

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting

**Klinische, laborchemische und molekulargenetische
Befunde bei partieller Androgenresistenz und männlicher
Geschlechtszuweisung**

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Silke Steltenkamp
aus Warendorf

Lübeck 2008

1. Berichtstatter/Berichtstatterin: Herr Prof. Dr. med. Olaf Hiort

2. Berichtstatter/Berichtstatterin: Herr Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Michael Smrcek

Tag der mündlichen Prüfung: 04.03.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 04.03.2009

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	8
1.1a Das genetische Geschlecht	8
1.1b Das gonadale Geschlecht	8
1.1c Das somatische Geschlecht	11
1.1d Das psychische Geschlecht	13
1.2 Ursachen von Störungen der Geschlechtsentwicklung	15
1.3 Funktion, Aufbau und Wirkungsweise von androgenen Steroidhormonen	21
1.4 klinische Problemstellung	24
1.5 Diagnostik	25
1.6 Fragestellung	28
2 Patienten und Methoden	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.2 Klinische Daten	30
2.2a Phänotyp	30
2.2b Hormonwerte	34
2.2c Genetik	37
2.2d Durchgeführte Hormontherapien und erzielte Erfolge	40
2.3 Statistik	42
3 Ergebnisse	43
3.1a Deskription des Phänotyps	43
3.1b Deskriptive Beschreibung der Laborparameter	45
3.2a Vergleich von basalen Testosteronwerten mit Normwerten aus der Literatur	50
3.2b Vergleich von LH- und FSH Werten mit Normwerten	51
3.2c Vergleich der Penislängen mit Normwerten	52
3.2d Vergleich der Hodenvolumina mit Normwerten	53
3.3 Vergleich von Laborparametern nach Ausprägung des Phänotyps	54

3.4 Ausprägung des Phänotyps nach Lokalisation der Mutation im Androgenrezeptorgen	60
3.5 Vergleich nachgewiesener Mutationen mit der McGill-Datenbank	63
3.6 Darstellung der durchgeführten Therapien sowie der dadurch erzielten Effekte	67
3.6a Therapie mit intramuskulären Testosteronpräparaten	67
3.6b Orale Testosterongabe in Form von Testosteronundecanoat	68
3.6c Therapie mit intramuskulären Dihydrotestosteronpräparaten	68
3.6d Lokale Behandlung mit Testosteron und Dihydrotestosteron	68
3.7 Fallbeschreibung des klinischen Verlaufs von zwei Patienten	69
4 Diskussion	73
4.1 Methodische Aspekte	75
4.2 Auswertung klinischer Daten	76
4.3 Hormonauswertung und Vergleich	78
4.4 Interpretation molekularer Befunde	80
4.5 Therapieerfolge	81
4.6 Angaben zum Sozialstatus	83
4.7 Ausblick	84
5 Zusammenfassung	87
6 Anhang	
6.1 Literaturverzeichnis	88
6.2 Fragebogen	100
6.3 Danksagung	104
6.4 Lebenslauf	105

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Schematische Darstellung der Einwanderung der Urgeschlechtszellen in die Gonadenleiste	8
Abbildung 2	Die Geschlechtsentwicklung beeinflussende Gene	10
Abbildung 3	Schematische Darstellung der genetischen und hormonellen Faktoren für die Entwicklung des männlichen Phänotyp	11
Abbildung 4	Entwicklung des äußeren Genitale	12
Abbildung 5	Ursachen für DSD bei Patienten mit XY-Chromosomensatz	16
Abbildung 6	Dysgenesiesyndrome und Lokalisation der verursachenden Mutationen	18
Abbildung 7	Steroidhormonbiosynthese	19
Abbildung 8	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse beim Mann	20
Abbildung 9	Der menschliche Androgenrezeptor	21
Abbildung 10	Androgenrezeptor-Signaltransduktion	22
Abbildung 11	Ausprägungsgrade der Intersexualität	24
Abbildung 12	Lokalisation nachgewiesener Mutationen im Androgenrezeptorgen	37
Abbildung 13	Penislänge im Säuglingsalter	42
Abbildung 14	Hodenvolumina im Säuglingsalter	42
Abbildung 15	Penisgröße postpubertär	43
Abbildung 16	Hodengröße postpubertär	44
Abbildung 17	Testosteron basal und stimuliert im Säuglingsalter	45
Abbildung 18	LH- und FSH im Säuglingsalter	45
Abbildung 19	Testosteron basal und stimuliert bei präpubertären Patienten	46
Abbildung 20	LH- und FSH bei präpubertären Kindern	47
Abbildung 21	basale Testosteronwerte bei postpubertären Patienten	47
Abbildung 22	LH und FSH bei postpubertären Patienten	48

