

Aus dem *CharitéCentrum 17* für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie, Gastroenterologie
und Stoffwechselmedizin
Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Heiko Krude

Habilitationsschrift

**XY Störungen der Geschlechtsentwicklung (XY DSD):
Die Rolle des Wilms-Tumorsuppressorgens (WT1) und des
„Steroidogenic Factor 1“ (NR5A1, SF1)
sowie Langzeitergebnisse**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Birgit Köhler

Eingereicht: September 2012
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter/in: Prof. Helmuth G. Dörr, Erlangen
2. Gutachter/in: Prof. Wiebke Arlt, Birmingham

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	2
1 Einleitung	3
1.1 Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of sex development, DSD)	3
1.1.1 Definition	3
1.1.2 Terminologie	3
1.1.3 Klassifikation	3
1.1.4 Ursachen von uneindeutiger Genitalentwicklung beim Neugeborenen	4
1.2. Transkriptionsfaktoren der Testisentwicklung	5
1.2.1 Das Wilms-Tumorsuppressorgen (WT1)	6
1.2.2 Der „Steroidogenic factor 1“ (SF1, NR5A1)	7
1.2.3 Interaktion von Transkriptionsfaktoren bei der Gonadenentwicklung	9
1.3 Langzeitergebnisse von Patienten mit DSD	10
2 Eigene Arbeiten	13
2.1 WT1-Analyse bei Patienten mit XY DSD	14
2.2 NR5A1-Analyse bei Patienten mit XY DSD und Gonadendysgenese	15
2.3 NR5A1-Analyse bei Patienten mit XY DSD und Hypospadie	16
2.4 Testosteronproduktion in der Pubertät bei Patienten mit XY DSD und NR5A1-Mutationen	17
2.5 Psychosexuelle Entwicklung von Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD	18
2.6 Genitale Rekonstruktionsoperationen und sexuelle Lebensqualität bei XY DSD	19
3 Diskussion	20
3.1 Die klinische Bedeutung von WT1-Mutationen bei DSD	20
3.2 Die klinische Bedeutung von NR5A1-Mutationen bei DSD	22
3.3 Zukünftige molekulargenetische Forschung bei DSD	24
3.4 Langzeitergebnisse von DSD und Behandlungs- und Betreuungskonzept	25
3.4.1 Holistische multidisziplinäre Behandlung von Patienten mit DSD	26
3.4.1.1 Geschlechtsempfehlung	26
3.4.1.2 Genitale Rekonstruktionsoperationen	27
3.4.1.3 Gonadektomie	27
3.4.1.4 Aufklärung	28
3.4.1.5 Psychologische Betreuung und Kontakt zu Betroffenen	28
3.4.1.6 Terminologie	28
4 Zusammenfassung und Ausblick	29
5 Literaturverzeichnis	31
6 Danksagung	38
7 Eidesstattliche Erklärung	39

Abkürzungen

AGS	Adrenogenitales Syndrom
AMH	Antimüller'sches Hormon
ATRX	ATP-dependent helicase ATRX
BMP15	Bone morphogenic protein 15
CBX2	Chromobox homolog 2
CPEB1	Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1
CYP11A1	Cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1
CYP17	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1, 17 α -hydroxylase/17,20 lyase
DAX1 (NR0B1)	Dosage sensitive region on the X chromosome
DHH	Desert hedge hog
DMRT1	Doublesex and mab-3 related transcription factor 1
DSD	„Disorders of sex development“, Unterschiede/Störungen der Geschlechtsentwicklung
FMR1	Fragile X mental retardation 1
FOG2	Friend of gata 2
FOXL2	Forkhead box protein L
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FSHR	FSH -Rezeptor
17 β -HSD	17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
3 β -HSD	3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
MAP3K1	Mitogen-activated protein kinase kinase Kinase 1
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
PBX1	Pre-B-cell leukemia transcription factor 1
POF1B	Premature ovarian failure, 1B
RSPO1	R-spondin1
SF1 (NR5A1)	Steroidogenic factor 1
SOX3	SRY (sex determining region Y)-box 3
SOX9	SRY (sex determining region Y)-box 9
STAR	Steroid acute regulator
SYCE1	Synaptonemal complex central element protein 1
WNT4	Wingless-type MMTV integration site family, member 4
WT1	Wilms-Tumorsuppressorgen
WWOX	WW domain-containing oxidoreductase

1. Einleitung

1.1 Störungen der Geschlechtsentwicklung

1.1.1 Definition

Störungen/Unterschiede der Geschlechtsentwicklung (Disorders/differences of sex development, DSD) sind seltene Erkrankungen mit einer Inzidenz von 1 : 4500.

Definitionsgemäß handelt es sich um einen angeborenen Zustand mit atypischem chromosomalem, gonadalem oder anatomischem Geschlecht.

1.1.2 Terminologie

Die frühere Terminologie, die verschiedene Störungen der Geschlechtsentwicklung unter den Begriffen Intersexualität, Hermaphroditismus, männlichen oder weiblichen Pseudohermaphroditismus umfasste, wurde in den letzten Jahren aufgegeben, da sie von vielen Betroffenen als abwertend und stigmatisierend empfunden wurde. Im Jahre 2004 wurde von der European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) und der nordamerikanischen Lawson and Wilkins Society of Pediatric Endocrinology (LWPES) aufgrund zunehmenden Berichten von Behandlungsunzufriedenheit intersexueller Erwachsene ein Konsensustreffen zur Behandlung von Intersexualität veranlaßt. Die Konsensusgruppe bestand aus internationalen Experten verschiedener, an der Behandlung von DSD, beteiligter Disziplinen, wie der Pädiatrischen Endokrinologie, Kinderchirurgie, Humangenetik, Psychologie und Betroffenen aus Selbsthilfegruppen. Es wurde eine neue Terminologie und Klassifikation „Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of sex development, DSD)“ vorgeschlagen (1).

1.1.3 Klassifikation

Die Klassifikation des Chicago Konsensus orientiert sich am Genotyp und der Pathophysiologie und unterteilt DSD in (1) numerische Aberrationen der Geschlechtschromosomen, (2) XY DSD und (3) XX DSD. Numerische Aberrationen der Geschlechtschromosomen umfassen verschiedene Formen der Gonadendysgenese. XY DSD beinhalten Störungen der Synthese oder Wirkung des Testosterons und des Antimüller'schen Hormons (AMH) und Störungen der Testisentwicklung bei XY Karyotyp. Zu XX DSD gehören Störungen mit erhöhter Testosteronsynthese der Nebenniere (Adrenogenitales Syndrom), Testosteronexposition oder Störungen der Ovarentwicklung bei XX Karyotyp. Zu

XY DSD und XX DSD werden auch andere Diagnosen, deren Ursache bisher nicht bekannt ist, gezählt (z.B. Hypospadie, kloakale Exstrophie, MURCS) (1) (Tabelle 1).

Tabelle 1 Klassifikation von DSD

<p>Aberrationen der Geschlechtschromosomen</p>	<p>A) 45,X0 und Varianten (Turner Syndrom) B) 47, XXY (Klinefelter Syndrom) C) 45,X0/47,XY (gemischte Gonadendysgenese) D) 46,XX/46,XY (ovotesticulärer DSD)</p>
<p>XY DSD</p>	<p>A) Störungen der Testisentwicklung 1. komplette Gonadendysgenese 2. partielle Gonadendysgenese 3. gonadale Regression 4. ovotestikulärer DSD</p> <p>B) Störungen der Testosteronsynthese oder -wirkung 1. Testosteronsynthese-Defekte <i>z.B. LH-Rezeptor-, Star-Defekte, 3β-HSD II, 17β-HSD III, 5α-Reduktase II Mangel</i> 2. Störungen der Testosteronwirkung <i>kompletter Androgenrezeptordefekt (CAIS)</i> <i>partieller Androgenrezeptordefekt (PAIS)</i> 3. Störungen der AMH-Synthese oder des AMH-Rezeptors <i>Syndrom der persistierenden Müller'schen Strukturen</i></p> <p>C) andere <i>z.B. schwere Hypospadie, kloakale Exstrophie</i></p>
<p>XX DSD</p>	<p>A) Störungen der Ovarentwicklung 1. ovotestikulärer DSD 2. testikulärer DSD 3. Gonadendysgenese</p> <p>B) Androgenüberschuß 1. Fetal: Adrenogenitales Syndrom; <i>z.B. 21-Hydroxylase-, 11β-Hydroxylase, 3β-HSD-Mangel</i> 2. Fetoplazentär: <i>z. B. Aromatase-, P450 Oxidoreduktase-Mangel</i> 3. Maternal: <i>z.B. Luteom, exogen</i></p> <p>C) andere <i>z.B. kloakale Exstrophie, Vaginal- Uterusagenese, MURCS, andere Syndrome</i></p>

1.1.4 Ursachen von uneindeutiger Genitalentwicklung beim Neugeborenen

In etwa 90 % der Fälle von Kindern, die mit uneindeutigem oder intersexuellem Genitale geboren werden, liegt ein XX DSD aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels vor. In etwa 10 % der Fälle von Kindern mit intersexuellem Genitale liegt ein XY DSD oder eine Aberration der

Geschlechtschromosomen vor. Die genetische Ursache von XY DSD kann bisher nur in etwa 50% der Fälle geklärt werden.

1.2 Transkriptionsfaktoren der Testisentwicklung

Während der letzten 20 Jahre wurden zahlreiche Transkriptionsfaktoren und Entwicklungsgene entdeckt, die bei der frühen Gonadenentwicklung (Geschlechtsdetermination) eine Rolle spielen (Abbildung 1).

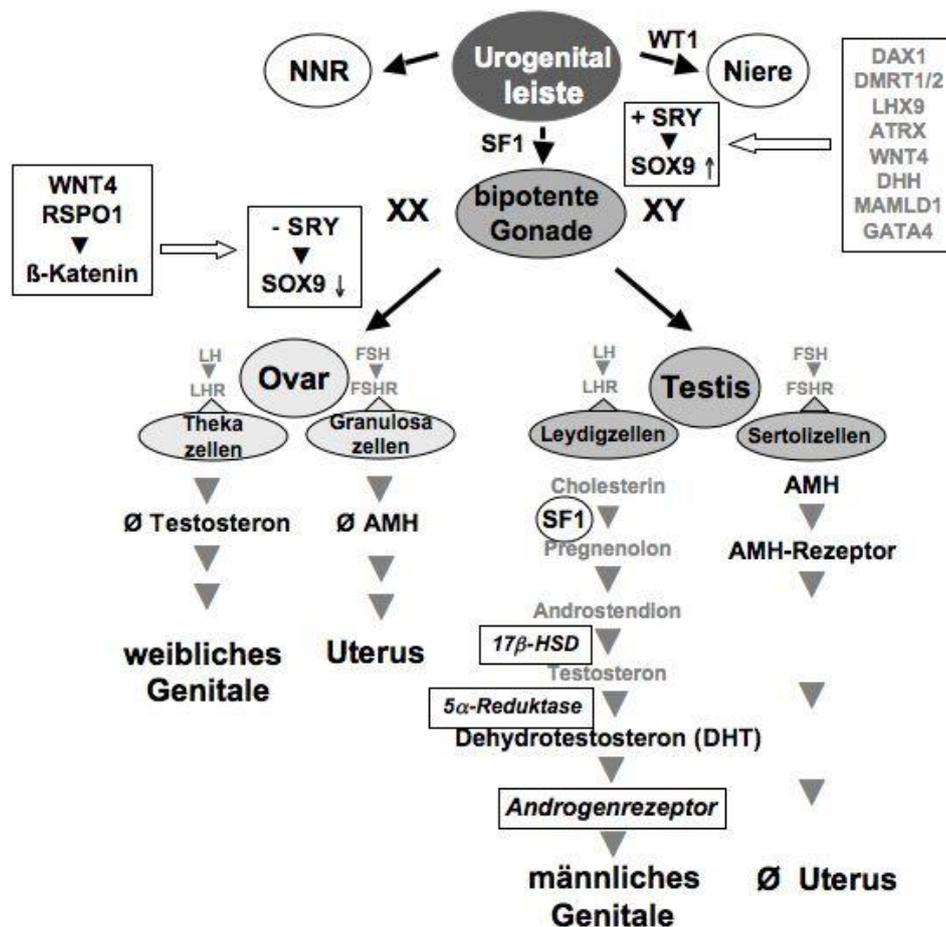


Abbildung 1 Schema der an der Gonadenentwicklung und sexuellen Differenzierung beteiligten Gene, Enzyme und Hormone

Das SRY-Gen (sex-determining region Y) wurde als erster für die Testisentwicklung notwendiger Transkriptionsfaktor 1990 entdeckt (2). SRY-Mutationen konnten in etwa 10% der Fälle von kompletter XY Gonadendysgenese nachgewiesen werden (3). Während der folgenden Jahre wurden eine Reihe weitere Regulatoren der Gonadenentwicklung - SOX9, WT1, DAX1, SF1, DHH, DMRT1, ATRX, GATA4 - über Patienten mit XY

Gonadendysgenese mit assoziierten Organfehlbildungen identifiziert (Tabelle 2). Mutationen dieser Transkriptionsfaktoren gehen immer mit einem „loss of function“ einher. Mutationen von SOX9, WT1, DAX1, SF1 und DMRT1 können auch zu isolierter XY Gonadendysgenese ohne andere Organmalformation führen. Kürzlich wurden Mutationen von MAP3K1, einem Faktor des MAPK-Signalkaskade, bei Patienten mit isolierter kompletter und partieller XY Gonadendysgenese identifiziert (4). Mutationen dieser Transkriptionsfaktoren sind mit Ausnahme von SF1 bei isolierter XY DSD ohne assoziierte Organmalformation jedoch selten (siehe Kapitel 2.2).

