

Aktualisierung

S2k-Leitlinie „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ (AWMF-Registernr. 174-001)

Stand: 03/2025



DGU

Deutsche Gesellschaft
für Urologie e.V.



dgpæd

Deutsche Gesellschaft
für pädiatrische und adoleszente
Endokrinologie und Diabetologie



Präambel 100% Zustimmung = starker Konsens

Während man in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts davon ausgegangen war, einem Kind mit einer der vielfältigen Varianten der Geschlechtsentwicklung die bestmögliche Entwicklung zu ermöglichen, indem man das für das Kind vermutet günstigste, zumeist weibliche Geschlecht festlegte und entsprechende chirurgische Maßnahmen ergriff sowie die Eltern zum Stillschweigen anhielt (*optimal gender policy*), wurde inzwischen dazu übergegangen, das Kind selbst in Entscheidungsprozesse altersentsprechend möglichst früh miteinzubeziehen. Bei Einwilligungsfähigkeit des Kindes oder Jugendlichen spricht man von *full consent policy*. Einwilligungsfähigkeit kann nach deutschem Recht auch schon vor dem Alter von 18 Jahren (Volljährigkeit) erlangt werden. Zudem muss noch nicht vollumfänglich einwilligungsfähigen Kindern und Jugendlichen eine Teilhabe an Entscheidungen, die sie betreffen, ermöglicht werden^{[1][2][3][4]}. Geschlecht wird dabei nunmehr weder hinsichtlich der körperlichen Ausprägungsformen noch hinsichtlich Geschlechtsidentität und Geschlechtsrolle als ein ausschließlich binäres Konzept verstanden. Es sollen Varianten der körperlichen Entwicklung und eine Vielfalt von Geschlechtsidentitäten und Rollenverhalten möglich sein. Ziel ist dabei, eine bestmögliche Entwicklung und Lebensqualität für die Betroffenen zu erreichen^{[3][5][6][7][8][9]}.

Die psychische Entwicklung des Menschen hin zur Akzeptanz und positiven Bewertung der eigenen Person ist oft ein beschwerlicher Weg, insbesondere aber für Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung. In der Vergangenheit wurden diesem Prozess im Kontext medizinischer Behandlungen nicht immer der erforderliche Raum und die Bereitschaft zur Akzeptanz eingeräumt. Unterstützende Strukturen, Aufklärungs- oder Hilfsangebote für Familien und mit zunehmendem Alter auch für die betroffenen Kinder selbst, die einer positiven Entwicklung des Kindes förderlich sind, waren oft nicht vorhanden oder nicht erreichbar. Auch wenn sich das in den letzten Jahren gebessert hat, besteht hier immer noch Bedarf.

Bei Menschen, die keine Behandlung benötigen oder wünschen, und in solchen Fällen, wo keine Behandlungsnotwendigkeit besteht, kann man hier nicht über deren „Heilbarkeit“ nachdenken. Keine medizinische oder psychologische Intervention wird an dem Zustand der Mehrdeutigkeit per se etwas ändern. Der Umgang mit Menschen mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung findet nicht nur in der Medizin statt, sondern muss auch im gesamtgesellschaftlichen Rahmen bedacht werden.

Angesichts der biologischen Zusammenhänge und der Erlebniswelt von Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung bedarf es für die adäquate psychologisch-medizinische Begleitung/Behandlung einer Revision des tradierten normativen Menschenbildes von Mädchen und Jungen, Frauen und Männern. Das Bewusstsein für die Unzulänglichkeit des Entweder-Oder einer nur binär verstandenen Geschlechtlichkeit ermöglicht es einer Fachperson gemeinsam mit der betroffenen Person und deren Angehörigen, das Feld des gelebten Geschlechts, sei es als Gesamtperson oder in spezifischen Verhaltensweisen, neu zu entdecken und zu definieren. Dabei entsteht aus dem Integral von Weiblichkeit und Männlichkeit eine ganz individuelle Dimension, die insbesondere Mitglieder des multidisziplinären Betreuungsteams für sich reflektiert haben sollten. Unabhängig von der biologischen Kondition dürfte dieser Prozess für alle Beteiligten eine persönliche Bereicherung darstellen.

Varianten der Geschlechtsentwicklung oder im englischen Sprachraum „Differences of Sex Development = DSD“ sind biologisch-medizinisch grundsätzlich definiert als eine Inkongruenz zwischen dem jeweils typischen chromosomalen, gonadalen und phänotypischen Geschlecht. Diese Definition umfasst dabei sowohl genetisch charakterisierte als auch nur klinisch beschreibbare Varianten, damit allen Menschen mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung eine umfassende Betreuung im

medizinischen Umfeld gewährt werden kann^[10]. Die Bezeichnung Intersexualität oder Intergeschlechtlichkeit ist im medizinischen Kontext nicht mehr gebräuchlich, wird aber von einigen Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung für die Beschreibung der eigenen Zugehörigkeit selbst gewählt. Demgegenüber ordnet sich ein Großteil der Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung einem der typischen Geschlechter zu.

Für eine selbstbestimmte geschlechtliche Identität, die sich im Laufe des Lebens entwickelt, sollte Neugeborenen möglichst viele Optionen offengehalten werden. Hierzu gehören die Aufklärung über die eigene Kondition und die Möglichkeit, darüber offen reden zu dürfen.

Allen Betroffenen und Patientenorganisationen gemeinsam ist der Wunsch nach Gewährleistung einer guten medizinischen Betreuung sowie Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Während die individuellen Bedürfnisse der Betroffenen im Vordergrund stehen, sollten, sofern diese noch minderjährig sind, die unmittelbar involvierten Familienmitglieder mitbedacht und möglichst weit einbezogen werden, und zwar neben den ohnehin beteiligten Eltern als gesetzlicher Vertretung auch eventuell vorhandene Geschwisterkinder. Diese Angehörigen sollten ebenfalls die für sie notwendige Unterstützung innerhalb und außerhalb der Medizin erhalten, um den Betroffenen eine unterstützende Begleitung im Alltag zu gewährleisten und gegebenenfalls als Multiplikatoren zu fungieren.

Proteste von Betroffenen seit Ende der 1990er Jahre und deren Eingaben an nationale und internationale politische Instanzen bis hin zu UN-Menschenrechtsausschüssen haben zu einer geänderten Sichtweise geführt, was rechtlich unter Geschlecht zu verstehen ist. Maßgeblich zum Umdenken in Bezug auf die bisherigen Empfehlungen zum Umgang mit Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung beigetragen hat die Stellungnahme „Intersexualität“ des Deutschen Ethikrates mit Empfehlungen sowohl zur medizinischen als auch zur rechtlichen Beurteilung^[11].¹ Die Gesetzgebung hat die Empfehlungen des Deutschen Ethikrates aufgegriffen. Zunächst wurde bereits 2013 das Personenstandsgesetz (PStG) um eine Vorschrift ergänzt, mit der der Zwang zur Eintragung des Geschlechts als „männlich“ oder „weiblich“ innerhalb der ersten Woche nach der Geburt eines Kindes aufgehoben wurde (§ 22 Abs. 3 PStG, in Kraft ab 1.11.2013).

Der Verfassungsbeschwerde einer betroffenen Person wegen der noch fehlenden Möglichkeit für eine positiv benannte Geschlechtsbezeichnung im Geburtenregister gab das Bundesverfassungsgericht im Oktober 2017 statt² und verpflichtete die Gesetzgebung zu einer verfassungsgemäßen Regelung bis Ende 2018. § 22 Abs. 3 PStG wurde dann dahingehend erweitert, dass auch „divers“ als Geschlechtsangabe eingetragen werden kann. Aktuell gibt es somit vier Möglichkeiten für das Registergeschlecht: „weiblich“, „männlich“, „divers“ oder „ohne Eintrag“. Zugleich wurde für Personen

¹ Ferner hat der Deutsche Ethikrat im Zusammenhang mit seiner Stellungnahme veröffentlicht: „Dokumentation: Intersexualität im Diskurs“ und Alfons Bora, Zur Situation intersexueller Menschen: Bericht über die Online-Umfrage des Deutschen Ethikrates“. Beide Dokumente sind abrufbar von der Seite <https://www.ethikrat.org/themen/gesellschaft-und-recht/geschlechtervielfalt/> (zuletzt abgerufen: 19.1.2023).

² Bundesverfassungsgericht, Beschluss vom 10. Oktober 2017 (Aktenzeichen: 1 BvR 2019/16), abrufbar unter (http://www.bverfg.de/e/rs20171010_1bvr201916.html). Eine Zusammenfassung der Entscheidung findet sich in der Pressemitteilung Nr. 95/2017 des Gerichts, abrufbar unter <https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/DE/2017/bvg17-095.html>.

mit Varianten der Geschlechtsentwicklung ein Verfahren zur Änderung des Geschlechtseintrags und gegebenenfalls der Vornamen eingeführt, das u.a. eine Erklärung gegenüber dem Standesamt erfordert (§ 45b PStG). Diese Regelung bestand zunächst neben dem seit 1981 geltenden (und mehrfach modifizierten) Transsexuellengesetz (TSG), das für transgeschlechtliche Menschen ein besonderes Gerichtsverfahren zur Änderung des Geschlechtseintrags und/oder der Vornamen vorsah. Beide Verfahren wurden 2024 in dem Gesetz über die Selbstbestimmung in Bezug auf den Geschlechtseintrag (Selbstbestimmungsgesetz – SBGG) zusammengeführt, das am 1. November 2024 in Kraft getreten ist; zugleich wurde damit das TSG aufgehoben. Gemäß § 1 Abs. 2 SBGG werden medizinische Maßnahmen damit ausdrücklich nicht geregelt. § 6 Abs. 4 SBGG weist darauf hin, dass es bei gesundheitsbezogenen Maßnahmen im Zusammenhang mit körperlichen Gegebenheiten auf den aktuellen Geschlechtseintrag nicht ankommt. Zu den Voraussetzungen für die Erklärung zur Änderung des Eintrags s.u. Empfehlung 1.

Das zweite große rechtliche Thema betrifft die erforderliche Zustimmung zu medizinischen Behandlungen an den inneren oder äußeren Geschlechtsmerkmalen bei Minderjährigen. Der Deutsche Ethikrat hatte hierzu nur unter medizinethischen Gesichtspunkten die Empfehlung ausgesprochen, dass „im Zweifel die Entscheidungsfähigkeit der Betroffenen abgewartet werden“ solle (Deutscher Ethikrat 2012, S. 174). Bereits 2010 und 2012 wurde als geltende Rechtslage festgestellt, dass in medizinische Behandlungen zur Angleichung der Geschlechtsorgane an das weibliche oder das männliche Geschlecht auch Minderjährige höchstpersönlich einwilligen müssen, d.h. Eltern als gesetzliche Vertretung ihrer Kinder nicht stellvertretend einwilligen können^{[12][13].³[14]} Dies entspricht auch der von Deutschland bereits 1995 ratifizierten UN-Kinderrechtskonvention, nach deren Artikel 3 das Wohl des Kindes stets vorrangig zu berücksichtigen ist. Bei Entscheidungen über so höchstpersönliche Angelegenheiten wie das individuelle Geschlecht erfordert das Kindeswohl, dass dem Kind selbst Gehör geschenkt wird. Daher kann bei Therapieentscheidungen mit kontrovers diskutierter medizinischer Indikation eine elterliche Zustimmung das Einverständnis des Kindes nicht grundsätzlich ersetzen. Weder Eltern noch Ärzte können mit Sicherheit die geschlechtliche Entwicklung eines Kindes vorhersehen. Soweit eine medizinische Notwendigkeit besteht, d.h. es u.a. darum geht, Funktion und Entwicklungspotenzial der geschlechtlichen Organsysteme zu sichern, wird das gleichfalls in der UN-Kinderrechtskonvention verankerte Recht auf „das erreichbare Höchstmaß an Gesundheit und die Inanspruchnahme von Einrichtungen zur Behandlung von Krankheiten und zur Wiederherstellung der Gesundheit“ (Artikel 24) relevant.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurde 2021 das Gesetz zum Schutz von Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung erlassen (Bundesgesetzblatt 2021, Teil I, S. 1082-1084)^[15]. Gemäß dem mit diesem Gesetz eingeführten § 1631e Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) ist die „Behandlung eines nicht einwilligungsfähigen Kindes mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung“ gänzlich untersagt, wenn diese, „ohne dass ein weiterer Grund für die Behandlung hinzutritt, allein in der Absicht erfolgt, das körperliche Erscheinungsbild des Kindes an das des männlichen oder des weiblichen Geschlechts anzugleichen“. Gibt es keine weiteren Gründe außer der Anpassung des körperlichen Erscheinungsbildes, soll die Behandlung „bis zu einer selbstbestimmten Entscheidung des Kindes aufgeschoben“ werden. Ist dies nicht möglich, bedarf die Einwilligung der Eltern der Genehmigung durch das Familiengericht, außer „der operative Eingriff ist zur Abwehr einer Gefahr für das Leben oder für die Gesundheit des Kindes erforderlich und kann nicht bis zur Erteilung der Genehmigung aufgeschoben werden“. Das Familiengericht hat grundsätzlich im dafür vorgesehen Verfahren zu

³ Die nicht identische, aber in vieler Hinsicht vergleichbare Rechtslage für die Schweiz ist in einer umfangreichen 2014 erschienenen Dissertation aufgearbeitet.

prüfen, ob das Kindeswohl gewahrt ist. Letzteres wird vermutet, wenn die Eltern mit ihrem Antrag „eine den Eingriff befürwortende Stellungnahme einer interdisziplinären Kommission“ vorlegen, dann kann das Gericht im vereinfachten schriftlichen Verfahren entscheiden. Mindestanforderungen für die Zusammensetzung einer solchen Kommission und ihrer Stellungnahme sind in § 1631e Absatz 4 und 5 BGB näher geregelt. Schließlich enthält § 1631e Absatz 6 die Pflicht zur Aufbewahrung der Patientenakte, „wenn eine Behandlung an den inneren oder äußeren Geschlechtsmerkmalen erfolgt ist“, bis zum 48. Geburtstag der behandelten Person. Dieses Gesetz soll innerhalb von fünf Jahren ab Inkrafttreten, also bis zum 22. Mai 2026, von der Bundesregierung evaluiert werden, auch im Hinblick auf eventuell notwendige Ergänzungen (Artikel 6 des Gesetzes)⁴.

Die Definition der Variante der Geschlechtsentwicklung basiert im Gesetz zum Schutz von Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung auf der DSD-Klassifikation gemäß der Chicago-Konsensuskonferenz 2005[10]. Das Gesetz wird jedoch der Komplexität der unterschiedlichen Ausprägungen der Varianten der Geschlechtsentwicklung und der Vielzahl der darunterfallenden Befunde und Diagnosen innerhalb dieses Kontextes nur bedingt gerecht. Die Einbeziehung des Familiengerichts war, während das Gesetz noch im Gesetzgebungsverfahren war, ein Punkt, der von sehr unterschiedlichen agierenden Patientenorganisationen höchst kritisch gesehen wurde[9]. Aber aktuell ist erst einmal von den gesetzlichen Rahmenbedingungen auszugehen. Es könnte sich jedoch empfehlen, für die anstehende Gesetzesevaluation Fälle, in denen es Probleme damit gegeben hat, separat zu dokumentieren. Insgesamt sollte ohnedies jeder einzelne Fall als solcher gesehen und beurteilt werden[16].

Die vorliegende Leitlinie empfiehlt bei Bekanntwerden einer Diagnose von Varianten der Geschlechtsentwicklung ein generelles Vorgehen sowie einzelne Schritte der Diagnostik, Diagnosemitteilung und eventuell nötigen Behandlungsschritte unter Berücksichtigung der rechtlichen Vorgaben. Besonderes Augenmerk wird darauf gelegt, dass den betroffenen Personen und deren Familien von Anfang an eine psychologische Begleitung und Unterstützung sowie eine Peer-Beratung oder Kontakt zu Selbsthilfeorganisationen angeboten werden soll. Eine „Übersetzung“ aus dem medizinischen in den alltagsweltlichen Kontext bei der Aufklärung über die Diagnose sowie die verschiedenen Untersuchungen und möglicherweise anstehenden Behandlungen, der Kontakt zu „Gleichartigen“ führt erfahrungsgemäß zu größerer Akzeptanz von Varianten der Geschlechtsentwicklung und deren Besonderheiten innerhalb der Familien und damit zu einem Gefühl der Normalität.

Die Dokumentationspflicht wird betont. Es wird nicht nur auf die Zeit vor und bei der Geburt eingegangen, sondern auch auf später auftretende körperliche Veränderungen sowie Nachuntersuchungen über die Lebensspanne hinweg, wobei die Rolle von Kompetenzzentren hervorgehoben wird.

⁴ Vor Erlass des Gesetzes hat der Ausschuss für Recht und Verbraucherschutz des Deutschen Bundestages eine Anhörung durchgeführt, in der bereits einige Kritikpunkte geäußert wurden, zugleich aber auch Hinweise auf die Durchführung zu finden sind. Die Stellungnahmen der angehörten Expertinnen und Experten sowie das Protokoll der Anhörung sind unter <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2021/kw02-pa-recht-selbstbestimmung-814994> (zuletzt aufgerufen: 19.1.2023) zu finden. Alle anderen Dokumente des parlamentarischen Verfahrens zu diesem Gesetz sind abrufbar unter <https://dip.bundestag.de/vorgang/gesetz-zum-schutz-von-kindern-mit-varianten-der-geschlechtsentwicklung/267726> (zuletzt aufgerufen 1.5.2023).

Begrifflichkeiten 100% Zustimmung = starker Konsens

Die vorliegende Leitlinie wird „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ genannt.

Für die unter dieser Überschrift subsumierten vielfältigen Diagnosegruppen wurden über lange Zeit Begriffe wie „Hermaphroditismus/ Pseudohermaphroditismus“ oder „Intersexualität“ verwandt. Im Jahr 2005 wurde nach der Konsensuskonferenz in Chicago der Oberbegriff „Disorders of sex development (DSD)“ eingeführt, um eventuell diskriminierende Begrifflichkeiten zu vermeiden. Damit wurde die Diskussion jedoch nur verlagert, da der Begriff „disorders“ (Störung) eine Pathologie impliziert.

Da es Menschen gibt, die keine Behandlung benötigen oder wünschen, und es sich somit in einem solchen Fall nicht um eine Erkrankung mit Behandlungsnotwendigkeit handelt, erscheint uns der Begriff „Variante“ am zutreffendsten. „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ ist zugleich der Begriff, der von der Gesetzgebung übernommen und damit zum Rechtsbegriff wurde.

Andererseits fallen in den hier beschriebenen Formenkreis auch Erkrankungen mit einer klassischen Diagnose und Therapienotwendigkeit. Daher wird der Begriff DSD, welcher eine medizinische Klassifikation zugrundelegt, in dieser Leitlinie angewendet. Zudem könnte DSD auch für „differences of sex development“ stehen.

Die aktuelle medizinische Terminologie beruht auf der bei der Konsensuskonferenz 2005 in Chicago vorgeschlagenen Klassifikation (Abb.1)[10]. Definitionsgemäß werden unter DSD Diagnosen zusammengefasst, bei denen die Geschlechtschromosomen, die Gonaden und das Erscheinungsbild des äußeren Genitales inkongruent sind.

In der Leitlinie wird der ganzheitliche Behandlungsansatz vertreten. Er beruht auf dem bio-psycho-sozialen Modell als begrifflichem Rahmen des Verständnisses von Entstehungs- und Entwicklungsprozessen durch Einbeziehung des gesamten Lebens- und Erlebenshintergrundes der betroffenen Person. Von diesem Modell sind auch seine Behandlungen geleitet[17].

Abb. 1: DSD-Klassifikation

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
A: 45,X (Turner-Syndrom und Varianten)	A: Störungen der Gonadenentwicklung (testikulär) 1. Vollständige Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom) 2. Partielle Gonadendysgenese 3. Gonadenregression 4. Ovotestikuläre DSD	A: Störungen der Gonadenentwicklung (ovariell) 1. Ovotestikuläre DSD 2. Testikuläre DSD (z. B. SRY+, SOX9-Duplikation) 3. Gonadendysgenese
B: 47,XXY (Klinefelter-Syndrom und Varianten)	B: Störungen der Androgensynthese oder -wirkung 1. Fehler der Androgenbiosynthese (z. B. 17-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel, 5 α -Reduktase-Mangel, StAR-Mutationen) 2. Fehler der Androgenwirkung (z. B. CAIS, PAIS)	B: Androgenexzess 1. Fetal (z. B. 21-Hydroxylase-Mangel, 11-Hydroxylase-Mangel) 2. Fetoplazentar (z. B. Aromatase-Mangel, POR) 3. Maternal (z. B. Luteom, exogen, etc.)

	3. LH-Rezeptor-Fehler (z. B. Leydig-Zell Hypoplasie, -Aplasie) 4. Störungen von AMH und des AMH-Rezeptors (Müller-Gang-Persistenzsyndrom)	
C: 45,X/46,XY (gemischte Gonadendysgenese, ovotestikuläre DSD)	C: Sonstige (z. B. schwere Hypospadie, Kloakenekstrophie)	C: Sonstige (z. B. Kloakenekstrophie, vaginale Atresie, MURCS-Syndrom, andere Syndrome)
D: 46,XX/46,XY (chimerisch, ovotestikuläre DSD)		

46 XY DSD: kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus – 1. isoliert, 2. kombiniert mit anderen hypothalamo-hypophysär-endokrinen Defizienzen (engl. Congenital multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD)), 3. Kombiniert mit Nebenniereninsuffizienz bei DAX1=NROB1-Mutation (X-linked adrenal hypoplasia congenita, X-chromosomale kongenitale Nebennierenhypoplasie), Behandlung in der LL, da Beeinträchtigungen der zentralen gonadotropen Achse u.a. in pubertären Reifungsstörungen resultieren

46 XX DSD: kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus – 1. isoliert, 2. kombiniert mit anderen hypothalamo-hypophysär-endokrinen Defizienzen (engl. Congenital multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD)), Behandlung in der LL, da Beeinträchtigungen der zentralen gonadotropen Achse u.a. in pubertären Reifungsstörungen resultieren

46 XY: Adrenogenitales Syndrom bei z.B. 21-Hydroxylase/11-beta-Hydroxylase-Mangel (klinisch kein DSD, da gonadales/chromosomales/phänotypisches Geschlecht übereinstimmen, dennoch in LL behandelt, da parallel-Diagnose zum 46 XX DSD Adrenogenitales Syndrom auf männlicher Seite, darüber hinaus auch bei 46 XY AGS Einfluss auf Pubertät/Wachstum/sexuelle Entwicklung/Fertilität vorhanden

Referenzen:

- [1] Wapler, F. (2015). Kinderrechte und Kindeswohl: Eine Untersuchung zum Status des Kindes im Öffentlichen Recht. Mohr Siebeck: Tübingen.
- [2] Maaßen, F. (2018). » ... es geht ja auch um mich.« Kinder mit Inter*DSD als moralische Akteur*innen in der medizinischen Behandlung. Dissertation, Philosophische Fakultät: Universität Göttingen. <http://dx.doi.org/10.53846/goediss-6932>
- [3] Hiort, O., M. Jürgensen, Ch. Rehmann-Sutter (2022), Intersex, DSD, and the Child's Well-Being: Changing Perceptions. Horm Res Paediatr. DOI: 10.1159/000523876
- [4] Wiesemann, C. (2022). Ethisches Spannungsfeld – Kindeswohl – Kindeswillen. In Ethik im Gesundheitswesen, (ed. A. Riedel and S. Lehmeier), pp. 591-599. Springer: Heidelberg, New York.
- [5] Creighton, S. M. and L. M. Liao (2004). Changing attitudes to sex assignment in intersex. BJU Int 93(5): 659-664.
- [6] Brain, C. E., S. M. Creighton, I. Mushtaq, P. A. Carmichael, A. Barnicoat, J. W. Honour, V. Larcher and J. C. Achermann (2010). Holistic management of DSD. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(2): 335-354.
- [7] Wiesemann, C., Ude-Koeller, S., Sinnecker, G. H. & Thyen, U. (2010). Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD) / intersex in children and adolescents. European Journal of Pediatrics 169, 671-679.

-
- [8] Callens, N., Y. G. van der Zwan, S. L. Drop, M. Cools, C. M. Beerendonk, K. P. Wolffenbuttel and A. B. Dessens (2012). Do surgical interventions influence psychosexual and cosmetic outcomes in women with disorders of sex development? *ISRN Endocrinol* 2012: 276742.
- [9] Dahlmann, C., Janssen-Schmidchen, G. (2019). Operationsverbot bei Varianten der Geschlechtsentwicklung bis zur Einwilligungsfähigkeit. *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 591–597. <https://doi.org/10.1007/s00112-019-0714-4> (zuletzt aufgerufen 24.03.2023 15:45 Uhr).
- [10] Hughes, I. A., C. Houk, S. F. Ahmed, P. A. Lee, L. C. Group and E. C. Group (2006). Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91(7): 554-563.
- [11] Deutscher Ethikrat (2012). Intersexualität: Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat. https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/DER_StnIntersex_Deu_Online.pdf (zuletzt aufgerufen 28.3.2023).
- [12] Kolbe, A. (2010). Intersexualität, Zweigeschlechtlichkeit und Verfassungsrecht: Eine interdisziplinäre Untersuchung, Nomos: Baden-Baden.
- [13] Tönsmeyer, B. (2012). Grenzen der elterlichen Sorge bei intersexuell geborenen Kindern – de lege lata und de lege ferenda, Baden-Baden: Nomos.
- [14] Werlen, M. (2014). Persönlichkeitsschutz des Kindes, höchstpersönliche Rechte und Grenzen elterlicher Sorge im Rahmen medizinischer Praxis, Bern: Stämpfli.
- [15] Plett, K. (2023), Zur Rechtslage in Deutschland bei Behandlungen des Genitales Minderjähriger. *J. Urol. Urogynäkol. AT* 30, 146-153. <https://doi.org/10.1007/s41972-023-00220-1> (zuletzt aufgerufen: 1.2.2024).
- [16] Bennecke, E., Bernstein, S., Lee, P. et al. (2021). Early Genital Surgery in Disorders/Differences of Sex Development: Patients’ Perspectives. *Arch Sex Behav* 50, 913–923. <https://doi.org/10.1007/s10508-021-01953-6> (zuletzt aufgerufen: 24.03.2023 15:40 Uhr).
- [17] Schuntermann, M. (2009): Einführung in die ICF. 3. Aufl. ecomed Medizin.

Rechtliche Aspekte

Empfehlung 1 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Eltern sollen, sofern möglich, gleich nach der Geburt und vor der Übermittlung der Geburtsanzeige an das Standesamt über die Rechtslage zur Vornamenserteilung und Geschlechtsregistrierung informiert werden. Ist die Geburtsanzeige bereits eingereicht und die Geburt vom Standesamt beurkundet worden, sollen die Eltern über die Möglichkeiten einer Änderung der Einträge informiert werden.

Seit einer Entscheidung des Bundesverfassungsgericht vom 5. Dezember 2008 (Aktenzeichen: 1 BvR 576/07, http://www.bverfg.de/e/rk20081205_1bvr057607.html) ist es nicht mehr erforderlich, dass mindestens einer der dem Kind erteilten Vornamen das Geschlecht erkennen lässt, d.h. es sind geschlechtsneutrale Vornamen wie z.B. Kim oder Dominique anerkannt. Die einzige Grenze in der freien Vornamenswahl durch die Eltern besteht darin, keine offenkundig gegengeschlechtlichen

Vornamen zu erteilen (Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Personenstandsgesetz (PStG-VwV), Nr. 21.2: Grundsätze des deutschen Vornamensrechts)[1].

Gemäß § 22 Abs. 3 Personenstandsgesetz (PStG) sind als Eintrag für das Geschlecht Neugeborener im Geburtenregister „weiblich“, „männlich“ oder „divers“ zulässig; die vierte Möglichkeit besteht darin, den Geschlechtseintrag offenzulassen (vgl. oben in der Präambel). Voraussetzung für die Eintragung „divers“ oder Offenbleiben des Eintrags ist, dass das Kind „weder dem weiblichen noch dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden“ kann. Verpflichtet zur mündlichen oder schriftlichen Geburtsanzeige sind die Eltern des Kindes, sofern sie sorgeberechtigt sind (§ 19 Nr. 1 PStG), sowie zur schriftlichen Geburtsanzeige die Träger von Krankenhäusern oder sonstigen Geburtshilfeeinrichtungen, in denen die Geburt stattgefunden hat (§ 20 PStG).

Isolierte Änderungen des Vornamens oder der Vornamen sind nur nach dem Gesetz über die Änderung von Familiennamen und Vornamen (Namensänderungsgesetz – NamÄndG) vom 5. Januar 1938, Neufassung vom 26. März 2021 (BGBl. 2021, Teil I, S. 738) möglich (§ 11 NamÄndG). Zuständig für das Verfahren sind die örtlichen Verwaltungsbehörden nach Landesrecht. Sachlich ist ein wichtiger Grund erforderlich (§ 11 i.V.m. § 3 NamÄndG). Nach bisherigen Erfahrungen tun sich die Behörden mit der Anerkennung der Geschlechtsidentität als wichtigem Grund teilweise (noch) schwer. Die zugehörige Allgemeine Verwaltungsvorschrift (NamÄndVwV, abrufbar unter https://www.verwaltungsvorschriften-im-internet.de/bsvwvbund_11081980_VII31331317.htm) sieht in Nr. 67 unter Nichtbeachtung der o.g. Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts und des Rechts zur Ersterteilung von Vornamen immer noch vor: „Für Personen männlichen Geschlechts sind nur männliche, für Personen weiblichen Geschlechts nur weibliche Vornamen zulässig.“ Wird also die Änderung in einen geschlechtsneutralen Vornamen angestrebt, ist eventuell ein Gerichtsverfahren erforderlich (das allerdings in Anbetracht der Rechtslage zu gewinnen wäre).

Einfacher ist die Vornamensänderung als Annex zum Verfahren auf Änderung des Geschlechtseintrags. Ab November 2024 steht hierfür nur noch das Verfahren nach dem Selbstbestimmungsgesetz (SBGG) zur Verfügung. Danach sind beabsichtigte Erklärungen zur Änderung des Geschlechtseintrags und ggf. des Vornamens drei Monate im Voraus bei dem Standesamt anzumelden, bei dem die Erklärung abgegeben werden soll (möglich ab 1. August 2024); die Anmeldung bleibt sechs Monate gültig (§ 4 SBGG). Die Erklärung kann gemäß § 3 SBGG von über 14-Jährigen nur selbst abgegeben werden. Soweit sie noch minderjährig sind, ist die Zustimmung der gesetzlichen Vertretung (also meist der Eltern) erforderlich, die jedoch vom Familiengericht ersetzt werden kann, wenn die Änderung dem Kindeswohl nicht widerspricht. Bei noch nicht 14-Jährigen und geschäftsunfähigen Minderjährigen kann nur die gesetzliche Vertretung die Erklärung abgeben. Die Erklärung des gesetzlichen Vertreters bedarf zudem des Einverständnisses des Kindes, wenn es das fünfte Lebensjahr vollendet hat und kann nur in Anwesenheit der minderjährigen Person beim Standesamt abgegeben werden. Mit der Erklärung zur Änderung des Geschlechtseintrags und ggf. der Vornamen ist eine Versicherung abzugeben, beraten worden zu sein. Bei unter Betreuung stehenden geschäftsunfähigen Volljährigen kann nur der für diese Angelegenheit bestellte Betreuer die Erklärung abgeben, bedarf hierzu jedoch der Genehmigung des Betreuungsgerichts.

Eine erneute Erklärung zum Geschlechtseintrag und ggf. Vornamen kann frühestens nach Ablauf eines Jahres gestellt werden; diese Sperrfrist gilt nicht für Minderjährige oder geschäftsunfähige Erwachsene (§ 5 Abs. 1 SBGG). Wird ein früherer Geschlechtseintrag gewollt, ist damit eine Rückkehr zum früheren Vornamen verbunden (§ 5 Abs. 2 SBGG).

Referenzen:

- [1] Grünberger, Michael (2007): Von Bernhard Markus Antoinette zu Anderson Bernd Peter: Von der Ordnungsfunktion und der Identitätsfunktion des Vornamens, in: Archiv für die civilistische Praxis 207, S. 314-339

Empfehlung 2 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei einem Kind mit vermuteter DSD (bereits pränatal oder postnatal) soll eine kompetente und mit der Thematik vertraute psychologische Begleitung der Familie angestrebt werden. Bei nachgewiesener DSD soll eine Peer-Beratung hinzukommen.

Empfehlung 3 100% Zustimmung = starker Konsens

Bestätigt sich eine Form von DSD, soll eine psychologische Begleitung auch während der weiteren Entwicklung, bei Bedarf bis ins Erwachsenenalter angeboten werden.

Diagnostik

Empfehlung 4 100% Zustimmung =starker Konsensus

Die Diagnostik und die Planung der Versorgung sollen in oder in enger Zusammenarbeit mit einem Kompetenzzentrum für DSD erfolgen. Ein Kompetenzzentrum DSD soll dabei die Anforderungen für ein B-Zentrum für Seltene Erkrankungen nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses erfüllen und zudem die speziellen Kriterien, die in DSDCare* festgelegt wurden (* ein vom Bundesgesundheitsministerium gefördertes Projekt, s.u.).

Hintergrundtext:

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat aufgrund der Arbeiten des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) die Anforderungen für die Versorgungsleistungen für Zentren für Seltene Erkrankungen definiert. Typ B Zentren stellen dabei die Versorgungsebene für definierte Diagnosen dar, während Typ A Zentren krankheitsübergreifend agieren. Ein detaillierter Anforderungskatalog für Typ B Zentren liegt vor[1]. Das Projekt DSDCare wurde 05/2020 bis 04/2023 vom Bundesgesundheitsministerium mit dem Ziel gefördert, die Versorgung von Menschen mit DSD in Deutschland zu strukturieren[2]. Im Rahmen des Projekts wurden gezielte Anforderungen für die Diagnostik und Versorgung definiert und werden mithilfe eines Registers DSDReg überprüft. Die formulierten Qualitätsindikatoren umfassen die Definition DSD-spezifischer Versorgungspfade, eine Versorgung über die gesamte Lebensspanne, die strukturierte und standardisierte Vorbereitung möglicher chirurgischer Maßnahmen im Einklang mit dem „Gesetz zum Schutz von Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung“ sowie weitergehende Beratungs- und Schulungsangebote, z.B. Informationsmanagement und modulares Schulungsangebot aus Empower-DSD[3][4]. DSD-Kompetenzzentren halten spezielle Kompetenzen für Diagnostik, Endokrinologie, psychosoziale Beratung und Chirurgie vor und kooperieren mit den Selbstorganisationen[5][6].

Referenzen:

- [1] Inhestern, L., Brandt, M., Otto, R. et al. (2023). Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen: Empfehlungen für eine gelungene, intersektorale Zusammenarbeit. Bundesgesundheitsbl 66: 940-948
- [2] DSD-Care (<https://dsdcare.de>)
- [3] Wechsung, K., Marshall, I., Jürgensen, M., Neumann, U. on behalf of the Empower DSD Study (2022): Diagnosis of DSD in children-development of new tools in a structured diagnostic and information management program within the Empower DSD Study. J Clin Med 11 <http://doi.org/10.3390/jcm11133859>
- [4] Wiegmann, S., Ernst, M., Ihme, L. et al. (2022): Development and evaluation of a patient education programme for children, adolescents and young adults with differences of sex development (DSD) and their parents: study protocol of Empower-DSD. BMC Endocr Disord 22: 166 <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01079-3>
- [5] Cools M et al. (2018): Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol 14(7):415-429
- [6] Flück C et al. (2019): Standardised data collection for clinical follow-up and assessment of outcomes in differences of sex development (DSD): recommendations from the COST action DSDnet. Eur J Endocrinol 181(5):545-564.

Leitsymptome und klinische Hinweise

1. Besonderheit der Genitalentwicklung
2. Diskrepanz zwischen pränatal erhobenem Karyotyp und Genitalbefund
3. primär weiblich geprägter Phänotyp mit pubertärer Virilisierung und/oder primärer Amenorrhoe und/oder ausbleibendem Brustwachstum
4. primär männlich geprägter Phänotyp mit pubertärer Hypovirilisierung und/oder Brustentwicklung
5. anderer Vorstellungsgrund

Anamnese

Empfehlung 5 100% Zustimmung = starker Konsensus

Folgende Punkte sollen vollständig erhoben werden:

Schwangerschaft:

- spontan entstandene Schwangerschaft versus Kinderwunschtherapie: Insemination, IVF, ICSI etc.
- Anwendung von Substanzen mit androgenen/ östrogenen Wirkungen während der Schwangerschaft (Anabolika, Androgene/ Östrogene/ Gestagene)
- weitere Medikamente in der Schwangerschaft
- Androgenisierung der Mutter während der Schwangerschaft
- Erkrankungen und Therapien in der Schwangerschaft

Geburt des Kindes:

- Schwangerschaftswoche bei Geburt
- Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang
- Ggf. Neugeborenenscreening, auffällige Befunde

Familie:

- Größe der Eltern, Pubertätsentwicklung (z.B. Menarchealter der Mutter/ Schwestern etc., Stimmbruch des Vaters), Pubertätsalter der Eltern und ggf. Geschwister
- Konsanguinität der Eltern
- Varianten der Geschlechtsentwicklung oder andere angeborene Besonderheiten in der Familie
- Androgenisierungserscheinungen in der Familie
- unfreiwillige Kinderlosigkeit
- gehäufte Fehlgeburten (Früh- und Spätaborte)
- sonstige relevante Erkrankungen in der Familie

Eigenanamnese

- Beginn der Thelarche, Pubarche, Adrenarche, Menarchealter

Klinische Untersuchung

Empfehlung 6 100% Zustimmung = starker Konsens

Die klinische Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane soll standardisiert erfolgen und strukturiert dokumentiert werden (s. Empfehlung 10).

Empfehlung 7 95% Zustimmung = Konsens

Nach Ausschluss lebensbedrohlicher Besonderheiten im Rahmen der U1 sollte die ausführliche Untersuchung und weitere Diagnostik durch auf dem Gebiet der DSD erfahrene Teams zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.

Empfehlung 8 100% Zustimmung = starker Konsens

Klinische Untersuchungen des äußeren Genitale sollen im Vorfeld mit Betroffenen und Eltern besprochen und immer angekündigt werden. Es sollte zunächst offen und allgemeinverständlich kommuniziert werden, ohne auf zu viele technische-medizinische Details einzugehen (siehe auch Kapitel „Psychosoziales“).

Hintergrundtext:

Die Genitaluntersuchung ist eine wichtige Voraussetzung für die richtige Diagnosestellung und erfolgt nach Einverständnis und indikationsbezogen.

Die Untersuchung der Genitalregion setzt stets ein besonderes Vertrauensverhältnis zwischen Untersucher und Patient voraus. Eine altersentsprechende Aufklärung über den geplanten Untersuchungsablauf und eine geschützte Untersuchungsatmosphäre sowie ein angemessener Zeitraum (innerhalb der Minipubertät entsprechend der ersten 3-4 Lebensmonate) tragen dazu essentiell bei. Kleinere Kinder und Säuglinge können mit leicht angehobenen Beinen (sog. Froschhaltung) auf dem Schoß der Mutter/ Eltern sitzend untersucht werden. Bei Bedarf ist auf die Möglichkeit einer Untersuchung in Sedierung/ Narkose hinzuweisen.

Empfehlung 9 100% Zustimmung = starker Konsens

Die ausführliche Untersuchung soll neben allgemeinen Erhebungen von Körpergewicht, Körpergröße, Kopfumfang und Blutdruck eine strukturierte Darstellung der phänotypischen Parameter des äußeren Genitales und assoziierter Besonderheiten beinhalten (Abb.2 Tab.1).

Als Orientierung dient der folgende Untersuchungsgang, der altersentsprechend abgewandelt werden kann.