Tabellen

Tabelle 1	Phänotypische Klassifikation bei Virilisierungsstörungen nach Sinnecker	24
Tabelle 2	Klinischer Befund bei Geburt	29
Tabelle 3	Klinischer Befund nach Eintritt in die Pubertät	31
Tabelle 4	Hormonwerte im Neugeborenen- und Säuglingsalter	33
Tabelle 5	Hormonwerte bei präpubertären Patienten	33
Tabelle 6	Hormonwerte postpubertärer Patienten	34
Tabelle 7	Referenzwerte der SHBG- Konzentration (nmol/l) im Serum von Knaben und Männern	35
Tabelle 8	Ergebnisse des SHBG-Tests im Säuglingsalter	35
Tabelle 9	Ergebnisse des SHBG-Tests bei präpubertären Patienten	36
Tabelle 10	Ergebnisse des SHBG-Tests bei postpubertären Patienten	36
Tabelle 11	Nachgewiesene Mutationen im Androgenrezeptorgen	37
Tabelle 12	Hormontherapien und erzielte Erfolge	39
Tabelle 13	Referenzbereiche Testosteron	49
Tabelle 14	Referenzbereiche für LH und FSH	50
Tabelle 15	T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 1 nach Sinnecker	53
Tabelle 16	T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 2 nach Sinnecker	53
Tabelle 17	Androgensensitivitätsindex von Patienten mit Phänotyp 2 nach Sinnecker	54
Tabelle 18	T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 2-3 nach Sinnecker	56
Tabelle 19	Androgensensitivitätsindex von Patienten mit Phänotyp 2-3 nach Sinnecker	56
Tabelle 20	T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 3 nach Sinnecker	57
Tabelle 21	Androgensensitivitätsindex von Patienten mit Phänotyp 3 nach Sinnecker	57
Tabelle 22	Ausprägung des Phänotyps nach Lokalisation der Mutation	59
Tabelle 23	Vergleich nachgewiesener Mutationen mit der McGill-Datenbank	62
Tabelle 24	Behandlungsdauer und Alter bei Erstvorstellung	68

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Alkoholdehydrogenase
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AIS	androgen insensitivity syndrome
AKR 1C1	Aldo-Keto-Reduktase 1C1
Ala	Alanin
AMH	Anti-Müller-Hormon
Arg	Arginin
AS	Aminosäure
ASI	Androgen-Sensitivitätsindex
Asn	Asparagin
Asp	Aspartat
BMP4	bone morphogenic protein 4
C	Cytosin
CAH	Kongenitale adrenale Hyperplasie
CAIS	Complete androgen insensitivity syndrome
CDH 13	Cadherin 13
CISS	Kooperative Intersexualitätsstudie
CSPG2	Versican
Cys	Cystein
DAX-1	Dosage-sensitive sex reversal locus-adrenal hypoplasia congenita-critical region on the X-1
DHEA	Dehydroepiandrosteron
Dhh	Desert Hedgehog Protein
DHT	Dihydrotestosteron
DMRT	Doublesex and mab-3 related transcription factor
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSD	Disorders of sex development
Emx2	Empty-spericles homeobox Gen 2
FSH	Follikel stimulierendes Hormon