Transkriptionsfaktor	XY Gonadendysgenese
SOX9 <i>SRY (sex determining region Y)-box 9</i>	+ Skelettfehlbildung (5)
WT1 <i>Wilmstumor-Suppressorgen</i>	+ Nierenerkrankung (6, 7, 8)
DAX1 (NR0B1) <i>dosage sensitive region on the X chromosome</i>	+ Nebenniereninsuffizienz (8)
SF1 (NR5A1) <i>steroidogenic factor 1</i>	+ Nebenniereninsuffizienz (9) (10)
DHH <i>desert hedge hog</i>	+ Neuropathie (11)
DMRT1 <i>Doublesex and mab-3 related transcription factor 1</i>	+ mentale Retardierung (12, 13)
ATRX <i>ATP-dependent helicase ATRX</i>	+ mentale Retardierung, Thalassämie (14)
GATA4	+ Herzfehlbildung (15)

Tabelle 2 Genetische Ursachen von XY Gonadendysgenese und weiterer Organfehlbildung

1.2.1 Das Wilms-Tumorsuppressorgen (WT1)

Das Wilms-Tumorsuppressorgen (WT1) spielt eine zentrale Rolle bei der Gonaden und Nierenentwicklung. WT1 ist ein Transkriptionsfaktor, der sehr früh während der urogenitalen Entwicklung exprimiert wird. WT1 wird schon ab Tag 9 post conceptionem in der Urogenitalleiste exprimiert (16). Das WT1-Gen wurde 1990 über männliche Patienten mit WAGR Syndrom (Wilms-Tumor, Aniridie, genitale Fehlbildung), die Deletionen von p13 des Chromosoms 11 aufweisen, kloniert (17, 18). Das WT1-Gen besteht aus 10 Exons und umfasst 50 kb. Es kodiert für bis zu 24 Isoformen über eine Kombination aus alternativem Splicing, unterschiedlichem Translationsbeginn und RNA-Editierung. Die verschiedenen Proteine besitzen vier C-terminale Zinkfinger, die für die DNA/RNA-Bindung notwendig sind. Der N-terminalen Teil des Proteins ist für die Selbstassoziation, Repression und Aktivierung von WT1 wichtig. Die zwei Hauptisoformen entstehen durch alternatives

Splicing am Ende von Exon 9, das zur Insertion (+KTS) oder Exklusion (-KTS) von Lysin, Threonin und Serin zwischen Zinkfinger 3 und 4 führt. Es wird angenommen, daß die +KTS und -KTS Isoformen verschiedene Funktionen haben, da sie während der Evolution hochkonserviert sind. Die -KTS Isoform spielt hauptsächlich eine Rolle bei der transkriptionellen Aktivierung und die +KTS Isoform bei der RNA-Prozessierung. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass WT1 sowohl ein transkriptioneller Repressor als auch Aktivator in vitro und in vivo sein kann (19). Die homozygote WT1 Knockout-Maus zeigt ein Fehlen der Gonaden- und Nierenentwicklung, sowie zusätzlich eine Zwerchfellhernie und einen schweren Herzfehler (20).

Seit der Klonierung von WT1 über das WAGR-Syndrom wurden zahlreiche WT1-Mutationen bei männlichen Patienten mit Störungen der Genitalentwicklung (XY DSD) aufgrund partieller oder kompletter Gonadendysgenese und Nierenerkrankungen beschrieben. Missense-Mutationen in der Zinkfingerregion des WT1-Gens wurden beim Denys Drash Syndroms (XY DSD, Wilms-Tumor, früh auftretende Niereninsuffizienz aufgrund diffuser mesangialer Sklerose) beschrieben (6). Intron 9 Splice-site-Mutationen, die zu einer gestörten Balance der +KTS/-KTS-Isoformen führen, wurden beim Frasier Syndrom (XY DSD, Gonadoblastom, spät auftretende Niereninsuffizienz aufgrund fokaler Glomerulosklerose) identifiziert (21). Zusätzlich zu diesen beiden klinisch definierten Syndromen wurden WT1-Nonsense-Mutationen bei Betroffenen mit XY DSD mit oder ohne Wilms-Tumor, Gonadoblastom und Niereninsuffizienz gefunden (22-25). WT1-Mutationen im N-terminalen Bereich wurden bisher selten beschrieben. Sie führen zu XY DSD und Wilms-Tumor. Eine Niereninsuffizienz wurde bei N-terminalen Mutationen bisher nicht beschrieben (26). WT1-Mutationen führen zu einem variablen phänotypischen Spektrum von Störungen der männlichen Gonaden- und Nierenentwicklung.

1.2.2 Der “Steroidogenic Factor 1” (SF1, NR5A1)

Der Steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) ist ein nukleärer Faktor, der eine zentrale Rolle bei der Entwicklung der Gonaden und Nebennieren, der Steroidogenese sowie der gesamten Reproduktionsachse spielt. Die aktuelle korrekte Nomenklatur ist SF1 für das Protein und NR5A1 (nuclear receptor subfamily 5 group A member) für das SF1-kodierende Gen, da SF1 zu den nukleären Rezeptoren gehört. NR5A1 liegt auf dem langen Arm von Chromosom 9 (9q33). Es besteht aus 7 Exons und umfasst etwa 30 kb. Exon 1 wird nicht translatiert (27-29). Während der menschlichen Entwicklung wird SF1 sehr früh in der Urogenitalleiste (Tag

30 post conceptionem), den sich entwickelnden Gonaden, Nebennieren, dem ventromedialen Hypothalamus und der Hypophyse exprimiert (30, 31).

SF1 wurde initial als zentraler Regulator der Cytochrom P450 Steroidhydroxylasen beschrieben (32). Spätere Studien haben gezeigt, daß SF1 zahlreiche Gene der Entwicklung der Gonaden und Nebenniere, Reproduktion und Steroidogenese reguliert (33). Es wird angenommen, dass die Bindung von SF1 an seine Zielgene als Monomer erfolgt. Wichtige Regionen von SF1 für die transkriptionelle Regulation sind die aus zwei Zinkfingern bestehende DNA-Bindungsdomäne (DBD), die „A-Box“, die „Hinge“-Region und die helikale Liganden-Bindungsdomäne (LBD), die auch eine funktionelle Aktivierungsdomäne 2 (AF-2) enthält (34). Die Kristallisation der LBD hat gezeigt, daß Phospholipide als natürliche Liganden von SF1 agieren können (35).

Der komplette NR5A1-Knockout führt im Mausmodell zu Gonaden- und Nebennierenagenesie, persistierenden Müller'schen Strukturen, Anomalitäten des Hypothalamus und der gonadotropen Zellen der Hypophyse (36, 37). Heterozygote Knockout-Mäuse zeigen einen milderen Phänotyp mit gestörter adrenaler Stressantwort und Hypoplasie der Testes (38). Mäuse mit selektivem NR5A1-Knockout der Leydigzellen weisen hypoplastische nichtdeszendierte Testes mit Strukturanomalitäten und reduzierter Expression der Steroidhydroxylasen CYP11A und Star auf (39). Selektiver NR5A1-Knockout in Granulosazellen von weiblichen Mäusen führt zu Infertilität und hypoplastischen Ovarien mit Reduktion der Oozyten und fehlenden Corporae luteae (40). Selektiver NR5A1-Knockout in der Hypophyse resultiert in stark erniedrigten Gonatropinen und Hypogonadismus bei Mäusen (39). Mäuse mit selektivem NR5A1-Knockout im ventromedialen Hypothalamus zeigen eine erhöhte Angsbereitschaft (41).

Beim Menschen wurden die ersten NR5A1-Mutationen bei kompletter XY Gonadendysgenese mit Müller'schen Strukturen und Nebenniereninsuffizienz gefunden (9) (10). Während der letzten Jahre konnte gezeigt werden, daß NR5A1-Mutationen bei Patienten mit partieller XY Gonadendysgenese ohne Nebenniereninsuffizienz sehr häufig sind (42-45). NR5A1-Mutationen konnten inzwischen auch bei männlicher Infertilität aufgrund von Oligo- oder Azoospermie identifiziert werden (46).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass SF1 nicht nur bei der Testisentwicklung, sondern auch bei der Ovarentwicklung des Menschen, eine Rolle spielt. Häufig liegt eine Transmission von NR5A1-Mutationen über die Mutter vor und bei einigen der Überträgerinnen wurde eine prämatüre Ovarinsuffizienz beschrieben (47, 48). In einer kleinen Kohorte (25 Patienten) mit sporadischer prämatürer Ovarinsuffizienz wurden NR5A1-Mutationen in 8% der Fälle

beschrieben (48). In einer großen Kohorte mit prämaturner Ovarinsuffizienz (356 Patienten) wurden NR5A1-Mutationen jedoch nur in 1,4% der Fälle identifiziert (49). SF1 ist somit aktuell der Hauptregulator der männlichen und weiblichen menschlichen Gonadenentwicklung.

1.2.3 Interaktion von Transkriptionsfaktoren bei der Gonadenentwicklung

Ein Hauptregulator der männlichen Gonadenentwicklung ist SRY. Ist SRY vorhanden wird über die Aktivierung von SOX9 die Testisentwicklung induziert. Ist SRY nicht vorhanden, wird über die fehlende Aktivierung von SOX9 die Ovaentwicklung induziert (Abbildung 1). Verschiedene Studien der letzten Jahre weisen darauf hin, dass die Regulation von SOX9 eine zentrale Rolle bei der Determination der Gonaden spielt. *In-vitro* konnte gezeigt werden, dass sich bei fehlender Expression von SOX9 Testis zu Ovargewebe entwickeln kann (50). Aktuell wird postuliert, dass die Aktivierung der SOX9-Expression zur Testisentwicklung und die Hemmung der SOX9-Expression zur Ovaentwicklung führen. Insbesondere die Synergie von SRY und SF1 bei der Aktivierung des SOX9-Enhancers TESCO und die Synergie von SOX9 und SF1 auf die Erhaltung der TESCO-Aktivierung und die kontinuierliche Expression von SOX9 im Sinne einer autoregulatorischen Rückkopplung, scheinen eine zentrale Rolle zu spielen (51). In Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass auch Gata4 die Sox9-Regulation und Dax1 die Sry-Regulation beeinflussen (52-54). Weiterhin konnte ein synergischer modulierender Effekt von Wt1 und Dax1 auf die Sf1-Expression *in-vitro* gezeigt werden (55). Die Interaktion und Aktivierung von Sf1 und anderen Transkriptionsfaktoren der gonadalen Entwicklung wie z.B. LH-Rezeptor, STAR, CYP11A1, CYP17, AMH, FSH-Rezeptor und Inhibin A durch Transaktivierung oder durch direkte Proteininteraktion wurde in verschiedenen Studien *in-vitro* demonstriert (56).

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Ovaentwicklung kein passiver, sondern ein aktiver Prozeß der Repression für die Testisentwicklung notwendiger Gene ist. Ein zentraler Mechanismus der Ovaentwicklung scheint die Regulation von β -Katenin durch WNT4 und RSPO1 und die Regulation von SOX9 zu sein (Abbildung 1). Wnt4 und Rspo1 XX knockout Mäuse zeigen eine partielle Testisentwicklung. WNT4- und RSPO1-Mutationen wurden bei XX DSD und fast kompletter Testesentwicklung identifiziert (57) (58).

1.3 Langzeitergebnisse von Patienten mit DSD

In manchen Fällen von XY Intersexualität ist eine eindeutige Geschlechtszuordnung im Neugeborenenalter aufgrund des intersexuellen Genitale schwierig. Von 1960 bis 1980 wurden die meisten Patienten mit XY DSD und uneindeutigem Geschlecht dem weiblichen Geschlecht zu gewiesen. Nach den Studien von Money et al. in den 50er Jahren wurde angenommen, daß ein Individuum bei Geburt neutral ist und die Geschlechtsidentität und –entwicklung nur von sozialen und nicht von biologischen Faktoren beeinflusst wird. Es wurde nach der „optimal gender policy“ behandelt, die eine frühe geschlechtsangleichende Operation, ein Geheimhalten des chromosomalen Geschlechtes und der Diagnose als positiv unterstützend für die entsprechende „eindeutig“ weibliche oder männliche Geschlechtsentwicklung der Betroffenen postulierte (59). Die meisten Patienten mit XY DSD und untervirilisiertem intersexuellem Genitale wurden früher dem weibliche Geschlecht zugewiesen und ihr Genitale wurde durch geschlechtsangleichende Feminisierungsoperationen dem empfohlenen Erziehungsgeschlecht angepaßt. Ein weiterer Grund für die damaligen, bei den meisten Kindern mit XY DSD und uneindeutigem Genitale durchgeführten, feminisierenden Rekonstruktionsoperationen war, daß frühe mikrochirurgische maskulinisierende Rekonstruktionsoperationen bei Säuglingen technisch noch nicht möglich waren.

