 0,5%) und Diabetes mellitus Typ 2 von drei Teilnehmern (3/204; 1,5%\*) angegeben. Von einem Bluthochdruck berichteten zehn Individuen mit XY DSD (10/204; 4,9%\*). Die Frage nach der Erkrankung Asthma wurde von 19 Probanden bejaht (19/204; 9,3%). Eine Niereninsuffizienz gab lediglich ein Individuum mit XY DSD an (1/203; 0,5%\*). Von einer Harninkontinenz berichteten insgesamt 13 Individuen mit XY DSD (13/200; 6,5%).

Die Ergebnisse der Befragung auf weitere Komorbiditäten sind tabellarisch abgebildet in Tabelle 5 auf Seite 39. Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. (63) publiziert.

Tabelle 5: Weitere Komorbiditäten und Vergleich mit Referenzwerten; n (%) bzw. %

	XY DSD (n=222)	CGD (n=21)	PGD (n=42)	CAIS (n=71)	PAIS (n=35)	AD (n=18)	Andere (n=35)	Eurostat <sup>1</sup> % (min – max)
Diabetes mellitus Typ 2 – n (%)	3/204 (1,5*)	0/18 (0)	0/42 (0)	0/64 (0)	1/33 (3,0)	1/18 (5,6)	1/29 (3,4)	0,8 – 4,7 <sup>2</sup>
Insulinresistenz – n (%)	4/203 (2,0)	1/18 (5,6)	1/42 (2,4)	1/64 (1,6)	0/32 (0)	0/18 (0)	1/29 (3,4)	
Hyperurikämie – n (%)	2/202 (1,0)	1/17 (5,9)	1/42 (2,4)	0/64 (0)	0/32 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Hyperlipidämie – n (%)	10/201 (5,0*)	2/17 (11,8)	1/42 (2,4)	4/64 (6,3)	1/32 (3,1)	0/18 (0)	2/28 (7,1)	
Fettleber – n (%)	1/201 (0,5)	1/16 (6,3)	0/42 (0)	0/64 (0)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/28 (0)	
Erhöhte Leberenzyme – n (%)	4/202 (2,0)	1/16 (6,3)	1/42 (2,4)	0/64 (0)	0/33 (0)	1/18 (5,6)	1/29 (3,4)	
Herzinfarkt – n (%)	0/204 (0)	0/18 (0)	0/42 (0)	0/64 (0)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	0,0 – 0,2
Schlaganfall – n (%)	2/204 (1,0)	0/18 (0)	0/42 (0)	2/64 (3,1)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	0,0 – 0,2
Thrombose – n (%)	2/204 (1,0)	1/18 (5,6)	0/42 (0)	1/64 (1,6)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Bluthochdruck – n (%)	10/204 (4,9*)	0/18 (0)	2/42 (4,8)	2/64 (3,1)	3/33 (9,1)	1/18 (5,6)	2/29 (6,9)	2,3 – 8,5
Hashimoto Thyreoiditis – n (%)	3/203 (1,5)	0/18 (0)	0/41 (0)	2/64 (3,1)	1/33 (3,0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Diabetes mellitus Typ 1 – n (%)	1/203 (0,5)	0/18 (0)	0/41 (0)	1/64 (1,6)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	0,8 – 4,7 <sup>2</sup>
Rheumatische Erkrankung – n (%)	0/203 (0)	0/18 (0)	0/41 (0)	0/64 (0)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Gelenkprobleme – n (%)	11/204 (5,4)	2/19 (10,5)	1/41 (2,4)	5/64 (7,8)	0/33 (0)	1/18 (5,6)	2/29 (6,9)	
Morbus Crohn / Kolitis – n (%)	0/203 (0)	0/18 (0)	0/41 (0)	0/64 (0)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Zöliakie – n (%)	0/202 (0)	0/17 (0)	0/41 (0)	0/64 (0)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Allergien – n (%)	42/201 (20,9)	3/17 (17,6)	6/40 (15,0)	21/65 (32,3)	5/32 (15,6)	2/18 (11,1)	5/29 (17,2)	8,9 – 33,9
Asthma – n (%)	19/204 (9,3)	0/18 (0)	4/41 (9,8)	9/65 (13,8)	1/33 (3,0)	2/18 (11,1)	3/29 (10,3)	2,6 – 9,7
Niereninsuffizienz – n (%)	1/203 (0,5*)	0/18 (0)	0/41 (0)	0/64 (0)	0/33 (0)	0/18 (0)	1/29 (3,4)	0,6 – 1,8 <sup>3</sup>
Karzinome – n (%)	5/203 (2,5*)	3/18 (16,7)	1/41 (2,4)	1/64 (1,6)	0/33 (0)	0/18 (0)	0/29 (0)	
Visuelle Beschwerden – n (%)	41/200 (20,5*)	3/17 (17,6)	8/40 (20,0)	14/64 (21,9)	5/33 (15,2)	7/18 (38,9)	4/28 (14,3)	
Auditive Beschwerden – n (%)	6/201 (3,0*)	0/17 (0)	1/40 (2,5)	2/64 (3,1)	0/33 (0)	0/18 (0)	3/29 (10,3)	
Krampfanfall – n (%)	3/201 (1,5)	1/17 (5,9)	0/41 (0)	1/64 (1,6)	0/33 (0)	0/18 (0)	1/28 (3,6)	
Migräne – n (%)	26/201 (12,9)	2/17 (11,8)	3/41 (7,3)	13/64 (20,3)	2/33 (6,1)	3/18 (16,7)	3/28 (10,7)	
Infektion der Harnwege – n (%)	39/201 (19,4)	2/18 (11,1)	7/40 (17,5)	14/63 (22,2)	8/33 (24,2)	1/18 (5,6)	7/29 (24,1)	
Harninkontinenz – n (%)	13/200 (6,5)	0/18 (0)	2/40 (5,0)	7/62 (11,3)	2/33 (6,1)	0/18 (0)	2/29 (6,9)	0,6 – 2,2