FTZ 1-F1	Drosophila Fushi-Tarazu factor 1-Gen
G	Guanin
GATA 4	GATA bindendes Protein 4
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Gly	Glycin
hCG	Humanes Choriogonadotropin
His	Histidin
HOXA 13	Homebox A13 Protein
HSD	Hydroxysteroiddehydrogenase
i.m.	intramuskulär
IE	Internationale Einheit
Ile	Isoleucin
kD	kilo Dalton
KG	Körpergewicht
LAMA 3	Laminin 3
Leu	Leucin
LH	Luteinisierendes Hormon
Lhx9	Lim homebox 9
LIM-1	Lim 1-Gen, benannt nach dem Erstbeschreiber
Lys	Lysin
MAIS	Minimal androgen insensitivity syndrome
MAP3K14	mitogen-activated protein kinase 14
Met	Methionin
n.b.	Nicht bekannt
NID-2	Nidogen 2
NW	Nebenwirkung
P450 _{scc}	Enzym der Steroidbiosynthese (side chain cleavage P450)
PAIS	Partial androgen insensitivity syndrome
Phe	Phenylalanin
Pro	Prolin
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standard deviation = Standardabweichung
SEM	Mittelwertsunterschied

Ser	Serin
SF-1	Steroidogenetic Factor 1
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SOX-9	SRY-box related 9
SRY	Sex Determining Region of the Y-Chromosome
SSI-3	STAT induzierter STAT-Inhibitor 3
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein
STAT2	STAT induzierter STAT-Inhibitor 2
T	Testosteron
T	Thymin
Tab.	Tabelle
TBX	T-Box-Proteine
TDF	Testis Determining Factor
Thr	Threonin
TIMP 1	Metalloproteinase-1 Inhibitor
TNXB	Tenascin XB
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
U	Unit
Val	Valin
WNT 2	wingless-type MMTV integration site family member 2
WT-1	Wilms Tumor-1

1. Einleitung

1.1a Das genetische Geschlecht

Durch die Verschmelzung von Ei- und Samenzelle wird das genetische Geschlecht festgelegt. Es kommt zur Fusion der beiden haploiden Zellen, die im Normalfall neben den 22 Autosomen ein Geschlechtschromosom, also entweder ein X oder ein Y Chromosom, besitzen. So entsteht eine diploide Zelle mit zwei Geschlechtschromosomen, die das genetische Geschlecht bestimmen (46,XY für männlich, 46,XX für weiblich).

Von besonderer Bedeutung für die Determinierung des männlichen Geschlechts ist der kurze Arm des Y-Chromosoms, der das SRY-Gen (Sex Determining Region of the Y-Chromosome) enthält (Wachtel et al.1975, McLaren et al.1984, Page et al. 1987). Dieses Gen kodiert für ein Protein, den TDF (Testis Determining Factor), der als Transkriptionsfaktor bei der Initiation der Hodenentwicklung von großer Wichtigkeit ist (Sinclair et al.1990).

1.1b Das gonadale Geschlecht

Die paarigen Anlagen der Genitalleisten entstehen etwa ab der 5. Lebenswoche. Sie bestehen zunächst aus einer Verdichtung von Mesenchym und aus proliferierendem Zölomepithel. Erst wenn der Embryo 6 Wochen alt ist, findet man dort Keimzellen. Sie wandern vom Ektoderm über das dorsale Mesenterium in das Epithel des Enddarms, um von dort aus schließlich die Genitalleisten zu erreichen. Erst wenn die Urkeimzellen ihr Ziel erreicht haben, setzt die Gonadendifferenzierung ein. Geschieht dies nicht, entwickeln sich weder Hoden noch Ovar.