Während der 80 und 90er Jahre zeigten Tierexperimente eine sexuelle Differenzierung des Gehirns, die insbesondere durch das pränatale Testosteron beeinflusst wird (60). Ein pränatales Priming des Gehirns durch Testosteron und dessen Einfluß auf die Geschlechtsidentität, die sexuelle Orientierung und „geschlechtstypische“ Verhaltensweisen konnte in den folgenden Jahren auch beim Menschen belegt werden (61).

Seit den 90er Jahren existieren zunehmend Berichte über Geschlechtsunzufriedenheit von Patienten mit XY DSD, die nach der „optimal gender policy“ behandelt und dem weiblichen Geschlecht zugeordnet wurden. Verschiedene Studien beschrieben eine erhöhte Geschlechtsunzufriedenheit bei Patienten mit XY DSD und partieller pränataler Androgenisierung, die im weiblichen Geschlecht aufwachsen, beschrieben. Eine Literaturübersicht demonstrierte bei etwa 50% von XY DSD mit 5 α -Reduktase II- und bei etwa 39% mit 17 β -HSD III-Mangel, die im weiblichen Geschlecht aufwachsen, im Erwachsenenalter eine Geschlechtsunzufriedenheit und einen Wechsel zum männlichen Geschlecht (62). Geschlechtsunzufriedenheit im Erwachsenenalter wurde auch bei etwa 50% der Betroffenen mit 45,X0/47,XY (gemischter Gonadendysgenesie), die im weiblichen Geschlecht aufwachsen, beschrieben (63). Frauen mit XY DSD und partieller

Androgenresistenz berichteten in 11% der Fälle und Männer in 14% der Fälle über Geschlechtsunzufriedenheit (64). Im Gegensatz dazu liegt bei Patientinnen mit XY DSD und kompletter Androgenresistenz fast immer eine weibliche Geschlechtsidentität und keine Geschlechtsunzufriedenheit vor (65). Weibliche Geschlechtsidentität wurde bei 95% und Geschlechtsunzufriedenheit wurde nur bei 5% der Patientinnen mit AGS beschrieben. Nur einzelne Betroffenen wechselten ihr Geschlecht. (66). Somit ist die Geschlechtsunzufriedenheit bei Frauen mit AGS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Prävalenz von Geschlechtsunzufriedenheit/ Transsexualität bei Frauen 1 : 30 000) (67). Darüber hinaus liegt bei Frauen mit AGS (10%) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (5%) häufiger eine homosexuelle Orientierung vor und es wird postuliert, daß pränatales Testosteron die sexuelle Orientierung beeinflusst (68).

Viele Patienten mit XY DSD benötigen eine spätere Hormontherapie mit Testosteron oder Östrogen und eine Rekonstruktionsoperation des Genitale für heterosexuellen Geschlechtsverkehr. Oft wurde auch eine Gonadektomie aufgrund des hohen Entartungsrisikos von dysgenetischen Gonaden empfohlen. Der Großteil der Patientinnen mit AGS benötigt eine frühe lebensnotwendige Cortisonsubstitution mit/ohne Aldosteron-Substitution. Eine Vaginaleingangsplastik für heterosexuellen Verkehr ist bei schwer Betroffenen notwendig.

In den letzten Jahren haben Betroffene und Eltern von Kindern mit XY DSD Selbsthilfegruppen gegründet und ihre Unzufriedenheit mit der medizinischen Behandlung geäußert. Insbesondere wurde die Geschlechtszuweisung nach der „optimal gender policy“ und die frühen geschlechtsangleichenden Operationen ohne Einwilligung der Betroffenen im Kindesalter kritisiert. Aufgrund der Seltenheit von DSD gibt es kaum Langzeituntersuchungen dieser Behandlungen in größeren Kohorten. In einer amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass sowohl die Zuordnung zum weiblichen als auch zum männlichen Geschlecht zu befriedigenden Langzeitergebnissen führt. Unzufriedenheit mit der Geschlechtszuweisung wurde in dieser Studie von 23% der Betroffenen unabhängig vom Geschlecht geäußert (69)

In einer deutschen Studie konnte eine deutliche Einschränkung der sexuellen Lebensqualität bei Betroffenen mit XY DSD gezeigt werden. Soziale und sexuelle Unsicherheit, sexuelle Probleme, Unzufriedenheit mit der sexuellen Funktion und Lebensqualität waren signifikant höher als in der Kontrollgruppe (70).

Von 2003-2008 wurde die weltweit bisher größte multizentrische klinische Evaluationsstudie zu Langzeitergebnissen und zur allgemeinen Gesundheitssituation von Kindern, Jugendlichen

und Erwachsenen mit DSD in Deutschland durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die allgemeine Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD nicht beeinträchtigt ist. Jugendliche mit DSD zeigen allerdings eine verzögerte sexuelle Reifung (71). Erwachsene mit DSD berichteten eine hohe allgemeine Behandlungsunzufriedenheit (35%) insbesondere mit der chirurgischen Behandlung (33%) und häufig psychische Probleme (45%) (72).

2. Eigene Arbeiten

Der Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Untersuchung der sehr früh während der Gonadenentwicklung exprimierten Transkriptionsfaktoren WT1 und NR5A1 (SF1) bei Patienten mit verschiedenen Phänotypen von XY DSD ohne assoziierte Organfehlbildungen. Darüber hinaus wurden Langzeitergebnisse von Patienten mit DSD aus der von 2005-2008 vom BMBF geförderten multizentrischen Evaluationsstudie von DSD analysiert. Die allgemeine psychosexuelle Entwicklung wurde bei Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD untersucht. Die Zufriedenheit mit den genitalen Rekonstruktionsoperationen und die sexuelle Lebensqualität wurde bei Erwachsenen mit XY DSD analysiert.

Folgende Fragestellungen sollten mit dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Wie häufig sind WT1-Mutationen bei verschiedenen Phänotypen von XY DSD ?
2. Welche klinische Konsequenzen haben WT1-Mutationen ?
3. Wie häufig sind NR5A1-Mutationen bei verschiedenen Phänotypen von XY DSD ohne Nebenniereninsuffizienz ?
4. Welche klinische Konsequenzen haben NR5A1-Mutationen ?
5. Wie ist die Gonadenfunktion bei Patienten mit NR5A1-Mutationen in der Pubertät ?
6. Wie ist die psychosexuelle Entwicklung von Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD ?
7. Wie zufrieden sind Erwachsene mit XY DSD mit dem Ergebnis der genitalen Rekonstruktionsoperationen ?
8. Wie ist die sexuelle Lebensqualität von Erwachsenen mit XY DSD ?
9. Welche Konsequenz haben die Ergebnisse der psychosexuellen Entwicklung und sexuellen Lebensqualität für die Betreuung und Behandlung von Patienten mit DSD ?

2.1 WT1-Analyse bei Patienten mit XY DSD

P1 Köhler B, Biebermann H, Friedsam V, Gellermann J, Maier RF, Pohl M, Wieacker P, Hiort O, Grüters A, Krude H. Analysis of the Wilms' Tumor Suppressor Gene (WT1) in Patients with 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1131-6.

WT1 ist ein zentraler Transkriptionsfaktor der frühen Testis- und Nierenentwicklung. Patienten mit XY Karyotyp und WT1-Mutation werden mit XY DSD geboren. Sehr häufig entwickeln die Patienten einen Wilms-Tumor oder ein Gonadoblastom und/oder eine Niereninsuffizienz im Kindes- oder Jugendalter. In dieser Untersuchung wurde die Häufigkeit von WT1-Mutationen bei Neugeborenen mit XY DSD untersucht. Eine systematische WT1-Analyse wurde in einer großen Kohorte von 210 Patienten mit unterschiedlichen Phänotypen von XY DSD aus dem deutschen Netzwerk Intersexualität durchgeführt.

Die größte Untersuchungsgruppe bestand aus 150 Jungen XY DSD mit schwerer Hypospadie (ventraler Fusionsdefekt der männlichen Urethra) ohne andere assoziierte Organfehlbildungen. Diese Gruppe wurde weiter klassifiziert in komplexe Hypospadien, mit mindestens einem nicht deszendierten Hoden und isolierte Hypospadien mit beidseitig deszendierten Hoden. Wir konnten bei 5 von 80 Patienten mit komplexer Hypospadie heterozygote WT1-Mutationen (7,5%) identifizieren. Ein Patient entwickelte eine Nephropathie im Säuglingsalter und 3 Patienten in der Adoleszenz. Ein Patient entwickelte einen sehr frühen Wilms-Tumor im Säuglingsalter. In der Gruppe der isolierten Hypospadien (70 Patienten) wurde keine Mutation gefunden.

Weiterhin haben wir 50 Patienten mit isolierter kompletter und partieller XY Gonadendysgenese untersucht. In dieser Untergruppe konnten keine WT1-Mutationen identifiziert werden.

Darüber hinaus, haben wir 10 Patienten mit „vanishing testes“ Syndrom untersucht. Das Charakteristikum des „vanishing testes“ Syndroms ist ein normal entwickeltes männliches Genitale bei nichtauffindbaren Hoden. Bei einem der 10 Patienten konnte eine WT1-Mutation identifiziert werden. Dieser Patient entwickelte im Kindesalter ebenfalls eine Nephropathie.

In unserer Untersuchungsgruppe haben alle Patienten mit WT1-Mutationen bis auf einen Patienten mit einer N-terminalen Missense-Mutation im Säuglings- oder Kindesalter einen Wilms-Tumor und/oder eine Nephropathie entwickelt.

2.2 NR5A1-Analyse bei Patienten mit XY DSD und Gonadendysgenese

P2 Köhler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B, Wieacker P, Heidemann P, Schröder V, Biebermann H, Schnabel D, Grüters A, Achermann JC. Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, *NR5A1*) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Hum Mutat.* 2008 Jan;29(1):59-64.

SF1 (*NR5A1*) ist ein Transkriptionsfaktor, der bei der frühen Testes- und Nebennierenentwicklung eine Rolle spielt. Die ersten beiden Patienten, bei denen *NR5A1*-Mutationen gefunden wurden, zeigten beide XY DSD mit kompletter Gonadendysgenese und Nebenniereninsuffizienz (9) (10). In dieser Untersuchung sollte die Häufigkeit von *NR5A1*-Mutationen bei XY DSD ohne Nebenniereninsuffizienz untersucht werden. Eine molekulargenetische Analyse von *NR5A1* wurde in einer Kohorte von 27 Patienten mit isolierten XY DSD aus dem deutschen Netzwerk Intersexualität durchgeführt. Wir konnten bei 5 von 27 Patienten (18,5%) heterozygote *NR5A1*-Mutationen identifizieren. Bei vier Patienten lag ein ähnlicher Phänotyp mit partieller Gonadendysgenese, schwerer Androgenisierungsstörung des äußeren Genitale und fehlenden Müller'schen Strukturen vor. Bei einem Patienten lag eine komplette Gonadendysgenese mit weiblichem äußeren Genitale vor. Bei zwei Patienten konnten Missense-Mutationen in der für die DNA-Bindung notwendigen Zinkfingerregion von SF1 identifiziert werden (p.C33S, p.R84H). Bei einem Patienten lag eine Nonsense-Mutation (p.Y138X) vor und bei zwei Patienten wurde eine Mutation mit einer Verschiebung des Leserasters gefunden (c.1277dupT, c.424_427dupCCCA). Die funktionelle Untersuchung der Missense- und Nonsense-Mutationen *in-vitro* zeigte eine deutlich reduzierte transkriptionelle Aktivierung der SF1-Zielgene *CYP11A*, *LH* und *AMH*. Ein dominant-negativer Effekt der Mutanten konnte *in-vitro* nicht nachgewiesen werden. Eine Nebenniereninsuffizienz ist bisher bei keinem der Patienten aufgetreten. Durch diese Untersuchung konnte gezeigt werden, dass *NR5A1*-Mutationen eine häufige Ursache von XY DSD mit partieller Gonadendysgenese ohne Nebenniereninsuffizienz sind.

2.3 NR5A1-Analyse bei Patienten mit XY DSD und Hypospadie

P3 Köhler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, Rossi R, Hiort O, Grüters A, Achermann JC. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, *NR5A1*, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2009 Aug;161(2):237-42.