Fußnoten für Tabelle 5: Für die Berechnung des Prozentsatzes wurde ausschließlich Bezug genommen auf die Anzahl von Probanden, die die Frage beantwortet haben. <sup>1</sup>Eurostat (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>; letzter Zugriff 11. April 2020). Parameter: Jahr 2014, beide Geschlechter, 15–44 Jahre, Deutschland, Frankreich, die Niederlande, Polen, Schweden, das Vereinigte Königreich <sup>2</sup>Es wurde nicht unterschieden zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus. <sup>3</sup>Prozentsatz von Menschen, die von einem "Problem der Niere" berichteten. Die mit (\*) gekennzeichneten Prozentwerte wurden zuvor von Falhammar et al. publiziert (63). n=Anzahl; DSD=Unterschiede/Varianten der Geschlechtsentwicklung; CGD/PGD=Komplette/Partielle Gonadendysgenese; CAIS/PAIS=Komplette/Partielle Androgenresistenz; AD=Androgenbiosynthesedefekte; min=Minimum, max=Maximum

## 5. Diskussion

Diese Arbeit analysierte die seltenen XY DSD Diagnosen CGD, PGD inklusive ovotestikulärer DSD, CAIS, PAIS, enzymatische Androgenbiosynthesedefekte (AD) und Hypospadie. Neben allgemeinen Daten erfasste ich insbesondere den Metabolismus, die Knochengesundheit, den subjektiven Gesundheitszustand und Komorbiditäten.

Die Geschlechtszugehörigkeit der Probanden in den einzelnen XY DSD Untergruppen gestaltete sich in der Arbeit wie antizipiert: Die Entitäten mit komplett weiblichem Phänotyp CGD und CAIS identifizierten sich fast alle als weiblich (95,2% bzw. 97,2%), keiner empfand sich als männlich. Bei den verbliebenen Diagnosen stellt sich der Phänotyp variabler dar von komplett weiblich über nicht eindeutig weiblich oder männlich bis hin zu komplett männlich. Dies spiegelte sich in der Geschlechtsidentifikation wieder: Zum Beispiel gaben 48,6% der Individuen mit PAIS an sich als weiblich und 51,4% sich als männlich zu identifizieren.

Alle Untergruppen wiesen mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 170 cm eine männliche Durchschnittsgröße auf, was Ausdruck des zugrundeliegenden XY Chromosomensatzes war.

Ein Vergleich mit Eurostat Daten (<http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/overview>) zeigte eine tendenziell leicht erniedrigte Rate an prä-adipösen (BMI  $\geq 25$  und  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) Individuen mit XY DSD auf. Die Prävalenz von adipösen (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) Individuen mit XY DSD war fast identisch mit der von Eurostat. Daraus lässt sich schließen, dass Individuen mit XY DSD scheinbar kein erhöhtes Risiko für Übergewicht aufweisen. Auffällig war jedoch die hohe Rate an Untergewichtigen Individuen mit CGD (31,6% mit BMI  $< 18,5$ ) verglichen mit Eurostat-Werten ( $< 5,0\%$ ), was zukünftig näher untersucht werden sollte.

In dem Bereich Hormonersatztherapie zeigte sich eine hohe Rate an CGD (20,0%) und CAIS (24,2%) Individuen, die aussagten, keine Hormone zu substituieren, obwohl dies medizinisch empfohlen wird. Diesbezüglich wurde die gesamte hiesige Kohorte bereits zuvor analysiert mit dem Ergebnis einer im Allgemeinen dennoch guten Adhärenz zur Hormontherapie (66). Bei den Individuen mit CAIS kann davon ausgegangen werden, dass sechs dieser Individuen Gonaden besaßen und daher eine Substitution nicht notwendig war. Zudem nahmen acht Individuen mit CAIS trotz ihrer weiblichen



Geschlechtsidentität Testosteron ein, was nach der aktuellen Studienlage als sichere Alternative zur Estrogensubstitution angesehen werden kann (86).

