

Disorders of sex development (DSD)

Intersexualität – Oder Varianten der Geschlechtsentwicklung

Alle drei Begriffe bedeuten inhaltlich das Gleiche und stehen für Menschen, die nach der körperlichen Untersuchung nicht in Mann und Frau eingeteilt werden können. Im Jahr 2016 wurde eine Leitlinie als Hilfestellung für das Verstehen und Vorgehen zu diesem Thema erstellt und „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ genannt.

Nach der Konsensuskonferenz in Chicago wurde im Jahr 2005 der Oberbegriff „Disorders of sex development (DSD)“ eingeführt, um eventuell diskriminierende Begrifflichkeiten wie zum Beispiel Sex Reversal, „Hermaphroditismus/ Pseudohermaphroditismus“ oder „Intersexualität“ oder zu vermeiden. Damit wurde die Diskussion jedoch nur verlagert, da der Begriff „disorders“ (Störung) impliziert, dass der Mensch krank ist.

„Varianten der Geschlechtsentwicklung“ ist ein Sammelbegriff

Die Ursache für eine DSD ist sehr vielfältig. Wir teilen die Ursachen in 3 Kategorien nach dem Karyotyp (Chromosomenanalyse) auf. Mit der Befruchtung der Eizelle durch das Spermium wird der dieser festgelegt. Normalerweise findet man biologisch gesehen bei einem Mädchen/Frau eine Chromosomenanalyse 46,XX, beim einem Jungen/ Mann 46,XY.

1. Chromosomale DSD

Hier findet sich eine Chromosomenanalyse, die weder 46,XX oder 46,XY ist. Es finden sich Mosaik wie zum Beispiel 45,XO/46,XY oder ein Karyotyp wie zum Beispiel 45,X0 oder 47,XXY,

2. 46,XY DSD

3. 46,XX DSD

In der Tabelle 1 sind Beispiele für die vielfältigen Ursachen aufgeführt. Bei der 46,XY DSD werden die Diagnosen folgendermaßen eingeteilt: 1. Der Hoden kann sich nicht richtig entwickeln und deshalb keine oder zu wenig männliche Hormone produzieren 2. Die Produktion der männlichen Hormone ist unzureichend oder fehlerhaft oder die männlichen Hormone können im Körper nicht wirken. 3. Andere Ursachen, möglicherweise auch mit Fehlbildungen vergesellschaftet. Ähnlich werden auch die Diagnosen bei der 46, XX DSD eingeteilt: 1. Der Eierstock/Ovar kann sich nicht richtig entwickeln und keine oder unzureichend weibliche Hormone produzieren. 2. Männliche Hormone werden gebildet und führen zu einer äußeren Vermännlichung. 3. Andere Ursachen, ggf auch kombiniert mit Fehlbildungen.

Wann wird eine DSD diagnostiziert ?

Es gibt zwei Zeiträume in denen in erster Linie eine DSD diagnostiziert werden. Das sind die ersten Lebenswochen eines Kindes und die Zeit der Pubertätsentwicklung.

Leitsymptome und klinische Hinweise für das Vorliegen einer DSD sind nach der Geburt ein nicht eindeutig männliches oder weibliches Genitale. Dabei gibt es ein großes Spektrum. Zum Beispiel kann das Genitale weiblich aussehen, aber die Klitoris ist extrem groß sein. Oder das Genitale entspricht einem Jungen mit Penis, aber es sind keine Hoden zu finden. Oder der Hoden ist extrem klein oder es liegen Fehlbildungen der Harnröhre vor, oder, oder.....

Weiterhin kann es auch sein, dass in der Schwangerschaft eine Pränataldiagnostik mit Bestimmung eines Karyotyps durchgeführt wird. Wenn es nach der Geburt eine Diskrepanz

zwischen pränatal erhobenem Karyotyp und Genitalbefund gibt, muss nach einer DSD geguckt werden.

In der Pubertät können Mädchen zum einem durch eine ausbleibende Periodenblutung auffallen oder eine Vermännlichung. Wenn Jungen keine ausreichenden männlichen Hormone bilden, kann es ein Hinweis auf eine DSD sein. Dies ist aber extrem selten.

Wie wird eine DSD diagnostiziert?

Bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf DSD gehört zu den ersten Schritten die Bestimmung des Karyotyps. Bei chromosomalen Auffälligkeiten wird die Diagnose einer chromosomalen DSD gestellt. Das weitere Vorgehen richtet sich nach dem Karyotyp: 46, XY-DSD oder 46,XX-DSD. Das Kind wird untersucht, verschiedene Hormone im Blut und Urin bestimmt. Bei konkretem Verdacht können verdächtige einzelne Gene untersucht werden. Mittlerweile besteht auch die Möglichkeit alle bekannte Gene für eine DSD in einer einzigen Panel-Analyse zu untersuchen. Wichtig sind auch die bildgebenden Untersuchungen des inneren Genitale mit Sonografie oder Magnet- Resonanz-Tomographie (MRT). Wenn keine Gonaden mit diesen Untersuchungen gefunden werden können, sollte eine Laparoskopie (Bauchspiegelung) in Erwägung gezogen werden.

Jeder Mensch ist einzigartig!

Es gibt keine vorgegebene Behandlung.

Das klinische Vorgehen bei DSD ist abhängig vom Alter und Befund. Bei Neugeborenen mit DSD sollte heute kein Geschlecht mehr eingetragen werden. Wenn Eltern sich aber festlegen, ist dies auch in Ordnung. Das Kind sollte liebevoll geschlechtssensibel erzogen werden. Die können Angebot der Peer-to-Peer-Beratung wahrnehmen. Zusatzerkrankungen müssen erkannt und behandelt werden.

Bei unzureichender/ fehlender Produktion oder nach Entfernung der Gonaden müssen die meisten Jugendlichen mit Sexualhormonen ab dem pubertätsreifen Alter behandelt werden. Sexualhormone im Jugendalter sind wichtig für das Erreichen eines erwachsenen Erscheinungsbildes, den pubertären Wachstumsschub, den Verschluss der Epiphysenfugen und die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel. Positiven Einfluss haben die Sexualhormone zum Beispiel auf den Fettstoffwechsel, Knochenstoffwechsel, den Gehirnstoffwechsel und die Libido.

Der Jugendliche bestimmt selbst den Beginn der Behandlung und die Art der Hormonersatztherapie. Operationen beim nichteinwilligungsfähigen Kind/Jugendlichen sollten nicht durchgeführt werden.

Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle der Gonaden, weil ein erhöhtes Entartungsrisiko in Abhängigkeit von der genetischen Ursache und Lage der Gonaden besteht.

Gender und SEX

Die meisten Menschen fühlen sich als Mann oder Frau, ohne dass dies mit Aussehen und Verhalten zu tun hat. Dies möchte ich als „Gender“, die Geschlechtsidentität eines Menschen bezeichnen. Als „SEX“ möchte ich das körperliche benennen, zum Beispiel das Genitale wie Penis und Vagina. Gender und Sex stimmen nicht immer überein, Gender ist für einen Menschen das Übergeordnete, das Führende. Es gibt Menschen, die sich nicht Mann oder Frau zugeordnet sehen. Da man nicht weiß, wie sich das Kind oder später der Jugendliche sieht, kann dem Kind auch kein Geschlecht zugewiesen werden. Aber in unserer Gesellschaft ist es noch schwierig, wenn ein Kind „anders“ ist, nicht klar definiert ein Junge oder ein Mädchen. Deshalb wird den Kindern nach der Geburt in der Regel ein Geschlecht oder zumindest ein Erziehungsgeschlecht zugewiesen. An 3 Beispielen soll die Problematik dargestellt werden.

Beispiel: Anna-Lars-Anna

Anna wird als 3. Kind geboren. Nach der Geburt fallen „Knubbel“ in den Schamlippen auf und die Ärzte stellen fest, dass Anna keine Gebärmutter hat und der Chromosomensatz 46,XY ist. Die Ärzte teilen den Eltern mit, dass sie einen Jungen trotz unauffälligem weiblichen Genitale- und kein Mädchen haben. Die Eltern sollen einen Jungennamen wählen und bekommen einen Termin für eine weiterführende Diagnostik in einer Universitätsklinik. Die Eltern nennen das Kind Lars. Zu Hause gibt es Probleme. Die Schwiegermutter hält dies alles unsinnig und erklärt den Eltern, dass das Kind doch nie ein Junge sei. Auch der Bruder und die Schwester fragen immer wieder, weil doch Lars doch wie ein Mädchen aussieht. Die Familie stellt sich im Alter von 5 Monaten bei uns für einen Rat vor. Die Untersuchungen in der Universitätsklinik haben ergeben, dass sich bei dem Kind ein 5-Alpha-Reduktasemangel findet. Die Kollegen bestätigten den Eltern, dass sie einen Jungen haben. Dieser wird sich auch als Junge fühlen und empfehlen eine lokale Salbenbehandlung mit DHT-Gel, damit die Klitoris/ Penis wächst.