Abb.2: Untersuchungsgang (obere 4 Kästen altersunabhängig, untere beiden Kästen erst ab Pubertät)

Untersuchungsgang	Befunde
Inspektion des äußeren Genitales	Länge / Breite / Krümmung des Genitalhöckers (Klitoris/Phallus), Raphe, Hautpigmentierung d. Labioskrotalregion, Form des Präputiums / Labia minora, Urethralrinne
Inspektion der Leistenregion / Area suprapubica	Vorwölbungen, Symmetrie (gonadale Hernien?)
Inspektion der Analregion	Obere / Untere Anogenitale Distanz (mm), Quotient
Genauere Untersuchung des Genitals - Inspektion u. ggf. Palpation d. Genitalhöcker (Klitoris/Phallus) - Inspektion der Harnröhrenöffnung - Palpation der Labioskrotalregion / Leistenregion - Entfaltung d. Haut / labiale Separation u. Traktion	- Länge / Breite des Genitalhöckers (mm) - Mündung der Harnröhrenöffnung - Urogenitalsinus? - Position / Volumen der Gonaden rechts / links - Labioskrotale Fusion? Penoskrotale Transposition? - Aussehen des Hymens - External Genitalia Score (EGS) u./o. Prader-Stadien
Untersuchung d. Pubertätsentwicklung (Inspektion, ggf. Palpation): Brustentwicklung, Pubesbehaarung, Genitalentwicklung, Axiliarbehaarung, Akne	Pubertätsstadien nach Tanner (Tanner-Stadien)
Ggf. Vaginale Sondierung / Palpation / Speculumeinstellung	Länge / Weite der Vagina

Tab.1 bei Geburt zu erhebende Parameter

- Länge des Genitalhöckers (Klitoris/Phallus) (mm):
 - >30 mm (EGS 3)
 - 26-30 mm (EGS 2,5)
 - 21-25 mm (EGS 1,5)
 - 10-20 mm (EGS 1)
 - <10 mm (EGS 0)
- Krümmung des Genitalhöckers (Klitoris/Phallus)
- Mündung der Harnröhrenöffnung
 - auf der Spitze des Genitalhöckers (EGS 3)
 - coronal glandular (EGS 2,5)
 - entlang des Genitalhöckers (EGS 2,0)
 - an der Basis des Genitalhöckers (1,5)
 - labioscrotal (EGS 1,0)
 - perineal (EGS 0)
- Urogenitalsinus
 - nein (separate vaginale/urethrale Öffnung)
 - ja (Urogenitalsinus)
- Position der Gonade rechts/ links
 - labioscrotal (EGS 1,5)
 - inguino-labioscrotal (EGS 1,0)
 - inguinal (EGS 0,5)
 - nicht palpabel (EGS 0)
- Gonadenvolumen rechts/ links (Palpation/Sonografie) (ml)
- Labioskrotale Fusion
 - fusioniert (EGS 3)
 - posteriore Fusion (EGS 1,5)
 - nicht fusioniert (EGS 0)
- Penoskrotale Transposition
- Anogenitale Distanz
 - Obere Anogenitale Distanz (AGDo)
 - Untere Anogenitale Distanz (AGDu)
 - Quotient AGDu/AGDo (< 24 Monate)
- Ggf. Berechnung des External Genitalia Scores (EGS) aus den erhobenen Befunden (< 24 Monate)
- Ggf. Angabe der Prader-Stadien (subjektiv), Vaginallänge und -weite /Inspektion des Hymens bei Säuglingen und Kindern nur ggf. im Rahmen einer Narkose-Untersuchung

Ab der Adoleszenz zusätzlich

- Pubertätsstadien nach Tanner
 - Brustentwicklung
 - Pubesbehaarung
 - Genitalentwicklung
 - Axillarbehaarung
 - Akne
 - ggf. Bartwuchs, männliche Körperbehaarung, Stimmbruch, Alopezie
- Aussehen des Hymens
- Untersuchung der Vagina
 - Vaginalhypoplasie, Vaginalaplasie, partielle Vaginalatresie
- anatomische und funktionelle Vaginallänge und -weite
- Ggf. Ferriman-Gallwey- (Hirsutismus)-Score

Empfehlung 10 100% Zustimmung = starker Konsens

Eine Skizze (Ausgangsbefund, präoperativer, postoperativer Befund etc.) zur Dokumentation bzw. zum Gespräch mit den Eltern soll angefertigt werden. Ist eine indikationsbezogene Fotodokumentation vorgesehen, soll diese im Vorfeld besprochen und eine Einwilligung eingeholt werden, insbesondere wenn Fotos zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt werden sollen.

Empfehlung 11 95% Zustimmung = Konsensus

Alle schriftlichen und Bild-dokumentierten Befunde sollen mindestens 30 Jahre aufbewahrt werden. Im Falle einer OP vor dem vollendeten 18. Lebensjahr sind diese bis zur Vollendung des 48. Lebensjahres der Behandelten aufzubewahren (§ 1631e Abs. 6 BGB).

Empfehlung 12 100% Zustimmung = starker Konsens

Familien und Betroffenen soll frühzeitig angeraten werden, eine eigene Dokumentation (Befundordner in digitaler oder Papierform) anzulegen. Alle Befunde sollen immer auch den Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Bildgebende Diagnostik

Ziel der Bildgebung ist die Darstellung der anatomischen Gegebenheiten des Urogenitaltrakts zur Planung des klinischen Managements und Abklärung von Komorbiditäten[1][2].

Der Anspruch ist eine wenig invasive Diagnostik, möglichst ohne Einsatz von Verfahren mit ionisierender Strahlung. Die bildgebende Diagnostik (Sonografie, Magnetresonanztomografie/MRT) ist durch ausgewiesene Spezialisten durchzuführen, die über entsprechende Kenntnisse zur Entwicklung und über Erfahrung sowie Fertigkeiten in der Beurteilung des äußeren und inneren Genitale verfügen (z.B. Kinderradiologen) und denen eine hochwertige Untersuchungstechnik zur Verfügung steht. Die Sonografie ist mit möglichst hochauflösenden Schallköpfen (Linear-, Sektor-, Konvexsonden) durchzuführen. Für die Untersuchung ist angewärmtes Gel zu nutzen und der Untersuchungsraum anzuwärmen[3] Es sind Einzelbilder und Clips zu dokumentieren. Die MRT erfolgt bei einer Feldstärke von mindestens 1,5 Tesla mit geeigneter Spulentechnik und kindgerechtem Ambiente (Geräuschreduktion, Licht, Wärme). Sonografie und MRT erfolgen bei möglichst gefüllter Harnblase. Eine Sedierung/Narkose ist für die MRT bei Kleinkindern unter 4 Jahren häufig notwendig, bei Säuglingen kann die MRT in feed and wrap Technik diagnostisch ausreichend sein.

Pränatale Bildgebung:

Bereits pränatal kann die Sonografie zur Beurteilung des Genitale genutzt werden. Im ersten Trimester dient eine sagittale Schnittebene im Mittellinienbereich zur Darstellung einer fokalen Schwellung, die bei weiblichen Feten eher horizontal und bei männlichen Feten eher vertikal konfiguriert ist. Ab dem zweiten Trimester gelingt eine direkte Abbildung des Genitale. Eine Variation des Geschlechts ist zu vermuten, wenn eine Klitorishypertrophie, abnormale Labien, fehlender Uterus bzw. Mikropenis, Penisanomalien, Hypospadie mit fehlendem Hodendescensus oder eine penoskrotale Interposition

verifiziert werden können[4]. Die fetale MRT bei 1,5 bzw. 3 T kann in Einzelfällen komplexer Fehlbildungen hilfreich eingesetzt werden[5].

Postnatale Bildgebung:

Methode der ersten Wahl zur Bildgebung ist die Sonografie, die diskret und ungestört in einem altersentsprechenden Umfeld und empathischem Umgangston erfolgen soll. Wichtig ist ein zurückhaltendes Vorgehen, bei dem möglichst alle einzelnen Schritte während der Untersuchung erklärt werden. Bei der Untersuchung können die Beobachtungen eventuell bereits entsprechend des Verständnisgrades den Kindern und ggf. den begleitenden Sorgeberechtigten erörtert werden. Hierfür ist es essentiell, sich im Vorfeld mit dem Überweiser über den Kenntnisstand von Patient und Sorgeberechtigten zu informieren. Mitunter ist es hilfreich und entspannend, wenn bei der Untersuchung der primäre betreuende Kliniker mit zugegen ist.

Empfehlung 13 100% Zustimmung = starker Konsens

Als initiale diagnostische Methode soll die behutsam durchzuführende Sonografie erfolgen.

Empfehlung 14 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Sonografie des Urogenitaltrakts soll transabdominal und transperineal mit hochauflösenden Linear- und Curved array-Sonden erfolgen.

Empfehlung 15 100% Zustimmung = starker Konsens

Da die Nieren und ableitenden Harnwege bei genitalen Besonderheiten/Fehlbildungen mitbetroffen sein können, sollen sie in die sonografische Diagnostik einbezogen werden.

Hintergrundtext:

Die Sonografie beginnt transabdominell bei gut gefüllter Harnblase mit der sorgfältig systematischen Untersuchung des Beckens und der Genitalorgane (Beantwortung der Frage, ob Anteile des Müller-Ganges, Uterus und Vagina, zu differenzieren sind). Anschließend ist die Darstellung der Nebennierenregion, der Nieren und der ableitenden Harnwege inklusive der Harnblase und Urethra obligat[6]. Anschließend werden dezidiert das Perineum und die Leistenregion analysiert. Eine strukturierte Untersuchung und Beurteilung ist hilfreich[2]. Im Sagittalschnitt ist der Uterus zu vermessen; Auffälligkeiten der Vagina sind besser in axialen Schnitten zu analysieren. Zur Beurteilung der Gonaden sind die typischen Lokalisationen (Scrotum, Fossa iliaca) und bei fehlendem Nachweis die typischen Ektopiepositionen zu analysieren. Beim posterior sagittalen und beim transperinealen Schnitt sind Urethra, Rektum und ggf. Vagina in ihrer Position zueinander zu identifizieren und die Weite zu beurteilen[7][8][9][10]. Der Einsatz der 3D-Sonografie kann bei entsprechender Erfahrung die diagnostische Sicherheit in der Beurteilung des inneren Genitale erhöhen[11].

Eine Erweiterung der Sonografie mit Beurteilung des Spinalkanals erfolgt bei komplexer Fragestellung (z.B. Sinus urogenitalis, Kloake). Empfohlen wird zudem die Sonografie des gesamten Abdomens mit

Darstellung von Leber, Gallenwegen, Pankreas und Milz sowie die cerebrale Sonografie mit Verdacht auf Syndrom mit Beteiligung mehrerer Organsysteme[4].

Empfehlung 16 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Vorliegen von genitalen Besonderheiten/Fehlbildungen soll auf die Assoziation zu anderen anatomischen Fehlbildungen, Syndromen oder Syndromkomplexen geachtet werden.

Abb. 3: Checkliste zur Untersuchung und Befundung[2][4].

	Rechts	Links
Gonadenlokalisation	Nicht darstellbar Normal Auffällige Konfiguration	Nicht darstellbar Normal Auffällige Konfiguration
Gonadenart	Ovar Testis Ovotestis Dysplasie Diameter Volumen	Ovar Testis Ovotestis Dysplasie Diameter Volumen
Uterus	Nicht darstellbar Normal Auffällige Konfiguration Länge	Nicht darstellbar Normal Auffällige Konfiguration Länge
Vagina	Nicht darstellbar Normal Diameter Elongation	Nicht darstellbar Normal Diameter Elongation
Utriculuszyste	Nicht darstellbar Vorhanden	Nicht darstellbar Vorhanden
Prostata	Normal Auffällige Konfiguration	Normal Auffällige Konfiguration
Nebennieren	Normal Hyperplastisch Auffällige Konfiguration	Normal Hyperplastisch Auffällige Konfiguration
Nieren	Normal Auffällige Konfiguration	Normal Auffällige Konfiguration

Empfehlung 17 100% Zustimmung = starker Konsens

Die MRT kann in Einzelfällen (z.B. bei komplexen Fehlanlagen, Syndromen) als hilfreiche Ergänzung zur Sonografie durchgeführt werden.

Empfehlung 18 100% Zustimmung = starker Konsens

Die MRT soll in spezialisierten kinderradiologischen Zentren mit Erfahrung in der Beurteilung von DSD durchgeführt werden.

Hintergrundtext:

Bei Kindern, Adoleszenten und Erwachsenen mit unklarem Befund kann eine MRT des Bauch- und/oder Beckenraumes sinnvoll sein[12]. Selbst bei Neugeborenen und Säuglingen bietet sie bei

Verwendung entsprechender Technik eine übersichtliche, gut reproduzierbare Darstellung der anatomischen Gegebenheiten, liefert zusätzliche Informationen und kann daher für die weitere Planung hilfreich sein und den Sorgeberechtigten bzw. Klienten bei Beratungsgesprächen gut demonstriert werden[13].

Abb. 4: Empfohlene MR-Sequenzen zur Beurteilung genitaler Auffälligkeiten[12].

Sequenz	Ziel	Beachte
T1w	Detektion von Fett, Blut, Eiweiß-/Mucinreiche Strukturen	Fehler durch Kindsbewegung
T2w	Detektion von Zysten, Uteruszonen, Vagina-, Gonadenanatomie, Ovarialfollikel	Oblique Orientierung auf Uteruslängsachse Sagittal für Uterus und Vagina Axial v.a. für Vagina geeignet
3D T2w	Sinnvoll für kleine Anatomie, Geeignet für multiplanare Rekonstruktionen	Höhere räumliche Auflösung, Signal-zu-Rausch-Verhältnis oft besser als bei 2D-Sequenz
Bewegungskorrektur	Reduziert Artefakte, v.a. bei T1w	Längere Akquisitionszeit
Diffusionswichtung	Differenzierung von Hoden Identifikation von Tumor, Entzündung	
Kontrastmittel	Identifikation von Tumor, Entzündung	Intravenös möglichst nicht vor 3. Lebensmonat (Nierenreife)

Zu beurteilen sind der gesamte Urogenitaltrakt, die Nebennieren, die Wirbelsäule und das Rückenmark (bei kloakaler Malformation) sowie das Becken einschließlich des Beckenbodens. Je nach Kindsgröße erfolgt die Spulenauswahl. So werden Neugeborene und Säuglinge in Kopf-/Kniespulen untersucht, bei größeren Kindern Phased array Spulen eingesetzt. Der Gesamtabbildungsumfang sollte bei der Übersichtsuntersuchung von der Trochanterregion bis zum Zwerchfell reichen, je nach Fragestellung ist im Anschluss z.B. auf das kleine Becken zu fokussieren. Standard sind T2- und T1-wichtende Sequenzen in sagittaler und axialer Orientierung zur Beurteilung der Anatomie. Hochauflösende 3D-Sequenzen (T2, T1, T1 mit Fettsättigung) mit der Möglichkeit der multiplanaren Rekonstruktion dienen zur Beurteilung von Uterus, Zervix, Vagina, Ovarien, Ureter, Rektum, Prostata, Samenbläschen, Hoden. Die Suche nach intraabdominell non-/maldescendierten Hoden mit der MRT ist nicht erfolgversprechend und die diagnostische Laparoskopie in diesen Fällen sinnvoller, auch wenn die MRT etwas sensitiver sein soll als die Sonografie[14]. Die Anfertigung diffusionswichtender Sequenzen kann hilfreich sein, um z.B. Hoden von T2-hyperintensiven Darmanteilen zu differenzieren[15]. Zur Beurteilung von Uterusanomalien sind sagittale Serien, zur Beurteilung der Vagina axiale Serien besonders geeignet[16][17][18]. Individuell ist zu entscheiden, eine Füllung der Harnblase und ggf. der Vagina mit NaCl vorzunehmen (4-6 F Katheter). Eine eventuelle intraluminale Kontrastmittelapplikation (Gadolinium-haltiges Kontrastmittel) ist im interdisziplinären Konsil zu entscheiden (möglich sind Kontrastierung von Urethra, Blase, Vagina, Rektum; ggf. Einsatz verschiedener Kontrastsubstanzen (Gadolinium-haltiges Kontrastmittel, Ultraschall-Gel) zur besseren Zuordnung. Die intravenöse Kontrastmittelapplikation ist regelhaft nicht notwendig.

Empfehlung 19 100% Zustimmung = starker Konsens

Eine Computertomografie (CT) oder eine intravenöse Ausscheidungsurografie (AUG) sollen nicht durchgeführt werden.

Statement 1 100% Zustimmung = starker Konsens

Eine Genitographie ist nur sehr selten notwendig, am ehesten präoperativ, wobei dann die Genitoskopie eine genauere Beurteilung ermöglicht.

Empfehlung 20 100% Zustimmung = starker Konsens

Zur erweiterten Bildgebung kann anstatt einer in sehr seltenen Fällen indizierten Röntgen-Genitografie bei entsprechender Expertise und Technik alternativ ohne ionisierende Strahlung die sonografische Genitografie mit intracavitärer Kontrastierung eingesetzt werden.

Hintergrundtext:

Eine Genitografie ist nur sehr selten für das Verständnis der Verbindungen der perinealen Öffnungen und der urogenitalen Strukturen zur Planung des operativen Vorgehens notwendig (z.B. Nachweis vagino-urethraler Fisteln), da eine präoperative Genitoskopie in Narkose eine genauere Beurteilung ermöglicht. Infolge der Verbesserung sonografischer Möglichkeiten und Erfahrungen ist die Anzahl der Röntgen-Genitografien in der Vergangenheit deutlich zurückgegangen. Bei normal scheinendem Genitale ist die Genitografie nicht indiziert[2].

Die rechtfertigende Indikation zur Genitografie (Sedierung häufig erforderlich) wird im Einzelfall in Absprache durch Operateur und (Kinder)radiologen gestellt. Die Genitografie mit ionisierender Strahlung kann als Fluoroskopie mit verdünntem, nichtionisch wasserlöslichem Kontrastmittel bei gepulster Durchleuchtungstechnik, als Sono-Genitografie mit angewärmter NaCl bzw. mit Ultraschallkontrastmittel (2D, 3D Technik)[3][19] oder als MR-Genitografie erfolgen. Zum Einsatz der Cone-beam CT mit der Möglichkeit zur Anfertigung von 3D-Bildern, basierend auf dem Einsatz ionisierender Strahlung, gibt es erste Berichte[20].

Radiografisch und in der MRT sind nativ die spinale und sakrale Anatomie zu beurteilen. Die Katheterisierung wird unter sterilen Bedingungen (6-8 F; bei urogenitalem Sinus $\leq 6F$; luftfrei) durchgeführt. Die äußeren Öffnungen perineal werden röntgendicht markiert. Nach Kontrastmittelinstillation erfolgt die Anfertigung von schrägen/lateralen Projektionen sowie von frontal orientierten Einstellungen (Last image hold, Spot film). Bei Sinus urogenitalis wird ggf. in der Urethra ein zweiter Katheter (gebogene Spitze, „blinde“ Katheterisierung) platziert. Wird der Müller-Gang bereits mit dem ersten Katheter sondiert, so ist der zweite Katheter in der Blase zu positionieren. Die Fluoroskopie umfasst auch die Miktionsaufnahme in streng seitlicher Position (ggf. zur Refluxprüfung ergänzt im frontalen Strahlengang mit aufgeblendetem LIH/Schuss zur Frage des intrarenalen Refluxes) zur Messung (CAVE – markiertes Lineal im Vorfeld platzieren). In streng lateraler Einstellung werden die Länge der proximalen Urethra und die Distanz von Perineum zum Confluens gemessen[21]. Vorteil der sonografischen Genitografie, bei der die Katheter analog platziert werden, ist die fehlende Strahlenexposition (die Gonaden sind bei der Fluoroskopie und bei der Cone-beam CT im Strahlenfeld enthalten und können nicht geschützt werden), zudem ist im Vergleich zur MRT eine Narkose/Sedierung regelhaft nicht notwendig. Außerdem bietet die Sonografie die Möglichkeit, neben dem Kontrastmittelfüllungsbild im B-Bild zudem das Genitale und die Nebennierenregion darzustellen. Sie ist daher – bei entsprechender Expertise der Untersucher und vorhandener Gerätetechnik – den anderen Verfahren gegenüber vorzuziehen.

Weitere Bildgebung:

Für eventuell indizierte Operationen wird die Röntgen-**Miktionszysturethrografie** (MCU) zur Planung eingesetzt. Sie kann weiter zur Abklärung des Sinus urogenitalis sowie von Auffälligkeiten von Harnblase und Urethra eingesetzt werden und gestattet die Beurteilung der Miktion sowie eines möglicherweise assoziierten vesikoureteralen Refluxes. Die **Miktionsurosonografie** (MUS) kann als strahlenfreie Alternative eingesetzt werden, wobei zur Beurteilung des Genitale über den perinealen Zugangsweg eine entsprechende Expertise des Untersuchers erforderlich ist[3][22][23]. Eine Röntgen-Kontrastdarstellung des Darms kann die Bildgebung vervollständigen, wobei die Kontrastmittelauswahl von Fragestellung und evtl. anstehenden invasiveren Eingriffen (Biopsie, Operation) abhängig ist. Gepulste Durchleuchtung und reduzierte Bildfrequenz (3/sec) sind obligat. Eine Möglichkeit zur freien Rotation des Patienten in der **Fluoroskopie** (Röntgen-Durchleuchtung) ist notwendig. Alternativ kann zur Beurteilung des Darms die Sonografie unter Einsatz eines NaCl-Einlaufs eingesetzt werden.

Bildgebung bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Empfehlung 21 100% Zustimmung = starker Konsens

Die transvaginale oder transrektale 2D-Sonografie soll zur Detektion, die 3D-Sonografie zur Spezifizierung genitaler Besonderheiten im Jugendlichen- und Erwachsenenalter herangezogen werden.

Statement 2 100% Zustimmung = starker Konsens

Die 3D Sonografie ist bei entsprechender Expertise der MRT gleichwertig.

Hintergrundtext:

Die Abdominalsonografie bei gefüllter Harnblase erlaubt auch in dieser Altersgruppe eine schnelle, gefahrlose, kostengünstige und nicht invasive Beurteilung des inneren Genitale. Wenn psychologisch, anatomisch und technisch bereits vertretbar, bieten die transvaginale oder transrektale Sonografie die Möglichkeit, eine sonografische Diagnostik mit deutlich besserer Ortsauflösung zu erreichen.

Die weitere Bildgebung entspricht weitgehend den oben für das Kindesalter beschriebenen Methoden. Eine MRT mit Füllung von Vagina und Rektum mit Ultraschallgel/NaCl ist ggf. häufiger zu indizieren.

Finden sich 2D-ultrasonografisch Hinweise auf eine Doppelanlage des Uterus oder das Vorliegen eines Uterusseptums, ist zur Spezifizierung der Anomalie eine bildgebende Diagnostik mittels 3D-Sonografie anzustreben. Die Abgrenzung zwischen einem septierten Uterus und einem bicorporalen Uterus ergibt sich nach ESHRE/ESGE-Klassifikation aus der Vermessung der myometranen Fundusdicke und der Relation der Einziehung der äußeren Funduskontur bzw. der internen Vorwölbung des Cavumdaches[24]. Da diese Differenzierung im Falle einer angestrebten operativen Therapie relevant ist, sollte eine entsprechende präoperative Bildgebung erfolgen[25][26]. Sowohl die transvaginale 3D-Sonografie als auch eine MRT ermöglichen eine derartige Einschätzung. In erfahrener Hand sind beide Methoden von hoher diagnostischer Genauigkeit sowohl in der Beurteilung des Uterus als auch der Zervix und der Vagina[27][28].

Follow-up:

Empfehlung 22 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Menschen mit erhöhtem Tumorrisiko der Gonaden sollten in jährlichem Turnus Screeninguntersuchungen mit bildgebenden Verfahren erfolgen, wobei solche ohne ionisierende Strahlung zu nutzen sind.

Hintergrundtext:

Bei Menschen mit Gonadendysgenese wird aufgrund des erhöhten Risikos der Entwicklung von Raumforderungen (z.B. Gonadoblastom, Dysgerminom, Sertoli-Zell-Adenom) zumindest ab der 2. Lebensdekade eine Bildgebung in regelmäßigen Abständen (z.B. jährliche Sonografie, alle fünf Jahre MRT) angeraten[29]. Ein Screening bezüglich Nephroblastom (Wilms-Tumor) mittels Sonografie alle 6 Monate wird bei Kindern mit Gonadendysgenese, 46 XY Karyotyp und Glomerulopathie sowie ggf. Aniridie oder WT1-Deletion bzw. WT1-Mutation empfohlen[1]. Mittlerweile hat sich die Ganzkörper-MRT (GK-MRT) aufgrund des hohen Weichteilkontrasts und der großen anatomischen Auflösung für das Ganzkörper-Screening bei Tumorprädispositionssyndromen durchgesetzt[30].

Zur Verlaufskontrolle sind die fokussierte Sonografie in spezialisierten Einrichtungen mit entsprechender Expertise durchzuführen. Dies trifft uneingeschränkt auch auf die ggf. ergänzend durchgeführte MRT-Untersuchung des Beckens (inklusive Diffusionswichtung, anatomisch hochauflösender T2- und T1-wichtender Sequenzen) zu[31]. Bei in T2-Wichtung hypointens imponierenden Strangovarien sind T2-wichtend hyperintense Areale suspekt für Malignität[32]. Die Applikation gadoliniumhaltiger Kontrastmittel ist individuell zu entscheiden.

Referenzen:

-
- [1] Guerra-Junior G, Andrade KC, Barcelos IHK, Maciel-Guerra AT. Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development. Sex Dev 2018; 12: 95-99
 - [2] Hryhorczuk AL, Phelps AS, Yu RN, Chow JS. The radiologist's role in assessing differences of sex development. Pediatr Radiol 2022; 52: 75-764
 - [3] Riccabona M, Darge K, Lobo ML et al. ESPR Uroradiology taskforce – imaging recommendations in paediatric uroradiology, part VIII: retrograde urethrography, imaging disorder of sexual development and imaging childhood testicular torsion. Pediatr Radiol 2015; 45: 2023-2028
 - [4] Avni FE, Lerisson H, Lobo ML et al. Plea for a standardized imaging approach to disorders of sex development in neonates: consensus proposal from European Society of Paediatric Radiology task force. Pediatr Radiol 2019; 49: 1240-1247
 - [5] Goncalves LF, Hill H, Bailey S. Prenatal and postnatal imaging techniques in the evaluation of disorders of sex development. Semin Pediatr Surg 2019; 28: 150839. DOI.org/10.1016/j.sempedsurg.2019.150839
 - [6] Hosokawa T, Tanami Y, Sato Y, Hosokawa M, Oguma E. The role of ultrasound to evaluate the disorders of sex development: a pictorial essay. J Ultrasound 2021. DOI.org/10.1007/s40477-021-00632-5

-
- [7] Lindert J, Hiort O, Tüshaus L et al. Perineal ultrasound offers useful information in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 427.e1-e6
 - [8] Otero HJ, Rubie E, Blask A. Ovary and testicle and everything in between: lesions and imaging in the newborn. *Semin Ultrasound, CT and MRI* 2015. DOI.org/10.1053/j.sult.2015.01008
 - [9] Rangarajan K, Jana M, Wadgera N, Gupta AK, Bajpai M. Role of transperineal ultrasound (TPUS) in children with ambiguous genitalia. *Ind J Radiol Imaging* 2021; 31: 49-56
 - [10] Son JK, Taylor GA. Transperineal ultrasonography. *Pediatr Radiol* 2014. DOI.org/10.1007/s00247-013-2789-8
 - [11] Ergenoglu AM, Sahin C, Simsek D et al. Comparison of three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging diagnosis in surgically proven Müllerian duct anomaly cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 197: 22-26
 - [12] Son JK, Ali S, Al Khori N, Lee EY. MR imaging evaluation of pediatric genital disorders: MR technological overview and interpretation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2019; 27: 301-321
 - [13] AbouZeid AA, Mohammad SA. Transformation of the female genitalia in congenital adrenal hyperplasia: MRI study. *J Pediatr Surg* 2020; 55: 977-984
 - [14] Chavhan GB, Parra DA, Oudjhane K et al. Imaging of ambiguous genitalia: classification and diagnostic approach. *Radiographics* 2008; 28: 1891-1894
 - [15] Kantarci M, Doganay S, Yalcin A et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. *Am J Roentgenol* 2010; 195: W268-273
 - [16] Bhayana A, Ghazi RG. MRI evaluation of pelvis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: interobserver agreement for surgically relevant structures. *Br J Radiol* 2019; 92: 20190045. DOI.org/10.1259/bjr.20190045
 - [17] Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004; 233: 19-34
 - [18] Wang Y, He YL, Yuan L, Yu JC, Xue HD, Jin ZY. Typical and atypical pelvic MRI characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comprehensive analysis of 201 patients. *Eur Radiol* 2020; 30: 4014-4022
 - [19] Seranio N, Darge K, Canning DA et al. Contrast enhanced genitosonography (CEGS) of urogenital sinus: a case of improved conspicuity with image inversion. *Radiol Case Rep* 2018; 13: 652-654
 - [20] Chow JS, Paltiel HJ, Padua HM, McNamara E, Dickie BH. Case series: Comparison of contrast-enhanced genitosonography (ceGS) to fluoroscopy and cone-beam computed tomography in patients with urogenital sinus and the cloacal malformation. *Clin Imaging* 2020; 60: 204-208
 - [21] Marei MM, Fares AE, Abdelsattar AH et al. Anatomical measurements of the urogenital sinus in virilized female children due to congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2016; 12:282.e1-e8
 - [22] Duran C, del Riego J, Riera L et al. Voiding urosonography including urethrosonography: high-quality examinations with an optimised procedure using a second-generation US contrast agent. *Pediatr Radiol* 2012; 42: 660-667
 - [23] Kopac M, Riccabona M, Haim M. Contrast-enhanced voiding urosonography and genitography in a baby with ambiguous genitalia and urogenital sinus. *Ultrasound Med* 2009; 30: 299-300
 - [24] Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2013, 28: 2032-2044

-
- [25] Imboden S, Muller M, Raio L et al. Clinical significance of 3D ultrasound compared to MRI in uterine malformations. *Ultrasound Med* 2014; 35: 440-444
 - [26] Bajka M, Badir S: Fundus Thickness Assessment by 3D Transvaginal Ultrasound Allows Metrics-Based Diagnosis and Treatment of Congenital Uterine Anomalies. *Ultrasound Med* 2017; 38: 183-189
 - [27] Ghi T, Casadio P, Kuleva M et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertility Sterility* 2009; 92: 808-813
 - [28] Bermejo C, Martinez Ten P et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Mullerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 593-601.
 - [29] Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: considerations in newborns and adolescents. *Semin Pediatr Surg* 2019; 28: 15041.
 - [30] Herrmann J, Esser M, Brecht I, Tsiflikas I, Schäfer JF. Ganzkörper-MRT bei Tumorprädispositionssyndromen. *Radiologie* 2022; 62: 1017-1025. DOI.org/10.1007/s00117-022-01067-7
 - [31] Ebert KM, Hewitt GD, Indyk JA, McCracken KA, nahata L, Jayanthi VR. Normal pelvic ultrasound or MRI does not rule out neoplasm in patients with gonadal dysgenesis and Y chromosome material. *J Pediatr Urol* 2018; 14: 154.e1-154.e6
 - [32] Alaniz VI, Kobernik EK, Dillman J, Quint EH. Utility of ultrasound and magnetic resonance imaging in pationes with disorders of sex development who undergo prophylactic gonadectomy J *Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 18: 577-581

Hormonelle Diagnostik

Eine DSD-Diagnose wird größtenteils kurz nach der Geburt/im Säuglingsalter oder im Pubertätsalter gestellt. Sowohl im Neugeborenen-/Säuglingsalter als auch ab dem Pubertätsalter ist die Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse aktiv, so dass sich die hormonelle Diagnostik nicht grundlegend unterscheidet.

In der hormonellen Ruhephase nach der Minipubertät und vor der endogenen Pubertätsentwicklung ist das physiologische Fehlen von Sexualsteroiden zu berücksichtigen.

Empfehlung 23 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei vermuteter DSD soll neben einer strukturierten klinischen und sonografischen Charakterisierung des somatischen Phänotyps und neben einer ggf. bereits parallel veranlassten zytogenetischen Diagnostik (Chromosomenanalyse) und molekularen Diagnostik (siehe Kapitel „Genetische Diagnostik“) unmittelbar eine differenzierte hormonelle Diagnostik erfolgen.

Empfehlung 24 100% Zustimmung = starker Konsens

Wenn möglich, sollen Serum und Urin für weiterführende Hormonanalysen asserviert werden. Hierfür ist eine Einwilligung erforderlich.

Empfehlung 25 100% Zustimmung = starker Konsens

Die differenzierte Diagnostik soll zum einen die Steroidhormone 17-OH-Progesteron, 17-Hydroxypregnenolon, 21-Desoxycortisol, Cortisol, Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron und Östradiol, Östron, zum anderen die Peptidhormone der Regulation ACTH und Renin sowie der gonadalen Funktion und Regulation im Serum FSH, LH, Inhibin B und AMH beinhalten.

Hintergrundtext:

Um seltene und möglicherweise lebensbedrohliche Steroidbiosynthesestörungen mit adrenaler Beteiligung zuordnen zu können, ist die Untersuchung komplexer Steroidprofile sinnvoll, weil diese die relevanten Steroidstoffwechselwege abbilden. Die Bestimmung der Peptidhormone ACTH und Renin sowie von Blutgasen, Blutzucker und Elektrolyten liefert wichtige Hinweise zur Funktion und Regulation der adrenalen Glucocorticoid- und Mineralocorticoidsynthese einer DSD. Bei Nachweis einer verminderten Cortisol-, bzw. Aldosteronsynthese ist die Substitutionsbehandlung einzuleiten (siehe Leitlinie AGS: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-003I_S1_Adrenogenitales-Syndrom-AGS-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-03_1.pdf).

FSH-, LH-, Inhibin B- und AMH-Werte liefern wichtige Informationen im Hinblick auf die gonadale Entwicklung und die hypothalamo-hypophysäre Regulation der Gonadenfunktion.

Die vier genannten Peptidhormone müssen stets im Kontext klinischer Daten, des Entwicklungsalters (Mini-Pubertät, präpubertäre Ruhephase, Pubertät) sowie von Daten zu Steroidhormonen und molekularen Daten diagnostisch bewertet werden.

Empfehlung 26 100% Zustimmung = starker Konsens

Ist bereits im allgemeinen Neugeborenencreening eine Erhöhung des 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) aufgefallen, soll dringend eine weitere Abklärung zum Ausschluss eines adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit Salzverlust erfolgen.

Hintergrundtext:

Da beim 21-Hydroxylasemangel die Gefahr lebensbedrohlicher Salzverlustkrisen besteht, ergeben sich mit der Substitution von Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und ggf. NaCl unmittelbare lebensnotwendige therapeutische Konsequenzen aus der Labordiagnostik. Bezüglich spezifischer Empfehlungen zum AGS wird auf die gesonderte Leitlinie zum AGS verwiesen (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-003I_S1_Adrenogenitales-Syndrom-AGS-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-03_1.pdf).

Da 17OHP unspezifisch erhöht sein kann, ist die parallele Bestimmung von 21-Desoxycortisol im gleichen Steroidprofil sinnvoll.

Empfehlung 27 100% Zustimmung = starker Konsens

Für die Analyse von Steroidhormonen bei DSD sollen behandelnde (Kinder)endokrinologen ein Labor wählen, welches methodenspezifische, alters- und entwicklungsbezogene sowie weibliche und männliche Referenzwerte zur Verfügung stellt und eine DSD-spezifische Bewertung von Hormonprofilen gewährleistet.

Hintergrundtext:

Die Massenspektrometrie ist aufgrund des geringen Probenvolumens und der hohen Spezifität und Sensitivität das bevorzugte diagnostische Verfahren für die Analytik von Steroidhormonen bei DSD-Fragestellungen. Aufgrund der noch hohen Aktivität des Fetokortex kann es vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen bei immunbasierter Analyse der Steroidhormone zu unspezifischen Ergebnissen durch Kreuzreaktivität von Antikörpern kommen. Plasma und Urin sind etablierte Matrices.

Funktionelle hormonelle Diagnostik:

Statement 3 100% Zustimmung = starker Konsens

In der hormonellen Ruhephase können Gonadenstimulationstests hilfreich sein.

HCG-Test:

Bei Verdacht auf einen vom typischen Verlauf abweichenden gonadalen Androgenbiosyntheseweg ohne adrenale Beteiligung kann der HCG-Test mit Messung von Androstendion, Testosteron und (je nach Fragestellung) Dihydrotestosteron vor und nach Stimulation zur Diagnostik eingesetzt werden. Die Interpretation hängt von der biologischen Entwicklungsphase des Kindes ab (Mini-Pubertät, präpubertäre Phase, ggf. Pubertät), vom angewendeten Testprotokoll, von verwendeten Analyseverfahren für Hormone und muss im Kontext weiterer klinischer und labordiagnostischer Befunde interpretiert werden. Beim 5 α Reduktase II Mangel liegen in der Regel erhöhte Quotienten von Testosteron zu Dihydrotestosteron vor, beim 17 β Hydroxysteroiddehydrogenase Typ III Mangel liegen in der Regel erhöhte Quotienten von Androstendion zu Testosteron vor. Bei Formen der Gonadendysgenese liegt typischerweise eine insgesamt verminderte gonadale Androgenbildung vor. Allgemeingültige Cutoffs für stimulierte Androgenkonzentrationen und deren Quotienten bestehen allerdings nicht.

HMG-Test:

Der HMG-Test mit Messung von Östradiol kann bei Verdacht auf eine ovotestikuläre Variante der Geschlechtsentwicklung funktionell durch Anstieg des Östradiols ovarielles Gewebe nachweisen.

ACTH-Test:

Der ACTH-Stimulationstest trägt zur differentialdiagnostischen Abgrenzung seltenerer Formen von DSD mit adrenaler Beteiligung, z.B. zum Ausschluss eines Cortisolmangels bei.

Empfehlung 28 100% Zustimmung = starker Konsens

Auch nach abgeschlossener initialer Diagnostik sollen je nach Diagnose kontinuierliche hormonelle Kontrollen in spezialisierten DSD-Kompetenzzentren bzw. in Kooperation mit solchen erfolgen.

Hintergrundtext:

Die Bedarfe in der medikamentösen Therapie von Menschen mit einer DSD-Diagnose sind entsprechend der vielfältigen Diagnosen sehr unterschiedlich und können sich über die Lebensspanne ändern. Eine regelmäßige Überwachung der Hormonsynthese ist auch nach initialer Diagnostik notwendig, um eine notwendige Hormonersatztherapie entsprechend einleiten zu können. Die Untersuchungen sollten u.a. die gonadale, adrenale und hypophysäre Funktion sowie den Vitamin-D und Knochenstoffwechsel abdecken. Da bei Erwachsenen mit einer DSD-Diagnose das Risiko für eine verminderte Knochendichte bekannt ist, gilt es zur Prävention beeinflussende Faktoren wie Diagnosezeitpunkt, Hormonmangel bzw. Notwendigkeit einer Geschlechtshormon-Substitution, Vitamin-D Status, körperliche Aktivität, Begleiterkrankungen oder andere medikamentöse Therapien im Blick zu behalten.

Referenzen:

zu den Peptidhormonen:

Johannsen TH, Andersson AM, Ahmed SF, de Rijke YB, Greaves RF, Hartmann MF, Hiort O, Holterhus PM, Krone NP, Kulle A, Ljubicic ML, Mastorakos G, McNeilly J, Pereira AM, Saba A, Wudy SA, Main KM, Juul A. Peptide hormone analysis in diagnosis and treatment of Differences of Sex Development: joint position paper of EU COST Action 'DSDnet' and European Reference Network on Rare Endocrine Conditions. Eur J Endocrinol. 2020 Jun;182(6):P1-P15. doi: 10.1530/EJE-19-0831. PMID: 32268295.

zu den Steroidhormone:

Kulle A, Krone N, Holterhus PM, Schuler G, Greaves RF, Juul A, de Rijke YB, Hartmann MF, Saba A, Hiort O, Wudy SA; EU COST Action. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. Eur J Endocrinol. 2017 May;176(5):P1-P9. doi: 10.1530/EJE-16-0953. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28188242; PMCID: PMC5425933.

zur parallelen Hormonanalytik:

Audi L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, Holterhus PM, Greenfield A, Bashamboo A, Hiort O, Wudy SA, McGowan R; The EU COST Action. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 1;179(4):R197-R206. doi: 10.1530/EJE-18-0256. PMID: 30299888; PMCID: PMC6182188.

zum 21-Desoxycortisol:

Miller WL. Congenital Adrenal Hyperplasia: Time to Replace 17OHP with 21-Deoxycortisol. Horm Res Paediatr. 2019;91(6):416-420. doi: 10.1159/000501396. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31450227.

Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jul;92(7):2581-9. doi: 10.1210/jc.2006-2890. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17456574.

zur Hormonalanalytik generell:

Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schröder T, Döhnert U, Holterhus PM. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Sep;10(9):520-9. doi: 10.1038/nrendo.2014.108. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25022812.

Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Jul;14(7):415-429. doi: 10.1038/s41574-018-0010-8. PMID: 29769693

zum HCG Test

Hiort O, Willenbring H, Albers N, Hecker W, Engert J, Dibbelt L, Sinnecker GH. Molecular genetic analysis and human chorionic gonadotropin stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5 alpha-reductase deficiency. *Eur J Pediatr*. 1996 Jun;155(6):445-51. doi: 10.1007/BF01955179. PMID: 8789759.

Ko JM, Cheon CK, Kim GH, Kim SH, Kim KS, Yoo HW. Clinical characterization and analysis of the SRD5A2 gene in six Korean patients with 5alpha-reductase type 2 deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(1):41-8. doi: 10.1159/000271915. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20190539.

Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, de Jong FH, Kayserili H, de Vroede MA, Otten BJ, Rouwé CW, Mendonça BB, Rodrigues C, Bode HH, de Ruiter PE, Delemarre-van de Waal HA, Drop SL. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Dec;84(12):4713-21. doi: 10.1210/jcem.84.12.6174. PMID: 10599740.

Ahmed SF, Keir L, McNeilly J, Galloway P, O'Toole S, Wallace AM. The concordance between serum anti-Müllerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jun;72(6):814-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03724.x. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19811508.

Lucas-Herald AK, Kyriakou A, Alimussina M, Guaragna-Filho G, Diver LA, McGowan R, Smith K, McNeilly JD, Ahmed SF. Serum Anti-Müllerian Hormone in the Prediction of Response to hCG Stimulation in Children With DSD. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5):1608–16. doi: 10.1210/clinem/dgaa052. PMID: 32016383; PMCID: PMC7096311.

zum ACTH Test:

Kulle AE, Riepe FG, Hedderich J, Sippell WG, Schmitz J, Niermeyer L, Holterhus PM. LC-MS/MS based determination of basal- and ACTH-stimulated plasma concentrations of 11 steroid hormones: implications for detecting heterozygote CYP21A2 mutation carriers. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):517-24. doi: 10.1530/EJE-14-1084. PMID: 26315375.

zum HMG Test:

Steinmetz L, Rocha MN, Longui CA, Damiani D, Dichtchekian V, Setian N, Damiani D. Inhibin A production after gonadotropin stimulus: a new method to detect ovarian tissue in ovotesticular disorder of sex development. *Horm Res*. 2009;71(2):94-9. doi: 10.1159/000183898. Epub 2009 Jan 8. PMID: 19129714.