Alle XY DSD Untergruppen wiesen mit einen durchschnittlichen HOMA-IR von 2 bzw. geringfügig über 2, einen Wert auf, der einen Trend für eine Insulinresistenz anzeigt. Die Rate an Diabetes mellitus bei Individuen mit XY DSD war aber deskriptiv verglichen mit Werten von Eurostat niedrig. Eine erhöhte Prävalenz von abnormen Taillenumfang-, Glukose-, Triglyzerid- und HDL-Werten konnte ich durch diese Arbeit nicht aufzeigen. Deskriptiv verglichen mit den Referenzwerten von der DECODE Studie und der WHO (76,77) erzielte die XY DSD Kohorte sogar bessere Ergebnisse: Die Prozentsätze der oben genannten metabolischen Parameter waren vom Zahlenwert deutlich niedriger. Jedoch sollte angemerkt werden, dass ein Teil der Referenzwerte der DECODE Studie (77) entstammten, die ein durchschnittliches Alter der Studienpopulation von 52 – 62 Jahren aufwies. Das durchschnittliche Alter dieser XY DSD Kohorte war mit rund 29 Jahren deutlich jünger. Zudem stammte die Studienpopulation der DECODE Studie (77) aus den Ländern Italien, Finnland, die Niederlande, das Vereinigte Königreich, Polen und Schweden. Die Länder Deutschland und Frankreich, aus dem der Großteil der Individuen mit XY DSD dieser Arbeit entstammten, waren nicht darunter. Somit ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Erhöhte Cholesterinwerte fand ich gehäuft in der CAIS Untergruppe (58.5%) während die restlichen Untergruppen Werte zwischen 25,8 – 33,3% aufwiesen. Dieser Umstand sollte zukünftig näher untersucht werden, um einen möglichen Pathomechanismus dahinter zu finden. Man kann spekulieren, dass womöglich die fehlende Wirkung von Testosteron an den Zielzellen bei Individuen mit CAIS die erhöhten Cholesterinwerte bedingt. Denn bereits in einer vorausgegangenen Arbeit über Patienten mit Keimzelltumoren zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronwerten und Übergewicht, sowie hohen Cholesterin-, Triglyzerid- und Glukosewerten (87).

Nur 14 Individuen mit XY DSD wiesen das metabolische Syndrom auf. Diese geringe Fallzahl könnte durch unvollständige Datensätze bedingt sein. Zudem wurden die Grenzwerte zur Analyse des metabolischen Syndroms abhängig von der Geschlechtsidentifikation definiert und nicht grundsätzlich die männlichen Grenzwerte aufgrund des XY Chromosomensatzes verwendet. Doch auffällig war, dass fast alle Individuen mit CAIS und metabolischem Syndrom Estrogen einnahmen. Hingegen wies kein Individuum mit CAIS und Testosteroneinnahme das metabolische Syndrom auf.

Eine frühere Studie untersuchte bereits den metabolischen Einfluss einer geschlechtsangleichenden Hormontherapie bei Transgender Frauen bzw. Männern (88). Es konnte gezeigt werden, dass Marker des metabolischen Syndroms sich unter Hormontherapie verändern (88). Daher sollten weitere Studien bei Individuen mit XY DSD erfolgen, die den Einfluss der Hormonersatztherapie auf das metabolische Syndrom untersuchen.

Ich fand in allen XY DSD Untergruppen, außer PGD, erniedrigte Z- bzw. T-Score-Werte, die auf eine erniedrigte Knochenmineraldichte am Femurhals bzw der LWS schließen ließen. Eine erniedrigte Knochenmineraldichte wurde in Studien zuvor nur für Individuen mit CAIS und CGD festgestellt (55-57). In dieser Arbeit traten erniedrigte Knochenmineraldichte-Werte an der LWS gehäuft in der CAIS Untergruppe auf. Eine Aussage darüber, ob die Prävalenz der abnormen Z- bzw. T-Score-Werte in der XY DSD Kohorte erhöht ist, kann jedoch nicht getroffen werden, da vergleichbare Studien in der Normalbevölkerung fehlen. Zudem war in der vorliegenden Arbeit die Anzahl von Probanden mit 50 Jahren oder älter recht gering, so dass nur von wenigen der T-Score analysiert werden konnte, was eine Schwäche dieser Arbeit ist.

Vor allem im Bereich der LWS zeigten sich vermehrt erniedrigte Z- bzw. T-Score-Werte, was bei Untersuchung von Individuen mit XY DSD berücksichtigt werden sollte.

Inwieweit eine Hormoneinnahme und andere Faktoren die Knochenmineraldichte bei Individuen mit XY DSD beeinflussen, sollte zukünftig näher untersucht werden. In einer früheren Arbeit konnte bereits gezeigt werden, dass hohe Glukokortikoiddosen im jungen Erwachsenenalter negative Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte von Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom haben (89). In der vorliegenden Arbeit wirkte sich die Einnahme von Estrogen scheinbar positiv auf die Knochenmineraldichte der Individuen mit XY DSD aus. Die Individuen mit CAIS erzielten unter Estrogensubstitution eine bessere Knochenmineraldichte als mit alleiniger Testosteronsubstitution oder gänzlich ohne Hormonsubstitution. Die Art der Applikation der Hormone wurde in dieser Arbeit nicht erfasst, sollte aber in zukünftigen Studien beachtet werden. In einer früheren Studie konnte bereits gezeigt werden, dass die transdermale Applikation von Estrogen sich positiver auf den Knochenaufbau auswirkt als die orale Einnahme von Estrogen (90).

Die CAIS Untergruppe wies mit 21,5% die höchste Frakturrate unter den Untergruppen auf, was zuvor auch in einer anderen Studie (62) beobachtet wurde.

Es sind positive Auswirkungen von intakten Gonaden auf die Knochenmineraldichte bei Individuen mit CAIS beschrieben, aber eine Verminderung der Knochenmineraldichte wird dennoch beobachtet (91). Dieser Umstand konnte auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden.

Ein Mangel bzw. eine Insuffizienz an Vitamin D3 ist mit einem vermehrten Knochenabbau assoziiert (92) und hat womöglich die Knochenmineraldichte in der XY DSD Kohorte negativ beeinflusst. Jedoch sollte hierbei in Betracht gezogen werden, dass ein Großteil der Studienteilnehmer aus Nord- / West- und Mitteleuropa stammen, wo die Sonnenexposition grundsätzlich rar ist und die Blutentnahmen jahreszeitenunabhängig erfolgten. Eine grundsätzliche Empfehlung zur Vitamin D Supplementation bei gesunden Menschen und für Individuen mit DSD existiert nicht. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. empfiehlt allerdings bei fehlender endogener Produktion eine Supplementation von 20 Mikrogramm Vitamin D pro Tag (93).