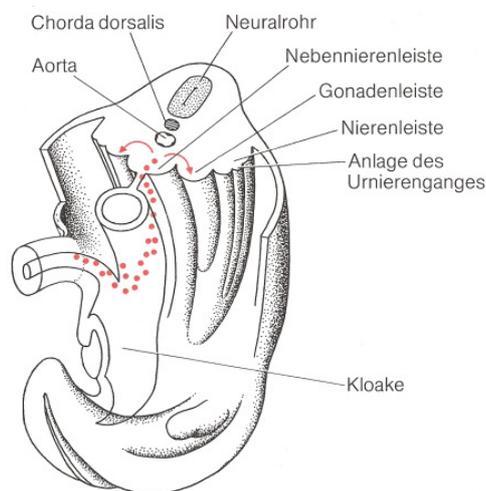


Abb.1: Schematische Darstellung der Einwanderung der Urogenitalzellen in die Gonadenleiste über die Keimbahn. Etwa 6. Embryonalwoche (nach Langmann 1985) (aus Schiebler et al. 1999)

Die Gene *Fragilis* und *Stella*, Faktoren, die das Schicksal der Urkeimzellen spezifizieren, wurden von Saitou et al. bei Mäusen nachgewiesen. Bei *Fragilis* handelt es sich um ein transmembranäres Protein, das bei der Übermittlung antiproliferativer Signale und der Zelladhäsion mitwirkt. *Stella* transkribiert für ein Protein, das vermutlich eine Rolle bei RNA-Verarbeitung und Chromatinmodifikation spielt. Dadurch, so wird angenommen, wird die Pluripotenz der wandernden Keimzellen durch Unterdrückung von Transkription somatischer Genprodukte bewahrt. Die Expression von *Fragilis* und *Stella* wird beeinflusst durch das bone morphogenic protein 4 (BMP4), wird sie inhibiert, lassen sich keine Keimzellen nachweisen (Saitou et al. 2002).

Etwa zum gleichen Zeitpunkt entstehen in den Genitalleisten durch zapfenförmiges Einsprossen von Zölomepithel die primären Keimstränge, in welche die Urkeimzellen dann einwandern. Zu diesem Zeitpunkt ist die Gonadenanlage noch indifferent, sie kann sich sowohl zu Hoden, als auch zu Ovarien entwickeln (Park et al. 2005, Schiebler et al. 1999).

Verschiedene Gene sind für die Entstehung der indifferenten Gonadenanlage von Bedeutung. Zu ihnen zählen das SF-1-Gen, auch FTZ 1-F1 Gen genannt, das für den Steroidogenic Factor 1 kodiert, das WT-1 Gen (Wilms Tumor-1) und das LIM-1 Gen (Dong et al.1997, Boehmer 2000). Diese Gene haben über die durch sie kodierten Proteine Einfluss auf die Entwicklung von Gonadenanlage, Niere, Nebenniere und Urogenitaltrakt. Defekte der besagten Gene verursachen Störungen in diesen Bereichen (siehe unten). SF-1 bindet DNA und reguliert die Expression einiger Gene, die an der sexuellen Entwicklung beteiligt sind wie z.B das AMH, alle Cytochrom P-450 Steroid-Hydroxylase-Enzyme und die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (MacLaughlin et al. 2004).

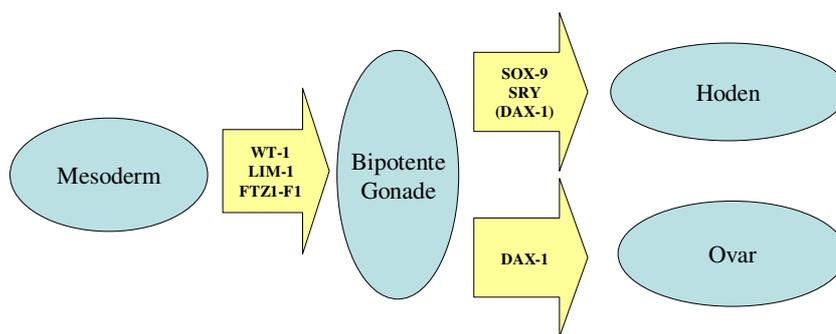
Die Differenzierung der bipotenten Gonadenanlage zu Testes setzt ab der 7.Woche post conceptionem, ausgelöst durch den TDF, ein (McElreavey et al.1995).