Mendez JP, Schiavon R, Diaz-Cueto L, Ruiz AI, Canto P, Söderlund D, Diaz-Sanchez V, Ulloa-Aguirre A. A reliable endocrine test with human menopausal gonadotropins for diagnosis of true hermaphroditism

in early infancy. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;83(10):3523-6. doi: 10.1210/jcem.83.10.5183. PMID: 9768658.

Genetische Diagnostik:

Bei genetischen Untersuchungen zur Abklärung einer DSD kommt das Gendiagnostikgesetz zur Anwendung. Die hierzu erlassenen Richtlinien der beim Robert-Koch-Instituts eingerichteten Gendiagnostik-Kommission (GEKO) sind zu beachten (vgl. Übersicht unter https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Richtlinien/Richtlinien_node.html, zuletzt aufgerufen 1.2.2024). (<https://doi.org/10.1007/s00103-020-03204-w>)

Zytogenetische Untersuchungen:

Empfehlung 29: 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei V.a. DSD soll eine Chromosomenanalyse als Basisdiagnostik durchgeführt werden.

Hintergrundtext:

Wenn die Auffälligkeit chromosomal bedingt ist (z.B. Mosaik mit einem 45,X/46,XY-Karyotyp), führt die Chromosomenanalyse bereits zur diagnostischen Klärung. Ferner ist die Chromosomenanalyse erforderlich, um bei unauffälligem Karyotyp die Unterscheidung zwischen 46,XX-DSD und 46,XY-DSD vornehmen zu können, was für die weitere Differentialdiagnostik von entscheidender Bedeutung ist. Bei der konventionellen Chromosomenanalyse, die meistens an Lymphozyten durchgeführt wird, ist eine Auflösung von mindestens 550 Banden pro haploidem Chromosomensatz nach ISCN (International System for Human Cytogenomic Nomenclature) zu verlangen. Bei einem Mosaikverdacht kann die Untersuchung eines zusätzlichen Gewebes indiziert sein.

Empfehlung 30: 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei bestimmten Fragestellungen sollen molekularzytogenetische Untersuchungen bzw. eine molekulare Karyotypisierung durchgeführt werden. Bei unauffälligem Ergebnis soll nach Möglichkeit eine Sequenzierung je nach Fragestellung gezielt oder mittels Exom-Sequenzierung erfolgen.

Hintergrundtext:

Molekularzytogenetische Untersuchungen: Bei bestimmten Fragestellungen kann eine molekularzytogenetische Untersuchung angezeigt sein. Dabei können durch Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung mit DNA-Sonden je nach Fragestellung bestimmte Chromosomen oder Chromosomenabschnitte selektiv markiert werden. Die FISH-Analyse ist besonders dann angezeigt, wenn der Verdacht eines spezifischen strukturellen Rearrangements vorliegt, das durch konventionelle Chromosomenanalyse nicht detektierbar ist (z.B. Nachweis von SRY bei einem Teil der Fälle von testikulärer DSD).

Molekulare Karyotypisierung: Bei der molekularen Karyotypisierung, die durch Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) oder SNP-Array ermöglicht wird, können Verluste (Mikrodeletionen) oder Gewinne wie Mikroduplikationen, die bei der konventionellen Chromosomenanalyse nicht festzustellen sind, detektiert werden. Durch molekulare Karyotypisierung können z.B. teilweise Fälle von XY-Gonadendysgenese oder Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser-Syndrom ätiologisch geklärt werden.

Molekularzytogenetische Untersuchungen und molekulare Karyotypisierungen werden in der Regel an einer Blutprobe durchgeführt. Beim Verdacht eines Mosaiks kann die Untersuchung eines zusätzlichen Gewebes indiziert sein.

Für Fragestellungen, die mit den oben genannten Methoden nicht diagnostiziert werden können, stehen heute weitreichende Sequenziermethoden zur Verfügung. Bei klaren Fragestellungen und hochgradigem Verdacht auf eine spezifische Diagnose (z.B. 21-Hydroxylasemangel oder komplette Androgenresistenz ab der Pubertät) kann eine Einzelgensequenzierung sinnvoll sein, während bei uneindeutiger Zuordnung eine Sequenzierung mittels „Next Generation Sequencing“, insbesondere eine Whole Exome Analyse indiziert sein kann. Die Kosten hierfür werden unter definierten Voraussetzungen von den Krankenkassen übernommen.

Vor einer genetischen Untersuchung sind die Möglichkeiten, Grenzen und evtl. Probleme dieser Untersuchungsmethoden zu erläutern. Insbesondere ist dabei auf die Möglichkeit der Erhebung von Zusatzbefunden sowie Befunden unklarer Signifikanz und deren Konsequenzen hinzuweisen (s. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik zu genetischen Zusatzbefunden in Diagnostik und Forschung, www.gfhev.de). Das Ergebnis der Untersuchung muss im Rahmen einer genetischen Beratung erläutert werden.

Molekulargenetische Untersuchungen:

Durch eine molekulargenetische Diagnostik kann eine klinische Diagnose oder Verdachtsdiagnose überprüft werden. Die klinische Diagnose oder Verdachtsdiagnose ergibt sich aus der Zusammenschau von Phänotyp und Hormonparametern. Bei der Bewertung des Phänotyps ist die oft variable Manifestation eines Merkmals zu berücksichtigen. Ferner kann eine DSD isoliert oder im Rahmen einer übergeordneten Erkrankung vorkommen. Die Bestätigung einer klinischen Diagnose oder Verdachtsdiagnose durch eine genetische Untersuchung erlaubt gegebenenfalls eine Untersuchung auf Anlageträgerschaft sowie eine Pränataldiagnostik. Wird ein Befund unklarer Signifikanz erhoben, sind eine prädiktive Untersuchung und pränatale Untersuchung nicht indiziert. Dies sollte im Rahmen einer genetischen Beratung erläutert werden. Aus genetischer Sicht ist bei der Gendiagnostik bei bestimmten Formen von DSD die teilweise hohe Locus-Heterogenität zu beachten, wobei pathogene Veränderungen in unterschiedlichen Genen zum gleichen oder ähnlichen Erscheinungsbild führen können. Die Anzahl der identifizierten Gene, die bei der Geschlechtsentwicklung involviert sind, steigt stetig an. In diesem Zusammenhang wird auf die Leitlinie zur molekulargenetischen Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren verwiesen

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/078-016l_S1_Molekulargenetische-Diagnostik-mit_Hochdurchsatz-Verfahren-der-Keimbahn_2018-07_1-abgelaufen.pdf).

Genetische Beratung:

Empfehlung 31: 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei DSD soll den Betroffenen (bei Einsichtsfähigkeit), den Eltern und bei Einwilligung der Betroffenen bzw. ihrer Stellvertreter weiteren Verwandten eine genetische Beratung, die nicht-direktiv zu erfolgen hat, angeboten werden.

Hintergrundtext:

Ziele einer solchen Beratung sind das Verständnis für die Diagnose, den mutmaßlichen Verlauf und die zur Verfügung stehende Behandlung sowie die Abschätzung der Wiederholungswahrscheinlichkeit. Die möglichen Konsequenzen aus der Wiederholungswahrscheinlichkeit sollen thematisiert werden. Gegebenenfalls können weiterführende diagnostische Möglichkeiten besprochen und auf Wunsch veranlasst werden. Die Untersuchung der Eltern auf Trägerschaft stellt eine prädiktive Untersuchung dar und darf nur im Rahmen einer genetischen Beratung eingeleitet werden.

Invasive/operative Diagnostik

Empfehlung 32: 100% Zustimmung = starker Konsens

Invasive Untersuchungen sollen in der Primärdiagnostik nur dann eingesetzt werden, wenn dadurch wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden können, die mit nicht-invasiven Methoden nicht festgestellt werden können, und die zu diesem Zeitpunkt für das weitere Vorgehen von Bedeutung sind.

Hintergrundtext:

Lassen sich bei dem Kind keine Gonaden tasten und besteht Unklarheit über die DSD-Variante, kann eine Laparoskopie sinnvoll sein. Das MRT bringt für die Diagnostik demgegenüber keinen Vorteil. Findet sich im Rahmen der diagnostischen Laparoskopie ein Kryptorchismus, ist es sinnvoll, die Gonaden bereits soweit wie möglich nach distal zu verlagern (in der Regel 1. Schritt der Fowler-Stevens-Prozedur), da gemäß der Leitlinie zum Hodenhochstand https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-022l_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08-abgelaufen.pdf die Gonaden bis zum Ende des ersten Lebensjahres in die Region des Skrotums verlagert werden sollen.

Zum Thema Gonadenbiopsie wird auf das spätere Kapitel „Tumorrisiko der Gonaden und der Umgang damit“ verwiesen.

Beratung und/oder Therapie

Psychologische, soziale Aspekte s.o.

Ganzheitlicher Behandlungsansatz:

Empfehlung 33 100% Zustimmung = starker Konsens

Ein ganzheitlicher Behandlungsansatz soll die Betroffenen mit DSD in die Entscheidungsfindung in einem multiprofessionellen Team unter Beteiligung einer psychosozialen Fachkraft einbeziehen.

Statement 4 100% Zustimmung = starker Konsens

Ziel eines ganzheitlichen Behandlungsansatzes ist es, Betroffene mit DSD darin zu unterstützen, eine möglichst gute Lebensqualität, Wohlbefinden und Akzeptanz des eigenen Körpers zu erreichen sowie das Entwicklungspotential der Genitalorgane und Gonaden zu berücksichtigen.

Hintergrundtext:

Derzeit hat sich international ein Behandlungsansatz etabliert, bei dem Betroffene mit DSD in den Entscheidungsprozess in einem multiprofessionellen Team unter Beteiligung eines Psychologen einbezogen werden[1][2][3][4]. Ein ganzheitlicher Behandlungsansatz zielt auf eine hohe Lebensqualität und Wohlbefinden ab[5]. Dies beinhaltet die Berücksichtigung des Krebsrisikos, die Prävention von Osteoporose sowie Beratung in Bezug auf Hormone, die sexuelle Gesundheit und die Fertilität. Dieser Ansatz wurde mehrfach bestätigt und hat sich international etabliert[1][6][7].

Im Jahr 2008 wurde bereits ein Katalog ethischer Aspekte der deutschen Arbeitsgruppe Ethik des Netzwerks DSD/Intersex erarbeitet[8][9]. Dieser betont neben dem Ziel des körperlichen und seelischen Wohlbefindens des Kindes/Jugendlichen und späteren Erwachsenen mit DSD die Wahrung der körperlichen Integrität, die höchstmögliche Lebensqualität unter Beachtung reproduktiver Aspekte, der Sexualität sowie der maximal möglichen Freiheit der Persönlichkeitsentwicklung und Selbstbestimmung. Darüber hinaus unterstreicht die Arbeitsgruppe Ethik des Netzwerks DSD/Intersex die Bedeutung, die familiären und soziologischen Fundamente zu berücksichtigen und die Entwicklung einer optimalen Eltern-Kind-Beziehung zu fördern.

In deutschen Studien wurde eine niedrigere Lebensqualität und höhere psychische Belastung bei Betroffenen mit DSD festgestellt[10][11][12][13]. Die Ergebnisse der europäischen multizentrischen Studie (dsd-LIFE) bestätigen für DSD-Gruppen Probleme in Bezug auf das Körperbild und den Selbstwert und implizieren eine stärkere Ausrichtung der Beratung und ggf. Behandlung auf Offenheit gegenüber der Diagnose, Scham, Sexualität, Ängste und Depression[14]. Ein weiteres Forschungsprojekt untersuchte, welche Intervention oder Unterstützung (Hormontherapie, operative Eingriffe, psychologische Behandlung, Peer-Beratung, soziale Unterstützung) langfristig den größten nachhaltigen Einfluss auf eine gute Lebensqualität von Betroffenen mit DSD verspricht[15].

Empfehlung 34 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Diagnosemitteilung und Beratung zum weiteren Vorgehen (inkl. möglicher Behandlungsplanung) sollen in einem Kompetenzzentrum interdisziplinär mit Vertretern aller beteiligten medizinischen und psychosozialen Fachbereiche erfolgen.

Empfehlung 35 100% Zustimmung = starker Konsens

Über eine qualifizierte Peerberatung und den Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe soll detailliert informiert werden. Auf Wunsch soll ein Kontakt vermittelt werden.

Hintergrundtext:

Die Beratung zum weiteren Vorgehen erfolgt interdisziplinär auf der Grundlage der möglichst präzise gestellten Diagnose, der anatomischen Gegebenheiten und den sich daraus ableitenden späteren Entwicklungsmöglichkeiten (spontane oder medikamentös induzierte Pubertätsentwicklung, Fertilität, Karzinomrisiko, sozio-kulturell-ethnische Lebensumstände)[16]. Um die Eltern bzw. das Kind entsprechend seiner Einsichtsfähigkeit kompetent zu beraten und gemeinsam mit diesen ein ganzheitliches Behandlungskonzept zu entwickeln, ist ein dynamischer Dialog erforderlich[17]. In diesem sind interaktiv die Meinungen der in den speziellen Fall involvierten Behandler (Psychologe / Psychotherapeut, Endokrinologe, operativ Tätige, Ethiker) abzuwägen. Ebenso sind eine qualifizierte Peerberatung und der Kontakt zu Selbsthilfegruppen eine wertvolle Unterstützung[18][19][20][21].

Referenzen:

-
- [1] Gardner, M., & Sandberg, D. E. (2018). Navigating surgical decision making in disorders of sex development (DSD). *Frontiers in pediatrics*, 6, 339.
 - [2] Liao, L. M., & Roen, K. (2021). The role of psychologists in multi-disciplinary teams for intersex/diverse sex development: interviews with British and Swedish clinical specialists. *Psychology & Sexuality*, 12(3), 202-216.
 - [3] Reber, N., & De Clercq, E. (2022). Enduring uncertainties. Medical accounts on caring for young people with variations of sex characteristics. *Dialogues in Health*, 1, 100014.
 - [4] Roen, K. (2019). Intersex or diverse sex development: Critical review of psychosocial health care research and indications for practice. *The Journal of Sex Research*, 56(4-5), 511-528.
 - [5] Beale, J. M., & Creighton, S. M. (2016). Long-term health issues related to disorders or differences in sex development/intersex. *Maturitas*, 94, 143-148.
 - [6] Wisniewski, A. B., & Tishelman, A. C. (2019). Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Current Opinion in Pediatrics*, 31(4), 570-574.
 - [7] Bakula, D. M., Mullins, A. J., Sharkey, C. M., Wolfe-Christensen, C., Mullins, L. L., & Wisniewski, A. B. (2017, June). Gender identity outcomes in children with disorders/differences of sex development: predictive factors. In *Seminars in perinatology* (Vol. 41, No. 4, pp. 214-217). WB Saunders.
 - [8] Wiesemann C (2010). Ethical guidelines for the clinical management of intersex. *Sex Dev* 4: 300-303
 - [9] Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GHG, Thyen U (2010). Ethical principles and recommendations of the medical management of sex development (DSD/intersex) in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 169: 671-679

-
- [10] Bennecke, E., Thyen, U., Grüters, A., Lux, A., & Köhler, B. (2017). Health-related quality of life and psychological well-being in adults with differences/disorders of sex development. *Clinical endocrinology*, 86(4), 634-643.
 - [11] Krupp, K., Fliegner, M., Brunner, F., Brucker, S., Rall, K., & Richter-Appelt, H. (2014). Quality of life and psychological distress in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and individuals with complete androgen insensitivity syndrome. *Open Journal of Medical Psychology*, 3(3), 44481. DOI:10.4236/ojmp.2014.33023
 - [12] Schweizer, K., Brunner, F., Gedrose, B., Handford, C., & Richter-Appelt, H. (2017). Coping with diverse sex development: treatment experiences and psychosocial support during childhood and adolescence and adult well-being. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(5), 504-519.
 - [13] Schönbucher, V., Schweizer, K., Rustige, L., Schützmann, K., Brunner, F., & Richter-Appelt, H. (2012). Sexual quality of life of individuals with 46, XY disorders of sex development. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(12), 3154-3170.
 - [14] van de Grift, T. C., Cohen-Kettenis, P. T., de Vries, A. L., & Kreukels, B. P. (2018). Body image and self-esteem in disorders of sex development: A European multicenter study. *Health Psychology*, 37(4), 334.
 - [15] Röhle, R., Gehrmann, K., Szarras-Czapnik, M., Claahsen-van Der Grinten, H., Pienkowski, C., Bouvattier, C., ... & Köhler, B. (2017). Participation of adults with disorders/differences of sex development (DSD) in the clinical study dsd-LIFE: design, methodology, recruitment, data quality and study population. *BMC endocrine disorders*, 17, 1-26.
 - [16] Guerra-Junior, G., Andrade, K. C., Barcelos, I. H., & Maciel-Guerra, A. T. (2018). Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development. *Sexual Development*, 12(1-3), 95-99.
 - [17] Dessens, A., Guaragna-Filho, G., Kyriakou, A., Bryce, J., Sanders, C., Nordenskjöld, A., ... & Ahmed, S. F. (2017). Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with disorders of sex development. *BMJ paediatrics open*, 1(1).
 - [18] Brain, C. E., S. M. Creighton, I. Mushtaq, P. A. Carmichael, A. Barnicoat, J. W. Honour, V. Larcher and J. C. Achermann (2010). Holistic management of DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(2): 335-354.
 - [19] Krupp, K., Fliegner, M., Brunner, F., Brucker, S., Rall, K., & Richter-Appelt, H. (2012). How do individuals with complete androgen insensitivity syndrome, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome or polycystic ovary syndrome experience contact to other affected persons?. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 72(11), 1009-1017.
 - [20] Nokoff, N., Ariefdjohan, M., Travers, S., & Buchanan, C. (2020). Parent experience with volunteers and support groups in a multidisciplinary difference of sex development clinic. *Clinical practice in pediatric psychology*, 8(4), 348.
 - [21] Reber, N., & De Clercq, E. (2022). Enduring uncertainties. Medical accounts on caring for young people with variations of sex characteristics. *Dialogues in Health*, 1, 100014.

Selbstbestimmung:

Empfehlung 36 100% Zustimmung = starker Konsens

Das von Verfassungen wegen garantierte Recht des zunächst noch nicht-selbstbestimmungsfähigen Kindes auf Partizipation an der Entscheidung und die Pflichten und Rechte der Eltern/Sorgeberechtigten, im Sinne ihres Kindes zu handeln, sollen in einem ganzheitlichen Behandlungsansatz beachtet werden.

Empfehlung 37 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Eltern/ Sorgeberechtigten sollen in dem Gesamtprozess darin unterstützt werden, ihr Kind als einzigartiges Individuum zu akzeptieren und in diesem Bewusstsein in seinem Interesse zu handeln.

Hintergrundtext:

Die Rechte und Pflichten der Eltern, im Interesse ihres Kindes zu handeln, und das Recht des nicht-selbstbestimmungsfähigen Kindes auf Partizipation an der Entscheidung sind im §1631e BGB geregelt. Die Aufklärung und Beratung der Eltern dient dazu, diese zu befähigen, Entscheidungen zum Wohle ihres Kindes zu treffen. Dies bedeutet ein Offenhalten der Zukunft, um auch den Willen des Kindes in der Zukunft zu berücksichtigen. Es ist dabei von Behandlern und Eltern zu berücksichtigen, dass die Interessen der Eltern und des Kindes nicht immer vollständig übereinstimmen[1][2].

Eltern können durch Schuld- und Schamgefühl belastet sein oder Symptome einer psychischen Störung (u.a. Depression, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung) entwickeln[3][4][5][6][7]. Zusammenhänge zwischen der Unsicherheit über DSD bzw. der Diagnose und der psychischen Belastung von Eltern wurden gefunden[4][8], weshalb die sensible Aufklärung von großer Bedeutung ist (siehe Abschnitt Kommunikation). Es ist Aufgabe der psychosozialen Fachkräfte im multidisziplinären Behandlungsteam, die Eltern zu unterstützen und Bewältigungsstrategien zu entwickeln (Coping). Neben dem Angebot einer psychosozialen Unterstützung oder Psychotherapie ist es wichtig, auf die Möglichkeit der Kontaktaufnahme mit einer Selbsthilfegruppe und insbesondere auf eine qualifizierte Peer-Beratung hinzuweisen[9]. Der psychosoziale Bedarf von Familien kann bei der Behandlungsplanung von dem multiprofessionellen Team systematisch erfasst werden, um die Ressourcen des Behandlungsteams darauf ausrichten zu können[10]. Verschiedene Bedarfe von Eltern, Kindern und Jugendlichen mit DSD sind beschrieben worden[11][12][13][14].

Empfehlung 38 100% Zustimmung = starker Konsens

Mit zunehmender Einsichtsfähigkeit soll das Kind altersgemäß, retro- und prospektiv, über seine individuelle somatische/körperliche Situation durch das interdisziplinäre Team unter Beteiligung einer psychosozialen Fachkraft aufgeklärt werden und frühestmöglich in die Entscheidungsfindung einbezogen werden. Ein Kontakt zu einer Peergruppe bzw. spezielle Schulungsangebote, wie z. B. die Teilnahme an den modularen Schulungen von Empower-DSD, sollen angeboten werden.

Hintergrundtext:

Im Rahmen des DSD-Care Projektes wird empfohlen, mit zunehmender Mündigkeit das Kind mit DSD altersgemäß über seine individuelle Situation und Entwicklung (retro- und prospektiv) aufzuklären, um die Autonomie des Kindes bzgl. der eigenen Entwicklung und seiner eigenen Belange zu fördern und

sein Recht auf Partizipation bei möglichen therapeutischen Maßnahmen zu wahren[15][16]. Instrumente, welche die Beteiligung am Entscheidungsprozess verbessern sollen, stehen zur Verfügung[17][18]. In einem vom Innovationsfond geförderten Projekt Empower-DSD wurde ein modulares Gruppenschulungsprogramm für Kinder, Jugendliche, junge Erwachsene und deren Eltern entwickelt, welches eine altersgerechte Schulung medizinischer Inhalte, insbesondere aber auch psychologische Fragestellungen behandelt und ebenso eine Peer-Beratung durch das Format der Gruppenschulung, wie auch einer professionellen Peer-Beratung beinhaltet[19][20]. Im Beschluss des GBA vom 18.10.2024 wird festgehalten, dass die Teilnahme am Empower-DSD Schulungsprogramm eine strukturierte Begleitung von Betroffenen mit einer DSD-Diagnose ermöglichen und ihre Familien bei einer informierten Entscheidungsfindung unterstützen kann (https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/beschluss-dokumente/706/2024-10-18_Empower-DSD.pdf).

Streuli und Kollegen haben dargelegt, wie in einem Shared-Decision-Ansatz die Interessen des Kindes am besten in einem pädiatrischen Kontext berücksichtigt werden können. Gegenstand der psychosozialen Unterstützung, psychologischen Beratung und Aufklärung/ Psychoedukation ist es, Eltern darin zu unterstützen, mit eigenen Fragen und Unsicherheiten umzugehen und sie zu stärken, damit sie ihr Kind in seiner weiteren Entwicklung stärken können[21][22][23]. Eine herausfordernde Aufgabe ist es für Eltern, sich mit der Zuordnung zu einem sozialen (Erziehungs-)Geschlecht, der Namensgebung und der Frage, wie man Familienangehörigen, Freunden und Bekannten die Situation des Kindes mitteilt, auseinanderzusetzen. Zusätzlich zur psychosozialen/ psychologischen Unterstützung im multiprofessionellen Behandlungsteam sind Information/ Psychoedukation, der Kontakt zu anderen Betroffenen und deren Familien und eine qualifizierte Peerberatung förderlich[24][25]. Die Schulung und Aufklärung der Umgebung kann hilfreich sein, damit auch Institutionen wie Kindergarten und Schule DSD-sensibel werden[26]. Die gesellschaftlichen Anerkennungsprozesse und die rechtliche Stärkung weiterer positiver Geschlechtseinträge wirken dem systematischen Unsichtbarmachen von intergeschlechtlichen Körpern und Stigmatisierung von DSD entgegen[27].

Empfehlung 39 100% Zustimmung = starker Konsens

Eltern/ Sorgeberechtigte sollen darauf hingewiesen werden, dass die Geschlechtsidentität (i.S. des subjektiven Geschlechterlebens) ihres Kindes wie in der Allgemeinbevölkerung nicht sicher vorhergesagt werden kann.

Empfehlung 40 100% Zustimmung = starker Konsens

Es soll für die spezifische Diagnose mitgeteilt werden, wie die wahrscheinliche Entwicklung verlaufen kann und welche Unsicherheiten in Bezug auf die körperlichen Veränderungen und die geschlechtliche Selbstwahrnehmung bestehen.

Empfehlung 41 100% Zustimmung = starker Konsens

Eltern/ Sorgeberechtigte sollen darin bestärkt werden, ihr Kind bei seiner individuellen, subjektiv erlebten Geschlechtsentwicklung zu unterstützen.

Hintergrundtext:

Sexualwissenschaftlich wird in Bezug auf die psychosexuelle Entwicklung die Geschlechtsidentität (d.h. das subjektive Gefühl, einem körperlichen Geschlecht anzugehören) von der Geschlechtsrolle (d.h. eine äußerlich gezeigte soziale Geschlechtszugehörigkeit, ähnlich dem Erziehungsgeschlecht) und von der sexuellen Orientierung (d.h. der Richtung des Begehrens) unterschieden. Vor dem Hintergrund des Schutzes der geschlechtlichen Selbstbestimmung wird die Entscheidung für eine soziale Geschlechtsrolle heute nicht mehr an medizinische Entscheidungen gekoppelt[28][29]. Zur Entscheidung für ein Erziehungsgeschlecht (soziales Geschlecht) und den Personenstand (rechtliches Geschlecht) bedarf es keiner medikamentösen und/oder chirurgischen Eingriffe. Während in der Vergangenheit den Eltern geraten wurde, nur dem Erziehungsgeschlecht entsprechende Verhaltensweisen zuzulassen, wird heute das Recht auf geschlechtliche Selbstbestimmung und das Offenhalten der Zukunft stärker geschützt[28].

Eine zentrale Frage für Behandler und Eltern betrifft die Geschlechtsidentitätsentwicklung des Kindes. Die Geschlechtsidentität im Erwachsenenalter ist auch bei Menschen ohne DSD nicht sicher vorhersagbar, und es gibt Personen, bei denen das körperliche Geschlecht und die Geschlechtsidentität nicht übereinstimmen (sog. Transidentität, Geschlechtsinkongruenz oder Geschlechtsdysphorie)[30]. Während man früher davon ausgegangen ist, dass eine sog. „erfolgreiche“ Behandlung dazu führen sollte, dass eine Person mit DSD sich im Erwachsenenalter als „stabil männlich“ oder „stabil weiblich“ erlebt, haben mittlerweile mehrere Studien gezeigt, dass es nicht wenige Personen mit sehr unterschiedlichen DSD-Diagnosen gibt, die sich weder eindeutig als Mann noch eindeutig als Frau, sondern dazwischen erleben[31][32][33][34]. Sollte ein non-binäres Erleben zu Belastungen führen, sind psychosoziale Beratung oder Psychotherapie indiziert. Dabei haben sich affirmative Ansätze als förderlich erwiesen, die bei der Entwicklung eines positiven Selbsterlebens unterstützen[35]. Ein therapeutischer Prozess kann dabei unterstützen, eine individuelle Narration über sich selbst i. S. einer narrativen Identität[36][37] in Bezug auf die geschlechtsbezogenen Aspekte der Identität zu entwickeln.

Es kann zu einem sozialen Geschlechtsrollenwechsel kommen, wenn das Erleben (i.S. der Geschlechtsidentität) nicht mit der zunächst getroffenen Geschlechtsrollenwahl / dem Erziehungsgeschlecht übereinstimmt. Ein Geschlechtsrollenwechsel sollte nicht als Ausdruck von Versagen der Behandlung oder einer Fehlentscheidung der Eltern gewertet werden, sondern kann Ausdruck einer individuellen Weiterentwicklung sein. Orientierenden Anhalt für eine Empfehlung zur Geschlechtsrollenwahl bieten Studien zur Geschlechtsidentitätsentwicklung von Menschen mit unterschiedlichen DSD-Diagnosen[34][38][39][40][41][42][43].

Referenzen:

-
- [1] Dessens, A., Guaragna-Filho, G., Kyriakou, A., Bryce, J., Sanders, C., Nordenskjöld, A., ... & Ahmed, S. F. (2017). Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with disorders of sex development. *BMJ paediatrics open*, 1(1).
 - [2] Streuli JC, Anderson J, Alef-Defoe S, Bergsträsser E, Jucker J, Meyer S, Chaksad-Weiland S, Vayena E. (2021) Combining the best interest standard with shared decision-making in paediatrics. Introducing the shared optimum approach based on a qualitative study. *Eur J Pediatr*.180(3):759-766. doi: 10.1007/s00431-020-03756-8

-
- [3] Wolfe-Christensen, C., Wisniewski, A. B., Mullins, A. J., Reyes, K. J., Austin, P., Baskin, L., ... & Mullins, L. L. (2017). Changes in levels of parental distress after their child with atypical genitalia undergoes genitoplasty. *Journal of Pediatric Urology*, 13(1), 32-e1.
 - [4] Delozier, A. M., Gamwell, K. L., Sharkey, C., Bakula, D. M., Perez, M. N., Wolfe-Christensen, C., ... & Mullins, L. L. (2019). Uncertainty and posttraumatic stress: Differences between mothers and fathers of infants with disorders of sex development. *Archives of sexual behavior*, 48, 1617-1624.
 - [5] Perez, M. N., Delozier, A. M., Aston, C. E., Austin, P., Baskin, L., Chan, Y. M., ... & Mullins, L. L. (2019). Predictors of psychosocial distress in parents of young children with disorders of sex development. *The Journal of urology*, 202(5), 1046-1051.
 - [6] Sharkey, C. M., Bakula, D. M., Wolfe-Christensen, C., Austin, P., Baskin, L., Bernabé, K. J., ... & Mullins, L. L. (2018). Parent-rated severity of illness and anxiety among caregivers of children born with a disorder of sex development including ambiguous genitalia. *Hormone research in paediatrics*, 90(5), 308-313.
 - [7] Boucher, N. A., Alkazemi, M. H., Tejjwani, R., & Routh, J. C. (2022). Parents of children with newly diagnosed disorders of sex development identify major concerns: a qualitative study. *Urology*, 164, 218-223.
 - [8] Roberts, C. M., Sharkey, C. M., Bakula, D. M., Perez, M. N., Delozier, A. J., Austin, P. F., ... & Mullins, L. L. (2020). Illness uncertainty longitudinally predicts distress among caregivers of children born with DSD. *Journal of pediatric psychology*, 45(9), 1053-1062.
 - [9] Nokoff, N., Ariefdjohan, M., Travers, S., & Buchanan, C. (2020). Parent experience with volunteers and support groups in a multidisciplinary difference of sex development clinic. *Clinical practice in pediatric psychology*, 8(4), 348.
 - [10] Ernst, M. M., Gardner, M., Mara, C. A., Délot, E. C., Fechner, P. Y., Fox, M., ... & Sandberg, D. E. (2018). Psychosocial screening in Disorders/Differences of sex development: psychometric evaluation of the psychosocial assessment tool. *Hormone research in paediatrics*, 90(6), 368-380.
 - [11] Lampalzer, U., Briken, P., & Schweizer, K. (2021). Psychosocial care and support in the field of intersex/diverse sex development (dsd): counselling experiences, localisation and needed improvements. *International Journal of Impotence Research*, 33(2), 228-242.
 - [12] Callens, N., Kreukels, B. P., & van de Grift, T. C. (2021). Young voices: Sexual health and transition care needs in adolescents with intersex/differences of sex development—A pilot study. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 34(2), 176-189.
 - [13] Lundberg, T., Roen, K., Hirschberg, A. L., & Frisé, L. (2016). "It's part of me, not all of me": young women's experiences of receiving a diagnosis related to diverse sex development. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 29(4), 338-343.
 - [14] Lundberg, T., Lindström, A., Roen, K., & Hegarty, P. (2017). From knowing nothing to knowing what, how and now: parents' experiences of caring for their children with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(5), 520-529.
 - [15] Wiesemann C (2010). Ethical guidelines for the clinical management of intersex. *Sex Dev* 4: 300-303
 - [16] Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GHG, Thyen U (2010). Ethical principles and recommendations of the medical management of sex development (DSD/intersex) in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 169: 671-679

-
- [17] Weidler, E. M., Baratz, A., Muscarella, M., Hernandez, S. J., & van Leeuwen, K. (2019, October). A shared decision-making tool for individuals living with complete androgen insensitivity syndrome. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 28, No. 5, p. 150844). WB Saunders.
 - [18] Sandberg, D. E., Gardner, M., Kopec, K., Urbanski, M., Callens, N., Keegan, C. E., ... & Siminoff, L. A. (2019, October). Development of a decision support tool in pediatric Differences/Disorders of Sex Development. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 28, No. 5, p. 150838). WB Saunders.
 - [19] Wiegmann, S., Ernst, M., Ihme, L. et al. (2022): Development and evaluation of a patient education programme for children, adolescents and young adults with differences of sex development (DSD) and their parents: study protocol of Empower-DSD. *BMC Endocr Disord* 22: 166 <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01079-3>
 - [20] Wiegmann, S., Schilling, R., Winter, M. et al. (2024): Satisfaction with a new education program for children, adolescents and young adults with differences of sex development (DSD) and their parents. *PEC Inov* 5 100321 <https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2024/100321>
 - [21] Nordenström, A., & Thyen, U. (2014). Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents. *Understanding differences and disorders of sex development (DSD)*, 27, 113-127.
 - [22] Roen K (2019). Intersex or diverse sex development: critical review of psychosocial health care research and indications for practice. *J Sex Res* 56: 511-528
 - [23] Streuli JC, Anderson J, Alef-Defoe S, Bergsträsser E, Jucker J, Meyer S, Chaksad-Weiland S, Vayena E. (2021) Combining the best interest standard with shared decision-making in paediatrics. Introducing the shared optimum approach based on a qualitative study. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):759-766. doi: 10.1007/s00431-020-03756-8
 - [24] Rosen, U. (2021). Bedarfe von Eltern intergeschlechtlicher Kinder und Jugendlicher. In: Groß und Niedenthal. (Hg.) *Geschlecht divers: Die>> Dritte Option<< im Personenstandsgesetz- Perspektiven für die Soziale Arbeit*. Bielefeld: transcript Verlag, 243-257.
 - [25] Schweizer, K., Brunner, F., Gedrose, B., Handford, C., & Richter-Appelt, H. (2017). Coping with diverse sex development: treatment experiences and psychosocial support during childhood and adolescence and adult well-being. *Journal of Pediatric Psychology*, 42(5), 504-519.
 - [26] Rosen & Rosen (2021). *Alles Divers! Sexualekunde und Demokratieerziehung*. Lingen: Salmo Verlag
 - [27] Schweizer, K. (2021). Weiblich, männlich, divers. *Psyche*, 75(5), 402-432.
 - [28] Meoded Danon, L., Schweizer, K., & Thies, B. (2022). Opportunities and challenges with the German act for the protection of children with variations of sex development. *International Journal of Impotence Research*, 1-8.
 - [29] Schweizer, K., Brunner, F., Handford, C., & Richter-Appelt, H. (2014). Gender experience and satisfaction with gender allocation in adults with diverse intersex conditions (divergences of sex development, DSD). *Psychology & Sexuality*, 5(1), 56-82.
 - [30] Steensma, T. D., Kreukels, B. P., de Vries, A. L., & Cohen-Kettenis, P. T. (2013). Gender identity development in adolescence. *Hormones and behavior*, 64(2), 288-297.
 - [31] Meyer-Bahlburg HFL, Migeon CJ, Berkovitz GD, Gearhart JP, Dolezal C, Wisniewski AB (2004). Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol* 171: 1615-1619
 - [32] Reiner WG, Kropp BP (2004). A 7-year experience of genetic males with severe phallic inadequacy assigned female. *J Urol* 172: 2395-2398

-
- [33] Mattila AK, Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, Taskinen S (2012). Gender identity and gender role orientation in female assigned patients with disorders of sex development. J Urol 188: 1930-1934
 - [34] Schweizer, K., Brunner, F., Schützmann, K., Schönbucher, V., & Richter-Appelt, H. (2009). Gender identity and coping in female 46, XY adults with androgen biosynthesis deficiency (intersexuality/DSD). Journal of Counseling Psychology, 56(1), 189.
 - [35] McKinney, R., Desposito, M., & Yoon, E. (2020). Promoting identity wellness in LGBTGEQIAP+ adolescents through affirmative therapy. Journal of LGBT Issues in Counseling, 14(3), 176-190.
 - [36] Ricoeur, Paul: Narrative Identität. In: Mittler, E. (Hg.): Heidelberger Jahrbücher Vol. 31. Springer Berlin, Heidelberg, 1987
 - [37] Bläser, Stefani, Erzählte Zeit-erzähltes Selbst. Zu Paul Ricoeurs Begriff der Narrativen Identität. Pro Universitate Verlag im BWV, 2015
 - [38] Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS (2005). Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 34: 389-397
 - [39] Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New Mi (2006). Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. Arch Sex Behav 35: 667-684
 - [40] Nordenskjold A, Holmdahl G, Frisen L, Falhammar H, Filipsson H, Thosen M, Janson PO, Hagenfeldt K (2008). Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 93: 380-386
 - [41] Cohen-Kettenis PT (2010). Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24: 325-334
 - [42] Sircili MHP, de Queiroz e Silva FA, Costa EMF, Brito VN, Arnold IJP, Denes FT, Inacio M, de Mendonca BB (2010). Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. J Urol 184: 1122-1127
 - [43] Kreukels, B. P., Köhler, B., Nordenström, A., Roehle, R., Thyen, U., Bouvattier, C., ... & Szarras-Czapnik, M. (2018). Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: results from the dsd-LIFE study. The Journal of Sexual Medicine, 15(5), 777-785.

Kommunikation:

Empfehlung 42 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Mitteilung der Diagnose und von Befunden im Verlauf sowie von sich ggf. daraus ergebenden Empfehlungen soll für die Eltern/ Sorgeberechtigten und/oder Betroffenen in verständlicher Weise erfolgen. Es ist dabei auf einen sensiblen, nicht-wertenden Sprachgebrauch zu achten. Begriffe wie „männlich“ und „weiblich“, „Fehlbildung/Störung“ in Bezug auf Körpermerkmale und -funktionen sind zu relativieren/ zu vermeiden.

Empfehlung 43 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Aufklärung über die Diagnose und sich daraus ergebende weitere Behandlungsoptionen ist ein Prozess. Deshalb sollen mehrere Gespräche erfolgen, bis die Eltern/ Sorgeberechtigten bzw. die Betroffenen die Gesamtsituation erfasst haben. Vorher sollen keine therapeutischen Entscheidungen getroffen werden.

Empfehlung 44 100% Zustimmung = starker Konsens

Auch bei weiteren Aufklärungsgesprächen über Befunde und ggf. Behandlungsoptionen soll neben der Beteiligung einer psychologischen Fachkraft eine Peerberatung empfohlen und auf Selbsthilfegruppen hingewiesen werden.

Statement 5 100% Zustimmung = starker Konsens

Entsprechend den gültigen gesetzlichen Regelungen zu den Patientenrechten sind den Eltern/ Sorgeberechtigten bzw. den Betroffenen Kopien von Befunden, „Gesprächsprotokollen“ und Aufklärungen zu relevanten diagnostischen/therapeutischen Maßnahmen auszuhändigen.

Hintergrundtext:

Empirische Studien zeigen, dass die Art der Kommunikation von Seiten der Behandler einen großen Einfluss auf die Entscheidung von Eltern und Betroffenen in Hinblick auf Behandlungsoptionen hat[1][2]. Die verständliche Vermittlung der Befunde sollte durch einen Behandler, zu dem ein Vertrauensverhältnis besteht, erfolgen, und es sollte dafür ausreichend Zeit zur Verfügung gestellt werden[3]. Insbesondere bei der Mitteilung der Diagnose bedarf es eines sensiblen, individuell auf die Betroffenen mit DSD bzw. deren Familie abgestimmten Sprachgebrauchs[4]. Entsprechend des DSDCare Projektes wird empfohlen, erhobene Befunde und sich daraus ergebende Empfehlungen in ihrer Komplexität und Widersprüchlichkeit den Eltern in verständlicher Weise zu übermitteln, um sie in der Beziehung zu ihrem Kind und ihrer Entscheidungsfunktion für ihr unmündiges Kind zu unterstützen[5][6]. Diese Aspekte haben demnach Vorrang gegenüber einer „eindeutigen“ Anatomie und einer eindeutigen männlichen oder weiblichen Geschlechtsidentität. Inwieweit eine medizinische Notwendigkeit für körperliche Eingriffe besteht, ist zu hinterfragen[7]. Gleichzeitig zeigen eine aktuelle Studie[8] und Auszüge aus der Stellungnahme des deutschen Ethikrats von 2011 bezüglich der Diagnose AGS (46, XX DSD), dass eine große Zufriedenheit bei chirurgischen Eingriffen im Kleinkindalter (retrospektiv) vorliegt, wenn diese bei Expertise in diesem OP-Feld durchgeführt worden sind (siehe Kapitel chirurgische Maßnahmen).