Die deskriptiven Analysen zeigten, dass die Individuen mit XY DSD ihren Gesundheitszustand deutlich schlechter einschätzten als die vergleichbare Normalbevölkerung. Dabei waren die Untergruppen mit milderer Symptomatik bzw. klarem Phänotyp (wie CAIS) am ehesten mit ihrem Gesundheitszustand zufrieden als welche mit nicht eindeutigen Genitale (wie PAIS). Man kann spekulieren, dass ein unverkennbarer Phänotyp bei Geburt und die daraus resultierende meist gefestigte Geschlechtszugehörigkeit mit weniger Stress einhergeht als eine nicht eindeutige Geschlechtszuordnung. Dieser Umstand würde auch erklären, warum die meisten Individuen mit einer „(Sehr) schlechten“ allgemeinen Gesundheit am häufigsten in der PAIS Untergruppe gefunden wurden. PAIS ist gekennzeichnet durch eine große Varianz des Phänotyps: Die Betroffenen können sowohl eindeutige äußerliche Geschlechtsmerkmale aufweisen, als auch Geschlechtsmerkmale beider Geschlechter. Um diese Hypothese zu verifizieren bedarf es der Erfassung der Zufriedenheit der Probanden mit ihrem äußeren Genitale, was nicht Gegenstand dieser Arbeit war.

Individuen mit CGD und 46,XY Chromosomensatz besitzen einen eindeutigen weiblichen Phänotyp bei Geburt (29-31). In der vorliegenden Arbeit bewerteten diese jedoch ihre allgemeine Gesundheit nicht so gut wie Individuen mit CAIS. Eine mögliche Ursache für diesen Umstand könnte sein, dass die Probanden mit CGD häufiger angaben neben ihrer Diagnose an einer chronischen Erkrankung oder einem Gesundheitsproblem zu leiden. Eine Gonadektomie beeinflusst das Leben der Individuen mit DSD oftmals negativ (67).

Die Raten an Gonadektomien in den Untergruppen CGD und CAIS waren in der hiesigen Arbeit vergleichbar (90,5% bzw. 87,3%), sodass die Gonadektomie nicht als ursächlich für das schlechtere allgemeine Gesundheitsempfinden von Individuen mit CGD angesehen werden kann.

Anzumerken ist, dass die Frage zur allgemeinen Gesundheit nicht unterschieden hat zwischen physischer, mentaler und sozialer Gesundheit. Somit kann kein Rückschluss gezogen werden, was die genaue Ursache dieses schlechten allgemeinen Gesundheitsempfindens ist. Doch die XY DSD Kohorte erlangte in einer vorherigen Analyse erhöhte Punktwerte in den Bereichen Depression und Angst (73), was sicherlich in die Bewertungen mit eingeflossen sein könnte.

Es erreichten in der gesamten Kohorte vier Komorbiditäten einen zweistelligen Prozentsatz: Allergien, Visuelle Beschwerden, Migräne und Infektion der Harnwege. Zu Allergien lagen Daten von Eurostat vor, die eine ähnlich Prävalenz wie die der vorliegenden Studienpopulation aufzeigten. Somit ist davon auszugehen, dass Individuen mit XY DSD nicht gehäuft an Allergien leiden. Zu Visuelle Beschwerden zählten in dieser Arbeit auch Erkrankungen wie Myopie, Hyperopie oder Astigmatismus. Diese Ametropien sind laut einer Studie mit einer Rate von über 50% in der europäischen Normalbevölkerung sehr häufig vertreten (94). Verglichen mit der europäischen Normalbevölkerung wiesen die Befragten in diesem Bereich deskriptiv gesehen somit keinen auffällig erhöhten Wert auf. Weiterhin wurde vermehrt das Auftreten von Infektionen der Harnwege angegeben. Dies lässt sich zum einen durch den Umstand erklären, dass die Entwicklung der Genitalorgane und der Nieren bzw. Harnleiter in der Embryonalzeit miteinander verbunden sind (1). Zum anderen wurden bei Individuen mit XY DSD oftmals geschlechtsangleichende Operationen vorgenommen, welche das Risiko für Harnwegsinfektionen erhöhen und den relativ hohen Prozentsatz (verglichen mit den restlichen Werten) erklären könnten.

Zu den Komorbiditäten Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Asthma und Niereninsuffizienz lagen Vergleichswerte von Eurostat vor, die sich in einer ähnlichen Größenordnung wie die der Individuen mit XY DSD befanden. Einzig die Diagnose Harninkontinenz war mit 6,5% in der gesamten XY DSD Kohorte im Vergleich zu den Referenzwerten erhöht. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnten die medizinischen Prozeduren (wie zum Beispiel vaginale Dehnung, geschlechtsangleichende Operationen) sein, die bei Individuen mit XY DSD oftmals

vollzogen wurden. Um diese Hypothese zu verifizieren bräuchte es eine ausführliche urologische bzw. gynäkologische Untersuchung derjenigen mit Harninkontinenz, was nicht Gegenstand dieser Arbeit war.

Die scheinbar hohe Rate an Migräne unter Individuen mit XY DSD lässt sich ohne Vergleichswert nicht abschließend einordnen.