Die Hypospadie ist ein ventraler Fusionsdefekt der männlichen Urethra, der während der 8.-12. Schwangerschaftswoche entsteht (73). Die Hypospadie ist eine häufige angeborene Fehlbildung und tritt bei einem von 250 Neugeborenen auf (74). Als Ursache wurde in einigen Fällen „loss-of function“ Mutationen in Genen der Androgensynthese oder –wirkung beschrieben (e.g. *CXorf6*, *LHCGR*, *STAR*, *CYP11A1*, *HSD3B2*, *CYP17A1*, *POR*, *HSD17B3*, *SRD5A2*, *AR*) (75-80). Weiterhin konnten auch in einzelnen Fällen Mutationen früh exprimierter Entwicklungsgene der Penisentwicklung nachgewiesen werden (z.B. *HOXA13*, *FGF8*, *FGFR2*, *FGF10*, *FGFR-IIIIB*, *BMP7*) (81-82). In den meisten Fällen der Hypospadie ist die Ursache bisher unbekannt. Da *NR5A1*-Mutationen bei XY DSD und partieller Gonadendysgenese häufig sind, postulierten wir, daß *NR5A1*-Mutationen auch die Ursache, des nicht so ausgeprägten XY DSD Phänotyps der Hypospadie sein können (45,83). Wir haben *NR5A1* in einer Kohorte von 60 Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden der Hypospadie analysiert. Bei 24 Patienten lag eine penile Hypospadie, bei 36 Patienten eine penoskrotale Hypospadie und bei 26 Patienten lag zusätzlich ein- oder beidseitigem Maldeszensus testes vor. Wir konnten bei 3 Patienten mit schwerer Form des phänotypischen Spektrums der Hypospadie (penoskrotale Hypospadie, hypoplastischer Phallus, Maldeszensus testes) *NR5A1*-Mutationen identifizieren. Testosteron war bei 3 Patienten und Inhibin B und AMH waren bei 2 der Patienten als Zeichen einer partiellen Gonadendysgenese erniedrigt. Die Häufigkeit von *NR5A1*-Mutationen bei diesem ausgeprägten Phänotyp der Hypospadie aufgrund partieller Gonadendysgenese wird auf etwa 15% (3 von 20 Patienten) geschätzt. Bei 2 Patienten wurden heterozygote Nonsense-Mutationen (p.Q107X, p.E11X) und bei einem eine heterozygote Splice-site-Mutation in Intron 2 (c.103-3A) identifiziert. Die Splice-site-Mutation führt voraussichtlich zu einer Störung der DNA-Bindung. Die funktionellen Studien der Nonsense-Mutationen zeigten eine signifikant reduzierte transkriptionelle Aktivierung des Promoters des SF1-Zielgens *CYP11A1*. Keiner der Patienten hat bisher eine Nebenniereninsuffizienz entwickelt. Die Untersuchung zeigte, daß eine *NR5A1*-Analyse auch bei Hypospadie in Erwägung gezogen werden sollte, insbesondere wenn eine komplexe Form mit hypoplastischem Phallus, Maldeszensus testes, niedrigem Testosteron und/oder Inhibin B oder AMH –Spiegel als Zeichen einer partiellen Gonadendysgenese vorliegt.

2.4 Testosteronproduktion in der Pubertät bei Patienten mit XY DSD und NR5A1-Mutationen

P4 Tantawy S, Lin L, Akkurt A, Borck G, Klingmüller D, Hauffa B, Krude H, Biebermann H, Achermann JC, Köhler B. Testosterone production during puberty in two 46,XY DSD patients with novel *NR5A1* (SF-1) mutations. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):125-30.

Die meisten Patienten mit XY DSD und NR5A1-Mutationen zeigen einen Phänotyp von intersexuellem Genitale, partieller Gonadendysgenese und fehlenden bis rudimentären Müller'schen Strukturen. Die partielle Gonadendysgenese kann bei der Geburt durch niedrige Testosteronspiegel, niedriges Inhibin B oder AMH, als Zeichen der Störung der Testosteronsynthese der Leydigzellen und der Beeinträchtigung der Sertolizellfunktion nachgewiesen werden. Die Funktion der Gonaden von Patienten mit NR5A1-Mutationen in der Pubertät ist jedoch bisher weitgehend unbekannt, da in den meisten Fällen im Kindesalter eine Gonadektomie durchgeführt wurde. Wir konnten bei 2 Patienten mit XY DSD und normaler Testosteronproduktion in der Pubertät heterozygote NR5A1-Mutationen (Patient 1: p.L376F; Patient 2: p.G328V) in der Liganden-Bindungsregion identifizieren. Die funktionelle Relevanz der Mutanten konnte durch die Reduktion der transkriptionellen Aktivität des SF1-responsiven CYP11A1-Promoters *in-vitro* gezeigt werden. Beide Patienten zeigten Testosteronspiegel im männlichen Normbereich während der Pubertät. Bei der ersten Patientin handelt es sich um ein XY Mädchen, das im Pubertätsalter durch eine zunehmende Klitorisvergrößerung auffiel. Laparoskopisch wurden beidseits abdominale Testes nachgewiesen. Die psychosexuelle Evaluation ergab eine weibliche Geschlechtsidentität und es erfolgte eine Gonadektomie und Östrogensubstitution. Der zweite Patient ist ein junger Mann, bei dem bei Geburt eine schwere Hypospadie mit Maldeszensus testes vorlag. In der Kindheit erfolgten mehrere Korrekturoperationen der Hypospadie und eine beidseitige Orchidopexie. Er zeigte in der Pubertät eine normale Virilisierung des Genitale. Im jungen Erwachsenenalter trat jedoch eine zunehmende Insuffizienz der Leydigzell- und Sertolizellfunktion mit reduzierter Testosteronsynthese und nicht nachweisbarem Inhibin B auf. Darüberhinaus lag eine Azoospermie vor. Patienten mit NR5A1-Mutationen können sich wie andere Androgensynthesedefekte (z.B. 5 α -Reduktase II-Mangel, 17 β -HSDIII-Mangel) durch Klitorishypertrophie erst in der Pubertät manifestieren. Bei Jungen mit XY DSD und schwerer Hypospadie und NR5A1-Mutationen ist eine spontane Pubertätsentwicklung aufgrund normaler Testosteronproduktion möglich. Im Erwachsenenalter ist das Risiko einer zunehmenden Gonadeninsuffizienz sehr hoch und es sollte eine frühe Kryokonservierung von Spermien in Erwägung gezogen werden.

2.5 Psychosexuelle Entwicklung von Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD

P5 Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma T, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, Thyen U, Köhler B and the DSD Network Working Group. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development (DSD) – Results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med.* 2012 Apr 30. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02751.x. [Epub ahead of print]

Sowohl biologische als auch psychosoziale Faktoren beeinflussen die psychosexuelle Entwicklung. Die psychosexuelle Entwicklung umfaßt die Geschlechtsidentität, das Geschlechtsrollenverhalten und die sexuelle Identität. Hohe prä- und postnatale Androgenspiegel führen häufig zu eher „typisch männlichen“ Interessen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass pränatale Androgenwirkung die Geschlechtsidentität und die sexuelle Orientierung beeinflusst. DSD umfassen verschiedene genetische Störungen mit unterschiedlichen pränatalen Androgenspiegeln, die zu Variationen der Genitalentwicklung führen. Über Patienten mit DSD kann die Rolle verschiedener Faktoren, insbesondere die Androgenexposition auf die psychosexuelle Entwicklung untersucht werden. Wir haben bei 66 Jugendlichen und bei 110 Erwachsenen mit DSD die psychosexuelle Entwicklung evaluiert. Die Untersuchungsgruppe wurde in vier Gruppen unterteilt, die den Karyotyp, den Androgeneffekt und das Erziehungsgeschlecht reflektieren. In dieser Kohorte konnten wir zeigen, dass Jugendliche und Erwachsene mit DSD keine erhöhte Geschlechtsunzufriedenheit aufweisen. Es bestanden jedoch vermehrt Schwierigkeiten in den Bereichen Partnerschaft und Sexualität. Sowohl Jugendliche als auch Erwachsene mit DSD hatten weniger Erfahrung in Liebes- und sexuellen Beziehungen. Insbesondere Männer mit DSD und Untervirilisierung und Frauen mit DSD und Androgenisierung hatten seltener eine Liebesbeziehung. Sowohl XX Frauen als auch XY Frauen mit Androgenisierung hatten häufiger gleichgeschlechtliche Beziehungen.

Patienten mit DSD sollten multidisziplinär betreut werden. Insbesondere sollte im Team Kompetenz zur Unterstützung und psychologische Beratung in den Bereichen Partnerschaft und Sexualität vorhanden sein. Kontakt zu anderen Betroffenen z.B. zum Austausch von Erfahrungen kann unterstützend und hilfreich sein.

2.6 Genitale Rekonstruktionsoperationen und sexuelle Lebensqualität bei XY DSD

P6 Köhler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Grüters G, Thyen U, the DSD Network Working Group. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development – results from the German Clinical Evaluation Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):577-88.

XY DSD umfasst Störungen der Testisentwicklung, der Testosteronsynthese und Testosteronwirkung. In den meisten Fällen ist eine Hormontherapie mit Östrogen oder Testosteron und eine genitale Rekonstruktionsoperation für heterosexuellen Geschlechtsverkehr notwendig. Es ist anzunehmen, dass die genitale Entwicklungsstörungen und die Hormoninsuffizienz sowie die entsprechenden Therapien einen Einfluß insbesondere auf die sexuelle Lebensqualität haben.

Wir haben die Zufriedenheit mit den genitalen Rekonstruktionsoperationen und die sexuelle Lebensqualität in der bisher größten Kohorte von Erwachsenen mit XY DSD analysiert (BMBF geförderte multizentrische klinische Evaluationsstudie von Langzeitergebnissen von DSD 2005-2008). Die Untersuchungsgruppe wurde in vier Untergruppen unterteilt, die den Karyotyp, den Androgeneffekt und das Erziehungsgeschlecht reflektieren. Wir konnten zeigen, dass signifikant weniger Erwachsene mit XY DSD und partieller Androgenisierung in einer Partnerschaft leben. Der Anteil an XY Frauen mit partieller Androgenisierung und homosexueller oder bisexueller Orientierung war ebenfalls signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die sexuelle Lebensqualität war sowohl bei Frauen mit XY DSD ohne Androgenwirkung als auch bei Frauen mit XY DSD und partieller Androgenwirkung beeinträchtigt. Die Unzufriedenheit mit dem funktionellen Ergebnis der Genitaloperation insbesondere mit der Erregbarkeit der Klitoris war erheblich. Ängste vor sexuellen Kontakt waren deutlich häufiger. XY Frauen mit partieller Androgenisierung berichteten signifikant häufiger über Dyspareunie. Frauen mit kompletter Androgenresistenz berichteten über signifikante Probleme der sexuellen Appetenz, der Erregbarkeit und Dyspareunie, obwohl keine genitale Rekonstruktion durchgeführt wurde. Bei fast allen Frauen mit kompletter Androgenresistenz wurde eine Gonadektomie und eine Östrogensubstitution durchgeführt. Es kann postuliert werden, dass die fehlende Androgenwirkung eine Rolle bei der geringen sexuellen Appetenz und Problemen der Erregbarkeit spielt. Von 10 Männern mit XY DSD lebte nur ein Teilnehmer in einer Partnerschaft und Probleme mit vorzeitiger Ejakulation waren häufiger. Die Gruppe, der als Männer lebenden Betroffenen mit XY DSD war jedoch zu klein um allgemeine Schlussfolgerungen bezüglich der sexuellen Lebensqualität zu ziehen.

3 Diskussion

3.1 Die klinische Bedeutung von WT1-Mutationen bei DSD

WT1 ist ein zentraler Regulator der Testis- und Nierenentwicklung. Im Vergleich zu Mutationen von SRY- und NR5A1 (jeweils 10-15%) sind WT1-Mutationen bei XY DSD seltener (7,5%) (3, 45, 83, 84). Das WT1-Gen sollte jedoch bei Neugeborenen mit XY DSD und Zeichen einer kompletten oder partiellen Gonadendysgenese untersucht werden, da bei Patienten mit WT1-Mutationen ein sehr hohes Risiko besteht im Verlauf eine Nierenerkrankung oder ein Gonadoblastom zu entwickeln. Patienten mit einem hohen Risiko im späteren Kindesalter eine Nierenerkrankung zu entwickeln, können frühzeitig identifiziert werden und einem engmaschigen Wilms-Tumor- und Proteinurie-Screening (Nephropathie) zugeführt werden. Eine Untersuchung des WT1-Gens bei Patienten mit XY DSD ohne Zeichen von Gonadeninsuffizienz (z.B. isolierte Hypospadie) ist nicht sinnvoll. Die Rolle von WT1 bei der Ovariantwicklung des Menschen ist noch unklar. WT1-Mutationen wurden bei Patienten mit Ovardysgenese bisher nicht beschrieben.