Im ersten Kontakt mit den Eltern wird die Verdachtsdiagnose bzw. Diagnose übermittelt. Die Mitteilung einer Diagnose ist Aufgabe des behandelnden Arztes. Im Fall eines Kindes mit DSD empfiehlt sich die Hinzuziehung einer psychosozialen Fachkraft, da die Diagnose häufig großen Einfluss auf die Familie hat und von einigen Stigmatisierung befürchtet wird[9]. Im Fall von Hebammen-geleiteten Geburten sind auch diese darin zu schulen, bei einem Neugeborenen mit mehrdeutigem, intergeschlechtlichem Genitale die Eltern auf letzteres hinweisen und die Diagnostik und Diagnosemitteilung in einem Kompetenzzentrum zu empfehlen. Studien zur Technik der Diagnosemitteilung bei schwerwiegenden Erkrankungen oder Auffälligkeiten haben gezeigt, dass es nicht ausreicht, die Information lediglich zu vermitteln. Der Schock durch die Diagnosemitteilung kann so groß sein, dass Eltern nicht in der Lage sind, die Information aufzunehmen bzw. zu verarbeiten. Dies ist insbesondere bei der Diagnosestellung in der Schwangerschaft zu beachten, da Eltern einen

Schwangerschaftsabbruch in Erwägung ziehen können. Es macht daher Sinn, bereits bei diesem Aufklärungsgespräch eine entsprechend ausgebildete und informierte psychologische Fachkraft zu beteiligen bzw. den Kontakt zu einer solchen herzustellen. Diese Maßnahme ermöglicht es, weitere psychologisch fundierte Gespräche anzubieten und einzuleiten. Voraussetzung dafür stellt ein Expertenwissen auch bei den Psychologen dar, um die Reichweite der Besonderheit und die zu erwartenden Belastungen und deren Folgen einschätzen zu können.

Grundsätzlich sind weitere Termine nach dem Aufklärungsgespräch zur Diagnose anzubieten. Dies ermöglicht neben der Sicherstellung der reinen Informationsvermittlung, auch ausreichend Raum für aufkommende Fragen, Ängste oder Schuldgefühle zu haben[10]. Im Fokus der psychologischen Interventionen ist stets, die Eltern in der Annahme ihres Kindes mit seinen individuellen Besonderheiten zu unterstützen.

In dem gesamten Diagnostikprozess ist es wesentlich, dass ein die Behandlung führender und die wiederholten Konsultationen anbietender Arzt für die Familie identifizierbar ist. Die Empower-DSD-Gruppe hat ein strukturiertes Vorgehen für die ersten Wochen im Diagnostikprozess entwickelt, durch welches das Informationsmanagement an die Betroffenen mit DSD und deren Familien transparent nachvollzogen werden kann[11].

Referenzen:

-
- [1] Roen, K., & Hegarty, P. (2018). Shaping parents, shaping penises: How medical teams frame parents' decisions in response to hypospadias. *British Journal of Health Psychology*, 23(4), 967-981.
 - [2] Streuli, J. C., Vayena, E., Cavicchia-Balmer, Y., & Huber, J. (2013). Shaping parents: impact of contrasting professional counseling on parents' decision making for children with disorders of sex development. *The journal of sexual medicine*, 10(8), 1953-1960.
 - [3] Sanders, C., Hall, J., Dessens, A., Bryce, J., Callens, N., Cools, M., ... & Ahmed, S. F. (2018). Involving individuals with disorders of sex development and their parents in exploring new models of shared learning: proceedings from a DSDnet COST action workshop. *Sexual Development*, 12(5), 225-231.
 - [4] Sanders, C., Hall, J., Dessens, A., Bryce, J., Callens, N., Cools, M., ... & Ahmed, S. F. (2018). Involving individuals with disorders of sex development and their parents in exploring new models of shared learning: proceedings from a DSDnet COST action workshop. *Sexual Development*, 12(5), 225-231.
 - [5] Wiesemann C (2010). Ethical guidelines for the clinical management of intersex. *Sex Dev* 4: 300-303
 - [6] Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GHG, Thyen U (2010). Ethical principles and recommendations of the medical management of sex development (DSD/intersex) in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 169: 671-679
 - [7] Hegarty, P., Prandelli, M., Lundberg, T., Liao, L. M., Creighton, S., & Roen, K. (2021). Drawing the line between essential and nonessential interventions on intersex characteristics with European health care professionals. *Review of General Psychology*, 25(1), 101-114.
 - [8] Bennecke, E., Bernstein, S., Lee, P., van de Grift, T. C., Nordenskjöld, A., Rapp, M., ... & dsd-LIFE Group. (2021). Early genital surgery in disorders/differences of sex development: Patients' perspectives. *Archives of Sexual Behavior*, 50, 913-923.

-
- [9] Reber, N., & De Clercq, E. (2022). Enduring uncertainties. Medical accounts on caring for young people with variations of sex characteristics. *Dialogues in Health*, 1, 100014.
- [10] Nordenström, A., & Thyen, U. (2014). Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents. *Understanding differences and disorders of sex development (DSD)*, 27, 113-127.
- [11] Wechsung, K., Marshall, L., Jürgensen, M., Neumann, U., & Empower-DSD Study Group. (2022). Diagnosis of DSD in Children—Development of New Tools for a Structured Diagnostic and Information Management Program within the Empower-DSD Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(13), 3859.

Medikamentöse Therapie

Empfehlung 45 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Indikation für die Hormonersatztherapie mit Sexualhormonen soll geprüft werden, wenn die eigenen Gonaden keine oder ungenügend Hormone produzieren oder die Gonaden entfernt wurden.

Hintergrundtext:

Im Kleinkindalter spielen Sexualhormone nach gegenwärtigem Erkenntnisstand keine Rolle. Sexualhormone im Jugendalter sind nicht nur für das Erreichen eines erwachsenen Erscheinungsbildes notwendig, sondern sind auch wichtig für das Wachstum, den Verschluss der Epiphysenfugen und der Wirkung auf den Knochenstoffwechsel. Weiterhin haben Sexualhormone einen positiven Einfluss auf den Fettstoffwechsel. Im Erwachsenenalter haben diese einen vielfältigen Einfluss auf den gesamten Organismus, insbesondere auf den Knochenstoffwechsel, den Gehirnstoffwechsel und die Libido. Bei fehlender bzw. unzureichender Sexualhormonsynthese ist die Hormonersatztherapie zur Vermeidung von Langzeitriskien, insbesondere für den Knochenstoffwechsel, zu empfehlen[1][2][3].

Empfehlung 46 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Wahl der Hormon(ersatz)therapie mit Sexualhormonen soll individuell nach gründlicher Aufklärung der betroffenen Person und bei Minderjährigen im Rahmen der Pubertätsinduktion auch der Erziehungsberechtigten erfolgen.

Empfehlung 47 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Pubertätsinduktion soll individuell im physiologischen Pubertätsalter erfolgen.

Hintergrundtext:

Ist schon in der Kindheit eine Funktionseinschränkung bzw. ein Funktionsverlust der Gonaden bekannt, ist eine verzögerte bzw. ausbleibende Pubertätsentwicklung zu erwarten. Ein Hinweis kann ein sich entwickelnder hypergonadotroper Hypogonadismus oder ein Rückgang der Wachstumsgeschwindigkeit sein. Nach Sicherung der Diagnose ist die Induktion der Pubertät nach ausführlicher Aufklärung und in Absprache mit den Kindern und Eltern im mittleren Alter der physiologischen Pubertätsentwicklung einzuleiten (Beginn der Pubertätsinduktion mit Östrogenen bis

spätestens 13,5 Jahre, mit Testosteron bis spätestens 14 Jahre, siehe auch Leitlinie Pubertas tarda (https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022l_S1_Pubertas-tarda-und-Hypogonadismus_2021-12_01.pdf)). Ziel ist die Sicherstellung einer im Vergleich zur Peer-Gruppe parallel verlaufenden Entwicklung der von den Kindern gewünschten sekundären Geschlechtsmerkmale. Eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung kann Folgen auf die Entwicklung intellektueller, emotionaler und sozialer Fähigkeiten haben[1][2].

Empfehlung 48 100% Zustimmung = starker Konsens

Für die Einleitung der typisch weiblichen Pubertät und auch zur Erhaltungstherapie sollten primär bioidentische Hormone Östradiol (17 β -Östradiol, E2) oder Östradiolvalerat verwendet werden.

Ist ein Uterus vorhanden, soll die Therapie nach 12-24 Monaten der Östrogenmonotherapie oder nach Einsetzen einer Abbruchblutung zur Endometriumprotektion um ein Gestagen erweitert werden.

Hintergrundtext:

Die etablierte Pubertätsinduktion für die typisch weibliche Körperentwicklung sieht steigende Dosen von Östradiol oder Östradiolvalerat vor. Die Hormontherapie kann oral oder transdermal appliziert werden. Im Falle einer kompletten Androgenresistenz kann alternativ auch Testosteron eingesetzt werden.

Die Einnahme erfolgt oral oder zur Vermeidung der Leberpassage besser vaginal eingeführt, in zyklischer Gabe. Bei Wunsch nach Blutungsfreiheit ist die kontinuierliche Gabe möglich.

Eine regelmäßige Kontrolle soll das Durchlaufen und Erreichen der physiologischen Pubertätsstadien innerhalb von 2-3 Jahren überwachen (siehe auch Leitlinie Pubertas tarda (https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022l_S1_Pubertas-tarda-und-Hypogonadismus_2021-12_01.pdf)).

Empfehlung 49 100% Zustimmung = starker Konsens

Für die Einleitung der typisch männlichen Pubertät sollten je nach Diagnose eine Testosterontherapie oder eine Gonadotropinbehandlung zur Anwendung kommen.

Hintergrundtext:

Die Einleitung der typisch männlichen Pubertät beim hypergonadotropen Hypogonadismus erfolgt mit Testosteron in steigender Dosierung (i.m. Gabe von Testosteronestern: Enantat, Propionat oder Cypionat oder transdermale Therapie).

Für die Einleitung der typisch männlichen Pubertät beim hypogonadotropen Hypogonadismus stehen 2 Optionen zur Verfügung: Behandlung mit Testosteron in steigender Dosierung oder Behandlung mit Gonadotropinen. In Studien konnte noch kein klarer Vorteil nachgewiesen werden. Eine schriftliche Aufklärung der Eltern und gemeinsame Abwägung der gewählten Therapie ist notwendig. Hintergrund der Gonadotropinbehandlung ist die Volumenzunahme und Ausreifung der Sertolizellen mit Verbesserung der Chancen auf Fertilität.

Die Kontrolle erfolgt klinisch und umfasst das Durchlaufen und Erreichen der physiologischen Pubertätsstadien innerhalb von 2-3 Jahren (siehe auch Leitlinie Pubertas tarda (https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022l_S1_Pubertas-tarda-und-Hypogonadismus_2021-12_01.pdf)).

Empfehlung 50 100% Zustimmung = starker Konsens

Kommt es zu Beginn der Pubertätsentwicklung durch die körpereigene Produktion von Sexualhormonen zu einer diskordanten Entwicklung von Phänotyp und der gewünschten Geschlechtsentwicklung, sollte die Möglichkeit einer GnRH-Analoga-Therapie mit den Jugendlichen zur passageren Blockade der endogenen Pubertätsentwicklung diskutiert werden.

Empfehlung 51 100% Zustimmung = starker Konsens

Es soll ausführlich über Wirkungen und Nebenwirkungen einer Hormonersatztherapie, aber auch über die verschiedenen Optionen (Art des Sexualhormons und Applikationsform) mündlich als auch schriftlich aufgeklärt werden.

Hintergrundtext:

Durch die Suppression der eigenen Sexualhormonsynthese kann die Pubertätsentwicklung unterbrochen und damit Zeit zur Entscheidungsfindung gewonnen werden, in der die eintretenden körperlichen Veränderungen durch die entsprechenden Hormone thematisiert werden können. Die Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen brauchen einen Raum für das Besprechen der eigenen Geschlechtsidentität, der Wünsche und Ziele sowie ggf. auch eine psychologische Unterstützung und Vermittlung einer Peer-Beratung.

Empfehlung 52 100% Zustimmung = starker Konsens

Der Zeitpunkt des Beginns und die Art einer notwendigen Hormonersatztherapie nach spontan stattgefundener Pubertätsentwicklung sollen individuell gewählt werden

Hintergrundtext:

Nach spontan begonnener oder abgeschlossener Pubertätsentwicklung kann sich auch im weiteren Verlauf eine Funktionseinschränkung bzw. ein Funktionsverlust der Gonaden entwickeln. Ein Hinweis dafür ist z.B. der sich entwickelnde hypergonadotrope Hypogonadismus. Eine Hormonersatztherapie kann dann notwendig werden. Die Wahl des Hormons richtet sich nach dem individuellen Wunsch der behandelten Person[4][5].

Für die Hormonersatztherapie mit Östrogenen nach abgeschlossener Pubertätsinduktion empfiehlt sich ebenfalls, bioidentische Hormone, wie Östradiol (17 β -Östradiol, E2) oder Östradiolvalerat, ggf. in Kombination mit einem Gestagen (bei vorhandenem Uterus) zu verwenden. Durch eine transdermale Applikation wird der first pass Effekt der Leber umgangen, geringere Dosen sind notwendig, den Zielwert zu erreichen, und auch die metabolischen und thrombogenen Effekte (z.B. bei Risikofaktoren wie Faktor-V-Leiden-Mutation) sind vermindert. Neben der transdermalen ist auch eine transvaginale Applikation unter Vermeidung der Leberpassage möglich.

Der Zielplasmawert von 50 bis 100 pg/ml (180-370 pmol/l) kann transdermal mit einer Dosis von 50-100 µg Östradiol (Pflaster), Östradiol 1-1,5 mg/d (Gel) oder mit 2-4 mg täglicher oraler Östradioltherapie erreicht werden.

Zur Erhaltungstherapie können in Absprache mit der behandelten Person auch andere Präparate, wie z.B. synthetische Östrogene, zum Einsatz kommen, falls unter der Therapie mit bioidentischen Hormonen keine zufriedenstellende Einstellung erreicht werden kann.

Als Gestagen können 1 mg Norethisteron, 2 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) täglich oder 10 mg MPA sequentiell für 10-14 d gegeben werden. Alternativ ist die Gabe von Progesteron (200 mg) mikronisiert als orale oder vaginale Gabe möglich. Eine Kombinationstherapie aus Östrogenen und Gestagenen kann verabreicht werden.

Die Gabe von Chlormadinonacetat ist aufgrund eines erhöhten Meningeomrisikos auf die niedrigste wirksame Dosis und die kürzeste Dauer zu beschränken und kann damit für die Langzeitsubstitution nicht mehr empfohlen werden.

Die Hormonersatztherapie mit Testosteron kann transdermal oder intramuskulär verabreicht werden. Die transdermale Therapie (50(-75) mg/d Testosterongel) erzeugt einen gleichmäßig physiologischen Testosteronspiegel über 24 h, die intramuskuläre Applikation von Testosteroncyanat und –enantat (250 mg/Monat) bewirkt höhere Schwankungen der Testosteronspiegel. Testosteronundecanoat (1000 mg) wird in einem Abstand von bis zu 12 Wochen gegeben und erzeugt eine konstante Testosteronserumkonzentration.

Eine Therapiekontrolle erfolgt klinisch und unter Kontrolle der Laborparameter.

Menschen mit einer DSD-Diagnose können sowohl von einer Östrogen- als auch von einer Testosterontherapie profitieren. Erfahrungen einer Testosteron- und/oder Östrogenbehandlung liegen z.B. bei der Behandlung von Menschen mit CAIS vor[6]. Die Wahl ist individuell zu treffen. Die Verordnung einer Hormonersatztherapie erfolgt teilweise noch im off-label use.

Empfehlung 53 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Hormonersatztherapie sollte bei einer Therapie mit Östrogenen mindestens bis zum mittleren Menopausealter (51-52 Jahre) erfolgen, bei einer Therapie mit Testosteron lebenslang. Die kontinuierliche Therapie wird empfohlen.

Empfehlung 54 100% Zustimmung = starker Konsens

Aufgrund der möglichen Assoziation von DSD mit weiteren Diagnosen, wie z.B. Nebenniereninsuffizienz oder Kleinwuchs, soll die Indikation einer weiteren notwendigen medikamentösen Therapie überprüft werden.

Hintergrundtext:

Bei einigen DSD-Diagnosen kann auch die Hormonbildung in der Nebennierenrinde vermindert sein. Dort werden neben Stresshormonen (Glukokortikoide wie Cortisol) Hormone für den Salzhaushalt (Mineralokortikoide wie Aldosteron) und Androgene (z.B. Testosteron) gebildet. Bei einer verminderten Cortisol- oder Aldosteronsynthese sollte eine Substitutionsbehandlung erfolgen (siehe Leitlinie AGS

(https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-003l_S1_Adrenogenitales-Syndrom-AGS-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-03_1.pdf)

bzw. Nebenniereninsuffizienz

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-011l_S1_Primaere-Nebenniereninsuffizienz-Kinder-Jugendliche_2020-03.pdf)).

Bei Diagnosen, die mit einem Kleinwuchs assoziiert sind, z.B. Ullrich-Turner-Syndrom, weitere Formen von chromosomaler DSD (45,X/46,XY) (siehe auch Leitlinie Kleinwuchs), besteht die Möglichkeit für die Behandlung mit Wachstumshormon

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf).

Das höhere genetische Wachstumspotential bei 46,XY kann bei weiblicher Geschlechtsidentität zu Fragen der Wachstumsbegrenzung führen. Eine hochdosierte Hormonbehandlung (z.B. Ethinylestradiol) kann dann entsprechend der Leitlinie Hochwuchs zur Pubertätsinduktion durchgeführt werden

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-021l_S1_Hochwuchs_2022-04.pdf).

Vitamin D und Knochengesundheit:

Im Rahmen der Pubertätsentwicklung kommt es unter dem Einfluss von Östrogenen und Testosteron zu einer Veränderung der Knochenstruktur (Zunahme der Kortikalis) und der Muskulatur[7]. Derzeit gibt es keine gesonderten Empfehlungen für die Substitution von Vitamin D bei Menschen mit DSD. Bei hypo-/hypergonadotropen Hypogonadismus wird eine altersgerechte Substitution mit Geschlechtshormonen primär empfohlen, um einen regelrechten Aufbau der Knochenstruktur und Knochenmasse zu erreichen. Bei Hinweisen auf einen Vitamin-D Mangel ist eine Substitution mit Vitamin D anzuraten

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-007l_S1_Vitamin-D-Mangel_Rachitis_2022-07.pdf).

Referenzen:

- [1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus G. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol. Jun 2006;2(3):148-62. doi:10.1016/j.jpuro.2006.03.004
- [2] Nordenstrom A, Ahmed SF, van den Akker E, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. Apr 21 2022;186(6):G9-G49. doi:10.1530/EJE-22-0073
- [3] Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. Eur J Endocrinol. Jun 2014;170(6):R229-39. doi:10.1530/EJE-13-0894
- [4] Feil K, Zippl AL, Toth B., Prämatüre Ovarialinsuffizienz: ESHRE-Leitlinien und aktuelle Studien. J. Gynakol. Endokrinol. AT 2019 ▪ 29:69–75; <https://doi.org/10.1007/s41974-019-0103-y>
- [5] Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. Hum Reprod Open. 2017;2017(2):hox007. doi:10.1093/hropen/hox007
- [6] Birnbaum W, Marshall L, Werner R, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(10):771-780. doi:10.1016/S2213-8587(18)30197-9

Chirurgische Therapie

Bei der Indikationsstellung für einen Genitaleingriff sind die Anforderungen, die im BGB § 1631e genannt sind, zu erfüllen:

Beim nicht-einwilligungsfähigen Kind dürfen entsprechend des 05/2021 verabschiedeten Gesetzes zum Schutz von Kindern vor geschlechtsmodifizierenden Maßnahmen im nicht-einwilligungsfähigen Alter (BGB § 1631e) keine Behandlungen allein in der Absicht erfolgen, das körperliche Erscheinungsbild des Kindes an das des männlichen oder weiblichen Geschlechts anzugleichen.

Ausgenommen sind Eingriffe, bei deren Unterlassen eine Gefahr für Gesundheit und Leben des Kindes entstehen würde.

Hintergrundtext:

Bei Genitaleingriffen im Kindesalter steht, anders als im Gesetz formuliert, nicht die „Angleichung“ an ein Geschlecht im Vordergrund, sondern das funktionelle Ergebnis und die Sicherung des Entwicklungspotenzials. Das „Geschlecht“ als psychosoziales Konstrukt ist chirurgisch nicht veränderbar. Bei der chirurgischen Therapie von Varianten der Geschlechtsentwicklung müssen häufig konkurrierende Therapieziele gegeneinander abgewogen werden. Da häufig Kleinkinder und nicht einwilligungsfähige Personen betroffen sind, müssen sowohl der Aspekt der Unversehrtheit und der Selbstbestimmung, als auch der Aspekt der bestmöglichen Gesundheit, insbesondere unter funktionellen und Entwicklungsaspekten, gegeneinander abgewogen werden. Handlungsleitend im Kindesalter ist die bestmögliche Sicherung von Entwicklungspotentialen und Organfunktionen.

Die Varianten der Geschlechtsentwicklung, die von der gesetzlichen Regelung betroffen sind, werden in Anlehnung an die Chicago-Klassifikation definiert. Die offene Definition der Varianten der Geschlechtsentwicklung im Gesetzestext bewirkt, dass die Aspekte der Schutzbedürftigkeit und Autonomie für alle Betroffenen in den Vordergrund gerückt werden. Allerdings gilt für viele Betroffene genauso das Kinderrecht auf das „erreichbare Höchstmaß an Gesundheit“, das in der UN-Kinderrechtscharta verankert ist. In vielen Situationen, z.B. bei ausgeprägten Hypospadien, ist das am besten durch frühzeitige Operationen erreichbar.

Mögliche Probleme für die Gesundheit des Kindes entstehen in erster Linie durch Abflussstörungen des Urins entweder durch eine Mündungsenge eines Sinus urogenitalis oder einen verengten Meatus urethrae bei einer hochgradigen Hypospadie. Durch die Retention von Urin kann es zur Restharnbildung, Harnwegsinfekten, Reflux bis zu den Nieren, Pyelonephritiden und damit einer möglichen Nierenschädigung kommen. Daher bedarf es bei derartigen Problemen einer Erweiterung der Mündung des Sinus urogenitalis bzw. der hypospaden Harnröhrenmündung, kleine Eingriffe, die keinerlei geschlechtsmodifizierenden Charakter haben.

Bei Mädchen mit AGS kann es durch einen zu engen Konfluens von proximaler Scheide und Harnröhre beim Einsetzen der Menstruation zu einem Hämatokolpos kommen. In diesen Fällen sind die Aufhebung des Sinus urogenitalis und eine Vaginalplastik indiziert. Dann sind die Jugendlichen allerdings auch bereits soweit gereift, dass die Maßnahmen mit ihnen besprochen werden können.

Im Gesetz BGB § 1631e heißt es weiter:

Wird von den Sorgeberechtigten dennoch ein Eingriff bei ihrem Kind gewünscht, bedarf es entsprechend des o.g. Gesetzes der Genehmigung durch das Familiengericht.

Die Genehmigung ist auf Antrag der Eltern zu erteilen, wenn der geplante Eingriff dem Wohl des Kindes am besten entspricht. Legen die Eltern dem Familiengericht eine den Eingriff befürwortende Stellungnahme einer interdisziplinären Kommission vor, wird vermutet, dass der geplante Eingriff dem Wohl des Kindes am besten entspricht.

Hintergrundtext:

Entsprechend der neuen Gesetzeslage wird eine solche Kommission dann zustimmen, wenn bei einer individuellen Abwägung möglicher Nutzen, Schaden und mutmaßlicher Patientenwillen aufgrund von Evidenz und empirischen Daten genauer beschrieben werden können und das Erreichen der o.g. Behandlungsziele wahrscheinlich macht. Wo dies nicht möglich ist, soll abwartend verfahren und keine Zustimmung erteilt werden.

Wenn die Kommission keine Zustimmung erteilt, ist es wichtig, die Akzeptanz für das Votum durch eine intensive Begleitung der Familie sicherzustellen und zu verdeutlichen, dass die Entscheidung bei Hinzutreten neuer Faktoren auch neu zu fällen ist.

Empfehlung 55 78% Zustimmung = Konsens

Bei Kindern mit penoskrotaler/ perinealer Hypospadie, die nach aktuellem Kenntnisstand keine weiteren Hinweise auf eine DSD haben, und Kindern mit 46,XX-adrenogenitalem Syndrom sollte bezüglich des Operationszeitpunktes von der interdisziplinären Kommission eine individuelle Bewertung von Nutzen und Risiken erfolgen. Beim 46,XX-AGS liegt zudem von Seiten der nationalen AGS-Eltern- und Patienten-Initiative e.V. eine Empfehlung vor, die ebenfalls berücksichtigt werden sollte.

Hintergrundtext:

Kinder mit penoskrotaler/ perinealer Hypospadie, die keinerlei sonstige Hinweise auf eine DSD aufweisen, fallen dennoch gemäß der Chicago-Klassifikation als Subgruppe „andere“ unter die Hauptgruppe 46,XY-DSD. Entsprechend der Hypospadie-Leitlinie

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-026I_S2k_Operative-Behandlung-distale-mittlere-proximale-Hypospadie_2021-09-verlaengert.pdf) soll eine Hypospadiekorrektur im Alter von 12-18 Monaten erfolgen. Wenn sich nach sorgfältiger Abklärung bei diesen Kindern funktionsfähige Hoden finden und sich keine weiteren Hinweise auf eine DSD ergeben, gibt es keinen Grund, die Korrektur der hypospaden Harnröhre zu einem späteren Zeitpunkt als in der Hypospadie-Leitlinie empfohlen durchzuführen.

Menschen mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS) zählen sich in der Mehrzahl nicht zu den Varianten der Geschlechtsentwicklung, werden aber gemäß der Chicago-Klassifikation dazugezählt und stellen dann die größte Gruppe dar. Mehr als 90% der 46,XX-AGS-Betroffenen wünschen eine operative Angleichung an das weibliche Geschlecht im frühen Kindesalter. In einer kleinen retrospektiven Studie von Binet et al. wurden 21 46,XX-AGS-Mädchen, 11 mit einer frühen feminisierenden OP im Alter von 2 +/- 1 Jahren sowie 10 Mädchen mit einem Alter von 13 +/- 5 Jahren bei OP, sowie deren Eltern mit jeweils 3 gematchten Kontrollen verglichen. Zum Zeitpunkt der Befragung waren die AGS-Mädchen mindestens 15 Jahre alt. 86% der Betroffenen identifizierten sich als weiblich und somit kongruent zur

operativen Angleichung, 14% bezeichneten sich als intersexuell, keine betroffene Person empfand sich als männlich. 90% der Betroffenen und 100% der Eltern favorisierten einen OP-Zeitpunkt im ersten bis zweiten Lebensjahr, wohingegen nur 50% der nicht Betroffenen einen solch frühen OP-Zeitpunkt als vorteilhaft ansahen. Die Eltern-Kind-Beziehung war in der Gruppe der früh Operierten besser als bei den spät Operierten[1]. In einer multizentrischen europäischen Studie wurden 221 46XX-AGS-Betroffene mit weiblicher Identität analysiert. Auch hier favorisierten 2/3 der Betroffenen eine OP im Kleinkind-/Kindesalter, insbesondere die Klitorisreduktion betreffend, wohingegen bei der Vaginalplastik nur 1/3 für eine OP im Kindesalter, 1/3 aber auch für einen Zeitpunkt, zu dem die Betroffenen einwilligungsfähig waren, plädierten[2]. Andererseits berichteten Khattab et al. bei drei 46XX-AGS Betroffenen, die erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wurden und männlich erzogen worden waren, von einer stabilen männlichen Identität[3]. Ein systematisches Review und Meta-Analyse aus 2020 untersuchte das Ausmaß an Geschlechtsdysphorie von Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD, wobei verschiedenste DSD-Diagnosen vertreten waren (adrenogenitales Syndrom – AGS, partielle und komplette Androgenresistenz – PAIS und CAIS, alpha Reductasemangel – SARD sowie partielle und komplette Gonadendysgenese – MGD und CGD). Insgesamt ergab sich eine Prävalenz von 15% für eine Geschlechtsdysphorie. Von den AGS-Betroffenen mit weiblichem Erziehungsgeschlecht zeigten 4%, von solchen mit männlichem Erziehungsgeschlecht dagegen 15% im Verlauf eine Geschlechtsdysphorie ($p=0,0056$). Für die PAIS-Betroffenen betrug der Anteil an Geschlechtsdysphorie 12% bei weiblichem Erziehungsgeschlecht und 25% bei männlichem ($p=0,134$). CAIS-Betroffene, die sämtlich ein weibliches Erziehungsgeschlecht hatten, entwickelten in weniger als 2% eine Geschlechtsdysphorie, wohingegen es bei SARD mit weiblichem Erziehungsgeschlecht und der in der Pubertät einsetzenden Virilisierung 53% waren. Auch diese Analyse unterstreicht, dass bei den 46,XX-AGS Betroffenen eine hohe Kongruenz zwischen dem weiblichen Erziehungsgeschlecht und der sich im weiteren entwickelnden Geschlechtsidentität besteht[4].

Dieses letzte aktuelle Review, dass die verschiedenen DSD-Diagnosen einschließt, zeigt, dass bei manchen Diagnosen der Anteil an einer sich später entwickelnden Geschlechtsdysphorie hoch ist, so dass hier frühe operativ angleichenden Maßnahmen nicht indiziert sind, wohingegen diese bei den 46,XX-AGS Mädchen mit einem sehr geringen Anteil an Geschlechtsdysphorien durchaus zu diskutieren sind.

Empfehlung 56 100% Zustimmung = starker Konsens

Wenn operative Maßnahmen erfolgen, sollen diese nur durch qualifizierte Operateure durchgeführt werden, die mit einem Kompetenzzentrum zusammenarbeiten.

Empfehlung 57 100% Zustimmung = starker Konsens

Operationen, deren Komplikationen und Langzeitergebnisse sollen in Registern erfasst werden.

Hintergrundtext:

Im Zusammenhang mit den Operationen werden immer die möglichen Komplikationen diskutiert, die zu inadäquaten kosmetischen und funktionellen Ergebnissen führen können. So werden nach einer Klitorisreduktionsplastik durch Nervenschädigungen verursachte Sensibilitätsstörungen und damit spätere Einschränkungen im Sexualleben beschrieben oder nach früher Vaginalplastik intravaginale Engen, die in bis zu 2/3 der Fälle Folgeeingriffe erforderlich machen. Bislang lagen hierzu fast ausschließlich retrospektive Auswertungen mit kleinen Fallzahlen vor, deren Ergebnisse teilweise

different waren[5][6][7][8][9][10][11][12][13]. Zeigten sich in einigen Studien im Vergleich zu einer Kontrollgruppe schlechtere funktionelle Ergebnisse, bedeutete dies nicht unbedingt, dass die Betroffenen letztendlich mit ihrem Sexualleben unzufriedener waren als die Probanden der Kontrollgruppe. Aber auch die bereits erwähnte multizentrische Studie mit DSD-Betroffenen aus verschiedenen europäischen Ländern zeigt, dass Betroffene mit in weiblicher Richtung angeglichenem äußeren Genitale in 14% mit der Kosmetik und in 18% mit deren Funktion unzufrieden waren, bei männlich angeglichenen Betroffenen waren es 52 bzw. 25%[14]. Dies unterstreicht, wie wichtig die Bedeutung ausgewiesener Operateure ist sowie die Dokumentation der Daten einschließlich Komplikationen und Langzeitergebnissen.

Genitaloperationen bei 46XX-DSD mit AGS:

In den meisten Fällen handelt es sich als zugrundeliegende Ursache einer 46,XX-DSD um ein **adrenogenitales Syndrom (AGS)**. Durch den pränatalen Einfluß der vermehrt gebildeten Androgene kommt es zu einer mehr oder weniger starken Virilisierung des äußeren Genitale. Der Schweregrad wird nach Prader klassifiziert. Dabei kommt es zu einer Klitorishyperplasie. Zudem bilden ab Prader III Harnröhre und proximale Vagina einen gemeinsamen Ausführungsgang (Sinus urogenitalis).

Für Betroffene im einwilligungsfähigen Alter, die selbst operative Maßnahmen wünschen, folgen einige allgemeine Empfehlungen zu den Operationen.

Empfehlung 58 100% Zustimmung = starker Konsens

Vor einer Vaginalplastik mit Aufhebung des Sinus urogenitalis sollen eine Urethrozystoskopie und Genitoskopie erfolgen, um anhand der Höhe des Konfluens von proximaler Vagina und Harnröhre die Methode der Vaginalplastik festzulegen.

Statement 6 100% Zustimmung = starker Konsens

Mit der Aufhebung des Sinus urogenitalis, d.h. Separation von Harnröhre und Vagina, und Konstruktion des distalen Vaginalanteils werden eine ungehinderte Miktion und eine funktionelle Vagina ermöglicht.

Empfehlung 59 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Betroffenen sollen darauf hingewiesen werden, dass nach der Vaginalplastik Verengungen in der Vagina auftreten können, insbesondere an der Stelle, wo oberer und neu gebildeter unterer Vaginalanteil aneinandergenäht wurden, und dass daher eine Eigen-Bougierung sinnvoll ist.

Empfehlung 60 100% Zustimmung = starker Konsens

Eine vaginale Bougierung bei Kindern mit DSD durch die behandelnden Ärzte oder die Eltern soll auf keinen Fall erfolgen.

Empfehlung 61 100% Zustimmung = starker Konsens

Im Rahmen einer Klitorisreduktionsplastik sollen das Gefäßnervenbündel und die A. frenularis erhalten werden. Die Schwellkörper sollen im Bereich der Crura abgesetzt werden.

Hintergrundtext:

Operative Maßnahmen bei AGS beinhalten je nach Pradergrad eine Klitorisreduktionsplastik, eine Introitusplastik und ggf. die Aufhebung eines Sinus urogenitalis sowie Rekonstruktion des vorderen Scheidenanteils. Goodwin beschrieb die Klitorisreduktionsplastik mit Erhalt der Eichel und des neurovaskulären Bündels[15]. Die Technik wurde im weiteren verfeinert[16][17] und stellt den aktuellen Standard dar. Die Art der Vaginalplastik hängt von der Höhe des Zusammentreffens von Harnröhre und Scheide, dem Konfluens, ab. Münden Harnröhre und Scheide nahezu getrennt (Prader I-II), reicht in der Regel ein Cut back aus. Bei höheren Prader-Graden sind die Fortunofflappenplastik, ggf. kombiniert mit einer sog. pull through Technik die bevorzugten Techniken[18][19]. Bei sehr hohen Prader-Graden finden auch die totale oder partielle urogenitale Mobilisation (TUM/PUM) Anwendung, Verfahren, die ursprünglich als OP-Methoden bei anorektalen und kloakalen Malformationen beschrieben wurden[20][21][22]. Einen Überblick über die operativen Techniken bei AGS finden sich bei[23][24][25].

Referenzen:

-
- [1] Binet A, Lardy H, Geslin D et al. Should we question early feminizing genitoplasty patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? J Pediatr Surg 2016, 51: 465-468
 - [2] Krege S, Falhammar H, Lax H et al. Long-term results of surgical treatment and patient-reported outcomes in congenital adrenal hyperplasia – A multicenter European registry study. J Clin Med 2022, DOI 10.3390/jcm11154629
 - [3] Khattab A, Yau M, Qamar A et al. Long term outcomes in 46,XX adult patients with congenital adrenal hyperplasia reared as males. J Steroid Biochem Mol Biol 2017, 165: 12-17
 - [4] Babu R, Sha h U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): a systematic review and meta-analysis. J Pediatr Urol 2021, 17: 39-47
 - [5] Minto CL, Liao LM, Woodhouse RJ et al. The effect of clitoral surgery on sexual outcome in individuals who have intersex conditions with ambiguous genitalia: a cross-sectional study. Lancet 2003, 361: 1252-1257
 - [6] Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CRJ et al. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. J Urol 2008, 179: 634-638
 - [7] Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminizing surgery for ambiguous genitalia done in childhood. Lancet 2001, 358: 124-125
 - [8] Sircili MHP, de Mendonca BB, Denes FT et al. Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. CLINICS 2006, 61: 209-214
 - [9] Van der Zwan YG, Janssen EHCC, Callens N et al. Severity of virilization is associated with cosmetic appearance and sexual function in women with congenital adrenal hyperplasia: a cross-sectional study. J Sex Med 2012, DOI 10.1111/jsm.12028

-
- [10] Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ et al. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty. *J Urol* 2011, 185: 1900-1904
 - [11] Nordenström A. Adult women with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia, surgical and psychological aspects. *Curr Opin Pediatr* 2011, 23: 436-442
 - [12] Callens N, van der Zwan YG, Drop SLS et al. Do surgical interventions influence psychosexual and cosmetic outcomes in women with disorders of sex development? *ISRN Endocrinology* 2012, DOI 10.5402/2012/276742
 - [13] Lesma A, Bocciardi A, Conti S et al. Sexual function in adult life following Passerini-Glazel feminizing genitoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 2014, 191: 206-211
 - [14] Rapp M, Duranteau L, van de Grift TC et al. Self- and proxy-reported outcomes after surgery in people with disorders/differences of sex development (DSD) in Europe (dsd-LIFE). *J Pediatr Urol* 2021, 17: 353-365
 - [15] Goodwin WE. Surgical revision of the enlarged clitoris. In *American College of Surgeons and Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (Joint Meeting, Munich 1968)*. Edited by de la Camp HB, Linder F, and Trede M. New York: Springer-Verlag; 1969: 256
 - [16] Kogan SJ, Smey P, Levitt SB. Subtunical reduction clitoroplasty: A safe modification of existing techniques. *J Urol* 1983, 130: 746-548
 - [17] Baskin LS, Erol A, Li YW et al. Anatomical studies of the human clitoris. *J Urol* 1999, 162: 1015-1020
 - [18] Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M. Vaginoplasty technique for female pseudohermaphroditism. *Surg Gynecol Obstet* 1964, 188: 543-548
 - [19] Hendren WH, Crawford JD. Adrenogenital syndrome: The anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts. *J Pediatr Surg* 1969, 4: 49-58
 - [20] Ludwikowski B, Oesch Hayward I, Gonzalez R. Total urogenital sinus mobilization: expanded indications. *BJU Int* 1999, 83: 820-822
 - [21] Rink RC. Total urogenital mobilization (TUM). *Dial Pediatr Urol* 2000, 23: 2-4
 - [22] Rink RC, Cain MP. Urogenital mobilization for urogenital sinus repair. *BJU Int* 2008, 102: 1182-1197
 - [23] Braga LH, Pippi Salle JL. Congenital adrenal hyperplasia: a critical appraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment. *Eur J Pediatr Surg* 2009, 19: 203-210
 - [24] Hurwitz RS. Feminizing surgery for disorders of sex development: evolution, complications, and outcomes. *Curr Urol Rep* 2011, 12: 166-172
 - [25] Creighton S, Chernauek SD, Romao R et al. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development – Introduction. *J Pediatr Urol* 2012, 8: 602-610

Genitaloperationen bei Vaginalaplasie aufgrund MRKH und CAIS:

Bei Menschen mit einem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS), welches mit einer Inzidenz von 1 von 4000 bis 5000 weiblichen Lebendgeburten auftritt, besteht eine kongenitale Vaginalaplasie[1]. Als Aplasie wird die Nichtausbildung eines Organes trotz vorhandener Organanlage (im Unterschied zur Agenesie) bezeichnet. Die gynäkologische Vorstellung erfolgt meist erst in der

Pubertät aufgrund einer asymptomatischen primären Amenorrhö oder Problemen bei der Kohabitation. Es findet sich ein blind endendes Vaginalgrübchen von ein bis wenigen Zentimetern Länge sowie ein komplett fehlender oder nur rudimentär ausgebildeter Uterus (meist beidseitige Uterusrudimente).

Die zweithäufigste Ursache für eine Vaginalaplasie stellt das komplette Androgeninsensitivitäts-Syndrom (CAIS) als eine Form der 46,XY-DSD mit einer Inzidenz von 1 von 41.000-120.000 Lebendgeburten dar[2]. Die phänotypisch weiblichen Patientinnen haben einen unauffälligen männlichen Karyotyp (46,XY), testikuläre Gonaden, fehlende Müllergang-Strukturen (vorhandenes Anti-Müller-Hormon) und eine partielle oder komplette Vaginalaplasie.

Seltener sind Fälle partieller oder kompletter Vaginalaplasie mit vorhandenem funktionsfähigem normalem Uterus oder assoziierter Uterusfehlbildung bei jedoch zyklisch sich umwandelndem Endometrium. Diese Patientinnen stellen sich zwar ebenfalls mit einer primären Amenorrhö vor, die aber aufgrund der zunehmenden Retention von Menstruationsblut mit Bildung einer Hämatometra und/ oder Hämatokolpos (in einem proximalen Vaginalanteil) durch Unterbauchschmerzen symptomatisch wird. In diesen Fällen ist eine zeitnahe Therapie notwendig.

Empfehlung 62 100% Zustimmung = starker Konsens

Bereits bei der Inspektion der Genitalregion beim Neugeborenen soll auf das Vorhandensein eines Fluor neonatalis geachtet werden.

Empfehlung 63 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Sonografie der Nieren und ableitenden Harnwege soll bei Formvarianten von Uterus und Vagina zum Ausschluss assoziierter Fehlbildungen immer erfolgen.