Die größte Schwäche dieser Arbeit ist, dass die Ergebnisse deskriptiv analysiert wurden, was die Aussagekraft mindert. Die deskriptive Analyse als statistisches Verfahren wurde gewählt aufgrund des Studiencharakters: XY DSD Diagnosen sind sehr selten, daher sind große Studienpopulationen nicht realistisch. Zudem existierte keine Kontrollgruppe, was in zukünftigen Studien etabliert werden sollte. Die deskriptive Analyse der Daten stellte somit das beste statistische Verfahren dar.

Trotz der geminderten Aussagekraft können Mithilfe der deskriptiven Analyse Tendenzen aufgezeigt werden, welche für die zukünftige Betreuung von Individuen mit XY DSD und deren Behandler von Wert sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ich die bisher größte Kohorte an Individuen mit XY DSD, unterteilt in ihre spezifischen Erscheinungsformen, auf deren physischen und subjektiven Gesundheitszustand hin analysiert habe. Die größte Limitation dieser Arbeit waren die fehlenden Datensätze und die deskriptive Analyse der Daten.

Insgesamt gesehen wiesen die Individuen mit XY DSD keine schwerwiegenden Gesundheitsrisiken auf und offenbarten im allgemeinen einen guten physischen Gesundheitszustand. Lediglich maximal 15,6% der unter 50-jährigen Individuen mit XY DSD wiesen an der LWS eine erniedrigte Knochenmineraldichte auf. Das Belassen der Gonaden in situ bei Individuen mit CAIS verhinderte nicht eine Minderung der Knochenmineraldichte. Der subjektive Gesundheitszustand der Individuen mit XY DSD war hingegen deskriptiv verglichen schlechter als in der vergleichbaren Normalbevölkerung. Ein metabolisches Syndrom wiesen die Individuen mit XY DSD nicht gehäuft auf.

Die Ergebnisse meiner Arbeit unterstützen die Empfehlung auf ein reguläres Screening von Parametern des Knochenstoffwechsels, vor allem bei Individuen mit CAIS. Wie die Normalbevölkerung sollten auch Individuen mit XY DSD dazu angehalten werden sich regelmäßig sportlich zu betätigen, um ihre Gesundheit im Allgemeinen und insbesondere ihre Knochengesundheit langfristig positiv zu erhalten bzw. zu verbessern (95). Zudem sollten die Individuen mit XY DSD, falls nötig, regelmäßig ihre Medikationen einnehmen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Behandlung von Individuen mit XY DSD stets durch ein multidisziplinäres Team (bestehend aus Endokrinologen, Psychologen und weiteren Disziplinen falls nötig) erfolgen sollte. Nur so kann die verhältnismäßig schlechte subjektive Gesundheit von Individuen mit XY DSD ganzheitlich eruiert und verbessert werden. Zudem sollte im Rahmen der interdisziplinären Betreuung auf die Bedürfnisse und Wünsche jedes einzelnen Individuums mit XY DSD eingegangen werden, was aufgrund der Komplexität der Diagnose wichtig ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: What clinicians need to know. *Seminars in perinatology* 2017; 41:232-243
2. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990; 346:240-244
3. Harley VR, Jackson DI, Hextall PJ, Hawkins JR, Berkovitz GD, Sockanathan S, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. DNA binding activity of recombinant SRY from normal males and XY females. *Science (New York, NY)* 1992; 255:453-456
4. Guerrero-Fernandez J, Azcona San Julian C, Barreiro Conde J, Bermudez de la Vega JA, Carcavilla Urqui A, Castano Gonzalez LA, Martos Tello JM, Rodriguez Estevez A, Yeste Fernandez D, Martinez Martinez L, Martinez-Urrutia MJ, Mora Palma C, Audi Parera L. [Management guidelines for disorders / different sex development (DSD)]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)* 2018; 89:315.e311-315.e319
5. Baetens D, Stoop H, Peelman F, Todeschini AL, Rosseel T, Coppieters F, Veitia RA, Looijenga LH, De Baere E, Cools M. NR5A1 is a novel disease gene for 46,XX testicular and ovotesticular disorders of sex development. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2017; 19:367-376
6. Knarston IM, Robevska G, van den Bergen JA, Eggers S, Croft B, Yates J, Hersmus R, Looijenga LHJ, Cameron FJ, Monhike K, Ayers KL, Sinclair AH. NR5A1 gene variants repress the ovarian-specific WNT signaling pathway in 46,XX disorders of sex development patients. *Human mutation* 2019; 40:207-216
7. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Archives of disease in childhood* 2006; 91:554-563
8. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006; 118:e488-500

9. Vilain E, Achermann JC, Eugster EA, Harley VR, Morel Y, Wilson JD, Hiort O. We used to call them hermaphrodites. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2007; 9:65-66
10. Davies JH, Knight EJ, Savage A, Brown J, Malone PS. Evaluation of terminology used to describe disorders of sex development. *Journal of pediatric urology* 2011; 7:412-415
11. Bennecke E, Köhler B, Röhle R, Thyen U, Gehrman K, Lee P, Nordenström A, Cohen-Kettenis P, Bouvattier C, Wiesemann C. Disorders or Differences of Sex Development? Views of Affected Individuals on DSD Terminology. *Journal of sex research* 2020:1-10
12. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Consequences of the Chicago consensus on disorders of sex development (DSD): current practices in Europe. *Archives of disease in childhood* 2010; 95:618-623
13. Ahmed SF, Dobbie R, Finlayson AR, Gilbert J, Youngson G, Chalmers J, Stone D. Prevalence of hypospadias and other genital anomalies among singleton births, 1988-1997, in Scotland. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition* 2004; 89:F149-151
14. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Hormone research* 2006; 66:195-203
15. Al-Agha AE, Thomsett MJ, Batch JA. The child of uncertain sex: 17 years of experience. *Journal of paediatrics and child health* 2001; 37:348-351
16. Erdogan S, Kara C, Ucakturk A, Aydin M. Etiological classification and clinical assessment of children and adolescents with disorders of sex development. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2011; 3:77-83
17. Parisi MA, Ramsdell LA, Burns MW, Carr MC, Grady RE, Gunther DF, Kletter GB, McCauley E, Mitchell ME, Opheim KE, Pihoker C, Richards GE, Soules MR, Pagon RA. A Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2007; 9:348-357
18. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, Gravholt CH. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101:4532-4540