Die Eltern sind unglücklich mit der Empfehlung, sie sehen ihr Kind als Mädchen. Somit besprechen wir die erneute Namensänderung auf Anna und die Geschlechtszuweisung weiblich. Junge oder Mädchen, es ist ein Menschenkind. Dieses Kind sollte geschlechtssensibel erzogen werden. Wohlwissend, dass wir nicht wissen, welche Geschlechtsidentität das Kind/der Jugendliche für sich erkennt.

Was ist ein 5-Alpha-Reduktase Mangel?

Die 5 α -Reduktase (SRD5) wandelt das Geschlechtshormon Testosteron in seine biologisch aktivste Form Dihydrotestosteron (DHT) um. DHT ist unter anderem für die Ausbildung des äußeren männlichen Genitale während der Embryonalentwicklung im Mutterleib zuständig. Nach der Geburt finden sich bei den betroffenen 46,XY-Kindern ein äußeres weibliches oder „unterentwickeltes“ männliches Genitale und meistens ein Hodenhochstand.

In der Pubertät produzieren die Hoden normal Testosteron. Dies wirkt sich genauso auf den Körper aus, wie beim Jungen zur Entwicklung eines Mannes. Bekannt ist, dass eine überwiegende Anzahl von Menschen mit 5 α -Reduktasemangel, von ihrer Geschlechtsidentität unabhängig vom Aussehen des äußeren Genitales und männlich ist und bleibt. Zum Beispiel wird im Buch

„Middlesex“ die Geschichte eines Menschen erzählt, der als Mädchen geboren und aufgewachsen ist und in der Pubertät erkennt, dass er ein Junge ist.

Jule

Jule stellt sich mit 15 Jahren bei uns vor, weil sie noch keine Periodenblutungen hat. Sie hat sich körperlich normal entwickelt, hat einen schönen Busen entwickelt. Ihr fällt auf, dass sie keine Schamhaare hat. Sie ist deutlich größer als ihre Mutter.

Bei der Blutentnahme messen wir Testosteronspiegel wie bei einem erwachsenen Mann. Die hat keine Gebärmutter und in den Leisten sehen wir sonographisch Hoden. Der Karyotyp ist 46,XY. Eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt den Verdacht auf das Vorliegen einer kompletten Androgen-Resistenz (CAIS). Jule weint sehr, als wir ihr erklären, dass bei ihr eine andere Variante der Geschlechtsentwicklung vorliegt. Durch die genetische Veränderung kann das normal von den Hoden gebildete Testosteron im Körper nicht wirken. Somit konnte sich in der Schwangerschaft kein männliches äußeres Genitale entwickeln. Testosteron wird im Fettgewebe zu weiblichen Hormonen (Östrogenen) umgewandelt, sodass es zu einer normalen weiblichen Brustentwicklung kommt. Sie hat keine Gebärmutter, die Scheide endet blind. Sie kann einen normalen Geschlechtsverkehr haben, aber keine eigenen Kinder gebären. Trotz allem sieht sich Jule als Mädchen/Frau. Nach 4 Wochen geht es Jule wieder besser. Sie

hat sich mit zwei jungen Frauen mit CAIS getroffen und versteht nun ihre Besonderheit in der Geschlechtsentwicklung besser. Ihre Mutter ist Überträgerin der Variante. Es stellt sich heraus, dass ihre Cousine ebenfalls eine CAIS hat, aber dies bisher in der Familie verschwiegen wurde.

Früher wurden die Hoden bei Mädchen/Frauen mit CAIS in der Regel entfernt und eine Hormonersatztherapie mit Östrogenen durchgeführt. Heute werden die Hoden belassen, wenn sie sich gut kontrollieren lassen. Man geht davon aus, dass sie ein erhöhtes Entartungsrisiko haben. Die Hormonversorgung über das aus Testosteron umgewandelte Östrogen sollte ausreichend sein.