Empfehlung 64 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Mädchen mit primär bekannten Fehlbildungen der Nieren (z.B. einseitige Nierenagenesie) und/ oder ableitenden Harnwege soll eine Variante des genitalen Phänotyps ausgeschlossen werden.

Hintergrundtext:

Bei der Inspektion der Genitalregion eines Neugeborenen findet sich ein typischer Fluor neonatalis. Durch vorsichtiges Spreizen der meist sehr sukkulenten großen und kleinen Labien sind das in der Regel gut östrogenisierte Hymen und die Urethralöffnung gut einsehbar. Fehlt der typische weißliche Fluor, ist an eine Uterus- und/oder Vaginalaplasie (MRKHS) oder eine Form der Obstruktion zu denken. Sonografisch fällt im ersten Fall das Fehlen eines Uterus auf, im letzten Fall wäre ggf. eine Retention von Mukus in Vagina oder Uterus (Mukokolpos/ -metra) zu erkennen. Die Sonografie der Nieren und des ableitenden Harnsystems ist bei Uterus- und Vaginalfehlbildungen wichtig, um häufige assoziierte Fehlbildungen (>30% bei MRKHS,[3][4]) in diesem Bereich zu erkennen.

Ziel der Therapie ist es, im ersten Schritt den Betroffenen bei Wunsch eine ausreichend lange und weite Neovagina zu konstruieren. Diese muss möglichst viele Eigenschaften des physiologischen Vaginalepithels zeigen, so dass eine lebenslange Dilatation vermieden werden kann. Im zweiten Schritt kann das Thema Kinderwunsch bei absoluter uteriner Infertilität angegangen werden. Neben Adoption

und Leihmutterschaft (kommerziell oder altruistisch) (in Deutschland und den meisten nordeuropäischen Ländern nicht erlaubt) kann mit Hilfe der Gebärmuttertransplantation seit 2016 auch in Deutschland für ein gut ausgewähltes Kollektiv die biologische und genetische Mutterschaft ermöglicht werden[5]. Steht dieses zur Diskussion, ist zu bedenken, dass die Konstruktion der Neovagina aus einem Darmsegment aufgrund der durch Immunsuppressiva deutlich erhöhten Infektionsrisiken, einer potentiellen Endomyometritis und einer Thrombosierung der versorgenden Gefäße eine Kontraindikation für eine spätere Uterustransplantation darstellt[6][7].

Im Prinzip kommen alle genannten Methoden auch bei Patientinnen mit kompletter Androgenresistenz (CAIS) in Frage, wobei aufgrund der Seltenheit die Studienlage hier noch begrenzter ist.

Empfehlung 65 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Therapie soll erst durchgeführt werden, wenn Betroffene eine ausreichende physische und psychische Reife erreicht haben und bereit sind, die postoperative Nachbehandlung konsequent durchzuführen.

Empfehlung 66 100% Zustimmung = starker Konsens

Unabhängig von der Art der Neovaginaanlage sollen die PatientInnen in spezialisierten Zentren von einem multidisziplinären Team, das auch eine adäquate psychosoziale Betreuung gewährleisten kann, betreut werden.

Hintergrundtext:

Konservative und zahlreiche operative Methoden zur Neovagina-Anlage sind beschrieben worden[8]. Es gibt weiterhin nur relativ wenige Studien zum Langzeit-Outcome nach konservativer und operativer Neovagina-Anlage und sehr wenige, die verschiedene Methoden direkt miteinander vergleichen. Erst in letzter Zeit wurden Daten zu Sexualität in die Studien mit aufgenommen. Der Female-Sexual-Function-Index (FSFI) ist hier der am häufigsten verwendete validierte Fragebogen[9].

Wenn man den anatomischen Erfolg an Neovagina-Längen ≥ 7 cm misst, waren alle operativen Methoden mit > 90 % Erfolgsraten dem konservativen Verfahren mit 78% überlegen[2]. Ein funktioneller Erfolg ist mit der Selbstdehnung nur in 74% berichtet worden, im Vergleich zu 90-96% bei den operativen Studien[2]. Im Allgemeinen scheinen die operativen Dehnungsverfahren die höchsten anatomischen (≥ 6 cm, 99%) und funktionellen Erfolgsraten (zufriedenstellender Koitus, 96%) zu haben, gefolgt von der Peritonealscheide (92 bzw. 93%), während Spalthaut- und Vollhauttransplantat und Darmscheiden die niedrigsten Erfolgsraten aufweisen (83-95% bzw. 90-93%)[10]. Die operative Dehnungsmethode hat zudem die niedrigste Komplikationsrate unter den operativen Methoden und kann auch bei assoziierten Fehlbildungen komplikationsarm durchgeführt werden[2]. Auf Basis sämtlicher aktueller Übersichtsarbeiten und Evidenz kann die laparoskopisch assistierte Neovaginaanlage (operative Dehnungsmethode) als eine der operativen Therapien der ersten Wahl angesehen werden [2][7][9], gerade auch im Hinblick auf eine potentielle spätere Uterustransplantation.

Betont werden muss, dass es keine ganz schnelle Methode zur Schaffung einer funktionellen Neovagina gibt, die Selbstdehnung sich über einen längeren Zeitraum zieht und bei nahezu allen operativen Methoden zumindest bis zur Abheilung eine Nachbehandlung mittels Vaginalstents notwendig ist, um den langfristigen Erfolg nicht zu gefährden[5]. Zusammenfassend kann man sagen, dass prospektive Studien innerhalb multidisziplinärer Experten-Teams, die standardisierte Outcome-Instrumente für anatomische und funktionelle Ergebnisse und der Komplikationen im Langzeit-Follow-Up verwenden, dringend nötig sind, um eindeutige Empfehlungen zu geben[5].

Abb. 5: Übersicht der OP-Techniken zur Vaginalkonstruktion (aus LL weibliche genitale Fehlbildungen)

Methode	Vorteile	Nachteile	Komplikationen
Nicht-operative Selbstdehnung nach Frank	keine OP-Risiken, keine OP-Komplikationen, keine Narkose	Langwierige Therapie, schmerzhaft, erfordert höchste Motivation und stringente Anleitung, dauerhafte Anwendung nötig, da Schrumpfungstendenz, wenn kein regelmäßiger GV, eher geringere Neovaginalänge	Risiko der falschen Technik mit z.B. Dilatation der Urethra, urethrovaginale/ rektovaginale Fistel, Prolapsgefahr
Operative Methoden 1. Neovaginaanlage durch Dissektion (Vaginale Tunnelung) zwischen Blase und Rektum und Verwendung eines Transplantates		Schrumpfungstendenz mit regelmäßiger postoperativer Dilatationsnotwendigkeit oder sexueller Aktivität, ggf. sichtbare Narbe an der Transplantat-Entnahmestelle (Spalthaut), fehlende bis mäßige Lubrikation, Haarwachstum	Prolaps, Fisteln, Darm- und Harnblasenverletzung, Karzinomentstehung, häufiger Granulationsgewebe
1.1 McIndoe-Technik und Modifikationen	bei McIndoe: relativ einfache Methode, kein abdominaler Zugang nötig, bei funktionsfähigem Uterus möglich		
1.2 Davydov-Technik	Bei Davydov gute Vaginallängen, auch bei		

	genitalen Narben nach Vor-OPs möglich		
Methode	Vorteile	Nachteile	Komplikationen
2. Neovaginaanlage durch Dissektion (Vaginale Tunnelung) zwischen Blase und Rektum <u>ohne Verwendung eines Transplantats</u>			
2.1 Wharton-Sheares-George	Relativ einfache Methode bei sichtbaren Gangstrukturen, kein abdominaler Zugang nötig	Schrumpfungstendenz mit regelmäßiger lebenslanger postoperativer Dilatationsnotwendigkeit oder sexueller Aktivität, Granulationsgewebe	Zystozelen-/Rektozelenbildung, Dehiszenz
Methode	Vorteile	Nachteile	Komplikationen
3. Lappenplastiken 3.1 Vollhauttransplantate und Lappenplastiken zur vaginalen Auskleidung 3.2 Vulvovaginale Rekonstruktion	Kein abdominaler Zugang nötig, primäre Wundheilung, wenig Stenosen, gute Erfolgsraten	Haarwachstum im Bereich der Neovagina, Fluor, Fisteln, Dyspareunie, Narbenbildung im Bereich der Entnahmestelle, unphysiologische Anatomie/ Winkel der Neovagina	Lappennekrosen, Wundheilungsstörungen, Infektionen, Inkontinenz, Thrombembolien, Granulationsgewebe, Prolaps
4. Darmscheiden	Geringere Schrumpfungsneigung, gute Lubrikation, häufig keine Nachbehandlung mit Phantomen notwendig	Aufwendige Operation, exzessiver übelriechender Fluor, Dyspareunie, Narbenbildung	schwere Komplikationen bis zur Todesfolge, Blasen-/ Darmverletzungen, Infektionen, Anastomoseninsuffizienz, Ileus, Prolapsneigung, Colitiden, Karzinomentstehung, Granulationsgewebe
4. Operative Dehnung durch Zug 4.1 Vecchiotti-Methode und Modifikationen	Gute Erfolgsraten, physiologisches funktionelles Vaginalepithel, gute Lubrikation, bislang kein Prolaps, kurze Spanndauer, keine Langzeit-Anwendung von Dilatoren nötig, auch	Spezielles Instrumentarium nötig, suffiziente Analgesie während Spanndauer nötig, postoperative Phantombehandlung über mehrere Monate	Darmverletzung, Blasenverletzung, Granulationsgewebe

4.2 Ballon-basierte Methode	bei Beckennieren problemlos möglich		
-----------------------------	-------------------------------------	--	--

Referenzen:

- [1] Aittomaki, K., H. Eroila, and P. Kajanoja, A population-based study of the incidence of Mullerian aplasia in Finland. *Fertil Steril*, 2001. 76(3): p. 624-5.
- [2] Callens, N., et al., An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update*, 2014. 20(5): p. 775-801.
- [3] Rall, K., et al., Typical and Atypical Associated Findings in a Group of 346 Patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015. 28(5): p. 362-8.
- [4] Oppelt, P.G., et al., Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol*, 2012. 10: p. 57.
- [5] Herlin, M.K., M.B. Petersen, and M. Brannstrom, Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*, 2020. 15(1): p. 214.
- [6] Ayoubi, J.M., et al., Evolving clinical challenges in uterus transplantation. *Reprod Biomed Online*, 2022. 45(5): p. 947-960.
- [7] Erman Akar, M., et al., Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril*, 2013. 100(5): p. 1358-63.
- [8] McQuillan, S.K. and S.R. Grover, Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecol J*, 2014. 25(3): p. 299-311.
- [9] Rall K., K.D., Wallwiener D., Brucker S., Genitale Rekonstruktion bei angeborenen Aplasien. *Der Gynäkologe*, 2015: p. 1-6.
- [10] Rall, K., et al., Laparoscopically assisted neovaginoplasty in vaginal agenesis: a long-term outcome study in 240 patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2014. 27(6): p. 379-85.

Genitaloperationen bei 46XY-DSD:

Bei Kindern mit 46XY-DSD besteht oftmals eine hochgradige (penoskrotale/ perineale) Hypospadie. Hypospadien bei Varianten der Geschlechtsentwicklung weisen eine Reihe von Besonderheiten auf.

Bei etwa 40 % können zyto- oder molekulargenetische Besonderheiten festgestellt werden. Diese Informationen erlauben oftmals prognostische Aussagen hinsichtlich der Hodenentwicklung und Funktion oder ermöglichen die Einordnung in einen Syndrom-Kontext.

Bei vielen Varianten der Geschlechtsentwicklung besteht neben der Hypospadie auch ein Kryptorchismus. Auch zur Behandlung des Hodenhochstandes existiert eine AWMF Leitlinie (https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-022I_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08-abgelaufen.pdf), auf die hier verwiesen sei, allerdings sind bezüglich der Keimdrüsen zahlreiche andere Aspekte zu berücksichtigen (siehe Kapitel Tumorrisiko der Gonaden).

Oft bestehen persistierende Müllergang-Strukturen. Bei proximalen Hypospadien finden sich im Bereich der hinteren Harnröhre sowohl eine Abflachung des Samenhügels als auch eine variabel

ausgeprägte Vergrößerung des Utriculus. Dieser kann alternativ auch als Vaginalrelikt bezeichnet werden. Bei der gemischten Gonadendysgenese ist nicht selten ein Hemiuterus angelegt.

Das Skrotum ist zweigeteilt oder schalförmig.

Es besteht ein Mikropenis

Es besteht ein suprapubisches Fettkissen.

Allgemeine Aspekte zu Operationsverfahren

Aufrichtung:

Bei den proximalen Hypospadien besteht oftmals eine extreme Peniskrümmung. Diese impliziert ein zwei- oder ggf. auch ein dreizeitiges Vorgehen[1].

Skrotum:

Bei vielen Hypospadienformen besteht ein nicht fusioniertes Skrotum. Im Rahmen der Hypospadiekorrektur wird bei dem ersten operativen Schritt die perineale Harnröhre soweit mobilisiert oder tubularisiert, dass sie an der Penisbasis zu liegen kommt. Für die Korrektur des Skrotums stehen verschiedene Techniken zur Verfügung[1].

Müllergang-Strukturen:

Es wird zunehmend über den Erhalt dieser Strukturen bei der Hypospadiekorrektur berichtet, aufgrund der geringen Fallzahlen kann hier keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden[2][3].

Mikropenis:

Bei Vorliegen einer Hypospadie und eines Mikropenis ist für die Behandlungsplanung relevant, ob unter hormoneller Stimulation mit einem Peniswachstum gerechnet werden kann. Ist kein Peniswachstum mehr zu erwarten, so kann dies ggf. auch für die Verschiebung eines Eingriffs bis in das zustimmungspflichtige Alter sprechen. Analoge Überlegungen gelten für die chirurgische Entfernung des suprapubischen Fettkissens[1].

Statement 7 100% Zustimmung = starker Konsens

Hypospadien bei Varianten der Geschlechtsentwicklung sind häufig mit weiteren phänotypischen, endokrinologischen und genetischen Besonderheiten verbunden.

Empfehlung 67 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei der Hypospadienbehandlung sollen alle begleitenden relevanten Besonderheiten erfasst werden.

Statement 8 100% Zustimmung = starker Konsens

Aufgrund der oftmals komplexen Behandlungskonstellationen sind chirurgische Komplikationen bei Hypospadiekorrekturen häufig.

Empfehlung 68 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Behandlung penoskrotaler/ perinealer Hypospadien bei Varianten der Geschlechtsentwicklung erfordert besondere Expertise und soll in oder in Kooperation mit Zentren erfolgen.

Empfehlung 69 100% Zustimmung = starker Konsens

Für die Indikation und Wahl des Zeitpunktes einer Hypospadiekorrektur im nicht-zustimmungsfähigen Alter sollen die Zeitspanne des geringsten Komplikationspotentials, die Chance auf ein gutes funktionelles Ergebnis im Sinne einer Miktion im Stehen und der Erektionsfähigkeit individuell handlungsleitend sein.

Empfehlung 70 100% Zustimmung = starker Konsens

Betroffenen, die sich einer operativen Maßnahme unterzogen haben, soll eine langfristige Nachsorge angeboten werden, die die Möglichkeit einer Transition einschließen kann.

Es soll die Möglichkeit bestehen, sich in regelmäßigen Abständen oder beim Auftreten von Problemen auch nach Jahren wiederholt beim Operateur oder einem anderen gewünschten Spezialisten vorzustellen.

Referenzen:

-
- [1] Hypospadie-Leitlinie (https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-026l_S2k_Operative-Behandlung-distale-mittlere-proximale-Hypospadie_2021-09-verlaengert.pdf)
 - [2] Niazi SAK, Mukhtar MU, Hassan R et al. Lessons learned from five patients of persistent Mullerian duct syndrome.: A case series. Int J Surg Case Rep doi:10.1016/j.ijscr.2022.107459
 - [3] Mattone MC, Lobo de la Vega MV, Redondo EJ et al. A surgical and clinical approach ot persistent Müllerian duct syndrome: Laparoscopic, histological, and molecular findings. Sex Dev 17: 1-7 (2023)

Tumorrisiko der Gonaden und Umgang damit

Das Tumorrisiko bei Individuen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung korreliert mit dem Vorhandensein von einem Y-Chromosom bzw. den Fragmenten[1][2]. Das „testis-specific protein on Y“ (TSPY) spielt hierbei eine große Rolle[3][4]. Potenzielle Vorstufen bei Keimzelltumoren („Carcinoma in situ“ (CIS), „Testikuläre intraepitheliale Neoplasie“ (TIN) und „Intratubular germ cell neoplasia unclassified“ (IGCNU)) werden seit 2016 nach der neuen Nomenklatur von der WHO als „Germ cell neoplasia in situ“ (GCNIS) – im Deutschen als „Keimzellneoplasie in situ“ - bezeichnet[5], ebenso die Gonadoblastome und ihre Vorläufer – „undifferentiated gonadal tissue“ (UGT)[6][7][8]. Histologisch ist es nicht einfach, prämaligne Zellen in den Gonaden von gutartigen Zellen mit einer verzögerten Reifung zu unterscheiden[6][9][10]. Tumormarker wie bei den Hodentumoren (AFP/βHCG) sind bei

den gonadalen Tumoren und ihren Vorstufen zumeist nicht erhöht. Ob neuere (epi)genetische Marker wie die microRNA in Zukunft eine Rolle spielen, kann aktuell nicht vorhergesagt werden[10][11][12][13]. Die Entwicklung von Keimzelltumoren setzt auch das Vorhandensein von Keimzellen oder ihrer Vorstadien voraus. In histologisch gesicherten Strang-Gonaden („streak gonad“) befinden sich keine Keimzellen mehr; allerdings kann der makroskopische Aspekt bei einer Laparoskopie/offenen Operation täuschen und es finden sich doch noch Keimzellen bzw. unreife Zellen, sodass in diesem Fall von „streak-like gonad“ gesprochen werden sollte[11]. Bei auffälligen Gonaden reicht die Gewinnung einer 3x3x2 mm großen Biopsie zur histopathologischen Untersuchung aus[11]. In einigen Studien zeigte sich, dass die Untersuchung der Gewebeproben auf die Expression von OCT3/4 und dem TSPY anzeigen kann, ob diese Zellen potenziell sich zu malignen Zellen entwickeln können[14][15]. Gonadoblastome und die Keimzellneoplasie in situ stellen die häufigsten nicht-invasiven Tumore bei Varianten der Geschlechtsentwicklung dar, die zur Progression und damit zu einem malignen Keimzelltumor führen können[16].

In einem systematischen Review mit 2037 Patienten aus 386 im Zeitraum von 1951-2017 publizierten Artikeln zeigt sich, dass das Risiko für eine Keimzellneoplasie in situ bzw. einen Keimzelltumor mit zunehmendem Alter - insbesondere in der Zeit zwischen dem 15ten und 20sten Lebensjahr – deutlich steigt. Die ereignisfreie und gesamte Überlebensrate war bei Patienten mit einer Keimzellneoplasie in situ allerdings gleich wie bei denen ohne eine Keimzellneoplasie in situ bzw. ohne einen Keimzelltumor, jedoch bei denen mit einem Keimzelltumor deutlich schlechter. Die ereignisfreie und gesamte Überlebensrate war bei Patienten mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung und einem Keimzelltumor nicht so gut wie bei Studien für Hoden- bzw. Ovarialkarzinome (>95%), aber deutlich über 80%[17]. Hierbei muss jedoch die geringe Zahl von Patienten bei sehr heterogenen Studien kritisch berücksichtigt werden. In einer Auswertung der Daten aus 44 DSD-Zentren weltweit (I-DSD-Registry) zeigte sich, dass bei 11 von 266 registrierten Patienten (4%) ein Tumor in der Gonade gefunden wurde (3x eine Keimzellneoplasie in situ; 6x eine gonadale Keimzellneoplasie und 2 x ein Dysgerminom)[18]. Eine Auswertung des dsd-LIFE Register mit 1040 Patienten > 15 Jahre ergab 25-mal eine Keimzellneoplasie (Keimzellneoplasie in situ, Gonadoblastom, Seminom, Embryonalzell-Karzinom bzw. gemischter Keimzelltumor) bei 209 Patienten, bei denen die Histologie von mindestens einer Gonade vorlag[19].

Patienten mit einem angeborenen bzw. einem steroid-resistenten nephrotischen Syndrom und einer WT1-Mutation sowie einer Variante der Geschlechtsentwicklung haben neben dem erhöhten Risiko für Wilms-Tumore auch ein erhöhtes Risiko für gonadale Tumore, insbesondere beim Vorhandensein eines Y-Chromosoms[20][21][22]. So wiesen in einem Review 45 von 72 phänotypisch weiblichen Individuen mit 46,XY Gonadoblastome bzw. Dysgerminome auf[20].

Eine histo-pathologische Studie aus Frankreich an 175 Gonaden von 86 Patienten hinterfragte die histologische Bezeichnung „dysgenetisch“ und verwendete den histo-pathologischen Begriff „Dysplasie“. In der Studie wurde gezeigt, dass eine Assoziation zwischen CD117 und OCT4 positiven Zellen bei Dysplasie und/oder undifferenzierten gonadalem Gewebe sowie dem erhöhten Risiko für eine Neoplasie besteht[23].

Gonadoblastome, erstmals von Scully 1953 beschrieben, kommen fast ausschließlich in Individuen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung vor[24][25]. Das klassische Gonadoblastom kann als nicht-invasive bzw. in-situ Neoplasie interpretiert werden[25]. Es stellt den häufigsten Vorläufer eines Germinoms oder eines anderen malignen Keimzelltumors dar, wobei die sog. „dissecting variant“ ein deutlich höheres Risiko hat, sich zu einem malignen Keimzelltumor zu entwickeln[25].

Adrenogenitales Syndrom (AGS):

Statement 9 100% Zustimmung = starker Konsens

Testikuläre adrenale Resttumoren (TART) stellen einen häufigen Befund bei 46XY-Individuen mit einem adrenogenitalen Syndrom (AGS) dar, der meist ab der Pubertät detektiert wird.

Statement 10 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Prävalenz ist neben dem Alter bei der Untersuchung u.a. abhängig von der Genetik, inadäquater Glukokortikoid bzw. auch Mineralkortikoid-Substitution sowie Art und Qualität der Bildgebung.

Statement 11 100% Zustimmung = starker Konsens

Malignität ist bisher bei TART nicht aufgetreten.

Empfehlung 71 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei 46XY-Individuen mit einem AGS soll spätestens nach der Pubertät ein Ultraschallscreening der Hoden mit einem hochauflösenden Schallkopf (7,5-15 MHz) zum Ausschluss eines TART's erfolgen.

Empfehlung 72 100% Zustimmung = starker Konsens

Beim Nachweis von TART bzw. Größenzunahme im Ultraschall soll die hormonelle Einstellung überprüft und ggf. optimiert werden.

Empfehlung 73 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei dringendem V.a. auf einen malignen Hodentumor soll eine Freilegung der Raumforderung und eine Entfernung der Gonade bei im Schnellschnitt nachgewiesenem Keimzelltumor erfolgen.

Empfehlung 74 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei therapierefraktärer Infertilität und ausgeprägtem Kinderwunsch sollten die dargestellten experimentellen Therapieoptionen (TART-Resektion +/- ICSI oder Mitotane) nur unter Studienbedingungen erfolgen.

Hintergrundtext:

Beim AGS können sogenannte testikuläre adrenale Resttumoren (TART) entstehen. In der Embryonalentwicklung befinden sich die Gonaden in unmittelbarer Nähe zu den Nebennieren, sodass adrenales Gewebe in die Gonaden einwandern kann. Aufgrund der gesteigerten ACTH-Ausschüttung im Rahmen des AGS kann es zu einer Hyperplasie des adrenales Gewebes in den Gonaden kommen. Neben den TART kann die gesteigerte ACTH-Ausschüttung auch zu adrenalen Myelolipomen -

insbesondere bei schlechter hormoneller Einstellung - führen[26]. Adrenale Resttumoren sind auch bei weiblichen Individuen histologisch in den Ovarien nachweisbar, insbesondere wenn eine ausgeprägte und lange ACTH-Überstimulation vorgelegen hat[27][28]. Die Prävalenz von TART ist vom Alter, der Genetik (bei CYP21A2 Mutation deutlich erhöht), inadäquater Glukokortikoid- bzw. auch Mineralkortikoid-Substitution, Art und Qualität der Bildgebung (hochauflösender Ultraschall, MRT) abhängig und liegt zwischen 11% und 86%[29][30][31][32][33][34][35][36]. Die Studie von Reisch et al. zeigte jedoch, dass auch bei guter hormoneller und klinischer Einstellung TART auftreten und das Ausmaß nicht mit den bestimmten Parametern korrelierte[37]. Somit erscheint die Entwicklung von adrenalen Resttumoren von einer Vielzahl von Faktoren abhängig zu sein.

Bei Kindern finden sich selten TART. In einer Kohorte von 5-12-Jährigen waren es 11%, während es in einer Kohorte von 19-67 erwachsenen Männern 86% waren. Die Ausprägung von TART kann, neben einer Vielzahl anderer Faktoren, auch die Fruchtbarkeit beeinflussen, z.B. durch die Obstruktion der Samenwege [38].

Aufgrund von Schmerzen bzw. der eingeschränkten Fertilität (Oligo-Azoospermie) ist u.U. eine Therapie bei TART indiziert. Eine fehlende/unzureichende Compliance mit der Hormonsubstitution führt häufig zu einer vermehrten Ausbildung von TART. Die Optimierung der Therapie kann zu einer Reduktion der Größe der Tumoren und ggf. auch Verbesserung der Fertilität führen[39]. Kommt es trotz optimaler Einstellung zu keiner Verbesserung der Fertilität, wurde in einer Studie bei Erwachsenen eine organerhaltende Resektion der Tumoren durchgeführt, die letztlich trotz erfolgreicher Tumorsektion zu keiner Verbesserung der Parameter führte[40]. Zeitgleich mit der Tumorsektion kann auch Material für die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gewonnen werden, wie ein erfolgreicher Fallbericht zeigte[41]. In einer experimentellen Studie mit 5 Patienten zeigte sich nach der Gabe von Mitotane (o,p'-Dichlordiphenyldichloroethan – zugelassen für die Behandlung von Nebennierenkarzinomen) bei 2 Patienten eine anhaltende Verbesserung des Spermioграмms, die Nebenwirkungen waren ausgeprägt, aber reversibel[42]. Nach Aussagen der Autoren stellt dies eine ultimative Therapieoption bei Männern mit TART, normalen Inhibin-B Werten und einer Azoospermie bei Kinderwunsch dar.

Adrenale Resttumoren sind u.U. differentialdiagnostisch von Leydigzell-Tumoren abzugrenzen. Diese fallen jedoch durch ihre hohe Testosteronproduktion auf. Sie sind im Kindes- und Jugendalter benigne; im Erwachsenenalter wird über eine Malignitätsrate von bis zu 10% berichtet[43]. Maligne Tumoren bei TART wurden bisher nie beschrieben[28]. In einer histologischen Serie von 13 Patienten ergab sich kein Anhalt für Malignität, auch Leydigzell-Tumoren konnten hier nicht nachgewiesen werden[44].

Der Ultraschall hat eine hohe Sensitivität bei der Detektion von TART, die multipel auftreten und sich teils hyperechogen, teils aber auch hypoechogen darstellen können[39]. Der Ultraschall ist einfacher und kostengünstiger durchzuführen als die MRT. Allerdings wurde z.B. in einer großen französischen Studie mit 219 Patienten nur bei 166 ein Ultraschall durchgeführt und in einer amerikanischen Studie mit 46 Patienten hatten nur 7 (15%) ein Ultraschall-Screening erhalten [45].

Klinefelter-Syndrom (KS):

Statement 12 100% Zustimmung = starker Konsens

Beim Klinefelter-Syndrom besteht ein erhöhtes Risiko für mediastinale Keimzelltumoren, Lungenkarzinome, Brustkarzinome und Non-Hodgkin-Lymphome.

Empfehlung 75 100% Zustimmung = starker Konsens

Neben der regelmäßigen Selbstuntersuchung der Hoden soll ein Ultraschallscreening nur bei auffälligem Tastbefund erfolgen.

Hintergrundtext:

Beim KS kommt es zu einem gehäuften Auftreten von mediastinalen Keimzelltumoren. Tumore in den Hoden treten nicht gehäuft auf[46]. In einer Verlaufsstudie bei 40 Männern mit KS zeigten sich im Ultraschall bei 17,5% Mikrokalzifikationen und eine leicht irreguläre Echogenität, jedoch im nachfolgenden MRT kein Tumor[47]. Neben den mediastinalen Keimzelltumoren besteht beim KS eine erhöhte Inzidenz und Mortalität beim Lungenkarzinom, Brustkrebs und Non-Hodgkin-Lymphom. In einer britischen Kohortenstudie mit 3518 Männern war die standardisierte Mortalitätsrate beim Lungenkarzinom mit 1,5, bei Brustkrebs mit 57,8 und Non-Hodgkin-Lymphom mit 3,5 statistisch signifikant erhöht[46]. In einer weiteren britischen und dänischen Kohortenstudie zeigte sich eine zusätzlich erhöhte Morbidität und auch Mortalität aufgrund des assoziierten Diabetes, Osteoporose, Infektionen und Thrombosen, sodass hier eine entsprechende Prävention angezeigt ist[48].

Turner Syndrom:

Statement 13 100% Zustimmung = starker Konsens

Phänotypisch weibliche Individuen mit einem Turner-Syndrom und einem Y-Chromosom oder spezifischen Fragmenten dessen, die mittels PCR nachgewiesen werden können, haben ein erhöhtes Risiko für ein Gonadoblastom.

Empfehlung 76 100% Zustimmung = starker Konsens

Alle Individuen mit einem Turner-Syndrom sollen aufgrund des erhöhten Risikos für ein Gonadoblastom auf das Vorhandensein eines Y-Chromosoms getestet werden – wenn in der Chromosomenanalyse kein Y-Chromosom nachweisbar ist, sollte eine PCR zum Ausschluss von Fragmenten des Y-Chromosoms erfolgen.

Empfehlung 77 100% Zustimmung = starker Konsens

Zur weiteren Beurteilung des Risikos für die Entwicklung eines Gonadoblastoms können das SRY- und das TSPY-Gen bestimmt werden.

Empfehlung 78 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Y-positiven phänotypisch weiblichen Individuen mit einem Turner-Syndrom soll zum Zeitpunkt der Diagnose die laparoskopische Evaluation der Gonaden, eine Biopsie der Gonaden bzw.

Entfernung im Falle von Streak-Gonaden diskutiert werden. Die operative Evaluation sollte in einem Zentrum mit Erfahrung mit Streak-Gonaden erfolgen.

Empfehlung 79 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Biopsie soll in einem Labor mit Expertise bzgl. DSD erfolgen und u.a. die immunhistologische Färbung mit OCT3/4 beinhalten.

Empfehlung 80 100% Zustimmung = starker Konsens

Eine Gonadektomie soll so spät wie möglich bei regelmäßiger Kontrolle der Gonaden erfolgen, um die natürliche Pubertätsentwicklung abzuwarten.

Empfehlung 81 100% Zustimmung = starker Konsens

Im Zusammenhang mit einer Gonadektomie soll auch die Kryokonservierung angeboten und diskutiert werden, da im Falle einer Kryokonservierung ein Teil des Gewebes nicht zur histologischen Untersuchung zur Verfügung steht und damit nicht im Hinblick auf mögliche Malignität untersucht werden kann.

Hintergrundtext:

Individuen mit einem TS haben gegenüber der Normalbevölkerung eine geringere Lebenserwartung bedingt durch kardiovaskuläre Ursachen bzw. Lebererkrankungen; Tumoren waren in einer Studie aus Rochester/USA nur die dritthäufigste Todesursache[49]. Eine schwedische Kohortenstudie mit 1409 Frauen zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für Melanome und ZNS-Tumoren[50]; eine dänische Kohortenstudie mit 1156 Frauen ein zusätzlich erhöhtes Risiko für kolorektale Tumoren[51], während eine Kohortenstudie aus Großbritannien (3425 Frauen) darüber hinaus noch ein leicht erhöhtes Risiko für Blasen- und Harnröhrenkarzinome sowie für Uterustumoren zeigte[52].

Die britische Studie ergab weiterhin, dass bei Frauen mit Y-Chromosom das kumulative Risiko für ein Gonadoblastom im Alter von 25 Jahren bei 7,9% lag[52]; eine Studie aus Dänemark bestätigte diese Zahlen[53]. Hier lag der Anteil der Y-positiven Frauen mit TS bei 12%, und es fand sich bei einer von 10 ovariectomierten Frauen ein Gonadoblastom[53], während in der Studie aus Rochester bei 30 Frauen mit Y-Chromosom bzw. dessen Fragmenten kein Gonadoblastom auftrat[49]. In einer weiteren Studie aus Brasilien wurden 16 von 260 Individuen mit einem TS, die Y-Chromosom-positiv waren (10 in der PCR), gonadektomiert. In keiner Gonade fand sich ein klassisches Gonadoblastom; in 4 Gonaden fanden sich jedoch OCT4 positive Zellen[54]. Bei einer weiteren europäischen Multicenter Studie fanden sich bei keiner der 8 laparoskopisch gonadektomierten Patientinnen mit einem Y-Chromosom bzw. dessen Fragmenten Anzeichen für ein Gonadoblastom[55]. Ebenso fand sich in einer kürzlich publizierten retrospektiven Kohortenstudie aus Belgien bei 9 Y-Chromosom-positiven weiblichen Individuen, die im Alter von 10,6 Jahren (1-21) gonadektomiert wurden, ebenfalls kein Gonadoblastom[56].

Das Alter bei der Gonadektomie, bei dem ein Gonadoblastom in der Histologie gefunden wurde, schwankt von Studie zu Studie, und liegt zwischen 2 und 31 Jahren, meist jedoch um die Pubertät[57][58][59][60]. Allerdings treten auch schon im Alter unter 3 Jahren bilaterale Gonadoblastome auf[58].

Erfolgt eine Risikostratifizierung (Y-Chromosom vorhanden, positiv auf TSPY und SRY sowie sonografischer Verdacht auf eine Streak-Gonade), so fand sich in einer italienischen Studie bei 6 Frauen, die im Alter von 13,8 Jahren (7-18) gonadektomiert wurden, ein Gonadoblastom, 4 x bilateral. Bei einer 13-jährigen Patientin zeigte sich zusätzlich ein Dysgerminom[61]. In einer argentinischen Studie fand sich ein Gonadoblastom-Anteil von 35,5% bei 20 Frauen mit Y-Chromosom (13 mit FISH und 7 mit PCR verifiziert), die im Alter von 11,5 Jahren (2-18 Jahre) gonadektomiert wurden. Bei einer Patientin fand sich ein Dysgerminom und bei einer zusätzlich ein Embryonal-Zell-Karzinom. In letzterem Fall lagen bereits Lungen- und intraabdominelle Metastasen vor[59]. Eine Multicenter (4 Zentren) Studie aus USA zeigte, dass unter 36 von 44 Frauen, die im Alter von 10,8 (0,8-18) Jahren gonadektomiert wurden, 7 ein Gonadoblastom und eine ein Dysgerminom hatten[60]. 8/19 hatten im Alter von 13 Jahren eine spontane Thelearche, 2/19 im Alter von 15 Jahren eine spontane Menses[60]. Keine der TS-Patientinnen mit einem Gonadoblastom in den Studien entwickelte bzw. hatte einen metastasierten Tumor.

Der Anteil der Frauen, die ein Y-Chromosom oder dessen Fragmente aufweisen, liegt zwischen 1,5 und 18%, je nach Studie, meist jedoch knapp unter 10%[57][58][59][62]. Die erhöhte Inzidenz von Gonadoblastomen und Dysgerminomen, insbesondere bei Frauen, bei denen das Y-Chromosom zumindest teilweise noch vorhanden ist, bestätigt sich in einer Vielzahl von Studien[57][60][62][63][64][65]. In ca. 1/3 bis 2/3 der Y-Chromosom-positiven Frauen mit einem TS finden sich Fragmente des Y-Chromosoms nur mittels PCR[57][59][66]. Im Rahmen des Internationalen Consensus Meeting für Mädchen und Frauen mit TS, das 2016 stattfand, einigten sich die internationalen Fachgesellschaften auf die schwache Empfehlung, bei positivem Befund für ein Y-Chromosom eine Gonadektomie durchzuführen[67].

Neben der Präsenz vom Y-Chromosom bzw. dessen Fragmenten in der PCR stellen das SRY-Gen (sex-determining region on the Y-chromosome) sowie das TSPY-Gen (testis-specific protein Y-encoded) Marker für ein Gonadoblastom dar[63][68]. Das TSPY-Gen scheint einer der Trigger zur Entwicklung Richtung Malignität zu sein[63].

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrom (MRKH):

Beim MRKH-Syndrom sind die Ovarien normal angelegt. Es gibt nur sehr wenige Fallberichte bzgl. Ovarial-Tumoren[69]. Die Inzidenz ist wahrscheinlich ähnlich der Normalbevölkerung, die Diagnostik jedoch im Falle einer fehlenden Rekonstruktion der Vagina erschwert, da ein transvaginaler Ultraschall in diesem Fall nicht möglich ist, allerdings kann ein transrektaler Schall alternativ durchgeführt werden.

Syndrom der persistierenden Müller-Gänge (persistent mullerian duct syndrome):

Statement 14 100% Zustimmung = starker Konsens

Persistierende Müllergänge bei phänotypisch männlichen Individuen (46/XY) fallen meistens im Rahmen der Therapie eines Kryptorchismus/Leistenhodens oder einer Leistenhernienoperation auf.

Empfehlung 82 100% Zustimmung = starker Konsens

Besteht intraoperativ bei den vorgenannten Operationen der V.a. Müllergangstrukturen, so können diese zur Bestätigung der Diagnose biopsiert werden.

Hintergrundtext:

Bei phänotypisch männlichen Individuen finden sich meist im Rahmen der Orchidopexie bzw. bei einer Leistenhernienoperation ein Uterus, Cervix, Tube oder der obere Scheidenanteil. Ursächlich ist meist eine Störung der Sekretion bzw. der Funktion von AMH (Anti-Müller-Hormon) bzw. seines Rezeptors.

Bisher sind in der Literatur sowie in einer größeren Fallserie kaum Tumoren des Urogenitaltraktes beschrieben, allerdings vereinzelte Fallberichte mit Hodentumoren[70][71][72][73]. In einer kürzlich publizierten Fallserie fanden sich drei Hodentumoren, wobei die Diagnose des Syndroms der persistierenden Müller-Gänge erst postoperativ gestellt wurde[71]. Ein weiterer Fallbericht mit einem intraabdominellen Seminom zeigt, dass bei Kryptorchismus immer eine weitere Abklärung erfolgen sollte[72]. Einige Fallberichte von Malignomen – meist Adenokarzinome, die nicht den meist intraabdominell gelegen Hoden betrafen, sind beschrieben[74][75].

Eine Resektion der persistierenden Müller-Gänge ist sowohl laparoskopisch assistiert als auch im Rahmen einer offenen Leistenhernienoperation möglich[73][74][75]. Die Verlagerung der Gonade (Hoden) nach skrotal ist meist nur zweizeitig möglich und erfordert die Spaltung des Uterus[75a].

46,XX/46,XY Chimerismus / Ovotestikuläre DSD:

Statement 15 100% Zustimmung = starker Konsens

Das Risiko für einen malignen Keimzelltumor bei ovotestikulärer DSD ist gering.

Empfehlung 83 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei ovotestikulärer DSD sollen die Gonaden zunächst belassen werden. Bei vorhandenem Y-Chromosom und intraabdomineller Lage der Gonaden soll ein gutes Monitoring (sonografisch) gewährleistet sein. Hierzu sollen die Gonaden u.U. am inneren Leistenring pexiert werden.

Hintergrundtext:

Beim Chimerismus liegen funktionelles ovarielles Gewebe mit Follikeln und normales testikuläres Gewebe vor. Dies kann beidseits oder auch getrennt voneinander vorhanden sein, wobei der genitale Phänotyp sehr variabel ist. In zwei größeren Fallserien wurde bisher keine Tumorbildung in den Gonaden beschrieben[76][77]. In einer argentinischen Serie mit 9 Patienten fand sich allerdings bei 2 eine Keimzellneoplasie in situ[78]. In einer größeren Übersichtsarbeit lag das Tumorrisiko bei 2,6%[79], und in einer chinesischen Serie mit 20 erwachsenen Frauen wies eine einen Sertolizelltumor und einen Leydigzelltumor auf[80].

Gemischte, komplette und partielle Gonadendysgenese (GD):

Die GD umfasst eine Gruppe von Individuen mit einer Variante der Geschlechtsentwicklung, bei der eine inkomplette oder fehlerhafte Formation der Gonade aufgrund von struktureller oder numerischer Anomalie der Sex-Chromosomen bzw. von Mutationen der involvierten Gene vorliegt[81][82][83]. Bei der kompletten (reinen) GD liegt kein funktionsfähiges Gewebe in den Gonaden vor, stattdessen finden sich lediglich bindegewebige Stranggonaden („streak-gonaden“) ohne Restfunktion. Bei der partiellen Gonadendysgenese mit Y-Chromosom bzw. dessen Fragmenten und noch teilweise funktionierendem Hodengewebe ist der Phänotyp von vielen Faktoren abhängig[81]. Bei der gemischten GD liegt eine einseitige Stranggonade und kontralateral ein mehr oder weniger differenzierter Hoden vor.