19. Ahmed SF, Rodie M, Jiang J, Sinnott RO. The European disorder of sex development registry: a virtual research environment. *Sex Dev* 2010; 4:192-198
20. Bashamboo A, Brauner R, Bignon-Topalovic J, Lortat-Jacob S, Karageorgou V, Lourenco D, Guffanti A, McElreavey K. Mutations in the FOG2/ZFPM2 gene are associated with anomalies of human testis determination. *Human molecular genetics* 2014; 23:3657-3665
21. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nature genetics* 1999; 22:125-126
22. Kohler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B, Wieacker P, Heidemann P, Schroder V, Biebermann H, Schnabel D, Gruters A, Achermann JC. Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Human mutation* 2008; 29:59-64
23. Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croue A, Morel Y. Heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 in 46,XY subjects may mimic partial androgen insensitivity syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92:2868-2873
24. Lin L, Philibert P, Ferraz-de-Souza B, Kelberman D, Homfray T, Albanese A, Molini V, Sebire NJ, Einaudi S, Conway GS, Hughes IA, Jameson JL, Sultan C, Dattani MT, Achermann JC. Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007; 92:991-999
25. Laino L, Majore S, Preziosi N, Grammatico B, De Bernardo C, Scommegna S, Rapone AM, Marrocco G, Bottillo I, Grammatico P. Disorders of sex development: a genetic study of patients in a multidisciplinary clinic. *Endocrine connections* 2014; 3:180-192
26. Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, Barseghyan H, Adam MP, Fechner PY, Bargman R, Keegan C, Travers S, Schelley S, Hudgins L, Mathew RP, Stalker HJ, Zori R, Gordon OK, Ramos-Platt L, Pawlikowska-Haddal A, Eskin A, Nelson SF, Delot E, Vilain E. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100:E333-344

27. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles H, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Watt A, Willis D. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clinical endocrinology* 2016; 84:771-788
28. Morel Y, Rey R, Teinturier C, Nicolino M, Michel-Calemard L, Mowszowicz I, Jaubert F, Fellous M, Chaussain JL, Chatelain P, David M, Nihoul-Fekete C, Forest MG, Josso N. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *European journal of pediatrics* 2002; 161:49-59
29. Swyer GI. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *British medical journal* 1955; 2:709-712
30. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008; 115:737-741
31. Michala L, Creighton SM. The XY female. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2010; 24:139-148
32. Jager RJ, Anvret M, Hall K, Scherer G. A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY. *Nature* 1990; 348:452-454
33. Embryonenschutzgesetz vom 13. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2746), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 21. November 2011 (BGBl. I S. 2228) geändert worden ist.
34. Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M, Salat-Baroux J. Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Human reproduction (Oxford, England)* 1990; 5:291-293
35. Hoepffner W, Horn LC, Simon E, Sauerbrei G, Schroder H, Thamm-Mucke B, Bennek J, Kiess W. Gonadoblastomas in 5 patients with 46,XY gonadal dysgenesis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2005; 113:231-235
36. Dumic M, Jukic S, Batinica S, Ille J, Filipovic-Grcic B. Bilateral gonadoblastoma in a 9-month-old infant with 46,XY gonadal dysgenesis. *Journal of endocrinological investigation* 1993; 16:291-293
37. Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, Rosoklija I, Gosiengfiao Y, Yerkes E, Madonna MB, Woodruff TK, Cheng E. Presence of Germ Cells in Disorders of Sex

- Development: Implications for Fertility Potential and Preservation. *The Journal of urology* 2017; 197:937-943
38. Ozdemir M, Kavak RP, Yalcinkaya I, Guresci K. Ovotesticular Disorder of Sex Development: An Unusual Presentation. *Journal of clinical imaging science* 2019; 9:34
  39. Scarpa MG, Grazia MD, Tornese G. 46,XY ovotesticular disorders of sex development: A therapeutic challenge. *Pediatric reports* 2017; 9:7085
  40. Ledig S, Hiort O, Wunsch L, Wieacker P. Partial deletion of DMRT1 causes 46,XY ovotesticular disorder of sexual development. *European journal of endocrinology* 2012; 167:119-124
  41. van Niekerk WA, Retief AE. The gonads of human true hermaphrodites. *Human genetics* 1981; 58:117-122
  42. Maier EM, Leitner C, Lohrs U, Kuhnle U. True hermaphroditism in an XY individual due to a familial point mutation of the SRY gene. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2003; 16:575-580
  43. Hiort O, Gramss B, Klauber GT. True hermaphroditism with 46,XY karyotype and a point mutation in the SRY gene. *The Journal of pediatrics* 1995; 126:1022
  44. Braun A, Kammerer S, Cleve H, Lohrs U, Schwarz HP, Kuhnle U. True hermaphroditism in a 46,XY individual, caused by a postzygotic somatic point mutation in the male gonadal sex-determining locus (SRY): molecular genetics and histological findings in a sporadic case. *American journal of human genetics* 1993; 52:578-585
  45. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *American journal of obstetrics and gynecology* 1953; 65:1192-1211
  46. Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *Journal of pediatric urology* 2017; 13:498.e491-498.e496
  47. Slowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, Rapp M, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Oszukowska E, Nordenstrom A. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer epidemiology* 2020; 69:101800

48. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. *Pediatrics* 2006; 118:753-757
49. Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwe CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleijer WJ, van der Kwast TH, de Vroede MA, Drop SL. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2001; 86:4151-4160
50. Lubahn DB, Brown TR, Simental JA, Higgs HN, Migeon CJ, Wilson EM, French FS. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1989; 86:9534-9538
51. Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, Paliouras M, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Human mutation* 2012; 33:887-894
52. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000; 85:658-665
53. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Boroujerdi M, Lindhardt Johansen M, Hiort O, Holterhus PM, Cools M, Guaragna-Filho G, Guerra-Junior G, Weintrob N, Hannema S, Drop S, Guran T, Darendeliler F, Nordenstrom A, Hughes IA, Acerini C, Tadokoro-Cuccaro R, Ahmed SF. The Long-Term Outcome of Boys With Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016; 101:3959-3967
54. Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K, Yanase T, Ikuyama S, Nawata H. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *The New England journal of medicine* 2000; 343:856-862
55. King TFJ, Wat WZM, Creighton SM, Conway GS. Bone mineral density in complete androgen insensitivity syndrome and the timing of gonadectomy. *Clinical endocrinology* 2017; 87:136-140

56. Bertelloni S, Baroncelli GI, Federico G, Cappa M, Lala R, Saggese G. Altered bone mineral density in patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Hormone research* 1998; 50:309-314
57. Han TS, Goswami D, Trikudanathan S, Creighton SM, Conway GS. Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis. *European journal of endocrinology* 2008; 159:179-185
58. Soule SG, Conway G, Prelevic GM, Prentice M, Ginsburg J, Jacobs HS. Osteopenia as a feature of the androgen insensitivity syndrome. *Clinical endocrinology* 1995; 43:671-675
59. Marcus R, Leary D, Schneider DL, Shane E, Favus M, Quigley CA. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000; 85:1032-1037
60. Munoz-Torres M, Jodar E, Quesada M, Escobar-Jimenez F. Bone mass in androgen-insensitivity syndrome: response to hormonal replacement therapy. *Calcified tissue international* 1995; 57:94-96
61. Dati E, Baroncelli GI, Mora S, Russo G, Baldinotti F, Parrini D, Erba P, Simi P, Bertelloni S. Body composition and metabolic profile in women with complete androgen insensitivity syndrome. *Sex Dev* 2009; 3:188-193
62. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, Gravholt CH. Morbidity, Mortality, and Socioeconomics in Females With 46,XY Disorders of Sex Development: A Nationwide Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018; 103:1418-1428
63. Falhammar H, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Slowikowska-Hilczer J, Nordenstrom A, Roehle R, Bouvattier C, Kreukels BPC, Kohler B. Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study. *Endocrine connections* 2018; 7:466-478
64. Cox K, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Sinnott R, Alkhawari M, Arlt W, Audi L, Balsamo A, Bertelloni S, Cools M, Darendeliler F, Drop S, Ellaithi M, Guran T, Hiort O, Holterhus PM, Hughes I, Krone N, Lisa L, Morel Y, Soder O, Wieacker P, Ahmed SF. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99:E348-355

65. Poyrazoglu S, Darendeliler F, Ahmed SF, Hughes I, Bryce J, Jiang J, Rodie M, Hiort O, Hannema SE, Bertelloni S, Lisa L, Guran T, Cools M, Desloovere A, Claahsen-van der Grinten HL, Nordenstrom A, Holterhus PM, Kohler B, Niedziela M, Krone N. Birth Weight in Different Etiologies of Disorders of Sex Development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017; 102:1044-1050
66. Nordenstrom A, Rohle R, Thyen U, Bouvattier C, Slowikowska-Hilczer J, Reisch N, Claahsen van der Grinten H, Brac de la Perriere A, Cohen-Kettenis PT, Kohler B. Hormone therapy and patient satisfaction with treatment, in a large cohort of diverse disorders of sex development. *Clinical endocrinology* 2018; 88:397-408
67. Rapp M, Duranteau L, van de Griff TC, Schober J, Hirschberg AL, Krege S, Nordenstrom A, Roehle R, Thyen U, Bouvattier C, Kreukels BPC, Nordenskjold A. Self- and proxy-reported outcomes after surgery in people with disorders/differences of sex development (DSD) in Europe (dsd-LIFE). *Journal of pediatric urology* 2020;
68. van de Griff TC, Rapp M, Holmdahl G, Duranteau L, Nordenskjold A. Masculinising surgery in disorders/differences of sex development: clinician and participant-evaluated appearance and function. *BJU international* 2021;
69. Duranteau L, Rapp M, van de Griff TC, Hirschberg AL, Nordenskjöld A. Participant- and Clinician-Reported Long-Term Outcomes After Surgery in Individuals with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2020;
70. Engberg H, Strandqvist A, Nordenstrom A, Butwicka A, Nordenskjold A, Hirschberg AL, Frisen L. Increased psychiatric morbidity in women with complete androgen insensitivity syndrome or complete gonadal dysgenesis. *Journal of psychosomatic research* 2017; 101:122-127
71. Schweizer K, Brunner F, Gedrose B, Handford C, Richter-Appelt H. Coping With Diverse Sex Development: Treatment Experiences and Psychosocial Support During Childhood and Adolescence and Adult Well-Being. *Journal of pediatric psychology* 2017; 42:504-519
72. Schutzmann K, Brinkmann L, Schacht M, Richter-Appelt H. Psychological distress, self-harming behavior, and suicidal tendencies in adults with disorders of sex development. *Archives of sexual behavior* 2009; 38:16-33
73. de Vries ALC, Roehle R, Marshall L, Frisen L, van de Griff TC, Kreukels BPC, Bouvattier C, Kohler B, Thyen U, Nordenstrom A, Rapp M, Cohen-Kettenis PT.