Es konnte eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Patienten mit WT1-Mutationen nachgewiesen werden. Das Risiko einen Wilms-Tumor, eine Nephropathie und ein Gonadoblastom zu entwickeln, kann entsprechend der Lokalisation und der Art der Mutation eingeschätzt werden (84, 26). Patienten mit N-terminalen Mutationen (Exon 1-5) haben ein hohes Risiko einen Wilms-Tumor zu entwickeln und sollten ein engmaschiges Wilms-Tumor Screening erhalten. Patienten mit Missense- und Nonsense-Mutationen in der DNA-bindenden Zinkfingerregion (Exon 6-9) haben sowohl ein hohes Wilms-Tumor- als auch Nephropathierisiko, und es sollte sowohl ein regelmäßiges Wilms-Tumor- als auch ein Proteinurie-Screening durchgeführt werden. Bei Patienten mit Missense-Mutationen in der Zinkfingerregion (Exon 6-9) manifestiert sich die Nephropathie meist im Säuglingsalter im Gegensatz zu Patienten mit Nonsense-Mutationen mit Manifestation der Nephropathie im Kindes- bis Jugendalter. Patienten mit Intron 9 Splice-site-Mutationen haben ein sehr hohes Gonadoblastomrisiko und es wird eine frühzeitige Gonadektomie empfohlen (1). Die Nephropathie manifestiert sich bei Intron 9 Splice-site-Mutationen wie bei den Nonsense-Mutationen der Zinkfingerregion erst im späteren Kindes- und Jugendalter und es sollte ebenfalls ein kontinuierliches Proteinurie-Screening erfolgen. Das Gonadoblastomrisiko bei Patienten mit partieller Gonadendysgenese und WT1-Missense und Nonsense-Mutationen ist noch unklar. Bisher wurden drei Patienten mit Gonadoblastom und Missense-Mutationen in der DNA-bindenden Zinkfingerregion (p.R366H, p.R394W) und ein Patient mit Gonadoblastomherden und einer Nonsense-Mutation im N-terminalen Bereich (p.Y109X)

beschrieben (6, 85, 86). Bei den meisten Patienten mit WT1-Mutationen wurden aufgrund der Annahme eines hohen Entartungsrisikos frühe Gonadektomien durchgeführt. In unserer eigenen Kohorte wurde bei einem inzwischen 30-jährigen Patienten mit partieller Gonadendysgenese und normaler Testosteronproduktion, bei dem eine Nonsense-Mutation in der Zinkfingerregion (p.R390X) vorlag, keine Gonadektomie durchgeführt. Der Patient erhält regelmäßige sonographische und funktionelle Kontrollen der Hoden, die klein aber von normaler Struktur sind. Da Patienten mit Nonsense-Mutationen eine später auftretende mildere Form der Nephropathie entwickeln, kann postuliert werden, dass bei diesem Mutationstyp auch eine mildere Form der Gonadendysgenese vorliegt und eventuell ein geringeres Entartungsrisiko besteht. Longitudinalstudien der testikulären Funktion, Struktur und Histologie sind dringend erforderlich um das gonadale Malignomrisiko der verschiedenen WT1-Mutationstypen zu evaluieren.

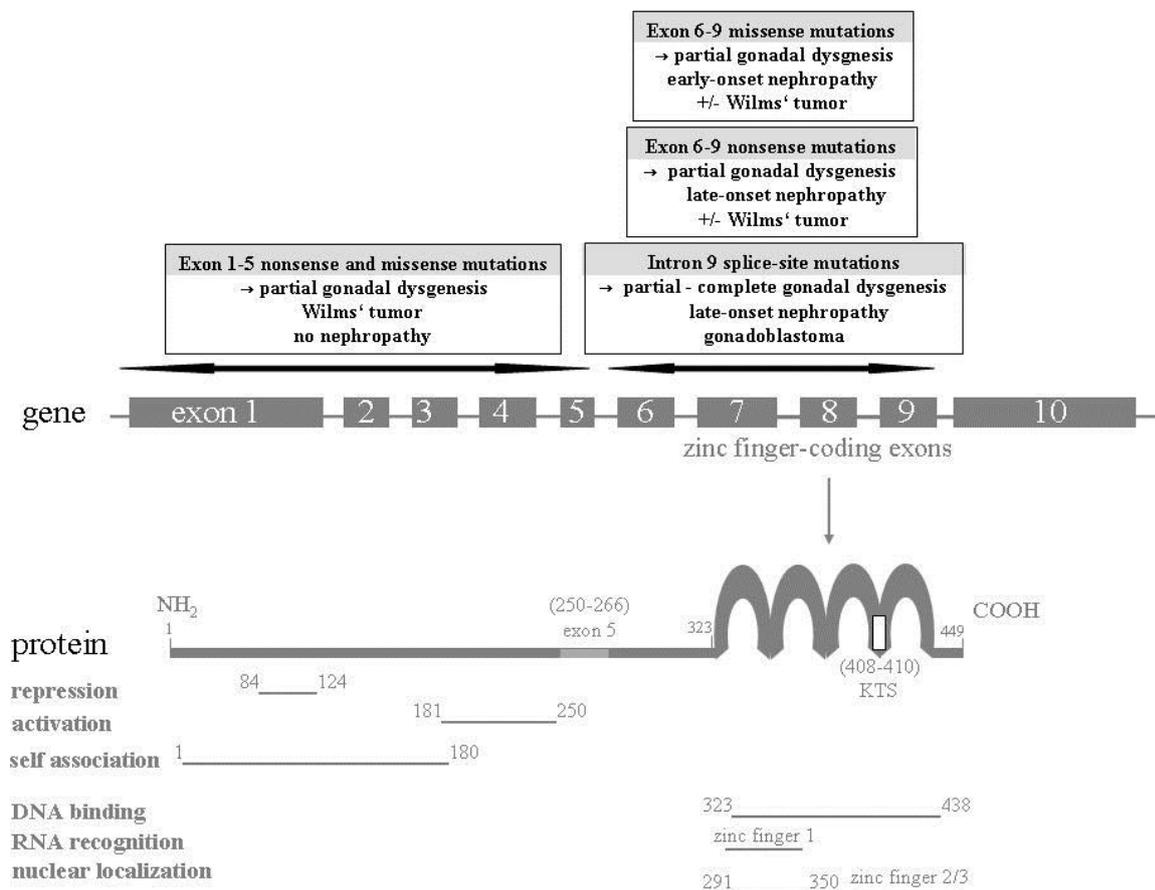


Abbildung 2 Genotyp-Phänotyp Korrelation von WT1-Mutationen (84).

3.2 Die klinische Bedeutung von NR5A1-Mutationen bei DSD

Aktuell ist SF1 (NR5A1) neben SRY der Hauptregulator der menschlichen Testisentwicklung. Durch diese Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Patienten mit XY DSD und NR5A1-Mutationen sehr unterschiedliche Ausprägungen von Androgenisierungsstörungen des äußeren Genitale aufgrund der partiellen Gonadendysgenese zeigen, die von fast weiblich imponierendem äußeren Genitale (klitorisartiger hypoplastischer Phallus) bis zu eher männlich erscheinendem Genitale (komplexe Hypospadie) reichen. NR5A1-Mutationen sind bei diesen Phänotypen von XY DSD aufgrund partieller Gonadendysgenese sehr häufig (15%) (45, 83, 87). Somit entspricht die Häufigkeit von NR5A1-Mutationen bei partieller XY Gonadendysgenese der geschätzten Häufigkeit von 10-15% von SRY-Mutationen bei kompletter XY Gonadendysgenese (3).

Im Gegensatz zu SRY spielt SF1 nicht nur eine Rolle bei der Gonadenentwicklung sondern auch bei der Nebennierenentwicklung und der Steroidogenese. Eine Nebenniereninsuffizienz ist bei Patienten mit NR5A1-Mutationen sehr selten. Insgesamt wurden in den letzten 10 Jahren etwa 50 Patienten mit XY DSD und heterozygoten NR5A1-Mutationen beschrieben (47). Bisher wurden nur drei Patienten mit XY DSD mit NR5A1-Mutationen und zusätzlicher Nebenniereninsuffizienz beschrieben. Es handelt sich dabei um die beiden Erstbeschreibungen von XY DSD aufgrund kompletter Gonadendysgenese mit angeborener Nebenniereninsuffizienz und ein XX Mädchen mit Nebenniereninsuffizienz im Kindesalter. Ein Patient mit XY DSD und Nebenniereninsuffizienz ist der bisher einzige Fall, bei dem bei Konsanguinität der Eltern eine homozygote NR5A1-Mutation gefunden wurde. (9, 10, 88). Keiner unserer Patienten mit heterozygoter NR5A1-Mutation hat bisher eine Nebenniereninsuffizienz entwickelt. In einer großen Kohorte von Patienten mit isolierter Nebenniereninsuffizienz wurden ebenfalls bisher keine NR5A1-Mutationen gefunden (89). Somit sind NR5A1-Mutation selten die Ursache von Nebenniereninsuffizienz und es wird aktuell postuliert, dass bei Menschen mit heterozygoten NR5A1-Mutationen, die durch Haploinsuffizienz bedingte, geringere Genexpression von SF1 zur Entwicklung einer partieller Gonadendysgenese führt. Für die Entwicklung einer Nebenniereninsuffizienz scheint die Haploinsuffizienz von SF1 nicht ausreichend zu sein oder möglicherweise kompensieren andere Faktoren die Wirkung von SF1 während der Entwicklung und späteren Funktion der Nebenniere. Ob Patienten mit NR5A1-Mutationen ein Risiko haben im späteren Leben eine Nebenniereninsuffizienz zu entwickeln ist noch unklar. Langzeitstudien zur Nebennierenfunktion von Patienten mit NR5A1-Mutationen sind erforderlich, um das Risiko der Entwicklung einer Nebenniereninsuffizienz im Erwachsenenalter zu beurteilen.

NR5A1-Mutationen wurden auch bei Ovardysgenese beschrieben (48). Bei prämaturer Ovarinsuffizienz scheinen NR5A1-Mutationen eher selten zu sein. In einer großen Kohorte von Patientinnen mit prämaturer Ovarinsuffizienz unterschiedlicher Genese konnten SF1-Mutationen nur bei 1,4% der Fälle identifiziert werden (49). Es sollten jedoch weitere Studien erfolgen um festzustellen, ob nicht bestimmten definierten Entitäten der partiellen Ovardysgenese, häufiger eine SF1-Defizienz zugrunde liegt.

Die testikuläre Funktion im Jugend- und Erwachsenenalter von Patienten mit NR5A1-Mutationen ist bisher kaum bekannt, da bei den meisten Patienten mit NR5A1-Mutationen die Gonaden frühzeitig im Kindesalter entfernt wurden. Bisher konnte bei vier Patienten (zwei Patienten dieser Arbeit) mit XY DSD und NR5A1-Mutationen eine mögliche Testosteronproduktion in der Pubertät gezeigt werden (90, 91). Bei zwei Patienten handelt es sich um Jungen mit normaler Testosteronproduktion und spontaner Pubertätsentwicklung. Zwei Patienten sind XY Mädchen mit Testosteronproduktion, die zur Klitorishypertrophie in der Pubertät führte. Bei beiden Patientinnen wurden Testes gefunden und eine Gonadektomie durchgeführt. Die Histologie zeigte bei einer Patientin Testes von normaler Struktur und bei der zweiten Patientin beidseits Veränderungen im Sinne eines beginnenden Carcinoma in situ (91). Dies ist die bisher einzige beschriebene Patientin mit SF1-Mutation und Zeichen von beginnender Malignität der Testes. Ob Patienten mit NR5A1-Mutationen ein erhöhtes Risiko eines testikulären Malignoms haben ist jedoch noch unklar und sollte in weiteren Longitudinalstudien untersucht werden.

NR5A1-Mutationen wurden auch bei Männern mit Infertilität (3,5%) gefunden (46). Somit ist empfohlen bei männlichen Patienten mit NR5A1-Mutationen frühzeitig eine fertilitätserhaltende Kryokonservierung von Spermien in Erwägung zu ziehen. Häufig werden die Mutationen über die Mutter vererbt. Weibliche Mutationsträgerinnen haben ein hohes Risiko einer prämaturen Ovarinsuffizienz und sollten regelmäßige Kontrollen der Ovarfunktion erhalten (48). Gegebenenfalls sollte eine fertilitätserhaltende Kryokonservierung von Oozyten erfolgen.

NR5A1-Mutationen können somit zu einem breiten Spektrum unterschiedlicher Ausprägung von XY DSD und XX DSD aufgrund der Gonadendysgenese führen. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte bei NR5A1-Mutationen im Gegensatz zu WT1-Mutationen bisher nicht festgestellt werden (47).

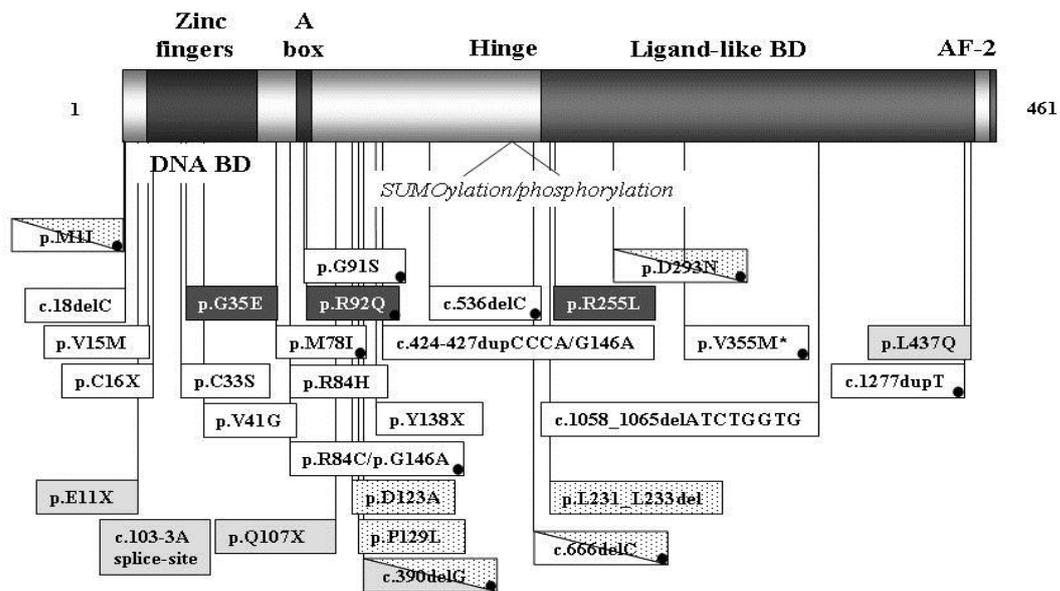


Abbildung 3 Genotyp und Phänotyp von NR5A1-Mutationen

■ XY DSD mit Nebenniereninsuffizienz, □ XY DSD mit klitorisartigem Phallus und weiblichem Erziehungsgeschlecht, ▒ XY DSD mit schwerer Hypospadias und männlichem Erziehungsgeschlecht, ▨ XX Ovarinsuffizienz, ● durch die Mutter vererbte Mutationen, * Patient mit „vanishing testes“ (47)

3.3 Zukünftige molekulargenetische Forschung bei DSD

Trotz der rapiden Fortschritte der molekulargenetischen Forschung, konnten bisher genetische Ursachen von XY DSD aufgrund von Störungen der Testesentwicklung nur in etwa 50 % der Fälle und von XX DSD aufgrund von Störungen der Ovarentwicklung nur in etwa nur 30% der Fälle identifiziert werden.