45,X/46,XY Mosaik / gemischte Gonadendysgenese:

Statement 16 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei 45,X/46,XY Mosaik / gemischter Gonadendysgenese korreliert das Tumorrisiko der Gonade mit dem External Masculinization Score (EMS) – je niedriger der Score, desto höher das Risiko.

Empfehlung 84 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Individuen mit 45,X/46,XY Mosaik und messbarer Hodenfunktion sollen frühzeitig die Hoden skrotal zu liegen kommen und sonografisch kontrolliert werden. Bei auffälligen Befunden soll eine Biopsie und im Falle von malignen Zellen eine Gonadektomie durchgeführt werden.

Hintergrundtext:

Individuen mit 45,X/46,XY Mosaik, phänotypisch teils männlichem, teils weiblichem genitalem Aspekt und Turner-Syndrom ähnlichem Aspekt, haben häufig kardiale, HNO und renale Probleme, wie in einer kürzlich erschienenen Publikation klar gezeigt werden konnte[84]. Bei 3 von 6 gonadektomierten weiblichen Individuen fand sich ein Gonadoblastom, aber keinerlei Anzeichen für ein invasives Dysgerminom. Bei den männlichen Individuen wurden 7 von 14 gonadektomiert, 2 bilateral. Hier ergab sich kein Anhalt für prä-maligne Zellen. Bei einem Patienten erfolgte eine TESE (Testikuläre Spermienextraktion), die keinen Anhalt für Spermien /Keimzellen erbrachte, während sich bei einem weiteren Patienten Keimzellen fanden[84]. Cools et al. zeigten, dass bei männlichen Individuen mit 45,X/46,XY das Tumorrisiko mit dem External Masculinization Score (EMS) korreliert – je höher der EMS desto geringer das Risiko[85]. In einer etwas früheren Studie aus Dänemark zeigten 2 von 7 gonadektomierte Mädchen (4 und 0,4 Jahre) und 2 von 8 männlichen Individuen (2 x 14 Jahre) eine Keimzellneoplasie in situ [86].

In einer Studie aus den USA fand sich bei 4 von 8 Individuen mit weiblichem Aspekt des äußeren Genitale ein Gonadoblastom nach bilateraler Gonadektomie im durchschnittlichen Alter von 5 Jahren, während dies nur bei einem von 6 dem männlichen Geschlecht zugehörigen Patienten der Fall war[87]. Ähnlich in einer japanischen Studie, wo bei 6 von 9 Individuen (66%) mit 45,X/46,XY und äußerlich weiblichem Phänotyp sich bei der bilateralen Gonadektomie (2-14 Jahre) ein Gonadoblastom zeigte, einmal mit einem Dysgerminom zusammen. 1 Junge aus der gleichen Kohortenstudie entwickelte im

Alter von 16 Jahren ein Seminom in seinem skrotal gelegenen Einzelhoden[88]. Ähnliche Resultate zeigten eine chinesische Studie, eine aus Honkong sowie eine aus der Türkei[89][90][91].

46, XY Komplette Gonadendysgenese (GD):

Statement 17 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei 46,XY kompletter Gonadendysgenese ist die Entstehung eines malignen Keimzelltumors vor der bzw. in der Pubertät eine Rarität, danach können jedoch auch metastasierte Tumoren auftreten.

Empfehlung 85 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei 46,XY kompletter Gonadendysgenese soll bei Diagnosestellung die laparoskopische Biopsie bzw. Entfernung der Gonaden diskutiert und diese aufgrund des deutlich erhöhten Risiko für ein Malignom spätestens nach der Pubertät entfernt werden. Im Rahmen der primären Laparoskopie sollte die Gonade an einem Ort fixiert werden, an dem sie gut zu monitoren ist.

Empfehlung 86 100% Zustimmung = starker Konsens

Erfolgt bei 46,XY kompletter Gonadendysgenese der Entschluss, die funktionslose Gonaden nach der Pubertät zu belassen, dann soll eine regelmäßige Kontrolle der Gonade mittels Bildgebung (Sonografie/MRT) erfolgen. Ist diese nicht eindeutig mittels der Bildgebung zu beurteilen, dann soll die Entfernung empfohlen werden.

Hintergrundtext:

Bei der kompletten GD, früher auch als Swyer-Syndrom bezeichnet, liegt ein 46,XY Chromosomensatz vor. In einer englischen Studie mit 29 erwachsenen Frauen zeigte sich histologisch bei 7 von 22 gonadektomierten Frauen (32%) ein Dysgerminom und bei 2 (9%) ein Gonadoblastom[92]. Die Gonadektomie erfolgte durchschnittlich im Alter von 18 Jahren (9-33), das jüngste Mädchen mit einem Dysgerminom war 10 Jahre. Zum Zeitpunkt der Gonadektomie hatte keine der Patientinnen Metastasen[92]. In einer kürzlich publizierten Serie aus Lettland bei 15 Individuen mit 46,XY kompletter GD erfolgte bei 12 eine bilaterale Gonadektomie, die bei 5 ein Dysgerminom, bei einer ein bilaterales Gonadoblastom und einmal ein Gonadoblastom mit einem Teratom in der kontralateralen Gonade zeigte[93]. In einer größeren chinesischen Kohortenstudie mit 90 Individuen mit 46,XY kompletter GD wiesen 8 eine Gonadoblastom, 6 ein Dysgerminom, 5 ein Seminom und je 1 ein Chorion- bzw. Dottersacktumor auf (21/90 (23,3%))[94]. In einer weiteren Studie hatten 2 von 9 Patientinnen ein Dysgerminom und weitere 2 ein Gonadoblastom. Die Gonadektomie erfolgte durchschnittlich im Alter von 17,5 Jahren[95]. Bei einer polnischen Studie mit 8 Frauen fand sich bei 3 ein Gonadoblastom, bei zwei ein Gonadoblastom und Dysgerminom und bei einer ein Dysgerminom. Das Alter bei der Gonadektomie betrug 13 und 18 Jahre[96]. Ähnliches zeigte sich auch in einer französischen Serie mit 11 Patienten[97] und einer Serie aus Kanada mit 22 Individuen[8]. Unterteilt man dies entsprechend dem Alter, so zeigte sich bei der kompletten GD bei 6 Individuen zwischen 1,2 und 10 Jahren (3 x ein Gonadoblastom und 1 x ein Keimzelltumor (4/6 (66,7%))) und 23 bei Individuen zwischen 13 und 32 Jahren (8 x ein Gonadoblastom und 4 x ein Keimzelltumor (12/23(52,2%)))[98]. In einer Fallserie aus dem Iran fanden sich teils sehr große Dysgerminome (3,1 bzw. 1,7 kg), die bei zwei der drei Frauen

eine postoperative Chemo- und bzw. auch Radiotherapie zur Folge hatten[99]. Eine zunehmende Virilisierung führte bei einem 16-jährigen indischen Mädchen zu der Diagnose eines Swyer-Syndroms. Bei der bilateralen Gonadektomie zeigte sich ein 8 cm großes Dysgerminom und in der kontralateralen Strang-Gonade ein Gonadoblastom. Das Testosteron vor der OP war deutlich erhöht (24,9 nmol/l (Norm bis 1,67nmol/l) und danach kaum mehr nachweisbar (0,55nmol/l)[100]. Neben einem Dysgerminom fand sich bei einer 17-jährigen Frau noch ein Dottersack-Tumor. 20 Monate nach bilateraler Gonadektomie und Chemotherapie war die Patientin weiterhin tumorfrei[101]. In einer chinesischen Studie mit 67 erwachsenen Frauen wiesen 6 eine Gonadoblastom, 4 ein Dysgerminom, 4 ein Seminom und eine ein Chorion-Karzinom auf (15/67 (22,4%)[80].

46,XX Komplette Gonadendysgenese (GD):

In einer chinesischen Studie mit 33 Individuen (Diagnose im Alter von 19,5 +/- 3,6 Jahren) fand sich bei einer Patientin ein Dysgerminom[102].

Partielle Gonadendysgenese (GD):

Statement 18 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei der partiellen Gonadendysgenese mit vorhandenem Y-Chromosom bzw. dessen Fragmenten ist der Phänotyp des Genitales sehr variabel, das Risiko für einen gonadalen Tumor erhöht.

Empfehlung 87 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei partieller Gonadendysgenese (GD) und intraabdomineller Lage der Gonade sollte bei Diagnosestellung die laparoskopische Biopsie der Gonaden und beim Nachweis einer Neoplasie die Entfernung der Gonade erfolgen. Im Rahmen der primären Biopsie sollte die Gonade an einem Ort fixiert werden, an dem sie gut zu monitoren ist, bzw. bei guter Hodenfunktion die Fixierung im Skrotum erfolgen.

Empfehlung 88 100% Zustimmung = starker Konsens

Erfolgt bei partieller GD der Entschluss, die Gonaden nach der Pubertät zu belassen, dann sollte eine regelmäßige (mindestens jährliche) Kontrolle der Gonaden (Ultraschall oder MRT) erfolgen und die Betroffenen über die unzureichende Aussagequalität der Bildgebung aufgeklärt werden. Bei morphologischen Veränderungen in der Gonade soll eine Biopsie durchgeführt werden.

Hintergrundtext:

Die publizierten Studien sind in ihren Ergebnissen teils uneinheitlich, sodass sie ausführlicher dargestellt werden. In einer französischen Studie bei 46,XY GD mit 14 Patienten, alle mit Müller-Gang Strukturen, wies die Hälfte Genmutationen auf. Bei insgesamt 10 wurden die Gonaden entweder

biopsiert oder entfernt. Bei 3 von 7 mit weiblichem Phänotyp fand sich in der Histologie ein Tumor (bei einer Patientin ein Embryonalzell-Karzinom links und rechts ein Gonadoblastom/Dysgerminom, bei einer ein Dysgerminom und Gonadoblastom in der gleichen Gonade und einmal nur ein Gonadoblastom)[103]. Bei einem 3 Monate alten brasilianischen Kind mit 45,X/46,XY zeigte sich in der Gonadenbiopsie bereits ein Gonadoblastom, das sich dann bei der Gonadektomie nach Sicherung der Diagnose und Zuordnung zum weiblichen Geschlecht auch bestätigte[104]. In einer Kohortenstudie aus Brasilien mit 33 Individuen erfolgte bei 13 vor der Pubertät im durchschnittlichen Alter von 4 Jahren (1,2-8,8) die bilaterale oder unilaterale Gonadektomie ohne Anhalt für eine Neoplasie, und bei 15 im durchschnittlichen Alter von 21 (9,9-47,9) Jahren. Ein Patient mit Frasier-Syndrom hatte im Alter von 18 und 20 Jahren ein Gonadoblastom und ein Patient im Alter von 23 in der intraabdominell gelegenen Gonade einen gemischten Keimzelltumor (2/20 männlich aufgewachsenen Individuen)[105]. In einer größeren chinesischen Kohortenstudie mit 59 Individuen mit gemischter GD wiesen 2 ein Gonadoblastom und 3 ein Seminom (5/59 (8,5%)) auf[94]. Unterteilt man die Individuen entsprechend dem Alter, so zeigte sich in einer polnischen Studie bei der partiellen GD bei 20 Individuen zwischen 1,2 und 10 Jahren 1 x ein Gonadoblastom und 11 x eine Keimzellneoplasie in situ (13/20 (65%)) und bei 9 Individuen zwischen 13 und 32 Jahren 4 x eine Keimzellneoplasie in situ und 2 x ein Keimzelltumor (6/9(66,7%))[98]. In einer chinesischen Studie mit 46 erwachsenen Frauen wiesen 3 ein Gonadoblastom und 2 ein Seminom (5/46 (10,9%)) auf[80].

In der COG (Children's Oncology Group) Studie AGCT 0132, in der alle Kinder einen Dottersacktumor, ein Chorion- oder Embryonalzellkarzinom hatten, waren 9 Patientinnen mit GD eingeschlossen. Im Vergleich zu 100 anderen Patientinnen ohne Gonadendysgenese waren die 3 Jahre ereignisfreie-Überlebenszeit (66,7% vs. 88,8%) und die 3-Jahre Überlebensrate (87,5% vs. 97,6%) etwas reduziert[106]. In drei französischen konsekutiven Keimzell-Tumor-Studien befanden sich 48 Patientinnen mit einem Dysgerminom, 6 hatten eine GD (4 x 46,XY, 1 x 46,XX und 1 x 45,X0 (Turner Syndrom)). 31 der 48 Patientinnen erhielten eine intensivisierte Therapie (Chemo +/- Bestrahlung). Nach einem medianen Follow-up von 14 Jahren waren alle Patientinnen tumorfrei[107].

Cools und Mitarbeiter zeigten bereits 2007, dass im peripheren Blut das Vorhandensein von Y-Chromosomenanteilen im gonadalen Gewebe bei 22 Individuen mit GD - hier das TSPY Gen – nicht vorhergesagt werden konnte. Insofern kann mittels PCR im peripheren Blut das Risiko für die Entwicklung eines gonadalen Tumors unterschätzt werden[108].

Weder Ultraschall noch MRT können in der Vor- oder Nachsorge eine(n) mikroskopischen Tumor/Neoplasie bei Patienten mit GD ausschließen, wie die Studie von Ebert und Mitarbeitern zeigte[109]. Insofern bietet die Bildgebung bei Individuen, die sich auch langfristig gegen eine Gonadektomie entscheiden, keine Sicherheit, um frühzeitig Veränderungen zu detektieren.

Bei der Biopsie hat sich die Entnahme einer 3x3x2mm großen Biopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung (OCT3/4 Färbung, KITLG) zur Beurteilung, ob ein Gonadoblastom oder nur unreife Zellen vorliegen, bewährt[15][110].

In einer türkischen Kohorte mit 36 Individuen mit GD (8 komplette) erfolgte bei 14 eine Gonadektomie im Alter von 8,75 +/- 2,3 Jahren. Bei keinem Patienten konnte ein Tumor detektiert werden[111], Ähnliches zeigte sich in einer Serie aus Kanada; hier fand sich bei 8 Individuen mit 46,XY partieller GD kein Tumor[8].

Neben der Abschätzung des Tumorrisikos sollte die Diskussion bzgl. einer Gonadektomie auch die Geschlechtszugehörigkeit, die Fertilität, die notwendige Hormontherapie, aber auch die ethischen

Aspekte bzgl. der Selbstbestimmung des Individuums aber auch das Kindeswohl beinhalten, wie einige Autoren darstellen[11][110][112].

Androgenresistenz (Androgeninsensitivity Syndrome (AIS)):

Komplette Androgenresistenz („Complete Androgen Insensitivity Syndrome“, CAIS)

Hierbei liegt ein komplett weibliches äußeres Genitale vor; durch die normale AMH-Produktion der Hoden finden sich keine Müller-Derivate, die Vaginalanlage endet blind und die Hoden sind entweder intraabdominell oder im Leistenkanal lokalisiert. In einem Review wurde gezeigt, dass die Knochendichte bei Individuen mit CAIS ohne Gonadektomie erhöht und dadurch das Risiko für eine Osteoporose reduziert wird[113]. Weiterhin zeigte eine deutsche Studie, dass die Geschlechtsidentität sehr variabel ist [114].

Statement 19 100% Zustimmung = starker Konsens

Individuen mit einer gesicherten kompletten Androgenresistenz entwickeln meist eine spontane Pubertät. Anders als früher angenommen, ist das Tumorrisiko der Gonaden bis zu diesem Zeitpunkt nicht erhöht.

Empfehlung 89 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Individuen mit kompletter Androgenresistenz sollen die Gonaden bis zur Volljährigkeit verbleiben.

Empfehlung 90 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Individuen, die ihre Gonaden behalten wollen, soll nach Abschluß der Pubertät eine regelmäßige klinische Kontrolle der Gonaden mit ihren Vor- und Nachteilen diskutiert und eine lebenslange Vor-/Nachsorge angeboten werden.

Hintergrundtext:

In einer chinesischen Kohortenstudie zeigte sich bei 48 Individuen mit CAIS bei einem ein Gonadoblastom, einmal ein Dysgerminom, 2 x ein Seminom und 9 x ein Sertolizelltumor[80]. In einer weiteren chinesischen Studie fand sich bei 9 von 30 Frauen mit einem CAIS ein Gonadoblastom. Die Gonadektomie erfolgte zwischen dem 17ten und 34sten Lebensjahr[115]. Bei einer Studie mit 79 erwachsenen chinesischen Frauen hatten 2 eine Gonadoblastom, 4 ein Seminom und 6 einen Sertolizelltumor[94]. In einer englischen Studie mit 133 Individuen mit CAIS erfolgte im durchschnittlichen Alter von 14 Jahren (18 Tage – 68 Jahre) die Gonadektomie. In der Histologie fanden sich 2 maligne Tumoren (1 maligner Stromatumor (68 Jahre) 1 x ein Seminom (30 Jahre); 6 x eine Keimzellneoplasie in situ (2,8, 16, 2 x 17, 20 und 53 Jahre) und 16 benigne Tumore (6 x Sertolizelltumor, 8 testikuläre Hamartome und 2 x eine Kombination aus beiden)[116]. Ähnliches zeigte auch eine Studie aus Frankreich mit 29 Individuen mit CAIS. Eine bilaterale Gonadektomie erfolgte bei 20 und unilateral bei 5 im Alter zwischen 3 Wochen und 18 Jahren, meist nach Beginn der Pubertät. Eine 14-Jährige hatte eine Keimzellneoplasie in situ. 19 von 23 kamen spontan in ihre Pubertät[117]. Ähnliches zeigte auch

eine weltweite Umfrage bei DSD-Zentren. Hier fand sich bei 2 von 142 Frauen mit CAIS eine Keimzellneoplasie in situ[118]. In einer West-Indischen Studie fand sich bei einer von 9 Frauen im Alter von 35 Jahren bei Diagnosestellung ein symptomatisches metastasiertes Dysgerminom[119]. In einer deutschen Studie fand sich bei einer von 19 gonadektomierten Frauen mit CAIS ein Seminom im Stadium I und bei zwei Frauen ein Sertolizell-Adenom[120]. In der „Cambridge Intersex Database“ fanden sich 2006 unter den 44 Individuen mit CAIS bei einer 17- und einer 53-jährigen Patientin Anzeichen einer Keimzellneoplasie in situ[121]. In nur einer der Studien ist bisher ein metastasierter Tumor beschrieben worden, wobei in vielen Studien die Gonadektomie recht früh erfolgte. Ebenso kann es auch sein, dass die Entwicklung eines malignen Tumors aus Keimzellneoplasie in situ recht spät oder nur selten erfolgt[7][122].

In einer MRT-Studie bei postpubertären Frauen mit CAIS und intraabdominalen bzw. inguinal gelegenen Gonaden konnten zwar mittels MRT paratestikuläre Zysten und Sertolizelltumore erkannt werden, aber bei 2 der 23 untersuchten Individuen fand sich dann im Rahmen der Gonadektomie eine Keimzellneoplasie in situ, die mittels MRT nicht detektiert wurde[123]. Die Sonografie ist zwar weniger aufwendig, aber noch weniger aussagekräftig. Voraussetzung ist, dass die Gonaden an einer Stelle liegen, an der sie gut untersucht werden können[7]. Eine Studie aus USA zeigte, dass im Ultraschall die Tumoren gut erkannt werden können, allerdings fanden sich bei allen Patienten nur gutartige Tumore; eine Vorhersage, ob ein Tumor maligne sein könnte, war nicht möglich[124]. Wunsch und Mitarbeiter zeigten, dass die laparoskopische Biopsie der Gonaden und die Fixation der Gonaden an der vorderen Bauchwand bzw. inneren Leistenring eine Option darstellt, um zum einen das aktuelle Tumorrisiko abzuschätzen und die Gonaden der Ultraschalluntersuchung zugänglich zu machen[125]. Eine Umfrage unter DSD-Zentren weltweit zeigte, dass in 12 von 18 teilnehmenden Zentren die Gonadektomie erst nach der Pubertät empfohlen wird, bei 4 Zentren erfolgt dies in der Kindheit[118]. Mit zunehmendem Alter sinkt die Gonadenfunktion und das Tumorrisiko steigt.

Partielle Androgenresistenz („Partial Androgen Insensitivity Syndrome“, PAIS)

Hierunter fallen alle Zwischenformen der verminderten Androgenisierung mit meist weiblichem Phänotyp. Die Befunde reichen von Klitorishypertrophie über ambivalente Genitalbefunde mit partieller labioskrotaler Fusion bis hin zu überwiegend männlichen Phänotyp mit Hypospadie oder Mikropenis.

Statement 20 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Inzidenz von malignen Keimzelltumoren bei Individuen mit partieller Androgenresistenz erscheint in der Literatur gering.

Empfehlung 91 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei guter Hodenfunktion sollen die Gonaden bis zum Ende des ersten Lebensjahres in das Skrotum gebracht werden. Bei weiblichem bzw. divers-geschlechtlichem Phänotyp sollen die Gonaden an eine Lokalisation gebracht werden, in der sie einem Monitoring gut zugänglich sind. Bei unklarem Befund kann eine Biopsie der Gonade durchgeführt werden.

Hintergrundtext:

In einer Studie aus West-Indien wuchsen 5 von 6 Individuen mit PAIS als Jungen auf. Bei einem Individuum mit weiblichem Phänotyp erfolgte im Alter von 14 Jahren die bilaterale Gonadektomie (Leydigzell-Hyperplasie), keiner der anderen 5 entwickelte klinisch einen Tumor in den Gonaden[119]. In einer chinesischen Kohortenstudie zeigte sich bei 21 Individuen mit PAIS bei einem ein Gonadoblastom, einmal ein Sertolizelltumor[80]. In einer weiteren chinesischen Studie fand sich bei 3 von 18 Individuen mit einem PAIS ein Gonadoblastom. Die Gonadektomie erfolgte im Alter von 18 bzw. 19 Jahren[115]. Bei einer Studie mit 34 erwachsenen chinesischen Frauen hatten 2 ein Gonadoblastom und eine ein Sertolizelltumor[94], während in einer Studie aus Israel mit 5 Frauen, sich bei einer von 2 Frauen mit einem Gonadoblastom zusätzlich ein bilaterales Seminom im Alter von 13 Jahren fand[126]. Allerdings zeigte sich auch schon bei einem 8-Monate alten Säugling ein Dottersacktumor in der rechten Gonade. Bei der weiteren Abklärung fand sich eine Androgenrezeptor Genmutation mit einer Androgenresistenz[127]. Das Risiko für einen Tumor in den Gonaden scheint bei der PAIS ähnlich der bei der CAIS zu sein[7]. Bei einer weltweiten Umfrage in DSD-Zentren zeigte sich ein sehr heterogenes Bild bzgl. der Empfehlungen zur Gonadektomie. Von den 18 Zentren, die geantwortet hatten, reichte das Vorgehen von der frühen routinemäßigen Gonadektomie, Gonadektomie in Abhängigkeit von der Lage der Gonade, individuelle Entscheidung und Belassen mindestens einer Gonade. Bei 9 entfernten Gonaden bestand einmal eine Leydigzell-Hyperplasie[118].

5 α -Reduktase-Mangel:

Empfehlung 92 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Individuen mit einem 5 α -Reduktase-Mangel sollen die Gonaden bis zum Ende des ersten Lebensjahres nach inguinal respektive an den tiefst möglichen Punkt zum Fertilitätserhalt verlagert werden.

Empfehlung 93 100% Zustimmung = starker Konsens

Das Tumorrisiko ist ab dem Pubertätsalter erhöht. Ab dann soll eine regelmäßige Kontrolle der Gonaden erfolgen.

Empfehlung 94 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Individuen mit einem 5 α -Reduktase-Mangel sollen die Gonaden vor der Volljährigkeit nicht entfernt werden, selbst wenn das Individuum in der weiblichen Rolle verbleiben möchte.

Hintergrundtext:

In einer deutschen Studie fand sich bei einer 23-jährigen Frau mit 5 α -Reduktase-Mangel ein Seminom in der in der Leiste gelegenen Gonade[120].

Abb. 6: Flowchart zum Management der Gonaden

Laparoskopischer Befund	Mögliche Ursachen	Empfehlung
Streifengonade „streak“	Komplette Gonadendysgenese Gemischte Gonadendysgenese Partielle Gonadendysgenese Gonadendysgenese unklarer Ursache	Entfernung bei Diagnosestellung Alternativ: jährliche Kontrolle (Sono oder MRT), idealerweise mit definierten Qualitätsanforderungen an Aufklärung und Bildgebung (z.B. Studie oder entsprechend der detaillierten Leitlinienempfehlung)
Dysgenetische Hoden (klein, ohne Tunica albuginea, ohne Nebenhoden, ohne Ductus)	Gemischte Gonadendysgenese Partielle Gonadendysgenese Gonadendysgenese unklarer Ursache 17-β-HSD-Mangel	Verlagerung Alternativ: jährliche Kontrolle (Sono oder MRT), idealerweise mit definierten Qualitätsanforderungen an Aufklärung und Bildgebung (z.B. Studie oder detaillierte Leitlinienempfehlung) Keine Entfernung bis zur Volljährigkeit
Bauchhoden:		
	CAIS	Bis zur Volljährigkeit belassen
	5 AR-Mangel	Verlagerung im 1. Lebensjahr Alternativ: jährliche Kontrolle (Sono oder MRT), idealerweise mit definierten Qualitätsanforderungen an Aufklärung und Bildgebung (z.B. Studie oder detaillierte Leitlinienempfehlung) Keine Entfernung bis zur Volljährigkeit
	17-β-HSD_Mangel	Verlagerung Alternativ: jährliche Kontrolle (Sono oder MRT), idealerweise mit definierten Qualitätsanforderungen an Aufklärung und Bildgebung (z.B. Studie oder detaillierte Leitlinienempfehlung) Keine Entfernung bis zur Volljährigkeit
Tumor		s. LL Hodentumoren
V.a. Ovotestis (gelbliche Gonade mit sichtbaren Follikelzysten)	Ovotestikuläre DSD	Biopsie zum Nachweis Primärfollikel

Biopsie für andere Fragestellung nicht empfohlen

Referenzen:

- [1] Page DC. Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. Development. 1987;101 Suppl:151-5.
- [2] Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. Cancer. 1970;25(6):1340-56.
- [3] Lau Y, Chou P, Iezzoni J, Alonzo J, Komuves L. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma. Cytogenet Cell Genet. 2000;91(1-4):160-4.
- [4] Oram SW, Liu XX, Lee TL, Chan WY, Lau YF. TSPY potentiates cell proliferation and tumorigenesis by promoting cell cycle progression in HeLa and NIH3T3 cells. BMC Cancer. 2006;6:154.

-
- [5] Berney DM, Looijenga LH, Idrees M, Oosterhuis JW, Rajpert-De Meyts E, Ulbright TM, et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology*. 2016;69(1):7-10.
- [6] Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Bourguignon JP, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2404-13.
- [7] Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev*. 2017;11(4):175-81.
- [8] Beaulieu Bergeron M, Lemieux N, Brochu P. Undifferentiated gonadal tissue, Y chromosome instability, and tumors in XY gonadal dysgenesis. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(6):445-59.
- [9] Cools M, van Aerde K, Kersemaekers AM, Boter M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5295-303.
- [10] van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol*. 2015;67(4):692-701.
- [11] Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol*. 2016;12(6):411-6.
- [12] Elias FM, Nishi MY, Sircili MHP, Bastista RL, Gomes NL, Ferrari MTM, et al. Elevated plasma miR-210 expression is associated with atypical genitalia in patients with 46,XY differences in sex development. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(12):e2084.
- [13] van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSmiR test). *Oncotarget*. 2017;8(35):58037-49.
- [14] Vogt PH, Besikoglu B, Bettendorf M, Frank-Herrmann P, Zimmer J, Bender U, et al. Gonadoblastoma Y locus genes expressed in germ cells of individuals with dysgenetic gonads and a Y chromosome in their karyotypes include DDX3Y and TSPY. *Hum Reprod*. 2019;34(4):770-9.
- [15] McCann-Crosby B, Gunn S, Smith EO, Karaviti L, Hicks MJ. Association of immunohistochemical markers with premalignancy in Gonadal Dysgenesis. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2015;2015(1):14.
- [16] Looijenga LH, Hersmus R, Oosterhuis JW, Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP. Tumor risk in disorders of sex development (DSD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(3):480-95.
- [17] Morin J, Peard L, Vanadurongvan T, Walker J, Dönmez M, Saltzman AF. Oncologic outcomes of pre-malignant and invasive germ cell tumors in patients with differences in sex development - A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2020;16(5):576-82.
- [18] Lucas-Herald AK, Bryce J, Kyriakou A, Ljubicic ML, Arlt W, Audi L, et al. Gonadectomy in conditions affecting sex development: a registry-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):791-801.
- [19] Slowikowska-Hilczek J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L, Rapp M, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, et al. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol*. 2020;69:101800.
- [20] Ezaki J, Hashimoto K, Asano T, Kanda S, Akioka Y, Hattori M, et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: a review and classification. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(4):271-6.

-
- [21] Ahn YH, Park EJ, Kang HG, Kim SH, Cho HY, Shin JI, et al. Genotype-phenotype analysis of pediatric patients with WT1 glomerulopathy. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(1):81-9.
- [22] Arroyo-Parejo Drayer P, Seeherunvong W, Katsoufis CP, DeFreitas MJ, Seeherunvong T, Chandar J, et al. Spectrum of Clinical Manifestations in Children With WT1 Mutation: Case Series and Literature Review. *Front Pediatr*. 2022;10:847295.
- [23] Lepais L, Morel Y, Mouriquand P, Gorduza D, Plotton I, Collardeau-Frachon S, et al. A novel morphological approach to gonads in disorders of sex development. *Mod Pathol*. 2016;29(11):1399-414.
- [24] Scully RE. Gonadoblastoma; a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production. *Cancer*. 1953;6(3):455-63.
- [25] Roth LM, Cheng L. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol*. 2020;100:47-53.
- [26] Nermoen I, Falhammar H. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors and Myelolipomas in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract*. 2020;26(11):1351-65.
- [27] Yildiz M, Bayram A, Bas F, Karaman V, Toksoy G, Poyrazoglu S, et al. Ovarian and paraovarian adrenal rest tumors are not uncommon in gonadectomy materials of historical congenital adrenal hyperplasia cases in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2022;187(1):K13-k8.
- [28] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):209-20.
- [29] Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, de la Perrière AB, Illouz F, Kerlan V, et al. Clinical Outcome, Hormonal Status, Gonadotrope Axis, and Testicular Function in 219 Adult Men Born With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. A French National Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2303-13.
- [30] Engels M, Gehrman K, Falhammar H, Webb EA, Nordenström A, Sweep FC, et al. Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(3):285-94.
- [31] Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(3):441-9.
- [32] Huneif MA, Al Mutairi M, AlHazmy ZH, AlOsaimi FK, AlShoomi AM, AlGhofely MA, et al. Screening for testicular adrenal rest tumors among children with congenital adrenal hyperplasia at King Fahad Medical City, Saudi Arabia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(1):49-54.
- [33] Kim MS, Goodarzian F, Keenan MF, Geffner ME, Koppin CM, De Filippo RE, et al. Testicular Adrenal Rest Tumors in Boys and Young Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Urol*. 2017;197(3 Pt 2):931-6.
- [34] Knape P, Reisch N, Dörr HG, Reincke M, Lenk S, Quinkler M. [Testicular adrenal rest tumors (TART) in adult men with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH)]. *Urologe A*. 2008;47(12):1596-7, 9-602.
- [35] Lim SG, Lee YA, Jang HN, Kong SH, Ahn CH, Kim SW, et al. Long-Term Health Outcomes of Korean Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:761258.

-
- [36] Mouritsen A, Jørgensen N, Main KM, Schwartz M, Juul A. Testicular adrenal rest tumours in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation. *Int J Androl*. 2010;33(3):521-7.
- [37] Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, et al. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):E1820-6.
- [38] Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1665-70.
- [39] Delfino M, Elia J, Imbrogno N, Argese N, Mazzilli R, Toscano V, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and sonographic, hormonal, and seminal characteristics. *J Ultrasound Med*. 2012;31(3):383-8.
- [40] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Takahashi S, Meuleman EJ, Hulsbergen-van de Kaa C, Sweep FC, et al. Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in eight patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):612-5.
- [41] Kavoussi PK, Summers-Colquitt RB, Odenwald KC, Kressin M, Kavoussi KM, Pool TB, et al. Sperm retrieval and concomitant tumor resection in azoospermic men with congenital adrenal hyperplasia and bilateral testicular adrenal rest tumors: a case report. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(4):545-8.
- [42] Bachelot A, Lapoirie M, Dulon J, Leban M, Renard Penna R, Touraine P. Effects of mitotane on testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a retrospective series of five patients. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):365-71.
- [43] Stein R, Quaedackers J, Bhat NR, Dogan HS, Nijman RJM, Rawashdeh YF, et al. EAU-ESPU pediatric urology guidelines on testicular tumors in prepubertal boys. *J Pediatr Urol*. 2021;17(4):529-33.
- [44] Ashley RA, McGee SM, Isotaolo PA, Kramer SA, Cheville JC. Clinical and pathological features associated with the testicular tumor of the adrenogenital syndrome. *J Urol*. 2007;177(2):546-9; discussion 9.
- [45] Chaudhari M, Johnson EK, DaJusta D, Nahata L. Testicular adrenal rest tumor screening and fertility counseling among males with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):155.e1-e6.
- [46] Williams LA, Pankratz N, Lane J, Krailo M, Roesler M, Richardson M, et al. Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2018;124(19):3900-8.
- [47] Accardo G, Vallone G, Esposito D, Barbato F, Renzullo A, Conzo G, et al. Testicular parenchymal abnormalities in Klinefelter syndrome: a question of cancer? Examination of 40 consecutive patients. *Asian J Androl*. 2015;17(1):154-8.
- [48] Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr*. 2011;100(6):807-13.
- [49] Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, Connolly HM, Egbe A. Long-Term Outcomes in Patients With Turner Syndrome: A 68-Year Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011501.

-
- [50] Ji J, Zöller B, Sundquist J, Sundquist K. Risk of solid tumors and hematological malignancy in persons with Turner and Klinefelter syndromes: A national cohort study. *Int J Cancer*. 2016;139(4):754-8.
- [51] Viuff MH, Stochholm K, Lin A, Berglund A, Juul S, Gravholt CH. Cancer occurrence in Turner syndrome and the effect of sex hormone substitution therapy. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(1):79-88.
- [52] Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence in women with Turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):239-46.
- [53] Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3199-202.
- [54] Barros BA, Moraes SG, Coeli FB, Assumpção JG, De Mello MP, Maciel-Guerra AT, et al. OCT4 immunohistochemistry may be necessary to identify the real risk of gonadal tumors in patients with Turner syndrome and Y chromosome sequences. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3450-5.
- [55] Esposito C, Escolino M, Bagnara V, Eckoldt-Wolke F, Baglaj M, Saxena A, et al. Risk of Malignancy and Need for Surgery in Pediatric Patients with Morris or Y-chromosome Turner Syndrome: A Multicenter Survey. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(5):333-6.
- [56] Dejonckheere C, Moyson C, de Zegher F, Antonio L, Van Buggenhout G, Decallonne B. Neoplasia in Turner syndrome: a retrospective cohort study in a tertiary referral centre in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2022;77(1):86-92.
- [57] Kwon A, Hyun SE, Jung MK, Chae HW, Lee WJ, Kim TH, et al. Risk of Gonadoblastoma Development in Patients with Turner Syndrome with Cryptic Y Chromosome Material. *Horm Cancer*. 2017;8(3):166-73.
- [58] Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamaschi R, Scarano E, Strocchi S, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet A*. 2005;135(2):150-4.
- [59] Zelaya G, López Marti JM, Marino R, Garcia de Dávila MT, Gallego MS. Gonadoblastoma in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015;18(2):117-21.
- [60] Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, et al. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(1):10-4.
- [61] Silveri M, Grossi A, Bassani F, Orazi C, Camassei FD, Zaccara A. Ullrich-Turner Syndrome and Tumor Risk: Is There Another Chance to Early Gonadectomy in Positive TSPY and SRY Patients? *Eur J Pediatr Surg*. 2016;26(3):273-6.
- [62] Canto P, Kofman-Alfaro S, Jiménez AL, Söderlund D, Barrón C, Reyes E, et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;150(1):70-2.
- [63] Bianco B, Lipay M, Guedes A, Oliveira K, Verreschi IT. SRY gene increases the risk of developing gonadoblastoma and/or nontumoral gonadal lesions in Turner syndrome. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):197-202.
- [64] Huang YC, Lee CT, Wu MZ, Liu SY, Tung YC, Ho HN, et al. The spectrum of 45,X/46,XY mosaicism in Taiwanese children: The experience of a single center. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 3):450-6.
- [65] Brant WO, Rajimwale A, Lovell MA, Travers SH, Furness PD, 3rd, Sorensen M, et al. Gonadoblastoma and Turner syndrome. *J Urol*. 2006;175(5):1858-60.

-
- [66] Sallai A, Sólyom J, Dobos M, Szabó J, Halász Z, Ságodi L, et al. Y-chromosome markers in Turner syndrome: Screening of 130 patients. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(4):222-7.
- [67] Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-g70.
- [68] Horn LC, Limbach A, Hoepffner W, Tröbs RB, Keller E, Froster UG, et al. Histologic analysis of gonadal tissue in patients with Ullrich-Turner syndrome and derivative Y chromosomes. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8(2):197-203.
- [69] Miao Y, Wen J, Huang L, Wu J, Zhao Z. Diagnosis and Management of Ovarian Tumor in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2369430.
- [70] Saleem M, Ather U, Mirza B, Iqbal S, Sheikh A, Shaukat M, et al. Persistent mullerian duct syndrome: A 24-year experience. *J Pediatr Surg*. 2016;51(10):1721-4.
- [71] Feki J, Ennouri S, Frikha R, Keskes L, Boudawara T, Kammoun H, et al. Germ Cell Tumors Revealing a Familial Persistent Müllerian Duct Syndrome. *Gulf J Oncolog*. 2022;1(40):71-3.
- [72] Alanazi AB, Aldhowayan A, Almuhan MM, Alghamdi AM. Persistent Mullerian duct syndrome (PMDS): Case report and review of literature. *Urol Case Rep*. 2022;42:102031.
- [73] Yazar S, Eren H, Acehan T, Bedir R, Gündoğdu H, Yüksel AO. A rare form of persistent Mullerian duct syndrome: Transverse testicular ectopia with germ cell testis cancer and hernia uteri inguinalis. *Andrologia*. 2021;53(11):e14229.
- [74] Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Müllerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt C):E1084-9.
- [75] Tian HJ, Wu DH, Ru W, Wu DW, Tao C, Chen GJ, et al. Surgical management and molecular diagnosis of persistent Müllerian duct syndrome in Chinese patients. *Asian J Androl*. 2022;24(1):78-84.
- [75a] Literatur von Lutz Wünsch
- [76] Khadilkar KS, Budyal SR, Kasaliwal R, Sathe PA, Kandalkar B, Sanghvi BV, et al. OVOTESTICULAR DISORDER OF SEX DEVELOPMENT: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. *Endocr Pract*. 2015;21(7):770-6.
- [77] Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fékété C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol*. 2007;177(2):726-31; discussion 31.
- [78] Chemes HE, Venara M, Del Rey G, Arcari AJ, Musse MP, Papazian R, et al. Is a CIS phenotype apparent in children with Disorders of Sex Development? Milder testicular dysgenesis is associated with a higher risk of malignancy. *Andrology*. 2015;3(1):59-69.
- [79] Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, Setyawati BA, Faradz SM, Cools M, et al. Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev*. 2010;4(4-5):259-69.
- [80] Jiang JF, Xue W, Deng Y, Tian QJ, Sun AJ. Gonadal malignancy in 202 female patients with disorders of sex development containing Y-chromosome material. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(4):338-41.

-
- [81] McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):4.
 - [82] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S, the European Society for Paediatric E. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics*. 2006;118(2):e488-500.
 - [83] MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med*. 2004;350(4):367-78.
 - [84] Debo B, Van Looke M, De Groote K, De Leenheer E, Cools M. Multidisciplinary Approach to the Child with Sex Chromosomal Mosaicism Including a Y-Containing Cell Line. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3).
 - [85] Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SL, et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):E1171-80.
 - [86] Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E, Kjaergaard S, Petersen BL, Skakkebaek NE, et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function-a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):E1540-9.
 - [87] Dendrinios ML, Smorgick N, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Occurrence of Gonadoblastoma in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(3):192-5.
 - [88] Matsumoto F, Matsuyama S, Matsui F, Yazawa K, Matsuoka K. Variation of Gonadal Dysgenesis and Tumor Risk in Patients With 45,X/46,XY Mosaicism. *Urology*. 2020;137:157-60.
 - [89] Pan L, Su Z, Song J, Xu W, Liu X, Zhang L, et al. Growth data and tumour risk of 32 Chinese children and adolescents with 45,X/46,XY mosaicism. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):143.
 - [90] Tam YH, Wong YS, Pang KK, To KF, Yiu AK, Wong HY, et al. Tumor risk of children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis in relation to their clinical presentations: Further insights into the gonadal management. *J Pediatr Surg*. 2016;51(9):1462-6.
 - [91] Poyrazoglu S, Bas F, Karaman B, Yildiz M, Basaran S, Darendeliler F. Growth and relationship of phenotypic characteristics with gonadal pathology and tumour risk in patients with 45, X/46, XY mosaicism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(6):973-9.
 - [92] Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *Bjog*. 2008;115(6):737-41.
 - [93] Jakovleva A, Kovalova Z. Complete gonadal dysgenesis analysis in the population of Latvia: malignant outcomes and a review of literature. *Med Pharm Rep*. 2022;95(1):47-53.
 - [94] Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):621-7.
 - [95] Rocha VB, Guerra-Júnior G, Marques-de-Faria AP, de Mello MP, Maciel-Guerra AT. Complete gonadal dysgenesis in clinical practice: the 46,XY karyotype accounts for more than one third of cases. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1431-4.
 - [96] Zielińska D, Zajaczek S, Rzepka-Górska I. Tumors of dysgenetic gonads in Swyer syndrome. *J Pediatr Surg*. 2007;42(10):1721-4.