Chromosomale DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
<ul style="list-style-type: none"> • 47,XXY (Klinefelter-Syndrom und Varianten) • 45,X0 (Ullrich-Turner-Syndrom und Varianten) • 45,X0/46,XY (gemischte Gonadendysgenesen) • 446,XX/46,XY 	<p>Störungen der Hodenentwicklung Komplett oder partielle Gonadendysgenese z.B. SrY, SOX9, nr5A1 (SF1), wt1 (wAGr, Dennys-Drash-S., Frasier-S.), Dhh, DAX1 (Xp21dupl), DMrt1 (9p24.3 del), AtrX (Xq13.3 del)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Störung der fetalen Leydigzellfunktion z.B. nr5A1, cXorf6 (MAMLD1) • Ovotestikuläre DSD • Hodenregression 	<p>Störungen der Ovarentwicklung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gonadendysgenese • Ovotestikuläre DSD testikuläre DSD z.B. SrY pos, dup SOX9, rSpO1 (palmaplantar-hyperkeratosis-XXMänner), wnt4 (SerkAL-S.)
	<p>Störungen der Androgensynthese und Wirkung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Störungen der Androgenbiosynthese: LhGcr (Lh-rezeptor-Mutationen) Dhcr7 (Smith-Lemli-Opitz-Syndrom) Steroidogenic acute regulatory protein cYp11A1 hSD3B2 (3β-hSDII) cYp17 (17α-hydroxylase/17,20-Lyase) p450 Oxioreduktase (pOr) hSD17B3 (17β-hSDIII) SrD5A2 (5-Alpha-reduktase II) 	<p>Androgenexcess</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fetal 3β-hSDII cYp21A2 (21-hydroxylase) cYp11B1 (11β-hydroxylase) p450 Oxioreduktase Grα (Glukokortikoidrezeptor-Mutationen) • Fetoplazentar cYp19 (Aromataseinsuffizienz) • Maternal Mütterliche virilisierende Tumoren z.B. Luteome

	<ul style="list-style-type: none">• Störungen der Androgenwirkung: Ar (Androgenrezeptordefekte) Medikamente	
--	---	--

Pauline-Lukas

Pauline ist 11 Jahre alt und freut sich, dass sich ihr Genitale verändert und die Klitoris wächst. Weiterhin bekommt sie Schamhaare und auch an Armen und Beinen wachsen vermehrt Haare. Sie vertraut ihren Eltern an, dass sie ein Junge sein möchte. Die Eltern gehen mit ihr zum Kinder- und Jugendpsychiater. Dieser bestätigt eine Geschlechtsdysphorie (Transsexualität) und die Familie stellt sich bei uns vor. Pauline ist deutlich in der Pubertät, sie hat weibliche und männliche Hormone. Verschiedenen Vorstufen von männlichen Hormonen sind erhöht. Ihr Körper ist durch die Hormone vorgereift und nach den Knochen 14 Jahre alt. Wir finden keine Gebärmutter, aber Hoden in den Leisten und eine vergrößerte Klitoris von 4 cm. Der Karyotyp ist 46,XY. Bei Pauline liegt keine „Transsexualität“ vor, sondern eine Variante der Geschlechtsentwicklung. Als Ursache stellt sich ein Enzymdefekt heraus (17-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ III Mangel). Letztendlich gleichen die Klinik und der Verlauf dem 5-Alpha-Reduktase-Mangel. Pauline ist glücklich, als wir besprechen, dass sie einen männlichen Chromosomensatz und Hoden hat, die männliche Hormone produzieren. Der Name und die Geschlechtszuweisung sollen sofort geändert werden. Wir behandeln Lukas zunächst mit Hormonblockern, um ihm Zeit zum Wachsen und auch Überlegen geben. Nach 1,5 Jahren werden die Blocker abgesetzt, die Hoden produzieren wieder männliche Hormone. Mittlerweile ist das Genitale in männliche Richtung operiert.

Was haben wir gelernt?

Jeder Mensch mit DSD ist individuell zu sehen. Die Ursachen sind so vielfältig, dass man nichts verallgemeinern kann. Wir leben zwar in einer binären Gesellschaft (Mann und Frau), aber es gibt auch Menschen, die sich nicht einordnen lassen. Kinder sollten immer geschlechtssensibel erzogen werden. Eine Geschlechtszuweisung nach der Geburt kann geändert werden oder erst später festgelegt werden, wenn zunächst „X“ oder „divers“ eingetragen ist. Es sollen keine Operationen bei Kindern durchgeführt werden. In der Pubertät ist klären, ob die körpereigenen Hormone die richtigen sind. Als Beispiel kann Pauline gelten, wenn sie sich zum Beispiel als Mädchen sieht. Dann wäre die Vermännlichung nicht erwünscht. Wenn keine oder zu wenig Hormone produziert werden, muss besprochen werden, ob die Hormonersatztherapie mit weiblichen oder männlichen Hormonen erfolgen soll. Eine Entfernung von Gonaden kann erwogen werden. Wenn sie nicht entfernt werden, müssen diese regelmäßig zum Beispiel mit einer Sonographie kontrolliert werden. Sie haben ein erhöhtes Entartungsrisiko.

Eine Peer-to-Peer-Beratung ist in der Regel sehr hilfreich.
Junge, Mädchen, nein! Menschenkind!

Univ.-Prof. Dr. Annette Richter-Unruh
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Ruhr-Uni Bochum im St. Josef-Hospital
Kinderendokrinologie und Diabetologie
Annette.richter-unruh@klinikum-Bochum.de