In den letzten Jahren konnte die „array comparative genomic hybridisation“ (Array-CGH) als Routineuntersuchung genetischer Störungen etabliert werden. Mit dem CGH-Array können sehr kleine Deletionen von 5-10 kb entdeckt werden. In einer Studie von 87 Patienten mit XY DSD konnten bei 27 Patienten Deletionen und Duplikationen durch Array-CGH identifiziert werden. Bei 4 Patienten lagen Deletionen von DMRT1 vor, bei 2 Patienten Duplikation von DAX1 und bei einem Patienten eine Deletion einer regulatorischen Region von SOX9. Bei den restlichen 20 Patienten wurden Deletionen und Duplikationen von bisher nicht bekannten „copy number variants“ (CNVs) gefunden (92). In einer Studie von 23 Patienten mit XY DSD aufgrund von Gonadendysgenese konnten eine Duplikation der DAX1-enthaltenden

Region und zwei Deletionen von putativen regulatorischen Regionen von SOX9 und GATA4 identifiziert werden (93). Eine Deletion von WWOX wurde bei einem Patienten mit XY DSD und malignen gonadalen Zellen identifiziert und es wird postuliert, dass WWOX eine Rolle bei der Gonadenentwicklung spielt, da das Knockout-Mausmodell ebenfalls gonadale Veränderungen zeigt (94). Inzwischen ist die Sequenzierung des gesamten Genoms möglich und durch erste Untersuchungen mit dieser Methode konnten Mutationen von FOG2 und PBX1 identifiziert werden (95, 96). Auch bei XX Gonadendysgenese konnten durch CGH-Array neue Kandidatengene identifiziert werden. Es wurden Mikrodeletionen von SYCE1 und CPEB1 gefunden, die im Knockout-Mausmodell zu Ovarinsuffizienz führen (97). Es ist anzunehmen, dass in nächster Zeit durch CGH-Array, Exon- und Genomsequenzierung bei weiteren Fällen mit XY und XX DSD die Pathogenese geklärt werden kann.

3.4 Langzeitergebnisse von DSD und Behandlungs- und Betreuungskonzept

Durch diese Arbeiten konnte gezeigt werden, daß bei Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD häufig Störungen der psychosexuellen Entwicklung in der Pubertät oder im Erwachsenenalter auftreten. Oft werden Probleme mit Partnerschaften und Sexualität berichtet. Patienten mit DSD und Androgenisierung gehen seltener Liebesbeziehungen oder Partnerschaften ein. Homosexualität ist bei Frauen mit DSD und Androgenisierung signifikant häufiger. Signifikante Geschlechtsidentitätsstörungen und Geschlechtswechsel wurden in der Gesamtgruppe von DSD nicht gefunden. Nur drei Patienten mit DSD und Androgenisierung wechselten als Erwachsene ihr Geschlecht (98). Viele Erwachsene mit XY DSD waren mit dem Ergebnis der genitalen Rekonstruktionsoperationen unzufrieden und die sexuelle Lebensqualität war deutlich eingeschränkt. Die genitalen Rekonstruktionsoperationen können eine Ursache der späteren sexuellen Probleme sein. Aber auch Scham, Ängste und das Gefühl des Andersseins, aufgrund der besonderen Geschlechtsentwicklung, Gonadektomie und Hormonsubstitution, Infertilität, Mangel an Androgenwirkung, Geheimhalten der Diagnose oder der Mangel an professioneller und sozialer Unterstützung können negative Einflüsse auf die psychosexuelle Entwicklung und sexuelle Lebensqualität haben (99).

Viele Selbsthilfegruppen erwachsener Patienten mit XY DSD klagten insbesondere die, entsprechend der „optimal gender policy“, ohne Aufklärung und Einverständnis der Betroffenen durchgeführten Geschlechtszuweisungen, genitalen Korrekturoperationen, Gonadektomien, Hormontherapien sowie die Geheimhaltung und unsensible unzureichende Aufklärung über die Diagnose im Kindes- und Jugendalter an. Von der Chicago-Konsensusgruppe zur Behandlung von Intersexualität wurde 2005 neben der neuen

Nomenklatur „disorders of sex development“ (DSD) auch Empfehlungen zur multidisziplinären Behandlung von DSD durch die Kinderendokrinologie, Chirurgie, Psychologie, Sozialarbeit, Gynäkologie, Urologie, Genetik und Kontaktmöglichkeiten zu anderen Betroffenen mit DSD gegeben (1). Die Umsetzung dieses holistischen Behandlungs- und Betreuungskonzept wurde seither in den großen spezialisierten Behandlungszentren von DSD unter besonderer Berücksichtigung folgender Punkte begonnen: 1. Zurückhaltung einer eindeutigen Geschlechtsempfehlung bei uneindeutigem Geschlecht, 2. Zurückhaltung bei frühen gegengeschlechtlichen genitalen Rekonstruktionsoperationen bei uneindeutigem Geschlecht, 3. Zurückhaltung bei Gonadektomien, 4. umfassende sensible Aufklärung und Partizipation von Betroffenen und Eltern bei der Entscheidungsfindung, 5. Psychologische Betreuung und Kontakt zu Betroffenen (100).

3.4.1 Holistisches multidisziplinäres Behandlungs- und Betreuungskonzept von DSD

3.4.1.1 Geschlechtsempfehlung

Das Wissen über die Geschlechtsentwicklung und die Pathogenese von DSD hat in den letzten 20 Jahren erheblich zugenommen (64, 101, 102). Auch die hormonellen, bildgebenden, molekularbiologischen und diagnostischen Möglichkeiten sowie die chirurgischen Techniken haben sich deutlich verbessert (103). In den meisten Fällen kann inzwischen rasch die klinische Diagnose und in vielen Fällen auch die genetische Ursache festgestellt werden. Eine Geschlechtsempfehlung kann bei einem Großteil der Fälle gegeben werden. Die meisten Behandlungsteams empfehlen bei Neugeborenen mit uneindeutigem Geschlecht aufgrund von 5α -Reduktase II-, 17β -HSD III-Mangel oder partieller Androgenresistenz möglichst die Erziehung im männlichen Geschlecht (64, 101). In seltenen Fällen von XY DSD mit schwerer Androgenisierungsstörung, gemischter Gonadendysgenese (45,X0/47,XY) oder ovotestikulärem DSD ist eine eindeutige Geschlechtsempfehlung nicht möglich. Diese Problematik sollte offen mit den Eltern besprochen werden. Das Ausmaß der Infertilität und auch Möglichkeiten späterer Fertilität sollten ausführlich besprochen werden. Das aktuelle Wissen über die menschliche Geschlechtsentwicklung insbesondere die hormonellen Prägung durch Testosteron, aber auch Aufhebung der Bipolarität von männlich und weiblich bis zum geschlechtlichen Kontinuums der Geschlechtsidentität und -role sollten der Familie vermittelt werden (104). Insgesamt sollte nicht das Geschlecht sondern das Kind in seiner Ganzheit und sein individuelles Entwicklungspotential Mittelpunkt der Behandlung und therapeutischen Begleitung sein. Dem Kind sollte während seiner Entwicklung Raum für

seine individuelle Entwicklung und seine eigene Geschlechtsentwicklung gegeben werden (105).

3.4.1.2 Genitale Rekonstruktionsoperationen

Genitale Korrekturoperationen sollten möglichst mit Einwilligung der Betroffenen durchgeführt werden (106, 107). In den großen spezialisierten multidisziplinären Behandlungszentren entwickelte sich eine zunehmende Zurückhaltung bezüglich geschlechtsangleichenden Korrekturoperationen im Kindesalter. Einige Kinder mit XY DSD wachsen mit ihrem nicht eindeutigen Genitale auf. Da die Gesellschaft bezüglich geschlechtlicher Variationen offener geworden ist, scheinen Stigmatisierung und Beeinträchtigung der Entwicklung des Kindes geringer zu sein als erwartet. Diese Hypothese sollte anhand von longitudinalen Studien der Entwicklung dieser Kinder und ihrer Familien untersucht werden. Inzwischen liegt auch eine Empfehlung des Deutschen Ethikrates vor bei XY DSD im Kindesalter ohne Einwilligung der Betroffenen möglichst keine geschlechtsangleichenden Genitaloperationen durchzuführen (108).

3.4.1.3 Gonadektomie

Aufgrund des zunehmenden Wissens über die Pathogenese der Gonadenentwicklung und –funktion wird nicht mehr in allen Fällen von XY DSD ein gleich hohes Entartungsrisiko angenommen. Bei Androgeninsensitivität wird aktuell empfohlen bis zum Abschluß der Pubertät keine Gonadektomie durchzuführen, da das Entartungsrisiko im Kindes- und Jugendalter als gering eingestuft wird. Insgesamt wird das Entartungsrisiko bei Androgeninsensitivität im Vergleich zu früher (30%) aktuell deutlich geringer (10%) eingeschätzt. Es können aber noch keine verbindlichen Empfehlungen bezüglich des Erhalts der Gonaden im Erwachsenenalter gegeben werden. Aktuell wird für die komplette XY Gonadendysgenese, z.B. aufgrund von SRY oder Intron 9-Mutationen des WT1-Gens ein sehr hohes Entartungsrisiko angenommen und eine frühzeitige Gonadektomie empfohlen (1). Insgesamt sollte die Notwendigkeit einer Gonadektomie bei XY DSD und partieller Gonadendysgenese gründlich abgewogen werden. Falls die Gonaden belassen werden, kann in den meisten Fällen ein regelmäßiges sonographisches Monitoring und eine Biopsie im Verlauf durchgeführt werden. Es sind weitere Untersuchungen z.B. von prädiktiven gonadalen Markern und Langzeituntersuchungen notwendig, um das gonadale Tumorrisiko in den verschiedenen inzwischen bekannten genetischen Entitäten (z.B. WT1-, NR5A1-Mutationen) zu bestimmen. Durch zunehmendes Wissen der Pathogenese und der genetischen

Störungen, die den einzelnen Entitäten von DSD zugrunde liegen, kann zukünftig möglicherweise das Tumorrisiko individualisiert beurteilt werden kann.

3.4.1.4 Aufklärung

Patienten mit DSD und ihre Familien sollten sensibel und vollständig über ihre Diagnose und mögliche Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden. Die Aufklärung der Patienten sollte alters entsprechend in mehreren Schritten während der Betreuung im Kindes- und Jugendalter erfolgen (109, 110).

Es wird postuliert, daß Patienten und ihre Familien, die sensibel und kompetent bezüglich ihrer genitalen Entwicklungsstörung aufgeklärt sind, ein besseres Coping entwickeln und eine höhere psychische Lebensqualität haben im Vergleich zu Patienten, die in den 50-70er Jahren entsprechend der „optimal gender policy“ behandelt wurden.

3.4.1.5 Psychologische Betreuung und Kontakt zu Betroffenen

Eine psychologische Betreuung von Patienten mit DSD und ihren Familien ist neben der medizinischen Betreuung unbedingt notwendig, da es sich bei DSD um einen chronischen Zustand handelt, der zentrale Punkte der Persönlichkeitsentwicklung betrifft: die Geschlechtsidentität, die sexuelle Identität und die Geschlechtsrolle. Die psychologische Betreuung ist notwendig und unterstützend bei der Aufklärung über die Diagnose, Problemen im Alltag, Vermeidung von Stigmatisierung, der Entwicklung der Geschlechtsidentität und der psychosexuellen Entwicklung (71, 109). Der Kontakt zu anderen Familien mit Kindern mit DSD und anderen Betroffenen sollte gefördert werden, einerseits zum Austausch von Erfahrungen aber auch zur generellen sozialen Unterstützung und zur Hilfe beim Umgang mit der besonderen Geschlechtsentwicklung im Alltag (110).