-
- [97] Capito C, Leclair MD, Arnaud A, David A, Baron S, Corradini N, et al. 46,XY pure gonadal dysgenesis: clinical presentations and management of the tumor risk. *J Pediatr Urol*. 2011;7(1):72-5.
- [98] Slowikowska-Hilcz J, Szarras-Czapnik M, Wolski JK, Oszukowska E, Hilcz M, Jakubowski L, et al. The risk of neoplasm associated with dysgenetic testes in prepubertal and pubertal/adult patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015;53(3):218-26.
- [99] Behtash N, Karimi Zarchi M. Dysgerminoma in three patients with Swyer syndrome. *World J Surg Oncol*. 2007;5:71.
- [100] Alam S, Boro H, Goyal A, Khadgawat R. 46, XY complete gonadal dysgenesis with pubertal virilisation due to dysgerminoma/gonadoblastoma. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7).
- [101] Losada DM, Benetti-Pinto CL, Andrade L. Gonadoblastoma-Associated Mixed Gonadal Germ Cell Tumor with Dysgerminoma and Hepatoid Yolk Sac Tumor Components in 46XY Gonadal Dysgenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):558-60.
- [102] Huang H, Wang CQ, Tian QJ. Clinical features and management of 33 patients with 46,XX pure gonadal dysgenesis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(12):995-8.
- [103] Bastian C, Muller JB, Lortat-Jacob S, Nihoul-Fékété C, Bignon-Topalovic J, McElreavey K, et al. Genetic mutations and somatic anomalies in association with 46,XY gonadal dysgenesis. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1297-304.
- [104] Cunha SC, Andrade JGR, Angelis CM, Billis A, Bustorff-Silva JM, Maciel-Guerra AT, et al. Early development of a gonadal tumor in a patient with mixed gonadal dysgenesis. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(6):644-7.
- [105] Gomes NL, Lerário AM, Machado AZ, Moraes DR, Silva TED, Arnhold IJP, et al. Long-term outcomes and molecular analysis of a large cohort of patients with 46,XY disorder of sex development due to partial gonadal dysgenesis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(2):164-77.
- [106] Dicken BJ, Billmire DF, Krailo M, Xia C, Shaikh F, Cullen JW, et al. Gonadal dysgenesis is associated with worse outcomes in patients with ovarian nondysgerminomatous tumors: A report of the Children's Oncology Group AGCT 0132 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4).
- [107] Duhil de Bénazé G, Pacquement H, Faure-Contier C, Patte C, Orbach D, Corradini N, et al. Paediatric dysgerminoma: Results of three consecutive French germ cell tumours clinical studies (TGM-85/90/95) with late effects study. *Eur J Cancer*. 2018;91:30-7.
- [108] Cools M, Boter M, van Gurp R, Stoop H, Poddighe P, Lau YF, et al. Impact of the Y-containing cell line on histological differentiation patterns in dysgenetic gonads. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):184-92.
- [109] Ebert KM, Hewitt GD, Indyk JA, McCracken KA, Nahata L, Jayanthi VR. Normal pelvic ultrasound or MRI does not rule out neoplasm in patients with gonadal dysgenesis and Y chromosome material. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):154.e1-.e6.
- [110] Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns and adolescents. *Semin Pediatr Surg*. 2019;28(5):150841.
- [111] Berberoğlu M, Şıklar Z. The Evaluation of Cases with Y-Chromosome Gonadal Dysgenesis: Clinical Experience over 18 Years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):30-7.
- [112] Diamond DA, Swartz J, Tishelman A, Johnson J, Chan YM. Management of pediatric patients with DSD and ambiguous genitalia: Balancing the child's moral claims to self-determination with parental values and preferences. *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):416.e1-.e5.

-
- [113] Bertelloni S, Meriggiola MC, Dati E, Balsamo A, Baroncelli GI. Bone Mineral Density in Women Living with Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Intact Testes or Removed Gonads. *Sex Dev.* 2017;11(4):182-9.
- [114] Brunner F, Fliegner M, Krupp K, Rall K, Brucker S, Richter-Appelt H. Gender Role, Gender Identity and Sexual Orientation in CAIS ("XY-Women") Compared With Subfertile and Infertile 46,XX Women. *J Sex Res.* 2016;53(1):109-24.
- [115] Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF, et al. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1413-9.
- [116] Chaudhry S, Tadokoro-Cuccaro R, Hannema SE, Acerini CL, Hughes IA. Frequency of gonadal tumours in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): A retrospective case-series analysis. *J Pediatr Urol.* 2017;13(5):498.e1-.e6.
- [117] Cheikhelard A, Morel Y, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Polak M, et al. Long-term followup and comparison between genotype and phenotype in 29 cases of complete androgen insensitivity syndrome. *J Urol.* 2008;180(4):1496-501.
- [118] Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Köhler B, et al. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(4):236-46.
- [119] Arya S, Barnabas R, Lila AR, Sarathi V, Memon SS, Bhandare VV, et al. Clinical, Hormonal, Genetic, and Molecular Characteristics in Androgen Insensitivity Syndrome in an Asian Indian Cohort from a Single Centre in Western India. *Sex Dev.* 2021;15(4):253-61.
- [120] Steinmacher S, Brucker SY, Kölle A, Krämer B, Schöller D, Rall K. Malignant Germ Cell Tumors and Their Precursor Gonadal Lesions in Patients with XY-DSD: A Case Series and Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11).
- [121] Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006;208(4):518-27.
- [122] Döhnert U, Wünsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev.* 2017;11(4):171-4.
- [123] Nakhal RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology.* 2013;268(1):153-60.
- [124] Karmazyn B, Salama A, Jennings SG, Kaefer M. Ultrasound of retained gonads in children and young women with androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr Urol.* 2021;17(6):797-802.
- [125] Wünsch L, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt C):E958-65.
- [126] Kravarusic D, Segulier-Lipszyc E, Feigin E, Nimri R, Nagelberg N, Freud E. Androgen insensitivity syndrome: risk of malignancy and timing of surgery in a paediatric and adolescent population. *Afr J Paediatr Surg.* 2011;8(2):194-8.
- [127] Yang H, Wu Z, Tian Y, Yang Z, Yao X, Feng S. Yolk Sac Tumor in an Infant with Androgen Insensitivity Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(7):804-9

Fertilitätsprotektion

Allgemein

Varianten der Geschlechtsentwicklung gehen häufig mit Einschränkungen der Fertilität einher. In einer großen Umfrage mit über 1000 Betroffenen lebt ein Drittel der Befragten in einer festen Partnerschaft, während nur 14% angeben, mindestens ein Kind zu haben, wobei in 7% Techniken der assistierten Reproduktion in Anspruch genommen wurden[1].

Risikofaktoren einer eingeschränkten Fertilität stellen die abnorme Gonadalentwicklung mit dem Risiko einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POI) sowie bei Vorhandensein von testikulärem Gewebe mit zunehmendem Alter häufig eine fortschreitende Einschränkung der testikulären Funktion, die Gonadektomie aufgrund eines Entartungsrisikos der Gonaden, Störungen der Hormonbiosynthese mit Entwicklungseinschränkungen von Gametozyten, Inkongruenz von gonadalem und psychologischem Geschlecht sowie anatomische Einflussfaktoren dar[2][3][4][5][6][7][8][9][10][11].

Statement 21 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Ursachen einer eingeschränkten Fertilität von DSD-Betroffenen sind vielfältig. Es spielen sowohl endokrinologische, gonadale, psychische wie auch anatomische Faktoren eine entscheidende Rolle.

Empfehlung 97 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer möglichen Unfruchtbarkeit soll interdisziplinär erfolgen und nach entsprechender Diagnosestellung mit den Betroffenen und/oder den Erziehungsberechtigten besprochen werden.

Empfehlung 98 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Beratung über Konzepte zum Erhalt der Fertilität soll unter der Maßgabe stattfinden, Eingriffe bis zur eigenständigen Zustimmungsfähigkeit der Betroffenen auf ein minimales Maß zu reduzieren, gleichzeitig jedoch die Option zur Erfüllung eines möglichen späteren Kinderwunsches zu erhalten.

Empfehlung 99 100% Zustimmung = starker Konsens

Besteht eine medizinische Indikation zur Gonadektomie oder wird eine solche von einer einwilligungsfähigen betroffenen Person gewünscht, soll im Vorfeld die Kryokonservierung von Gonadengewebe mit den Betroffenen und/oder den Erziehungsberechtigten diskutiert werden und kann im Rahmen des gleichen Eingriffes erfolgen.

Empfehlung 100 100% Zustimmung = starker Konsens

Sofern eine Kryokonservierung durchgeführt wird, soll eine histologische Untersuchung einer repräsentativen Probe des Gewebes erfolgen, um ein potenziell bereits vorliegendes Malignom auszuschließen.

Fertilitätsprotektion bei chromosomaler DSD und vorhandenem ovariellen Gewebe

Hintergrundtext:

Die Kryokonservierung von ovariellen Gewebe stellt eine mittlerweile etablierte Methode zur Verwirklichung eines zukünftigen Kinderwunsches in Fällen dar, in denen eine Gonadektomie (z.B. bei einem erhöhten malignen Entartungsrisiko) durchgeführt wird oder ein hohes Risiko der Entwicklung einer frühzeitigen ovariellen Insuffizienz (prämatüre Ovarialinsuffizienz, POI) besteht. Voraussetzung für eine erfolgreiche zukünftige Fertilitätsbehandlung ist das Vorhandensein von Keimzellen zum Zeitpunkt der Gewebeentnahme. Betroffene sowie ggf. auch deren Erziehungsberechtigte sind über die Risiken des fehlenden Nachweises von Keimzellen wie auch die Möglichkeit einer möglichen Malignomverschleppung (bei zum Zeitpunkt der Entnahme bereits bestehender maligner Entartung des Gewebes) aufzuklären[11]. Auch ist entsprechend standardisiert über die entsprechenden operativen Risiken aufzuklären als auch über die im Behandlungskonzept notwendigen, zukünftigen weiteren Therapieschritte und deren Risiken (z.B. Transplantation von Ovargewebe).

Bei postpubertären DSD-Betroffenen stehen bei zu erwartender POI sowohl die Kryokonservierung fertilisierter wie auch unfertilisierter Oozyten, als auch die Kryokonservierung von Ovarialgewebe zur Verfügung[8].

Bei präpubertären Betroffenen mit einem Risiko der POI soll derzeit ausschließlich die Kryokonservierung von Ovarialgewebe durchgeführt werden. Dies sollte auf die Fälle beschränkt werden, in denen mit einer relevanten Abnahme der ovariellen Reserve bis zum Eintritt der Pubertät zu rechnen ist. Einzelfälle einer kontrollierten ovariellen Stimulation auch bei präpubertären Patientinnen sind beschrieben, diese stellen jedoch ein experimentelles Verfahren dar und können aufgrund der Datenlage nicht für den Einsatz außerhalb von Studien empfohlen werden[12].

Die Kryokonservierung von Ovarialgewebe stellt auch bei Patientinnen unter 18 Jahren eine sichere und etablierte Methode der Fertilitätsprotektion dar[8]. Neben der späteren Möglichkeit der Gewinnung von Oozyten kommt es durch Retransplantation des Ovarialgewebes meist zumindest temporär zur Wiederherstellung der hormonellen Funktion, so dass perimenopausale Beschwerden im Falle einer POI behandelt oder sogar verhindert werden können[13].

Das optimale Alter der Gewebeentnahme zur Kryokonservierung von Stammzellen in der Gruppe der DSD-Betroffenen bleibt aktuell unklar[11]. Ebenso kann derzeit auch bei Vorliegen gonadaler Stammzellen keine Aussage zum reproduktiven Potenzial des Gewebes gemacht werden.

In der Studie von Johnson et al. wird über 10 Betroffene unterschiedlicher DSD-Varianten mit einem mittleren Alter von 11,5 Jahren berichtet (Altersspanne: 1-18,6 Jahre), wobei in 5/10 Fällen gonadale Stammzellen nachgewiesen werden konnten[11]. Risikofaktoren für das Fehlen gonadaler Stammzellen waren das Vorliegen eines Turner-Syndroms mit Y-chromosomalem Material sowie das Vorliegen einer kompletten gonadalen Dysgenese. Zudem scheint ein jüngeres Alter bei Gewebeentnahme einen günstigen Einfluss auf das Vorliegen gonadaler Stammzellen zu haben.

Fertilitätsprotektion bei Polysomien:

Triple X (47,XXX), Trisomy X Syndrome:

Patientinnen mit Karyotyp 47,XXX als polysomale Variante zeigen bereits zum Zeitpunkt der Pubertät signifikant erniedrigte AMH als auch erhöhte FSH/LH-Werte wie auch ein erniedrigtes Inhibin B/E2. Das Ovarvolumen zeigt sich ebenfalls erniedrigt. Klinisch zeigen die Patientinnen deutliche Unterschiede im zeitlichen Ablauf der Pubertät. In etwa 3% der Fälle von POI wird das Vorliegen einer Trisomie X angenommen, mit einem Erkrankungsalter zwischen 19 und 40 Jahren[14][15].

Aufgrund interindividueller Unterschiede sollte frühzeitig eine Evaluation des Risikos einer POI erfolgen, insbesondere bei klinischen Zeichen einer eingeschränkten ovariellen Reserve wie irreguläre Zyklen oder eine sekundäre Amenorrhoe, und gegebenenfalls Maßnahmen zur Fertilitätsprotektion (Kryokonservierung von fertilisierten oder unfertilisierten Oozyten oder die Ovarkryokonservierung) erwogen werden.

Turner-Syndrom (TS):

Fertilitätserhalt ist auch bei TS ein großes Thema, erfreut sich zunehmender Nachfrage, wird aber kontrovers diskutiert.

Überblick:

- TS ist eine Multisystem-Erkrankung, mit hohen Risiken für Mutter und Kind und damit ggf. eine Kontraindikation für Schwangerschaft
- Beratung und Vorgehen sehr individuell zu sehen je nach Risikoprofil, Chancen etc.
- Praktisches Vorgehen nur grob skizzierbar
- Beratung eher früher als später
- Fertilitätsprotektive Methoden großteils experimentell wegen unzureichender Datenlage
- Genetische Transmission, Kontraindikationen für Schwangerschaft und alternative Möglichkeiten müssen diskutiert werden
- Beratung und Betreuung durch multidisziplinäres Spezialisten-Team zwingend notwendig
- Großer Studienbedarf

Die Beratung zum Fertilitätserhalt bei TS stellt einen zwingenden Bestandteil der individuellen und multidisziplinären Betreuung dar[16][17]. Vielen TS-Patientinnen wird die Beratung über fertilitätsprotektive Maßnahmen weiterhin leider vorenthalten.

Empfehlung 101 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Beratung zum Fertilitätserhalt soll bei TS individuell und risikoadaptiert im Rahmen der multidisziplinären Betreuung einschließlich einer psychosozialen Beratung möglichst standardisiert und routinemäßig erfolgen.

Statement 22 100% Zustimmung = starker Konsens

Ist eine Schwangerschaft grundsätzlich vertretbar und besteht eine endokrine Aktivität der Ovarien, hängt die Auswahl der fertilitätsprotektiven Maßnahme von der individuellen ovariellen Reserve und dem Alter ab.

Empfehlung 102 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei TS soll zwingend ein präkonzeptionelles Screening auf Prädiktionsfaktoren (bzgl. Schwangerschaftschancen), aber auch auf Kontraindikationen für das Austragen einer Schwangerschaft erfolgen

Hintergrundtext:

Ovarielle Reserve: Eine kürzliche Studie zeigte bereits eine reduzierte Zahl an Oogonien in der Mehrzahl der TS- und TS-Mosaik-Ovarien zu Beginn des zweiten Trimesters. Die Follikelanzahl war bei Mosaik-Patientinnen weniger reduziert als bei reiner Monosomie[18].

Eine Studie an 120 TS-Patientinnen zeigte, dass die Mehrzahl der Patientinnen mit Mosaik eine Ovarfunktion im jungen Erwachsenenalter aufwies. Eine AMH-Konzentration < 4 pmol/l erlaubte die Prognose, dass die Pubertät nicht erreicht wird oder ein prämaures Ovarialversagen (POI) bei Adoleszenten bzw. Erwachsenen droht[19].

Eine schwedische Gruppe identifizierte Prädiktionsfaktoren für das Vorhandensein von Follikeln bei 74 laparoskopierten Mädchen mit einem TS, die bei der Entscheidung für eine fertilitätsprotektive Maßnahme hilfreich sein können[20]:

Mosaik-Karyotyp/ strukturelle Aberration des X-Chromosoms

Spontaner Pubertätseintritt

Spontane Menarche

Normale FSH-Konzentration i.S.

AMH-Konzentration i.S. deutlich über der Nachweisgrenze

Normaler antraler Follikelcount (AFC)

Auf der anderen Seite gibt es auch Arbeiten, die keine Korrelation zwischen Alter bzw. AMH-Wert und Follikelanzahl bzw. Outcome nach fertilitätsprotektiven Maßnahmen zeigten[20][21][22].

Für die Prognose ist wichtig, zwischen Monosomie, Mosaik oder einer strukturellen Anomalie des X-Chromosoms zu unterscheiden. Eine Fertilitätsprotektion ist sinnvoll, wenn klinische Prädiktionsfaktoren (s.o.) auf das Vorhandensein einer suffizienten Ovarreserve hinweisen. Daher ist ggf. eine Ovarbiopsie und histologische Diagnostik vor Kryokonservierung zu erwägen. Bei noch erhaltener Ovarreserve sollte ggf. zunächst unter Kontrolle der AMH-Konzentration zugewartet werden, da eine noch erhaltene Ovarreserve bei jungen Frauen über Jahre bestehen bleiben kann[23]. Bei einer Virgo (Unmöglichkeit des vaginalen Ultraschalls) ist möglicherweise die Kryokonservierung von Ovargewebe zu präferieren. Zur ovariellen Stimulation ist aufgrund der derzeitigen Datenlage eine hochdosierte Gonadotropin-Applikation am sinnvollsten. Da beim TS erst von 1 Schwangerschaft nach der Kryokonservierung von Oozyten und keiner nach Ovargewebe berichtet wurde, sind die Methoden weiterhin als experimentell anzusehen[24][25]. Der Single embryo Transfer ist unbedingt zu bevorzugen, da Mehrlingsgraviditäten das primär bereits erhöhte Risiko kardiovaskulärer Komplikationen (Aortendissektion) vervielfachen.

Spontane Menarche und Schwangerschaften:

Die meisten TS-Patientinnen leiden an einer primären Amenorrhö, bei 15-20% kommt es zur spontanen Menarche. Bei einem Drittel trat nach durchschnittlich 5,1 Jahren (im Median mit 20 Jahren) ein prämaures Ovarialversagen ein[26].

In einer Studie mit 480 Patientinnen wurden in 5.6% der Patientinnen (n=27) spontane Schwangerschaften (n=52) und bei 18 Patientinnen 30 reife Lebendgeburten beschrieben. Prädiktive Faktoren waren hierbei spontane Menarche und Mosaik-Karyotyp. Aborte traten in 30.8% im Vergleich zu 15% in der Allgemeinbevölkerung auf[27]. In einer anderen retrospektiven Analyse mit 156 Patientinnen hatten 13.5% spontane Schwangerschaften und 37 Lebendgeburten bei 18 Patientinnen. Zu Aborten kam es in 47.6%[28].

Kardiovaskuläre Risiken während der Schwangerschaft sind hoch und sollten im Vorfeld abgeklärt werden[12][13][14].

Möglichkeiten der assistierten Reproduktion bei TS:

a) Verwendung autologer (eigener) Eizellen

versus

Verwendung von Spender-Eizellen (in Deutschland nicht erlaubt)

b) Patientin mit TS trägt Schwangerschaft aus

versus

Leihmutter trägt Schwangerschaft aus (in Deutschland nicht erlaubt)

Fertilitätsprotektive Maßnahmen bei TS:

Kryokonservierung von Oozyten:

Die Durchführbarkeit des Verfahrens wurde in mehreren Arbeiten gezeigt[23][24][25]. 2022 wurde die erste Lebendgeburt bei einer TS-Patientin mit kryokonservierten Oozyten berichtet[29]. Die Befunde einer vaginalen Sonografie und die Prädiktionsfaktoren AMH, AFC und spontane Menarche müssen berücksichtigt werden[23][24][25]. Andere fanden dagegen keine Korrelation zwischen dem AMH und der Anzahl gewonnener Oozyten[30]. Eine Kryokonservierung von Oozyten unter 18 Jahren ist möglich (ovarieller Kortex von Adolescentinnen in 80% Follikel)[31]. Mehrere Arbeiten deuten darauf hin, dass Beratung und fertilitätsprotektive Maßnahmen in einem früheren Alter zu erwägen sind als bisher gedacht[31][32]. Das Potential und der Benefit in vitro maturierter Oozyten für TS-Patientinnen ist weiterhin unbekannt[15].

Statement 23 100% Zustimmung = starker Konsens

Eine Kryokonservierung von Oozyten bei TS im postpubertären Alter ist möglich und stellt ggf. auch präpubertär eine Option dar.

Kryokonservierung von Ovargewebe:

Die Ovar-Kryokonservierung ist postpubertär eine etablierte Option für euploide Frauen vor onkologischen gonadotoxischen Therapien. Lebendgeburtenraten zwischen 24-34 % sind beschrieben[33]. Zunächst als experimentell angesehen, wurde diese Methode 2019 durch die ASRM (American Society for Reproductive Medicine) als etablierte Methode für onkologische Patientinnen anerkannt[34]. Bislang sind mehr als 130 Lebendgeburten berichtet, aber erst eine Lebendgeburt bei einer nicht am Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) leidenden Patientin nach Ovar-Kryokonservierung vor der Menarche[35].

Die Datenlage zur Effektivität bei geringer Ovarreserve ist noch sehr begrenzt. Bei der Kryokonservierung von Ovargewebe sollte die Ovarreserve höher sein als bei der Kryokonservierung von Oozyten. Bestehen beide Möglichkeiten, ist eher die Kryokonservierung von Oozyten zu empfehlen[36]. Die ethische Abwägung des invasiven Eingriffes bei einem nicht einwilligungsfähigen Kind und das Risiko, die ovarielle Reserve durch die Operation iatrogen zu schädigen und ggf. ein POI zu forcieren, müssen berücksichtigt werden[36]. Eine transabdominale Oozyten-Gewinnung nach hormoneller Stimulation bei einem 7-jährigen Mädchen wurde beschrieben[12]. Hohe Follikeldichten, aber auch ein hoher Anteil abnormaler Follikelmorphologie bei TS wurden berichtet[22]. Primordialfollikel sind bei Mosaik- und Nicht-Mosaik TS-Patientinnen bis 17 Jahren beschrieben und die Kryokonservierung so vieler Follikel/ Oozyten wie möglich in jungem Alter bis maximal 12-13 Jahre wird empfohlen[31]. Dennoch bleiben sowohl die aktuelle ESHRE (European Society for Human Reproduction)- und TS-Leitlinie ohne Empfehlung zur Ovar-Kryokonservierung und weiterhin fehlt die Evidenz für TS-Patientinnen, und die Methode wird als experimentell auch für andere Diagnosen, die mit einem POI einhergehen, angesehen[37][38][39][40][41]. Auf der anderen Seite ergab eine Delphi-Studie 2020, dass 96% des Experten-Panels der Meinung waren, die Ovar-Kryokonservierung sollte jungen TS-Patientinnen unter kontrollierten wissenschaftlichen Bedingungen und nach adäquater Beratung vor jeglicher routinemäßiger Anwendung angeboten werden[42][43]. Die Methode sollte den Betroffenen mit guter Prognose zumindest angeboten werden[44]. Vorteile der Methode sind, dass eine stattgehabte Menarche keine Vorbedingung ist und keine Stimulation notwendig ist und diese damit als Methode der Wahl für präpubertäre Mädchen mit hohem POI-Risiko angesehen werden kann.

Statement 24 100% Zustimmung = starker Konsens

Die Kryokonservierung von Ovargewebe bei TS-Patientinnen stellt eine Option dar, ist aber aufgrund fehlender Evidenz bislang als experimentell anzusehen.

Eizellspende:

Die Eizellspende (Eizelle einer bekannten oder fremden Spenderin) stellt für die TS-Patientin eine Möglichkeit dar, die assoziierten fetalen chromosomalen Risiken zu umgehen. Trägt sie die Schwangerschaft allerdings selbst aus, bleibt das geburtshilfliche Risiko einschließlich der signifikanten kardiovaskulären Risiken bestehen. Insofern ist eine Eizellspende mit Leihmutterschaft als sicherere Alternative in Betracht zu ziehen. Erst diese schließt alle TS-assoziierten Risiken aus[36]. Lebendgeburtenraten liegen nach Eizellspende bei 15%-60%[45][46] und sind damit vergleichbar mit anderen Kollektiven[47]. Zu beachten ist allerdings, dass die Eizellspende und/oder die Leihmutterschaft in einigen Ländern wie Deutschland und der Schweiz rechtlich nicht erlaubt sind.

DSD-Varianten mit (dem Risiko) uteriner Sterilität (46 XX):

Formvarianten des inneren Genitales sind häufiger Bestandteil unterschiedlicher komplexer Fehlbildungssyndrome mit Beteiligung verschiedener weiterer Organsysteme. In diesen Fällen ist ein individuelles, dem Ausprägungsgrad der Veränderungen angepasstes Konzept in Bezug auf das Risiko von möglichen Fertilitätseinschränkungen mit den Betroffenen zu besprechen:

OHVIRA-Syndrom[48] – Uterus didelphys, Hemivagina mit Obstruktion, einseitige Nierenagenesie/ Herlyn-Werner-Wunderlich-Syndrome[49][50][51] – Vagina duplex, Uterus duplex, einseitige Nierenagenesie

MRKH-Syndrom (Vaginal- und Uterusaplasie):

Die Uterustransplantation stellt für ausgewählte Empfängerinnen mit passenden Spenderinnen eine Möglichkeit der Fertilitätsbehandlung bei absoluter uteriner Sterilität dar[52]. Diese Methode steht aufgrund der strengen Voraussetzungen nur wenigen Interessentinnen zur Verfügung[53][54]. Zudem besteht bislang in Deutschland nur die Möglichkeit im Rahmen einer Lebendspende. Passende Spenderinnen sind häufig nicht vorhanden[55][56].

Aufgrund der Gesetzeslage in Deutschland darf bei Fehlen eines funktionsfähigen Uterus eine Eizellgewinnung nur mit dem Ziel einer Uterustransplantation empfohlen werden.

Fertilitätsprotektion bei Adrenogenitalem Syndrom (AGS)/Congenital adrenal hyperplasia (CAH) (bei vorhandenem ovariellen Gewebe):

Statement 25 100% Zustimmung = starker Konsens

Die klassische adrenale Hyperplasie stellt keine eigenständige Indikation zur Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen dar. Daten zeigen, dass die Durchführung genitoplastischer Operationen, eine entsprechende psychologische Mitbetreuung als auch eine suffiziente hormonelle Therapie mit Glukokortikoiden oder Mineralcorticoiden einen positiven Einfluss auf die Schwangerschaftsraten haben können.

Empfehlung 103 100% Zustimmung = starker Konsens

Präkonzeptionell soll eine humangenetische Untersuchung erfolgen

Hintergrundtext:

Das klassische adrenogenitale Syndrom stellt eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter, endokriner Enzym-oder Proteindefekte dar, die Bestandteile der Kortisolbiosynthese sind. Hierbei kann es je nach zugrundeliegendem Enzymdefekt zu einem Androgenexzess oder –mangel kommen. Bei pränatalem Androgenexzess führt dies zu einer Virilisierung des äußeren weiblichen Genitales. Die klinische Ausprägung entspricht damit dem Ausmaß der enzymatischen Einschränkungen.

Eine mit der Normalbevölkerung vergleichbare Fekundabilität (Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft pro Menstruationszyklus) kann mit Normalisierung der Androgen- und

Progesteronkonzentrationen durch eine entsprechende Glukokortikoid- oder Mineralokortikoidsubstitution erreicht werden[57].

Dabei unterscheiden sich die Schwangerschaftsraten bei klassischem AGS mit und ohne Salzverlust unter entsprechender optimierter hormoneller Einstellung nicht voneinander und nicht von der der Allgemeinbevölkerung. Lediglich die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft ist bei AGS-Betroffenen verlängert.

Positive Einflussfaktoren auf die zukünftige Fertilität sind zudem eine Optimierung des operativen Managements genitalrekonstruktiver Eingriffe zur Normalisierung der Sexualfunktion, ein früher Therapiebeginn, eine hohe Compliance sowie eine adäquate psychologische Mitbetreuung mit Folge der sexuellen Zufriedenheit sowie das Erreichen eines regelmäßigen Menstruationszyklus[58][59].

In extrem seltenen Einzelfällen wurde früher die bilaterale Adrenalektomie durchgeführt, um eine Normalisierung des konservativ nicht beherrschbaren adrenalen Androgenexzesses mit jedoch der Folge eines Gluko- und Mineralokortikoidmangels und höherer Gefährdung für Nebennierenkrisen zu erreichen[59]. Seit Einführung des flächendeckenden Neugeborenen Screenings und modifizierter, medikamentöser Therapieoptionen kann heutzutage ein derartiges Vorgehen nicht mehr empfohlen werden.

Auch können Maßnahmen der assistierten Reproduktion (z.B. eine kontrollierte ovarielle Stimulation, gefolgt von einer IVF/ICSI-Behandlung) zu einer Zunahme der Schwangerschaftsrate analog der Vergleichsgruppe ohne AGS führen, insbesondere bei Vorliegen zusätzlicher Sterilitätsfaktoren. Eine Kryokonservierung von Ovarialgewebe oder die Kryokonservierung von Oozyten ist aufgrund der alleinigen Diagnose eines AGS nicht empfohlen[58][59][60].

In der Literatur werden jedoch auch weiterhin für verschiedene Phänotypen des AGS erniedrigte Fertilitätsraten (Zahl der Geburten je Frau) angegeben. Grundsätzlich wird in einigen Arbeiten von einer erniedrigten Fertilität im Vergleich zur Normalbevölkerung berichtet. Hier scheinen jedoch insbesondere Faktoren eine Rolle zu spielen, die unabhängig der Fekundabilität zu betrachten sind. So zeigt sich im Kollektiv AGS-Betroffener noch immer eine niedrigere Anzahl an Kindern pro Betroffener. Ursächlich ist hierfür jedoch kein Unterschied in der Fekundabilität anzusehen, sondern vielmehr möglicherweise Vorbehalte, den Gendefekt an Nachkommen weiterzugeben, eine fehlende oder unzureichende Aufklärung, welche in der Annahme mündet, keine Kinder bekommen zu können.

Der häufigste Subtyp, der 21-Hydroxylase-Mangel, ist für 95% der AGS-Fälle verantwortlich[60][61]. Fertilitätsraten für mildere Formen des AGS werden mit 33-50 % angegeben[62], wobei interessanterweise die Mehrheit der Fälle (59 %) ohne Glukokortikoidbehandlung erfolgreich schwanger wurden.

In einer englischen Studie unter 203 Frauen mit AGS, von denen 25 % einen Kinderwunsch berichteten, lag die Schwangerschaftsrate bei 54%, wobei die Mehrheit der Schwangerschaften spontan nach entsprechender hormoneller Einstellung mit Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden eintraten[63].

Eine weitere große epidemiologische Studie aus Schweden beobachtete an 253 AGS-Frauen eine niedrigere Rate an biologisch eigenen Kindern im Vergleich zur Vergleichsgruppe Nicht-Betroffener (OR 0,3 (0,2-0,3)). Es zeigte sich sowohl für Patientinnen mit ausschließlich Virilisierungserscheinungen als auch für schwere Formen mit Salzverlustsyndrom eine entsprechend signifikant niedrigere Fertilität (OR 0,4 (0,2-0,7) vs. 0,05 (0,0 – 0,1)). Eine Verbesserung der Fertilität konnte auch hier durch chirurgische Maßnahmen der Genitalrekonstruktion, früheren Therapiebeginn, gute Compliance,

psychologische Unterstützungsmaßnahmen, gute Zykluskontrolle und sexuelle Zufriedenheit erreicht werden[64].

Die einzige Arbeit, die die Fekundabilität bei 106 Frauen mit klassischer 21 Hydroxylase-Defizienz untersuchte, konnte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe gesunder Frauen finden (91% vs. 95%)[57].

Daher muss der Fokus in einer entsprechenden frühzeitig beginnenden fertilitäts-spezifischen Beratung der Betroffenen spätestens ab Pubertätsbeginn liegen, einer suffizienten hormonellen Einstellung und Unterstützung bei der Schaffung einer physiologischen Sexualfunktion mit entsprechender psychologischer Begleitung. Unter diesen Voraussetzungen ist von Fertilitätsraten vergleichbar mit der Normalbevölkerung auszugehen.

Die Wahrscheinlichkeit, heterozygoter Anlageträger des klassischen AGS zu sein, beträgt 1:60. Ohne Testung des Partners liegt die Wahrscheinlichkeit bei 1:120, dass ein AGS auf die Nachkommen übertragen wird. Präkonzeptionell wird eine humangenetische Testung empfohlen[60].

Eine seltene Form des AGS stellt der 11-beta-Hydroxylase-Defekt dar, welcher mit einem Salzverlust einhergehen kann. Insgesamt sind aufgrund der geringen Fallzahlen weniger Erfahrungen vorhanden. In Bezug auf das Vorgehen zum Erreichen einer Schwangerschaft ist in der Literatur aktuell lediglich ein Case Report veröffentlicht, welcher von einer Schwangerschaft nach hormoneller Therapie mit Dexamethason 0,75 mg/d und Clomifen 50 mg/5 Tage berichtet[65]. Grundsätzlich erfolgt die Behandlung analog der Fälle mit 21-Hydroxylase-Mangel.

Für Betroffene mit einem nachgewiesenen 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenasedefekt sind bisher in der Literatur keine Schwangerschaften beschrieben[60].

17-Hydroxylase-Defizienz/17,20 Lyase-Defizienz:

Beide Enzymdefekte stellen seltene Ursachen eines AGS dar und machen unter 1% der Gesamtfälle aus. Dennoch stellen die Defekte die zweihäufigste Ursache adrenaler Enzymdefekte in der brasilianischen Bevölkerung dar. Es sind nur wenige Einzelfälle erfolgreicher Schwangerschaften beschrieben. Da bis dato keine Schwangerschaften nach (frischen) IVF-Zyklen beschrieben sind, ist die Kryokonservierung von Embryonen mit anschließend entsprechender hormoneller Vorbehandlung zur Unterdrückung erhöhter Progesteronwerte und eines entsprechenden Endometriumaufbaues bei Androgen-bedingter Atrophie in mehreren publizierten Einzelfällen mit erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaften veröffentlicht[66][67].

P450-Oxidoreduktase(POR)-Defizienz:

Auch in Fällen der POR-Defizienz sind lediglich Einzelfälle nach IVF mit anschließendem Kryotransfer beschrieben[68].

Mutationen im STAR-Protein:

Insgesamt zeichnen sich Veränderungen im STAR-Protein durch große phänotypische Unterschiede in der klinischen Ausprägung der Mutation aus. Einzelfälle von Schwangerschaften nach Clomifenstimulation sind beschrieben, wohingegen IVF eher nicht zielführend erscheint[69].

Fertilitätserhalt bei ovotestikulärer DSD:

Für das individuelle Vorgehen bei Vorliegen von Ovotestis liegen lediglich Fallberichte vor. Hier ist ein individuelles Vorgehen mit den Betroffenen wie auch den Erziehungsberechtigten zu besprechen. Eine entsprechende histologische Sicherung zur Diagnosestellung ist indiziert. Im Individualfall kommt bei Nachweis von ovariellen Gewebe unter Berücksichtigung des individuellen Entartungsrisikos ein organerhaltendes, fertilitätsschonendes Vorgehen in Frage[70]. Die Exzision von testikulärem Gewebe kann zu einer Reduktion der Androgenspiegel führen und damit die Chance auf eine Ovulation erhöhen[71]. In 25% der Fälle wird eine unauffällige Ovulation mit regelmäßigen Menstruationszyklen beschrieben[72]. Spontane Schwangerschaften sind vor allem nach chirurgischer Resektion testikulären Gewebes beschrieben[71][73]. Neuere Studien zeigen ebenfalls das Vorhandensein von gonadalen Stammzellen insbesondere in der frühen Kindheit und bei jugendlichen Betroffenen. Zu deren Bedeutung für die spätere Fertilität kann heute noch keine abschließende Aussage getroffen werden. Die Kryokonservierung von ovariellen Gonadengewebe wie auch von Oozyten bei ovotestikulärem DSD stellt heute im Einzelfall einen theoretischen, derzeit jedoch rein experimentellen Ansatz zum Fertilitätserhalt dar. Schwangerschaften sind hiernach aktuell nicht beschrieben[72][74].

Referenzen:

-
- [1] Słowikowska-Hilczner, J., et al., Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril*, 2017. 108(5): p. 822-831.
 - [2] Finlayson, C., et al., Presence of Germ Cells in Disorders of Sex Development: Implications for Fertility Potential and Preservation. *J Urol*, 2017. 197(3 Pt 2): p. 937-943.
 - [3] Johnson, E.K., et al., Future fertility for individuals with differences of sex development: Parent attitudes and perspectives about decision-making. *J Pediatr Urol*, 2017. 13(4): p. 402-413.
 - [4] Papadakis, J.L., et al., Fertility Discussions: Perspectives of Adolescents and Young Adults With Differences of Sex Development. *Clin Pract Pediatr Psychol*, 2021. 9(4): p. 372-383.
 - [5] Rowell, E.E., et al., The ethics of offering fertility preservation to pediatric patients: A case-based discussion of barriers for clinicians to consider. *Semin Pediatr Surg*, 2021. 30(5): p. 151095.
 - [6] Campo-Engelstein, L., et al., Fertility Preservation for a Teenager with Differences (Disorders) of Sex Development: An Ethics Case Study. *J Clin Ethics*, 2019. 30(2): p. 143-153.
 - [7] Johnson, E.K., et al., Fertility Preservation for Pediatric Patients: Current State and Future Possibilities. *J Urol*, 2017. 198(1): p. 186-194.
 - [8] Finlayson, C., et al., Proceedings of the Working Group Session on Fertility Preservation for Individuals with Gender and Sex Diversity. *Transgend Health*, 2016. 1(1): p. 99-107.
 - [9] Sandberg, D.E. and M. Gardner, Differences/Disorders of Sex Development: Medical Conditions at the Intersection of Sex and Gender. *Annu Rev Clin Psychol*, 2022. 18: p. 201-231.
 - [10] Stambough, K., L. Magistrado, and G. Perez-Milicua, Evaluation of ambiguous genitalia. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019. 31(5): p. 303-308.

-
- [11] Johnson, E.K., et al., Gonadal Tissue Cryopreservation for Children with Differences of Sex Development. *Horm Res Paediatr*, 2019. 92(2): p. 84-91.
- [12] Azem, F., et al., Bypassing physiological puberty, a novel procedure of oocyte cryopreservation at age 7: a case report and review of the literature. *Fertil Steril*, 2020. 114(2): p. 374-378.
- [13] Lotz, L., et al., The safety and satisfaction of ovarian tissue cryopreservation in prepubertal and adolescent girls. *Reprod Biomed Online*, 2020. 40(4): p. 547-554.
- [14] Guercio, G., et al., Fertility Issues in Disorders of Sex Development. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015. 44(4): p. 867-81.
- [15] Alur-Gupta, S., M. Vu, and W. Vitek, Adolescent Fertility Preservation: Where Do We Stand Now. *Semin Reprod Med*, 2022. 40(1-02): p. 69-78.
- [16] Morgan, T.L., et al., Fertility counseling and preservation discussions for females with Turner syndrome in pediatric centers: practice patterns and predictors. *Fertil Steril*, 2019. 112(4): p. 740-748.
- [17] Theroux, C.I., et al., Fertility Counseling Practices for Patients with Turner Syndrome in Pediatric Endocrine Clinics: Results of a Pediatric Endocrine Society Survey. *Horm Res Paediatr*, 2022. 95(4): p. 321-330.
- [18] Lundgaard Riis, M., et al., Accelerated loss of oogonia and impaired folliculogenesis in females with Turner syndrome start during early fetal development. *Hum Reprod*, 2021. 36(11): p. 2992-3002.
- [19] Lunding, S.A., et al., AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(7): p. E1030-8.
- [20] Borgstrom, B., et al., Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(1): p. 74-80.
- [21] Schleedoorn, M.J., et al., Why Turner patients with 45, X monosomy should not be excluded from fertility preservation services. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022. 20(1): p. 143.
- [22] Mamsen, L.S., et al., Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril*, 2019. 111(6): p. 1217-1225 e3.
- [23] Vergier, J., et al., Fertility preservation in Turner syndrome: Karyotype does not predict ovarian response to stimulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019. 91(5): p. 646-651.
- [24] Schleedoorn, M.J., et al., To Freeze or Not to Freeze? An Update on Fertility Preservation In Females with Turner Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2019. 16(3): p. 369-382.
- [25] Oktay, K. and G. Bedoschi, Fertility preservation in girls with Turner syndrome: limitations, current success and future prospects. *Fertil Steril*, 2019. 111(6): p. 1124-1126.
- [26] Komura, N., et al., Subsequent menstrual disorder after spontaneous menarche in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021. 95(1): p. 163-168.
- [27] Bernard, V., et al., Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*, 2016. 31(4): p. 782-8.
- [28] Calanchini, M., et al., Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. *Fertil Steril*, 2020. 114(1): p. 144-154.
- [29] Strypstein, L., et al., First live birth after fertility preservation using vitrification of oocytes in a woman with mosaic Turner syndrome. *J Assist Reprod Genet*, 2022. 39(2): p. 543-549.