- Mental Health of a Large Group of Adults With Disorders of Sex Development in Six European Countries. *Psychosomatic medicine* 2019;
74. Rohle R, Gehrman K, Szarras-Czapnik M, Claahsen-van der Grinten H, Pienkowski C, Bouvattier C, Cohen-Kettenis P, Nordenstrom A, Thyen U, Kohler B. Participation of adults with disorders/differences of sex development (DSD) in the clinical study dsd-LIFE: design, methodology, recruitment, data quality and study population. *BMC endocrine disorders* 2017; 17:52
  75. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing V, Austria. URL <https://www.r-project.org/>.
  76. The 2018 update, Global Health Workforce Statistics, World Health Organization, Geneva (<http://www.who.int/hrh/statistics/hwfstats/>).
  77. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49:2837-2846
  78. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series 2000; 894:i-xii, 1-253
  79. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-1645
  80. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2006; 23:469-480
  81. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal* 2020; 41:111-188

82. Kanis JA. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK 2007: Printed by the University of Sheffield 2007;
83. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2014; 17:219-224
84. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2015; 18:274-286
85. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
86. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, Köhler B, Richter-Unruh A, Hartmann MF, Wudy SA, Auer MK, Lux A, Kropf S, Hiort O. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2018; 6:771-780
87. Poniatowska G, Michalski W, Kucharz J, Jonska-Gmyrek J, Wieszczy P, Nietupski K, Demkow T, Dedecjus M, Sadowska M, Kalinowski T, Grochulska-Nalazek B, Nowatorska A, Stelmasiak P, Wiechno PJ. What is the damage? Testicular germ cell tumour survivors deficient in testosterone at risk of metabolic syndrome and a need for medical intervention. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2020; 37:82
88. Auer MK, Ebert T, Pietzner M, Defreyne J, Fuss J, Stalla GK, T'Sjoen G. Effects of Sex Hormone Treatment on the Metabolic Syndrome in Transgender Individuals: Focus on Metabolic Cytokines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018; 103:790-802
89. Riehl G, Reisch N, Roehle R, Claahsen van der Grinten H, Falhammar H, Quinkler M. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study. *Clinical endocrinology* 2020; 92:284-294



90. Ackerman KE, Singhal V, Slattery M, Eddy KT, Bouxsein ML, Lee H, Klibanski A, Misra M. Effects of Estrogen Replacement on Bone Geometry and Microarchitecture in Adolescent and Young Adult Oligoamenorrheic Athletes: A Randomized Trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2020; 35:248-260
91. Bertelloni S, Meriggiola MC, Dati E, Balsamo A, Baroncelli GI. Bone Mineral Density in Women Living with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Intact Testes or Removed Gonads. *Sex Dev* 2017; 11:182-189
92. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 2007; 357:266-281
93. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Annals of nutrition & metabolism* 2012; 60:241-246
94. Williams KM, Verhoeven VJ, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GH, Hofman A, van Duijn CM, Vingerling JR, Kuijpers RW, Hohn R, Mirshahi A, Khawaja AP, Luben RN, Erke MG, von Hanno T, Mahroo O, Hogg R, Gieger C, Cougnard-Gregoire A, Anastasopoulos E, Bron A, Dartigues JF, Korobelnik JF, Creuzot-Garcher C, Topouzis F, Delcourt C, Rahi J, Meitinger T, Fletcher A, Foster PJ, Pfeiffer N, Klaver CC, Hammond CJ. Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E(3)) Consortium. *European journal of epidemiology* 2015; 30:305-315
95. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise* 2007; 39:1423-1434

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Xin Li Gong, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Gesundheitszustand von Individuen mit männlichem Karyotyp und einer Variante der Geschlechtsentwicklung (46,XY DSD); Health status of individuals with male karyotype and a variation of sex development (46,XY DSD); selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Meinem größten Dank gilt zur aller erst meinen Betreuern Prof. Dr. med. Klemens Raile und Dr. med. Uta Neumann für ihre Anregungen, konstruktive Kritik und Betreuung. Ohne ihre Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht fertigstellen können.

Ebenfalls danke ich meiner ehemaligen Betreuerin PD Dr. med. Birgit Köhler, die mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit zu entwickeln. Leider ist sie viel zu früh von uns gegangen, aber ihr Vertrauen ich mich werde ich ihr nie vergessen.

Ebenfalls danke ich Benedict Drude, der stets davon überzeugt war, dass ich diese Arbeit erfolgreich abschließen werde. Er verlor nie den Glauben an mich und stand mir mit viel Geduld, Motivation und Hilfsbereitschaft zur Seite.

Abschließend danke ich meiner Familie für ihre stetige Unterstützung und Motivation.