3.4.1.6 Terminologie

Eine besondere sprachliche Sensibilität ist bei der Betreuung von Patienten mit DSD dringend erforderlich. Ein Kritikpunkt der Betroffenenengruppen ist weiterhin die medizinische Terminologie. Der Deutsche Ethikrat empfiehlt in seiner Stellungnahme zur Intersexualität die Abkürzung aus dem Englischen DSD für „disorders of sex development“ zu übernehmen. Anstatt des Begriffs „disorders of sex development“ wird der positivere und neutralere Begriff „differences of sex development“ (Unterschiede der sexuellen Entwicklung) empfohlen (108).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Pathogenese einer großen Anzahl von Störungen der Geschlechtsentwicklung (DSD) konnte in den letzten Jahren mit Hilfe der Molekulargenetik geklärt werden. Meine Arbeiten konnten dazu beitragen die Häufigkeit und die klinische Bedeutung von WT1 und NR5A1-Mutationen bei verschiedenen Phänotypen von XY DSD zu bestimmen. NR5A1-Mutationen sind aktuell mit einer Häufigkeit von 10-15 % die häufigste Ursache von XY DSD und partieller Gonadendysgenese unterschiedlicher Ausprägung. XY Patienten mit NR5A1-Mutationen können in der Pubertät eine ausreichende Testosteronproduktion für eine normal männliche Pubertätsentwicklung entwickeln. WT1-Mutationen sind mit einer Häufigkeit von etwa 7,5% deutlich seltener bei XY DSD und Gonadendysgenese. Eine WT1-Analyse sollte aber bei XY DSD und Gonadendysgenese immer erfolgen, da Mutationsträger ein sehr hohes Risiko haben im Verlauf eine Nierenerkrankung zu entwickeln. Regelmäßige klinische Kontrollen sind dringend indiziert, um eine Nierenerkrankung frühzeitig zu erkennen und behandeln. Das Risiko einen malignen gonadalen Tumor zu entwickeln sollte bei NR5A1-Mutationen und WT1 Nonsense- und Missense-Mutationen durch Longitudinalstudien evaluiert werden.

Vorrausichtlich können in den nächsten Jahren die genetischen Ursachen weiterer Fälle von XY und XX DSD mit den neueren molekulargenetischen Methoden (CGH-Array, Exon- und Genomsequenzierung) geklärt werden.

Die Analysen der Langzeitergebnissen von DSD aus der deutschen multizentrischen klinischen Evaluationsstudie zeigen, dass Jugendliche und Erwachsene mit DSD häufig Probleme mit Partnerschaften und Sexualität haben und dass Erwachsene mit XY DSD sehr häufig mit dem Operationsergebnis der genitalen Rekonstruktionsoperation unzufrieden sind und sehr oft sexuelle Probleme haben. Die genitale Rekonstruktionsoperation des intersexuellen Genitale kann die Ursache einiger sexueller Probleme sein. Aber auch andere Faktoren wie Scham, Ängste und das Gefühl des Andersseins, aufgrund der besonderen Genitalentwicklung, Gonadektomie und Hormonsubstitution, Infertilität, Mangel an Androgenwirkung, Geheimhalten der Diagnose oder der Mangel an professioneller und sozialer Unterstützung können einen negative Einflüsse auf die Sexualität haben. Der Deutsche Ethikrat empfiehlt nach einer umfassenden Analyse der Situation intersexueller Menschen, dass die Entscheidung über irreversible medizinische Maßnahmen grundsätzlich

von den Betroffenen selbst getroffen werden sollte. Diese Empfehlung gilt insbesondere für Gonadektomien, Hormontherapien und rekonstruktive Genitaloperationen.

Darüber hinaus ist das Thema Geschlecht (Gender) in den letzten Jahren ins allgemeine gesellschaftliche Bewusstsein gerückt und die Gesellschaft ist bezüglich Unterschieden der Geschlechtsentwicklung offener geworden. Die biologische Prägung der menschlichen Geschlechtsentwicklung konnte nachgewiesen werden. Das bipolare Geschlechtskonzept wurde verlassen. Im Rahmen von DSD werden aktuell die Konzepte der Zweigeschlechtlichkeit des Menschen und des Kontinuums der Geschlechter (Gender) diskutiert. Diese Entwicklungen haben zu einem Umdenken und einer Verbesserung der Behandlung von Menschen mit Unterschieden der Geschlechtsentwicklung geführt. Es wird inzwischen offen mit den Familien über die Ursachen der unterschiedlichen Geschlechtsentwicklung gesprochen und gegengeschlechtliche angleichende Operationen ohne Einwilligung des Kindes werden bei XY DSD nicht empfohlen. Eine psychologische Betreuung der Familien und der Kontakt zu anderen Betroffenen sind neben der medizinischen Behandlung und Beratung in dieser besonderen Situation unbedingt erforderlich. Durch die Verbesserung der Behandlung und die zunehmende gesellschaftliche Toleranz und Akzeptanz sollte zukünftig eine bessere psychische Lebensqualität und gesellschaftlichen Teilhabe von Menschen mit unterschiedlicher Geschlechtsentwicklung zu erwarten sein.

5. Literaturverzeichnis

1. **Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA** 2006 Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91:554-563
2. **Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN** 1990 A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346:240-244
3. **Hawkins JR** 1993 Mutational analysis of SRY in XY females. *Hum Mutat* 2:347-350
4. **Pearlman A, Loke J, Le Caignec C, White S, Chin L, Friedman A, Warr N, Willan J, Brauer D, Farmer C, Brooks E, Oddoux C, Riley B, Shajahan S, Camerino G, Homfray T, Crosby AH, Couper J, David A, Greenfield A, Sinclair A, Ostrer H** 2010 Mutations in MAP3K1 cause 46,XY disorders of sex development and implicate a common signal transduction pathway in human testis determination. *Am J Hum Genet* 87:898-904
5. **Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, Pasantes J, Bricarelli FD, Keutel J, Hustert E, Wolf U, Tommerup N, Schempp W, Scherer G** 1994 Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 79:1111-1120
6. **Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, Houghton DC, Junien C, Habib R, Fouser L, et al.** 1991 Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 67:437-447
7. **Pelletier J, Bruening W, Li FP, Haber DA, Glaser T, Housman DE** 1991 WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour. *Nature* 353:431-434
8. **Bardoni B, Zanaria E, Guioli S, Floridia G, Worley KC, Tonini G, Ferrante E, Chiumello G, McCabe ER, Fraccaro M, et al.** 1994 A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat Genet* 7:497-501
9. **Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL** 1999 A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22:125-126
10. **Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, Jameson JL** 2002 Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1829-1833
11. **Umehara F, Tate G, Itoh K, Yamaguchi N, Douchi T, Mitsuya T, Osame M** 2000 A novel mutation of desert hedgehog in a patient with 46,XY partial gonadal dysgenesis accompanied by minifascicular neuropathy. *Am J Hum Genet* 67:1302-1305
12. **Raymond CS, Shamu CE, Shen MM, Seifert KJ, Hirsch B, Hodgkin J, Zarkower D** 1998 Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature* 391:691-695
13. **Muroya K, Okuyama T, Goishi K, Ogiso Y, Fukuda S, Kameyama J, Sato H, Suzuki Y, Terasaki H, Gomyo H, Wakui K, Fukushima Y, Ogata T** 2000 Sex-determining gene(s) on distal 9p: clinical and molecular studies in six cases. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3094-3100
14. **Reardon W, Gibbons RJ, Winter RM, Baraitser M** 1995 Male pseudohermaphroditism in sibs with the alpha-thalassemia/mental retardation (ATR-X) syndrome. *Am J Med Genet* 55:285-287

15. **Lourenco D, Brauner R, Rybczynska M, Nihoul-Fekete C, McElreavey K, Bashamboo A** 2011 Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:1597-1602
16. **Armstrong JF, Pritchard-Jones K, Bickmore WA, Hastie ND, Bard JB** 1993 The expression of the Wilms' tumour gene, WT1, in the developing mammalian embryo. *Mech Dev* 40:85-97
17. **Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, Rose EA, Kral A, Yeger H, Lewis WH, et al.** 1990 Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 60:509-520
18. **Gessler M, Poustka A, Cavenee W, Neve RL, Orkin SH, Bruns GA** 1990 Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 343:774-778
19. **Scharnhorst V, van der Eb AJ, Jochemsen AG** 2001 WT1 proteins: functions in growth and differentiation. *Gene* 273:141-161
20. **Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R** 1993 WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 74:679-691
21. **Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttenn F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavey K** 1997 Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 17:467-470
22. **Little M, Wells C** 1997 A clinical overview of WT1 gene mutations. *Hum Mutat* 9:209-225
23. **Kohler B, Schumacher V, Schulte-Overberg U, Biewald W, Lennert T, l'Allemand D, Royer-Pokora B, Gruters A** 1999 Bilateral Wilms tumor in a boy with severe hypospadias and cryptorchidism due to a heterozygous mutation in the WT1 gene. *Pediatr Res* 45:187-190
24. **Kohler B, Schumacher V, l'Allemand D, Royer-Pokora B, Gruters A** 2001 Germline Wilms tumor suppressor gene (WT1) mutation leading to isolated genital malformation without Wilms tumor or nephropathy. *J Pediatr* 138:421-424
25. **Kohler B, Pienkowski C, Audran F, Delsol M, Tauber M, Paris F, Sultan C, Lumbroso S** 2004 An N-terminal WT1 mutation (P181S) in an XY patient with ambiguous genitalia, normal testosterone production, absence of kidney disease and associated heart defect: enlarging the phenotypic spectrum of WT1 defects. *Eur J Endocrinol* 150:825-830
26. **Jeanpierre C, Beroud C, Niaudet P, Junien C** 1998 Software and database for the analysis of mutations in the human WT1 gene. *Nucleic Acids Res* 26:271-274
27. **Taketo M, Parker KL, Howard TA, Tsukiyama T, Wong M, Niwa O, Morton CC, Miron PM, Seldin MF** 1995 Homologs of Drosophila Fushi-Tarazu factor 1 map to mouse chromosome 2 and human chromosome 9q33. *Genomics* 25:565-567
28. **Oba K, Yanase T, Nomura M, Morohashi K, Takayanagi R, Nawata H** 1996 Structural characterization of human Ad4bp (SF-1) gene. *Biochem Biophys Res Commun* 226:261-267
29. **Wong M, Ramayya MS, Chrousos GP, Driggers PH, Parker KL** 1996 Cloning and sequence analysis of the human gene encoding steroidogenic factor 1. *J Mol Endocrinol* 17:139-147
30. **Ingraham HA, Lala DS, Ikeda Y, Luo X, Shen WH, Nachtigal MW, Abbud R, Nilson JH, Parker KL** 1994 The nuclear receptor steroidogenic factor 1 acts at multiple levels of the reproductive axis. *Genes Dev* 8:2302-2312
31. **Hanley NA, Ball SG, Clement-Jones M, Hagan DM, Strachan T, Lindsay S, Robson S, Ostrer H, Parker KL, Wilson DI** 1999 Expression of steroidogenic factor

- 1 and Wilms' tumour 1 during early human gonadal development and sex determination. *Mech Dev* 87:175-180
32. **Lala DS, Rice DA, Parker KL** 1992 Steroidogenic factor I, a key regulator of steroidogenic enzyme expression, is the mouse homolog of fushi tarazu-factor I. *Mol Endocrinol* 6:1249-1258
 33. **Parker KL, Rice DA, Lala DS, Ikeda Y, Luo X, Wong M, Bakke M, Zhao L, Frigeri C, Hanley NA, Stallings N, Schimmer BP** 2002 Steroidogenic factor 1: an essential mediator of endocrine development. *Recent Prog Horm Res* 57:19-36
 34. **Parker KL, Schimmer BP** 1997 Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. *Endocr Rev* 18:361-377
 35. **Krylova IN, Sablin EP, Moore J, Xu RX, Waitt GM, MacKay JA, Juzumiene D, Bynum JM, Madauss K, Montana V, Lebedeva L, Suzawa M, Williams JD, Williams SP, Guy RK, Thornton JW, Fletterick RJ, Willson TM, Ingraham HA** 2005 Structural analyses reveal phosphatidyl inositols as ligands for the NR5 orphan receptors SF-1 and LRH-1. *Cell* 120:343-355
 36. **Luo X, Ikeda Y, Parker KL** 1994 A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 77:481-490
 37. **Majdic G, Young M, Gomez-Sanchez E, Anderson P, Szczepaniak LS, Dobbins RL, McGarry JD, Parker KL** 2002 Knockout mice lacking steroidogenic factor 1 are a novel genetic model of hypothalamic obesity. *Endocrinology* 143:607-614
 38. **Bland ML, Fowkes RC, Ingraham HA** 2004 Differential requirement for steroidogenic factor-1 gene dosage in adrenal development versus endocrine function. *Mol Endocrinol* 18:941-952
 39. **Jeyasuria P, Ikeda Y, Jamin SP, Zhao L, De Rooij DG, Themmen AP, Behringer RR, Parker KL** 2004 Cell-specific knockout of steroidogenic factor 1 reveals its essential roles in gonadal function. *Mol Endocrinol* 18:1610-1619
 40. **Pelusi C, Ikeda Y, Zubair M, Parker KL** 2008 Impaired follicle development and infertility in female mice lacking steroidogenic factor 1 in ovarian granulosa cells. *Biol Reprod* 79:1074-1083
 41. **Zhao L, Kim KW, Ikeda Y, Anderson KK, Beck L, Chase S, Tobet SA, Parker KL** 2008 Central nervous system-specific knockout of steroidogenic factor 1 results in increased anxiety-like behavior. *Mol Endocrinol* 22:1403-1415
 42. **Correa RV, Domenice S, Bingham NC, Billerbeck AE, Rainey WE, Parker KL, Mendonca BB** 2004 A microdeletion in the ligand binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1767-1772
 43. **Hasegawa T, Fukami M, Sato N, Katsumata N, Sasaki G, Fukutani K, Morohashi K, Ogata T** 2004 Testicular dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient with a heterozygous inactive mutation of steroidogenic factor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5930-5935
 44. **Mallet D, Bretones P, Michel-Calemard L, Dijoud F, David M, Morel Y** 2004 Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46, XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: a case of SF1 haploinsufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4829-4832
 45. **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** 2007 Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 92:991-999
 46. **Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenco D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, Bignon-Topalovic J, Mandelbaum J, Siffroi JP, Christin-Maitre S, Radhakrishna**