-
- [30] Talaulikar, V.S., et al., Outcome of ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in women with Turner syndrome. *Fertil Steril*, 2019. 111(3): p. 505-509.
 - [31] Hreinsson, J.G., et al., Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3618-23.
 - [32] Martel, R.A., J.K. Blakemore, and M.E. Fino, The use of oocyte cryopreservation for fertility preservation in patients with sex chromosome disorders: a case series describing outcomes. *J Assist Reprod Genet*, 2022. 39(5): p. 1143-1153.
 - [33] Khattak, H., et al., Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2022. 28(3): p. 400-416.
 - [34] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, a.a.o., Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2019. 112(6): p. 1022-1033.
 - [35] Demeestere, I., et al., Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Hum Reprod*, 2015. 30(9): p. 2107-9.
 - [36] Schüring A., N.F., von Wolff M., Turner-Syndrom, Kapitel 2.12 in Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen Fertiprotekt, 2020: p. 186-216.
 - [37] Gravholt, C.H., et al., Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*, 2017. 177(3): p. G1-G70.
 - [38] European Society for Human, R., et al., ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016. 31(5): p. 926-37.
 - [39] Forman, E.J., Ovarian tissue cryopreservation: still experimental? *Fertil Steril*, 2018. 109(3): p. 443-444.
 - [40] Grynberg, M., et al., Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril*, 2016. 105(1): p. 13-9.
 - [41] Oktay, K., et al., Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016. 29(5): p. 409-416.
 - [42] Schleedoorn, M.J., et al., International consensus: ovarian tissue cryopreservation in young Turner syndrome patients: outcomes of an ethical Delphi study including 55 experts from 16 different countries. *Hum Reprod*, 2020. 35(5): p. 1061-1072.
 - [43] Whigham, C.A., B. Vollenhoven, and A.J. Vincent, Reproductive health in Turner syndrome: A narrative review. *Prenat Diagn*, 2022.
 - [44] Jeve, Y.B., T. Gelbaya, and M. Fatum, Time to consider ovarian tissue cryopreservation for girls with Turner's syndrome: an opinion paper. *Hum Reprod Open*, 2019. 2019(3): p. hoz016.
 - [45] Andre, H., et al., Pregnancies and obstetrical prognosis after oocyte donation in Turner Syndrome: A multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019. 238: p. 73-77.
 - [46] Khastgir, G., et al., Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome. *Hum Reprod*, 1997. 12(2): p. 279-85.
 - [47] Melnick, A.P. and Z. Rosenwaks, Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertil Steril*, 2018. 110(6): p. 988-993.

-
- [48] Gündüz, R., E. Ağaçayak, and M.S. Evsen, OHVIRA syndrome presenting with acute abdomen findings treated with minimally invasive method: three case reports. *Acta Chir Belg*, 2022. 122(4): p. 275-278.
- [49] Horst, W., et al., Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: clinical considerations and management. *BMJ Case Rep*, 2021. 14(3).
- [50] Hayat, A.M., et al., The Herlyn-Werner-Wunderlich (HWW) syndrome - A case report with radiological review. *Radiol Case Rep*, 2022. 17(5): p. 1435-1439.
- [51] Fascilla, F.D., et al., In-office Hysteroscopic Treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome: A Case Series. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020. 27(7): p. 1640-1645.
- [52] Brännström, M., et al., Uterus transplantation: from research, through human trials and into the future. *Hum Reprod Update*, 2023. 29(5): p. 521-544.
- [53] Brucker, S.Y., et al., Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births. *J Clin Med*, 2020. 9(8).
- [54] Taran, F.A., et al., Screening and evaluation of potential recipients and donors for living donor uterus transplantation: results from a single-center observational study. *Fertil Steril*, 2019. 111(1): p. 186-193.
- [55] Malasevskaja, I. and A.A. Al-Awadhi, A New Approach for Treatment of Woman With Absolute Uterine Factor Infertility: A Traditional Review of Safety and Efficacy Outcomes in the First 65 Recipients of Uterus Transplantation. *Cureus*, 2021. 13(1): p. e12772.
- [56] Herlin, M.K., M.B. Petersen, and M. Brännström, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*, 2020. 15(1): p. 214.
- [57] Casteràs, A., et al., Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. 70(6): p. 833-7.
- [58] Bachelot, A., et al., MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*, 2017. 176(4): p. R167-r181.
- [59] Hoepffner, W., et al., Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril*, 2004. 81(5): p. 1314-21.
- [60] Gomes, L.G., T. Bachega, and B.B. Mendonca, Classic congenital adrenal hyperplasia and its impact on reproduction. *Fertil Steril*, 2019. 111(1): p. 7-12.
- [61] Merke, D.P. and R.J. Auchus, Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*, 2020. 383(13): p. 1248-1261.
- [62] Van Batavia, J.P. and T.F. Kolon, Fertility in disorders of sex development: A review. *J Pediatr Urol*, 2016. 12(6): p. 418-425.
- [63] Arlt, W., et al., Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(11): p. 5110-21.
- [64] Strandqvist, A., et al., Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(4): p. 1425-32.
- [65] Simm, P.J. and M.R. Zacharin, Successful pregnancy in a patient with severe 11-beta-hydroxylase deficiency and novel mutations in the CYP11B1 gene. *Horm Res*, 2007. 68(6): p. 294-7.

-
- [66] Bianchi, P.H., et al., Successful Live Birth in a Woman With 17 α -Hydroxylase Deficiency Through IVF Frozen-Thawed Embryo Transfer. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(2): p. 345-8.
- [67] Levran, D., et al., Familial partial 17,20-desmolase and 17 α -hydroxylase deficiency presenting as infertility. J Assist Reprod Genet, 2003. 20(1): p. 21-8.
- [68] Song, T., et al., In vitro fertilization-frozen embryo transfer in a patient with cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a case report. Gynecol Endocrinol, 2018. 34(5): p. 385-388.
- [69] Khoury, K., et al., Gonadal function, first cases of pregnancy, and child delivery in a woman with lipoid congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(4): p. 1333-7.
- [70] Rombaldi, M.C., et al., Laparoscopic gonad-sparing procedure in Ovotesticular disorder of sex development - Case video technique. J Pediatr Urol, 2021. 17(4): p. 583-584.
- [71] Williamson, H.O., S.A. Phansey, and R.S. Mathur, True hermaphroditism with term vaginal delivery and a review. Am J Obstet Gynecol, 1981. 141(3): p. 262-5.
- [72] Acién, P. and M. Acién, Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. J Clin Med, 2020. 9(11).
- [73] Schultz, B.A.H., et al., Pregnancy in true hermaphrodites and all male offspring to date. Obstet Gynecol, 2009. 113(2 Pt 2): p. 534-536.
- [74] Gomes, N.L., et al., Disorders of Sex Development-Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation. Int J Mol Sci, 2020. 21(7).

Fertilitätsprotektion bei Individuen mit testikulärem Gewebe

allgemein:

Empfehlung 102 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit DSD und Vorhandensein von testikulärem Gewebe soll bei Aussicht auf Fertilität bei Vorliegen eines ein- oder beidseitigen Hodenhochstandes entsprechend der AWMF Leitlinie Hodenhochstand eine frühzeitige Orchidopexie bis zum 1. Lebensjahr empfohlen werden.

Bei Personen mit DSD und Vorhandensein von testikulärem Gewebe kommt es mit zunehmendem Alter häufig zu einer fortschreitenden Einschränkung der testikulären Funktion.

Empfehlung 104 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit DSD und Vorhandensein von testikulärem Gewebe soll daher bereits mit Beginn der Pubertät eine Beratung zu Möglichkeiten und Chancen der Fertilitätsprotektion angeboten werden.

Empfehlung 105 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit DSD und Vorhandensein von testikulärem Gewebe soll bei Nachweis von Spermien im Ejakulat eine Kryokonservierung von Ejakulatspermien zur langfristigen Fertilitätsprotektion angeboten werden

Empfehlung 106 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit DSD und Vorhandensein von testikulärem Gewebe soll bei fehlendem Nachweis von Spermien im Ejakulat / nicht möglicher Ejakulation eine testikuläre Spermienextraktion mit Kryokonservierung zur langfristigen Fertilitätsprotektion angeboten werden.

Exogene Geschlechtshormone supprimieren die gonadotrope Achse und damit eine potentiell vorhandene Rest-Spermatogenese.

Empfehlung 107 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit DSD und Vorhandensein von testikulärem Gewebe soll daher der Versuch einer Kryokonservierung von Ejakulat- oder testikulären Spermien vor Einleitung einer ggf. geplanten Hormonsubstitution erfolgen.

spezifisch:

Empfehlung 108 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit gonosomalen Aneuploidien (XXY sowie XYY und Varianten), gonosomalem Mosaik (46,XX/46,XY; 45,X0/46,XY gemischt gonadale Dysgenese), 46,XX bzw. 46,XY ovo-testikulärer DSD oder 46,XY partieller gonadaler Dysgenese (z.B. SRY-, SOX9-Mutation) soll eine Kryokonservierung von Ejakulatspermien oder bei Azoospermie bzw. nicht möglicher Ejakulation eine möglichst mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion mit Kryokonservierung von testikulären Spermien angeboten werden.

Statement 26 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit 46,XY kompletter gonadaler Dysgenese (weiblicher Phänotyp) ist aufgrund der fehlenden Hodenentwicklung mit Ausbildung von unentwickelten Stranggonaden keine Spermatogenese vorhanden.

Empfehlung 109 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY kompletter gonadaler Dysgenese sollen über die fehlende Möglichkeit einer genetischen Elternschaft und über alternative Möglichkeiten einer nicht-genetischen Elternschaft aufgeklärt werden.

Statement 27 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit 46,XX testikulärer DSD liegt aufgrund des fehlenden/unvollständigen Y-Chromosoms keine Spermatogenese vor, so dass eine genetische Elternschaft nicht möglich ist.

Empfehlung 110 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XX testikulärer DSD sollen über die fehlende Möglichkeit einer genetischen Elternschaft und über alternative Möglichkeiten einer nicht-genetischen Elternschaft aufgeklärt werden.

Empfehlung 111 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit Einschränkungen der Androgen-Biosynthese oder –Wirkung (u.a. 5alpha-Reduktase2-Mangel, 17beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel; partielles Androgen-Insensitivitäts-Syndrom) sollen individuell über die Chancen einer Fertilitätsprotektion aufgeklärt werden. Es soll eine Kryokonservierung von Ejakulatspermien oder bei Azoospermie bzw. nicht möglicher Ejakulation eine möglichst mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion mit Kryokonservierung von testikulären Spermien angeboten werden.

Statement 28 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit 46,XY kompletter Androgen-Insensitivität (CAIS) ist keine Spermatogenese zu erwarten.

Empfehlung 112 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY kompletter Androgen-Insensitivität (CAIS) sollen über die fehlende Möglichkeit einer genetischen Elternschaft und über alternative Möglichkeiten einer nicht-genetischen Elternschaft aufgeklärt werden.

Statement 29 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit 46,XX Adrenogenitalem Syndrom (männlicher Phänotyp in unterschiedlicher Ausprägung) liegt aufgrund des fehlenden testikulären Gewebes keine Spermatogenese vor.

Empfehlung 113 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit 46,XY Adrenogenitalem Syndrom soll bei anstehendem Kinderwunsch eine Anpassung der Hydrocortison- (ggf. zusätzliche Fludrocortison) -Substitution im Hinblick auf die Fertilität erfolgen.

Empfehlung 114 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY Adrenogenitalem Syndrom soll bei anstehendem Kinderwunsch im Falle einer unter optimierter Hydrocortison- (ggf. zusätzlicher Fludrocortison) -Substitution persistierenden Gonadotropin-Insuffizienz eine zusätzliche Gonadotropintherapie angeboten werden.

Empfehlung 115 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY Adrenogenitalem Syndrom soll im Falle einer persistierenden Azoospermie unter optimierter medikamentöser Therapie (Hydrocortison-, ggf. Fludrocortison-, ggf. Gonadotropin-Substitution) eine testikuläre Spermienextraktion angeboten werden.

Empfehlung 116 100% Zustimmung = starker Konsens

Bei Personen mit 46,XY Adrenogenitalem Syndrom soll die Indikation zu einer TART-Resektion zurückhaltend gestellt werden.

Empfehlung 117 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY GnRH-/Gonadotropin-Defizienz bzw. unzureichender –Wirkung (u.a. 46,XY kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus, angeborene Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz) soll bei zukünftigem Kinderwunsch zur Induktion bzw. zum Erhalt der Spermatogenese eine Gonadotropinstimulation oder eine pulsatile GnRH-Therapie angeboten werden.

Empfehlung 118 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY GnRH-/Gonadotropin-Defizienz sollen darüber informiert werden, dass trotz unter Therapie persistierend eingeschränkter Ejakulatparameter in der Mehrheit der Fälle eine spontane Schwangerschaftsinduktion möglich ist.

Empfehlung 119 100% Zustimmung = starker Konsens

Personen mit 46,XY X-chromosomaler kongenitaler Nebennierenhypoplasie (DAX1-(NROB1-) Mutation) haben ein begleitendes Gonadotropindefizit. Ihnen soll bei Kinderwunsch ggf. bereits ab der Pubertät zur Induktion bzw. zum Erhalt der Spermatogenese eine Gonadotropinstimulation angeboten werden. Bei persistierender Azoospermie unter Gonadotropintherapie soll eine testikuläre Spermienextraktion angeboten werden.

Hintergrundtext:

Damit bei Personen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung eine genetische Vaterschaft möglich ist, muss testikuläres Gewebe mit einer zumindest fokalen, qualitativ intakten Spermatogenese vorhanden sein. Das Fertilitätspotential ist stark von Art und Ausprägungsgrad der Variante der Geschlechtsentwicklung abhängig. Eine spontane Schwangerschaftsinduktion ist nur bei relativ uneingeschränkter Hoden- und Sexualfunktion möglich.

Bei vielen DSD-Formen nimmt die testikuläre Funktion und damit das reproduktive Potential im Laufe des Lebens, teilweise schon mit Beginn der Pubertät, rasch ab[1][2][3][4][5][6]. Parallel kann bereits im Rahmen der Pubertät ein Hypogonadismus auftreten. Allerdings würde eine bei Hypogonadismus eingesetzte Testosteronsubstitution die gonadotrope Achse und damit eine potentiell vorhandene Rest-Spermatogenese supprimieren. Daher ist es notwendig, Personen mit DSD möglichst frühzeitig mit Beginn der Pubertät über die Möglichkeiten und Chancen einer Fertilitätsprotektion aufzuklären und eine ggf. gewünschte Kryokonservierung von Ejakulat- oder testikulären Spermien vor Einleitung einer ggf. geplanten Hormonsubstitution zu versuchen.

Bei vielen Personen mit DSD liegt ein ein- oder beidseitiger Hodenhochstand vor. Bezüglich des Einflusses einer frühzeitigen Orchidopexie auf die Fertilität liegen keine spezifischen Daten für DSD vor. Doch ist auch bei DSD von einem zunehmenden Keimzellschaden durch z.B. eine vermehrte Wärmeexposition bei Hodenhochstand auszugehen. Insofern ist gemäß der AWMF Leitlinie Hodenhochstand

(https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-022l_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08-abgelaufen.pdf) insbesondere bei Personen mit DSD eine frühzeitige Orchidopexie vor dem ersten Lebensjahr sinnvoll, um einem zusätzlichen Keimzellschaden vorzubeugen.

Gonosomale Aneuploidie: Klinefelter-Syndrom (47,XXY):

Beim Klinefelter-Syndrom kommt es zu einem fortschreitenden Verlust spermatogonialer Stammzellen bereits ab der Präpubertät, so dass mit zunehmendem Alter ein Sertoli-Cell-Only-Syndrom bzw. eine testikuläre Fibrose resultiert[1][2][3]. Vereinzelt können im Hoden spermatogoniale Stammzellen mit einem unauffälligen männlichen Karyotyp vorliegen, so dass aus diesen durch die Gonadotropinstimulation im Rahmen der Pubertät elongierte Spermatiden gebildet werden. Dadurch kann sich im Hoden eine fokale Spermatogenese finden.

Bei Adoleszenten mit Klinefelter-Syndrom können nur in ca. 7% wenige Spermien im Ejakulat nachgewiesen werden[7][8]. Bei Vorliegen eines chromosomalen Mosaiks (46 XXY/46XY) kann dieser Anteil deutlich höher sein[9].

Allerdings können in 30-50% der Patienten mit Klinefelter-Syndrom im Rahmen einer testikulären Spermienextraktion Spermien gesichert werden[10][11]. Manche Studien können im Hinblick auf einen positiven Spermienachweis keinen Zusammenhang zu klinischen und biochemischen Parametern nachweisen[11]. In einer Studie zeigten sich als positive prädiktive Faktoren ein jüngerer Alter (zwischen 15 und 19 Jahren) sowie präoperative Testosteronspiegel über 7,5nmol/l bzw. LH-Spiegel unter 17,5U/l als Zeichen einer noch relativ kompensierten endokrinen Hodenfunktion[10].

Im Falle eines positiven Spermienachweises können mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion mit testikulären Spermien Schwangerschaftsraten von 43% erreicht werden[11].

Bereits in der Jugend entwickelt sich bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom ein hypergonadotroper Hypogonadismus, der aber i.d.R. zunächst kompensiert bleibt und eine unauffällige Pubertätsentwicklung ermöglicht. Eine ggf. im Verlauf notwendige Testosteronsubstitution ist erst nach Beratung zu bzw. Inanspruchnahme von Optionen einer Fertilitätsprotektion einzuleiten, da eine Testosteronsubstitution die zentrale gonadotrope Achse supprimieren würde mit konsekutivem Sistieren einer möglichen Rest-Spermatogenese.

Gonosomale Aneuploidie: 46,XXY:

Bei Personen mit 46,XXY gonosomaler Aneuploidie findet sich i.d.R. eine ausgeprägte Oligo- bis Azoospermie[12]. Insofern kann bei Azoospermie eine testikuläre Spermienextraktion versucht werden.

Gonosomales Mosaik (46,XX/46,XY; 45,X0/46,XY gemischt gonadale Dysgenese):

Bei Personen mit 46,XX/46,XY DSD auf dem Boden eines Mosaiks oder Chimärismus können die Gonaden testikuläres und ovariellen Gewebe enthalten. Es wurden sowohl spontane Schwangerschaften bei weiblichem Phänotyp[13], als auch eine erfolgreiche testikuläre Spermienextraktion bei männlichem Phänotyp mit anschließender Schwangerschaftsinduktion mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion beschrieben[14][15].

Der Phänotyp bei Personen mit 45,X0/46,XY gemischt gonadaler Dysgenese ist sehr unterschiedlich, abhängig von der Verteilung des Mosaiks in den verschiedenen Körpergeweben. Häufig findet sich eine Stranggonade sowie ein kontralateraler, häufig dysgenetischer Hoden[4]. In einer Studie war eine fokale, qualitativ intakte Spermatogenese in 25% der Hodenhistologien (n=44) nachweisbar. In drei von 17 Ejakulatanalysen (18%) zeigte sich sogar eine Oligozoospermie[16]. Im Hinblick auf eine oft rasch nachlassende testikuläre Funktion mit Ausbildung eines Hypogonadismus und Notwendigkeit einer Testosteronsubstitution ggf. bereits im Laufe der Pubertät[4] ist somit der Versuch einer frühzeitigen Kryokonservierung von Ejakulatspermien bzw. von testikulären Spermien im Falle einer Azoospermie sinnvoll[17]. Aufgrund der fokalen Spermatogenese erscheint bezüglich der testikulären Spermienextraktion ein mikrochirurgisches Vorgehen sinnvoll.

46,XX bzw. 46,XY ovotestikuläre DSD:

Bei Personen mit 46,XX bzw. 46,XY ovotestikulärer DSD ist der Phänotyp sehr variabel. Auch das Fertilitätspotential ist abhängig vom Ausprägungsgrad der gonadalen Einschränkung. Während sich bezüglich der ovariellen Komponente häufig eine eher unauffällige Histologie zeigt und spontane Schwangerschaften beschrieben sind[17], zeigt sich die testikuläre Komponente häufig dysgenetisch. Falls spermatogoniale Stammzellen vorhanden sind, gehen diese häufig vor der Pubertät bereits verloren. Insbesondere bei 46,XX ovotestikulärer DSD finden sich aufgrund des i.d.R. fehlenden Y-Chromosoms keine spermatogoniale Stammzellen[5]. Grundsätzlich ist jedoch nie ein chromosomales Mosaik innerhalb der Gonaden auszuschließen. In letzterem Falle kann eine testikuläre Spermienextraktion erfolgreich sein[14].

46,XY partielle gonadale Dysgenese:

Der Phänotyp bei Personen mit 46,XY partieller gonadaler Dysgenese ist sehr variabel. Bezüglich der Fertilität sind die Ausbildung von Stranggonaden, aber auch Fälle mit Oligozoospermie beschrieben[18]. Es ist denkbar, dass bei männlichem Phänotyp mit milderer Ausprägung gonadaler/genitaler Veränderungen die Fertilität ggf. weniger stark eingeschränkt ist. Grundsätzlich sind sowohl eine Kryokonservierung von Ejakulatspermien als auch von testikulären Spermien im Falle einer Azoospermie zur langfristigen Fertilitätsprotektion denkbar[19].

46,XY komplett gonadale Dysgenese:

Bei Personen mit 46,XY komplett gonadaler Dysgenese zeigt sich ein weiblicher Phänotyp mit bilateralen Stranggonaden. Aufgrund des fehlenden testikulären/ovariellen Gewebes ist eine Sicherung von Keimzellen für eine genetische Elternschaft nicht möglich[19].

46,XX testikuläre DSD:

Bei Personen mit 46,XX testikulärer DSD sind trotz Abwesenheit des Y-Chromosoms regelhaft Hoden angelegt. In der Mehrheit der Fälle (ca. 80%) zeigt sich eine Translokation des SRY-Gens. Aufgrund eines vollständigen Fehlens der AZF (Azoospermiefaktoren-) Region des Y-Chromosoms ist bei Personen mit 46,XX testikulärer DSD i.d.R. eine Spermatogenese ausgeschlossen und somit eine Fertilitätsprotektion nicht möglich[4][20].

5alpha-Reduktase2-Mangel:

Der Mangel an DHT-Produktion führt bei Personen mit 5alpha-Reduktase2-Mangel i.d.R. zu einem beidseitigen Maleszensus testis. Darüber hinaus führt ein DHT-Mangel zu einer eingeschränkten Entwicklung und Sekretionsfunktion von Prostata und Samenblasen mit häufig stark volumenreduziertem und viskösem Ejakulat. Bezüglich der testikulären Histologie bzw. Ejakulatparameter zeigt sich eine große Varianz von tubulärer Atrophie/Spermatogenesearearrest mit Azoospermie bis hin zu einer normalen Spermiengesamtzahl. Spontane Schwangerschaften wurden ebenso beschrieben wie Schwangerschaften durch intrauterine Insemination, In-vitro-Fertilisation bzw. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion[21][22][23][24].

17beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase3-Mangel:

Bei Betroffenen mit 17beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase3-Mangel besteht i.d.R. ein beidseitiger Hodenhochstand. Es ist grundsätzlich von einer extrem eingeschränkten Fertilität auszugehen[25]. In einer Studie berichtete ein Patient mit 17b-HSD-Mangel von einer Vaterschaft, dies wurde jedoch nicht weiter verifiziert[26].

In der Hodenhistologie zeigt sich häufig ein Spermatogenesearearrest oder ein Sertoli-Cell-Only-Syndrom[27].

Eine Studie zeigte in der testikulären Histologie normales kindliches Hodengewebe in 100% (9/9) der Patienten, eine normale Keimzell-Zahl bei 44,4% (8/18) der präpubertären und 19% (4/21) der pubertären/adulten Patienten[6]. Diese sehr limitierten Daten sprechen für ein extrem eingeschränktes und mit zunehmendem Alter rasch abnehmendes reproduktives Potential, so dass eine möglichst frühzeitige Fertilitätsprotektion zu empfehlen ist. Auch wenn keine Daten zu Erfolgchancen vorliegen, ist bei Azoospermie der Versuch einer testikuläre Spermienextraktion möglich.

Partielles Androgeninsensitivitäts-Syndrom (PAIS):

Genau wie bezüglich des Phänotyps zeigt sich auch bezüglich der Ejakulatparameter bei Betroffenen mit PAIS eine große Varianz von Azoospermie bis Oligozoospermie. Schwangerschaften durch

intrazytoplasmatische Spermieninjektion wurden ebenso wie Spontanschwangerschaften berichtet[4][28].

Komplettes Androgeninsensitivitäts-Syndrom (CAIS):

Betroffene mit CAIS sind phänotypisch weiblich. Die Hoden liegen intraabdominell bzw. inguinal. In der Hodenhistologie sind Keimzellen nur bei zu erwartender Restaktivität des Androgenrezeptors nachweisbar. Ab dem 1. Lebensjahr zeigt sich eine rasch abnehmende Keimzellzahl mit zunehmender tubulärer Atrophie, Fibrose und Leydigzellhyperplasie. Eine Spermatogenese ist bei keinem Patienten nachweisbar[25][29][30]. Aufgrund der fehlenden Sensitivität des Androgenrezeptors ist die intratestikuläre Testosteronwirkung für die Prozesse der Meiose nicht ausreichend bzw. nicht gegeben. Da keine Ausreifung zu elongierten Spermatozoen stattfindet, ist bei den Betroffenen eine Fertilitätsprotektion bzw. genetische Elternschaft nicht möglich.

Adrenogenitales Syndrom:

Bei Personen mit 46,XX Adrenogenitalem Syndrom (männlicher Phänotyp in unterschiedlicher Ausprägung) ist aufgrund des fehlenden testikulären Gewebes eine Spermatogenese ausgeschlossen und somit eine biologische Vaterschaft nicht möglich. Bzgl. biologischer Mutterschaft bei 46,XX AGS siehe Unterkapitel Fertilitätsprotektion bei Individuen mit ovariellen Gewebe.

Bei Personen mit 46,XY Adrenogenitalem Syndrom stimmen im Gegensatz zum 46,XX Adrenogenitalen Syndrom Phänotyp und genetisches/gonadales Geschlecht überein. Dennoch wird die Besonderheit im Rahmen der Leitlinie

(https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-003l_S1_Adrenogenitales-Syndrom-AGS-im-Kindes-und-Jugendalter_2022-03_1.pdf) behandelt.

Der Einfluss einer kongenitalen adrenalen Hyperplasie auf die Fertilität bei Personen mit 46,XY Adrenogenitalem Syndrom reicht von einer unbeeinträchtigten Fertilität bis hin zu einer Azoospermie.

Grundsätzlich kann die vermehrte ACTH-Produktion zur Ausbildung testikulärer adrenaler Resttumore (TARTs) im Bereich des Rete testis, aber auch des Nebenhodens und Samenstrangs führen. Die TARTs können im Bereich des Rete testis eine Obstruktion der ableitenden Samenwege bedingen und bei ausgeprägter Größe das Hodenparenchym und damit die Spermatogenese verdrängen. Darüber hinaus führt die vermehrte adrenale Androgenproduktion zu einer Suppression der zentralen gonadotropen Achse mit konsekutiver Einschränkung der Spermatogenese.

Eine optimierte Glucocorticoid- und ggf. Mineralocorticoid-Therapie senkt den ACTH-Spiegel sowie die adrenalen Androgene. Damit können sich TARTs zurückbilden und die Spermatogenese wird wieder adäquat durch Gonadotropine stimuliert, so dass im optimalen Fall Spontanschwangerschaften möglich sind[31][32][33].

Sollte die gonadotrope Achse trotz optimierter Glucocorticoidtherapie weiterhin supprimiert bleiben, kann eine zusätzliche Gonadotropintherapie zu einer Erholung der Spermatogenese führen. Im Falle einer persistierenden Azoospermie trotz optimierter medikamentöser Therapie, sei es auf dem Boden einer persistierenden Obstruktion durch TARTs, sei es durch ein testikuläres Versagen, stellt die testikuläre Spermienextraktion eine Möglichkeit dar, Spermien zu sichern[34].

Es existieren kaum Daten zum Effekt einer Resektion der TARTs auf die Fertilität. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass eine Resektion postoperative Vernarbungen im Bereich des Rete testis und dadurch eine zusätzliche Obstruktion der ableitenden Samenwege bedingen kann. Eine Studie mit acht Patienten zeigte vor und nach TART-Resektion keine Verbesserung der Hypophysen-Gonaden-Achse, der Inhibin-B-Spiegel oder der Spermatogenese (5x persistierende Azoospermie, 1x persistierende Oligozoospermie)[35]. Im Hinblick auf die Fertilität besteht insofern keine Indikation für eine TART-Resektion.

46,XY GnRH-/Gonadotropin-Defizienz:

Bei einer GnRH-/Gonadotropin-Defizienz bzw. unzureichender –Wirkung, wie sie beim kongenitalen hypogonadotropen Hypogonadismus (CHH) bzw. bei der angeborenen Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz vorliegt, zeigt sich eine zentral ausgebliebene bzw. arretierte Pubertät. Es findet keine ausreichende Stimulation der Hoden durch LH und FSH statt, so dass das Hodenvolumen präpubertär bleibt und keine Spermatogenese initiiert wird. Unter einer Testosterontherapie kommt es lediglich zu einer Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, aber zu keiner Hodenreifung. Unter Gonadotropintherapie während der Adoleszenz kommt es i.d.R. innerhalb von zwei Jahren zu einem Hodenwachstum und Spermatogenese mit Nachweis von Spermien im Ejakulat[36].

Dies hat auch Eingang in die AWMF-Leitlinie Pubertas tarda

([https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022I_S1_Pubertas-tarda-und-](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022I_S1_Pubertas-tarda-und-Hypogonadismus_2021-12_01.pdf)

[Hypogonadismus_2021-12_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-022I_S1_Pubertas-tarda-und-Hypogonadismus_2021-12_01.pdf)) gefunden. Gemäß dieser soll bei Jungen mit hypogonadotropem Hypogonadismus als erster Therapieschritt eine Therapie mit subkutanen Gaben von Gonadotropinen oder eine pulsatile GnRH-Therapie (Ziel: Simultane Induktion von Pubertät, Hodenwachstum und Fertilität) besprochen werden. Nach Erreichen eines adult männlichen Phänotyps, Abschluss des Hodenwachstums und Erreichen der Fertilität wird dann bis zum Auftreten von Kinderwunsch auf eine Testosteronsubstitution übergegangen[37]. Erfolgt bei Kinderwunsch eine erneute Umstellung auf eine Gonadotropintherapie, ist das Zeitintervall bis zum Wiederauftreten von Spermien im Ejakulat deutlich kürzer[38].

In der Regel persistiert unter Gonadotropintherapie eine Oligozoospermie. Trotz eingeschränkter Ejakulatparameter ist in über 70% der Fälle eine spontane Schwangerschaftsinduktion möglich[39].

Bei der X-chromosomalen kongenitalen Nebennierenhypoplasie auf dem Boden einer DAX1 (NROB1)-Mutation liegen sowohl ein Gonadotropindefizit als auch eine Störung der Nebennierenfunktion vor. Es existieren wenig Daten zur Fertilität. Aufgrund des Gonadotropindefizits ist zur Induktion der Spermatogenese eine mehrjährige kombinierte Gonadotropin-Therapie notwendig. Eine pulsatile GnRH-Therapie zeigte in einer Studie keine Wirkung[40]. Häufig persistiert unter Gonadotropin-Therapie eine Azoospermie[41]. Eine anschließende testikuläre Spermienextraktion mit positivem Spermienachweis und nachfolgend erfolgreicher ICSI aus TESE-Hodengewebsproben wurde beschrieben[42].

Referenzen:

- [1] Zitzmann, Michael, and Julia Rohayem. 2020. "Gonadal Dysfunction and beyond: Clinical Challenges in Children, Adolescents, and Adults with 47,XXY Klinefelter Syndrome." *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* 184(2).
- [2] Van Saen, D. et al. 2018. "When Does Germ Cell Loss and Fibrosis Occur in Patients with Klinefelter Syndrome?" *Human Reproduction* 33(6).
- [3] Deebel, Nicholas A. et al. 2020. "Age-Related Presence of Spermatogonia in Patients with Klinefelter Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Human Reproduction Update* 26(1).
- [4] Van Batavia, J. P., and T. F. Kolon. 2016. "Fertility in Disorders of Sex Development: A Review." *Journal of Pediatric Urology* 12(6).
- [5] Syryn, Hannes, Koen Van De Vijver, and Martine Cools. 2021. "Ovotesticular Difference of Sex Development: Genetic Background, Histological Features, and Clinical Management." *Hormone Research in Paediatrics*.
- [6] Z., Yang et al. 2017. "17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 Deficiency: Three Case Reports and a Systematic Review." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 174(August).
- [7] Rohayem, Julia, E. Nieschlag, M. Zitzmann, and S. Kliesch. 2016. "Testicular Function during Puberty and Young Adulthood in Patients with Klinefelter's Syndrome with and without Spermatozoa in Seminal Fluid." *Andrology* 4(6): 1178–86.
- [8] Aksglaede, L., N. Jørgensen, N. E. Skakkebæk, and A. Juul. 2009. "Low Semen Volume in 47 Adolescents and Adults with 47,XXY Klinefelter or 46,XX Male Syndrome." *International Journal of Andrology* 32(4).
- [9] Samplaski, Mary K. et al. 2014. "Phenotypic Differences in Mosaic Klinefelter Patients as Compared with Non-Mosaic Klinefelter Patients." *Fertility and Sterility* 101(4).
- [10] Rohayem, J. et al. 2015. "Age and Markers of Leydig Cell Function, but Not of Sertoli Cell Function Predict the Success of Sperm Retrieval in Adolescents and Adults with Klinefelter's Syndrome." *Andrology* 3(5): 868–75.
- [11] Corona, Giovanni et al. 2017. "Sperm Recovery and ICSI Outcomes in Klinefelter Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Human Reproduction Update* 23(3).
- [12] Zhang, Xinyue et al. 2020. "Reproductive Outcomes of 3 Infertile Males with XYY Syndrome: Retrospective Case Series and Literature Review." *Medicine (United States)* 99(9).
- [13] Tanaka, Yasumasa et al. 2000. "Pregnancy in a Woman with a Y Chromosome after Removal of an Ovarian Dysgerminoma." *Gynecologic Oncology* 79(3).
- [14] Sugawara, Nobuo, Yasuyuki Kimura, and Yasuhisa Araki. 2012. "A Successful Second Delivery Outcome Using Refrozen Thawed Testicular Sperm from an Infertile Male True Hermaphrodite with a 46, XX/46, XY Karyotype: Case Report." *Human Cell* 25(4).
- [15] Laursen, R. J. et al. 2018. "Case of Successful IVF Treatment of an Oligospermic Male with 46,XX/46,XY Chimerism." *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 35(7).
- [16] Ljubicic, Marie Lindhardt et al. 2019. "Clinical but Not Histological Outcomes in Males with 45,X/46,XY Mosaicism Vary Depending on Reason for Diagnosis." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 104(10).

-
- [17] Schultz, Brett A.H., Soldrea Roberts, Allison Rodgers, and Khalid Ataya. 2009. "Pregnancy in True Hermaphrodites and All Male Offspring to Date." *Obstetrics and Gynecology* 113(2 PART 2).
- [18] Gabriel Ribeiro De Andrade, Juliana et al. 2014. "Long-Term Follow-Up of Patients with 46,XY Partial Gonadal Dysgenesis Reared as Males." *International Journal of Endocrinology* 2014.
- [19] Gomes, Nathalia Lisboa, Tarini Chetty, Anne Jorgensen, and Rod T. Mitchell. 2020. "Disorders of Sex Development—Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation." *International Journal of Molecular Sciences* 21(7).
- [20] Vorona, Elena et al. 2007. "Clinical, Endocrinological, and Epigenetic Features of the 46,XX Male Syndrome, Compared with 47,XXY Klinefelter Patients." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(9).
- [21] Cai, Li Qun, Carmel M. Fratianni, Teofilo Gautier, and Julianne Imperato-McGinley. 1994. "Dihydrotestosterone Regulation of Semen in Male Pseudohermaphrodites with 5 α -Reductase-2 Deficiency." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 79(2).
- [22] Katz, Melissa D. et al. 1997. "Paternity by Intrauterine Insemination with Sperm from a Man with 5 α -Reductase-2 Deficiency." *New England Journal of Medicine* 336(14).
- [23] Okon, E. et al. 1980. "Male Pseudohermaphroditism Due to 5 α -Reductase Deficiency. Ultrastructure of the Gonads." *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 104(7).
- [24] H.-J., Kang, Imperato-Mcginley J., Zhu Y.-S., and Rosenwaks Z. 2014. "The Effect of 5 α -Reductase-2 Deficiency on Human Fertility." *Fertility and Sterility* 101(2).
- [25] Islam, Rumana et al. 2019. "Establishing Reproductive Potential and Advances in Fertility Preservation Techniques for XY Individuals with Differences in Sex Development." *Clinical Endocrinology* 91(2).
- [26] Farkas, A., and A. Rosler. 1993. "Ten Years Experience with Masculinizing Genitoplasty in Male Pseudohermaphroditism Due to 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency." *European Journal of Pediatrics* 152(2 Supplement).
- [27] Dumić, M., V. Plavsić, I. Fattorini, and J. Ille. 1985. "Absent Spermatogenesis despite Early Bilateral Orchidopexy in 17-Ketoreductase Deficiency." *Hormone research* 22(1–2).
- [28] Lucas-Herald, A. et al. 2016. "The Long-Term Outcome of Boys with Partial Androgen Insensitivity Syndrome and a Mutation in the Androgen Receptor Gene." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(11).
- [29] Kaprova-Pleskacova, Jana et al. 2014. "Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Factors Influencing Gonadal Histology Including Germ Cell Pathology." *Modern Pathology* 27(5).
- [30] Hannema, S. E. et al. 2006. "Testicular Development in the Complete Androgen Insensitivity Syndrome." *Journal of Pathology* 208(4).
- [31] Engels, M. et al. 2018. "Gonadal Function in Adult Male Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia." *European Journal of Endocrinology* 178(3).
- [32] Jha, Smita et al. 2019. "Individualizing Management of Infertility in Classic Congenital Adrenal Hyperplasia and Testicular Adrenal Rest Tumors." *Journal of the Endocrine Society* 3(12).
- [33] Claahsen-van der Grinten, H. L. et al. 2006. "Fertility in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 19(5).
- [34] Rohayem, Julia et al. 2014. "Restoration of Fertility by Gonadotropin Replacement in a Man with Hypogonadotropic Azoospermia and Testicular Adrenal Rest Tumors Due to Untreated Simple Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia." *European Journal of Endocrinology* 170(4).

-
- [35] Claahsen-van Der Grinten, Hedi L. et al. 2007. "Testicular Adrenal Rest Tumors in Adult Males with Congenital Adrenal Hyperplasia: Evaluation of Pituitary-Gonadal Function before and after Successful Testis-Sparing Surgery in Eight Patients." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92(2).
 - [36] Rohayem, J. et al. 2017. "Testicular Growth and Spermatogenesis: New Goals for Pubertal Hormone Replacement in Boys with Hypogonadotropic Hypogonadism? -A Multicentre Prospective Study of HCG/RFSH Treatment Outcomes during Adolescence-." *Clinical Endocrinology* 86(1).
 - [37] HAUFFA, B.P., G. SIMIC-SCHLEICHER, and D. SCHNABEL. 2011. "Pubertas Tarda Und Hypogonadismus Definition Und Basisinformation." *Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin* 5(14): 1–7. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-025I_S1_Pubertas_tarda_Hypogonadismus_2011-abgelaufen.pdf.
 - [38] Liu, Peter Y. et al. 2006. "Rate, Extent, and Modifiers of Spermatogenic Recovery after Hormonal Male Contraception: An Integrated Analysis." *The Lancet* 367(9520): 1412–20.
 - [39] Zitzmann, Michael, H. M. Behre, and S. Kliesch. 2013. "Gonadotropin Treatment in Male Infertility." *Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*.
 - [40] Brown, Pamela et al. 2003. "Identification of a Novel Missense Mutation That Is as Damaging to DAX-1 Repressor Function as a Nonsense Mutation." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(3).
 - [41] Mantovani, Giovanna et al. 2006. "DAX1 and X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita: Clinical and Molecular Analysis in Five Patients." *European Journal of Endocrinology* 154(5).
 - [42] Frapsauce, C. et al. 2011. "Birth after TESE/ICSI in a Man with Hypogonadotropic Hypogonadism and Congenital Adrenal Hypoplasia Linked to a DAX-1 (NR0B1) Mutation." *Human Reproduction* 26(3).

Versionsnummer:	2.0
Erstveröffentlichung:	08/2016
Überarbeitung von:	08/2024
Nächste Überprüfung geplant:	08/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online