- U, **Rouba H, Ravel C, Seeler J, Achermann JC, McElreavey K** Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am J Hum Genet* 87:505-512
47. **Kohler B, Achermann JC** Update--steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1). *Minerva Endocrinol* 35:73-86
 48. **Lourenco D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, Boudjenah R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT, Achermann JC, McElreavey K, Bashamboo A** 2009 Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360:1200-1210
 49. **Janse F, de With LM, Duran KJ, Kloosterman WP, Goverde AJ, Lambalk CB, Laven JS, Fauser BC, Giltay JC** Limited contribution of NR5A1 (SF-1) mutations in women with primary ovarian insufficiency (POI). *Fertil Steril* 97:141-146 e142
 50. **Barrionuevo F, Bagheri-Fam S, Klattig J, Kist R, Taketo MM, Englert C, Scherer G** 2006 Homozygous inactivation of Sox9 causes complete XY sex reversal in mice. *Biol Reprod* 74:195-201
 51. **Sekido R, Lovell-Badge R** 2008 Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 453:930-934
 52. **Tevosian SG, Albrecht KH, Crispino JD, Fujiwara Y, Eicher EM, Orkin SH** 2002 Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. *Development* 129:4627-4634
 53. **Manuylov NL, Fujiwara Y, Adameyko, II, Poulat F, Tevosian SG** 2007 The regulation of Sox9 gene expression by the GATA4/FOG2 transcriptional complex in dominant XX sex reversal mouse models. *Dev Biol* 307:356-367
 54. **Ludbrook LM, Harley VR** 2004 Sex determination: a 'window' of DAX1 activity. *Trends Endocrinol Metab* 15:116-121
 55. **Nachtigal MW, Hirokawa Y, Enyeart-VanHouten DL, Flanagan JN, Hammer GD, Ingraham HA** 1998 Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell* 93:445-454
 56. **Schimmer BP, White PC** Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. *Mol Endocrinol* 24:1322-1337
 57. **Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, Drugan A, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Choder M, Sprecher E** 2008 SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *Am J Hum Genet* 82:39-47
 58. **Parma P, Radi O, Vidal V, Chaboissier MC, Dellambra E, Valentini S, Guerra L, Schedl A, Camerino G** 2006 R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet* 38:1304-1309
 59. **Money J, Hampson JG, Hampson JL** 1955 Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychologic management. *Bull Johns Hopkins Hosp* 97:284-300
 60. **Arnold AP, Gorski RA** 1984 Gonadal steroid induction of structural sex differences in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 7:413-442
 61. **Swaab DF** 2007 Sexual differentiation of the brain and behavior. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:431-444
 62. **de Vries AL, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT** 2007 Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and adulthood: understanding gender identity development and its clinical implications. *Pediatr Endocrinol Rev* 4:343-351

63. **Szarras-Czapnik M, Lew-Starowicz Z, Zucker KJ** 2007 A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 20:333-338
64. **Cohen-Kettenis P** 2005 Psychological long-term outcome in intersex conditions. *Horm Res* 64 Suppl 2:27-30
65. **Cohen-Kettenis PT** 2010 Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:325-334
66. **Dessens AB, Slijper FM, Drop SL** 2005 Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34:389-397
67. **Bakker A, van Kesteren PJ, Gooren LJ, Bezemer PD** 1993 The prevalence of transsexualism in The Netherlands. *Acta Psychiatr Scand* 87:237-238
68. **Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI** 2008 Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 37:85-99
69. **Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, Meyer-Bahlburg HF, Rock JA, Brown TR, Casella SJ, Maret A, Ngai KM, Money J, Berkovitz GD** 2002 Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics* 110:e31
70. **Schonbucher V, Schweizer K, Rustige L, Schutzmann K, Brunner F, Richter-Appelt H** 2010 Sexual Quality of Life of Individuals with 46,XY Disorders of Sex Development. *J Sex Med*
71. **Kleinemeier E, Jurgensen M, Lux A, Widenka PM, Thyen U** 2010 Psychological adjustment and sexual development of adolescents with disorders of sex development. *J Adolesc Health* 47:463-471
72. <http://www.netzwerk-is.de>
73. **Wilhelm D, Koopman P** 2006 The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Genet* 7:620-631
74. **Dolk H, Vrijheid M, Scott JE, Addor MC, Botting B, de Vigan C, de Walle H, Garne E, Loane M, Pierini A, Garcia-Minaur S, Physick N, Tenconi R, Wiesel A, Calzolari E, Stone D** 2004 Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect* 112:398-402
75. **Fukami M, Wada Y, Miyabayashi K, Nishino I, Hasegawa T, Nordenskjold A, Camerino G, Kretz C, Buj-Bello A, Laporte J, Yamada G, Morohashi K, Ogata T** 2006 CXorf6 is a causative gene for hypospadias. *Nat Genet* 38:1369-1371
76. **Huhtaniemi I, Alevizaki M** 2006 Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:561-576
77. **Simard J, Moisan AM, Morel Y** 2002 Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin Reprod Med* 20:255-276
78. **Auchus RJ** 2001 The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:101-119, vii
79. **Lee YS, Kirk JM, Stanhope RG, Johnston DI, Harland S, Auchus RJ, Andersson S, Hughes IA** 2007 Phenotypic variability in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:20-28
80. **Boehmer AL, Nijman RJ, Lammers BA, de Coninck SJ, Van Hemel JO, Themmen AP, Mureau MA, de Jong FH, Brinkmann AO, Niermeijer MF, Drop SL** 2001 Etiological studies of severe or familial hypospadias. *J Urol* 165:1246-1254
81. **Mortlock DP, Innis JW** 1997 Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 15:179-180

82. **Beleza-Meireles A, Lundberg F, Lagerstedt K, Zhou X, Omrani D, Frisen L, Nordenskjold A** 2007 FGFR2, FGF8, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias. *Eur J Hum Genet* 15:405-410
83. **Kohler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B, Wieacker P, Heidemann P, Schroder V, Biebermann H, Schnabel D, Gruters A, Achermann JC** 2008 Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Hum Mutat* 29:59-64
84. **Kohler B, Biebermann H, Friedsam V, Gellermann J, Maier RF, Pohl M, Wieacker P, Hiort O, Gruters A, Krude H** 2011 Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (WT1) in patients 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1131-1136
85. **Auber F, Lortat-Jacob S, Sarnacki S, Jaubert F, Salomon R, Thibaud E, Jeanpierre C, Nihoul-Fekete C** 2003 Surgical management and genotype/phenotype correlations in WT1 gene-related diseases (Drash, Frasier syndromes). *J Pediatr Surg* 38:124-129; discussion 124-129
86. **Regev M, Kirk R, Mashevich M, Bistritzer Z, Reish O** 2008 Vertical transmission of a mutation in exon 1 of the WT1 gene: lessons for genetic counseling. *Am J Med Genet A* 146A:2332-2336
87. **Kohler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, Rossi R, Hiort O, Gruters A, Achermann JC** 2009 The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 161:237-242
88. **Biason-Lauber A, Schoenle EJ** 2000 Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. *Am J Hum Genet* 67:1563-1568
89. **Lin L, Gu WX, Ozisik G, To WS, Owen CJ, Jameson JL, Achermann JC** 2006 Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years' experience. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3048-3054
90. **Philibert P, Zenaty D, Lin L, Soskin S, Audran F, Leger J, Achermann JC, Sultan C** 2007 Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study. *Hum Reprod* 22:3255-3261
91. **Cools M, Hoebeke P, Wolffenbuttel KP, Stoop H, Hersmus R, Barbaro M, Wedell A, Bruggenwirth H, Looijenga LH, Drop SL** 2012 Pubertal androgenization and gonadal histology in two 46,XY adolescents with NR5A1 mutations and predominantly female phenotype at birth. *Eur J Endocrinol* 166:341-349
92. **Ledig S, Hiort O, Scherer G, Hoffmann M, Wolff G, Morlot S, Kuechler A, Wieacker P** 2010 Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 25:2637-2646
93. **White S, Ohnesorg T, Notini A, Roeszler K, Hewitt J, Daggag H, Smith C, Turbitt E, Gustin S, van den Bergen J, Miles D, Western P, Arboleda V, Schumacher V, Gordon L, Bell K, Bengtsson H, Speed T, Hutson J, Warne G, Harley V, Koopman P, Vilain E, Sinclair A** 2011 Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46,XY gonadal dysgenesis. *PLoS One* 6:e17793
94. **White S, Hewitt J, Turbitt E, van der Zwan Y, Hersmus R, Drop S, Koopman P, Harley V, Cools M, Looijenga L, Sinclair A** 2012 A multi-exon deletion within WWOX is associated with a 46,XY disorder of sex development. *Eur J Hum Genet* 20:348-351

95. **Bashamboo A KV, Lourenco D, Bignon-Topolavic J, Brauner R, McElreavey K.** 2011 Exome sequencing reveals novel genetic causes of 46,XY Disorders of Sex Development (DSD). *Horm Res* 76:30
96. **Bashamboo BR, Lourenco D, Zwermann L, Lichtenauer U, Beuschlein F, McElreavey K** 2011 A loss-of-function missense mutation in the TALE Homeodomain protein PBX1 associated with 46,XY DSD. *Horm Res* 76, (suppl 2):31
97. **McGuire MM, Bowden W, Engel NJ, Ahn HW, Kovanci E, Rajkovic A** 2011 Genomic analysis using high-resolution single-nucleotide polymorphism arrays reveals novel microdeletions associated with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 95:1595-1600
98. **Jurgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, Thyen U, Kohler B** 2012 Psychosexual Development in Adolescents and Adults with Disorders of Sex Development-Results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med*
99. **Kohler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Gruters A, Thyen U** 2011 Satisfaction with Genital Surgery and Sexual Life of Adults with XY Disorders of Sex Development: Results from the German Clinical Evaluation Study. *J Clin Endocrinol Metab*
100. **Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, Carmichael PA, Barnicoat A, Honour JW, Larcher V, Achermann JC** 2010 Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:335-354
101. **Diamond M, Sigmundson HK** 1997 Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151:1046-1050
102. **Biason-Lauber A** 2010 Control of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:163-186
103. **Nihoul-Fekete C** 2008 How to deal with congenital disorders of sex development in 2008 (DSD). *Eur J Pediatr Surg* 18:364-367
104. **<http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/streuli-werner-rosen-stellungnahme-intersexualitaet.pdf>**
105. **http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-022l_S1_Stoerungen_der_Geschlechtsentwicklung_2010-10.pdf KdX-E**
106. **Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GH, Thyen U** 2009 Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr*
107. **Gillam LH, Hewitt JK, Warne GL** 2010 Ethical principles for the management of infants with disorders of sex development. *Horm Res Paediatr* 74:412-418
108. **<http://www.ethikrat.org/publikationen/stellungnahmen>**
109. **Pasterski V, Prentice P, Hughes IA** 2010 Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:187-195
110. **Jurgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, Thyen U** 2010 Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD)--results from the German Clinical Evaluation Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 23:565-578

6. Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich während der wissenschaftlichen Arbeit und auf dem Weg zur Habilitation begleitet und unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich Frau Prof. Grüters-Kieslich für ihre wissenschaftliche Anregungen und langjährige freundschaftliche Unterstützung und Ermutigung, sowohl bei meiner klinischen Ausbildung in der Pädiatrischen Endokrinologie als auch bei meinen Forschungsarbeiten danken.

Besonders danken möchte ich auch den Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie: Frau PD. rer. nat. Heike Biebermann für ihre Hilfe und Anregungen bei der experimentellen Arbeit. Frau Vanessa Friedsam, Cigdem Cetindag, Sabine Jyrch und Agnes Rudolf für ihre labortechnische Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Inas Mazen, National Research Centre Kairo, John Achermann, Institute of Child Health, London und Prof. Ute Thyen, Universität Schleswig-Holstein, Prof. Charles Sultan und Prof. Serge Lumbroso, Universität Montpellier, Frankreich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die vielen inspirierenden Diskussionen.

Mein inniger Dank gilt Sebastian Baur für seine stetige Ermutigung und Beistand bei dieser Arbeit, meinem Vater und meiner Familie für ihre ausgleichende Energie und Zuwendung

7. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den

Unterschrift