Unter dem Einfluss des TDF entwickeln sich aus den Keimsträngen die Hodenstränge, die Entwicklung der Sertoli-Zellen wird induziert. Daran beteiligt sind XY-Keimzellen, die mit der parakrinen Sekretion von z.B. Prostaglandin D2 zu dieser Induktion beitragen (Adams et al. 2002). Im Mesenchym zwischen den Hodensträngen entwickeln sich etwa ab der 8. Embryonalwoche die Leydig-Zellen. Ihre Differenzierung ist abhängig von einem parakrinen Faktor, der von den Sertoli-Zellen abgegeben wird: dem Desert Hedgehog Protein (Dhh) (Yao et al. 2002).

Die Leydig-Zellen bilden zunächst unter dem Einfluss des mütterlichen hCG Testosteron, bis die Androgensynthese in der späteren Schwangerschaft durch die LH-Produktion der fetalen

Hypophyse gesteuert wird. Nach der Geburt stellen die Leydig-Zellen ihre Androgenproduktion bis zur Pubertät weitestgehend ein.

Neben dem SRY Gen sind auch noch andere Gene an der Differenzierung des Hodens beteiligt (Boehmer 2000). Zu ihnen zählen das SOX-9-Gen (SRY-box related 9), das DAX-1-Gen (Dosage-sensitive sex reversal locus-adrenal hypoplasia congenita-critical region on the X-1) und die DMRT-1 und -2-Gene. Veränderungen dieser Gene können wiederum Störungen der Hodendifferenzierung nach sich ziehen (siehe unten).



WT-1: Wilms-Tumor 1-Gen, LIM 1: Lim 1-Gen, benannt nach dem Erstbeschreiber, FTZ1-F1: Drosophila Fushi-Tarazu factor 1-Gen, kodiert den Steroidogenic Factor-1, SOX-9: SRY-box related-9-Gen, SRY: Sex determining region of the Y-chromosome, DAX-1: Dosage sensitive sex reversal locus-Adrenal hypoplasia congenita-critical region on the X-1

Abb.2: Die Geschlechtsentwicklung beeinflussende Gene

Gegen Ende des 2. Monats sind die Hodenanlagen durch das Mesenterium urogenitale mit der hinteren Leibeswand verbunden. Aus diesem Mesenterium werden die Keimdrüsenbänder. Der kaudale Teil des Keimdrüsenbandes setzt sich in einen Bindegewebsstrang fort, der bis in den Skrotalwulst reicht und zum Gubernaculum testis wird, welches später als Leitstruktur für den Hoden beim Descensus testis fungiert. Der Descensus erfolgt transabdominal durch das Anti-Müller Hormon, inguinokrotal durch Androgene (Schiebler et al.1999). Zusätzlich ist Insulin-like 3 (Insl-3), ein Peptidhormon, an diesem Prozess beteiligt (Nef et al. 1999).

1.1c Das somatische Geschlecht

Bei beiden Geschlechtern sind zwei paarige Gangsysteme angelegt, aus denen sich die Genitalwege entwickeln: die Wolff- und die Müller-Gänge. Nur in der geschlechtsindifferenten Phase liegen beide nebeneinander vor. Beim männlich determinierten Keim entwickeln sich aus dem Wolff-Gang mit einsetzender Testosteronproduktion der Leydig-Zellen Nebenhoden und Ductus deferens. Gleichzeitig produzieren die Sertoli-Zellen, stimuliert durch SF-1, WT1, GATA4, SOX-9 und SOX-8, das Anti-Müller-Hormon, unter dessen Einfluß sich die Müllergänge zurückbilden. Wird nicht ausreichend AMH produziert, bildet sich ein partieller Uterus aus (Josso et al.1977 und 1998, Berkovitz et al.1998, Park et al.2005).

Auch die Entwicklung der äußeren Genitalien durchläuft ein indifferentes und ein geschlechtsspezifisches Stadium.

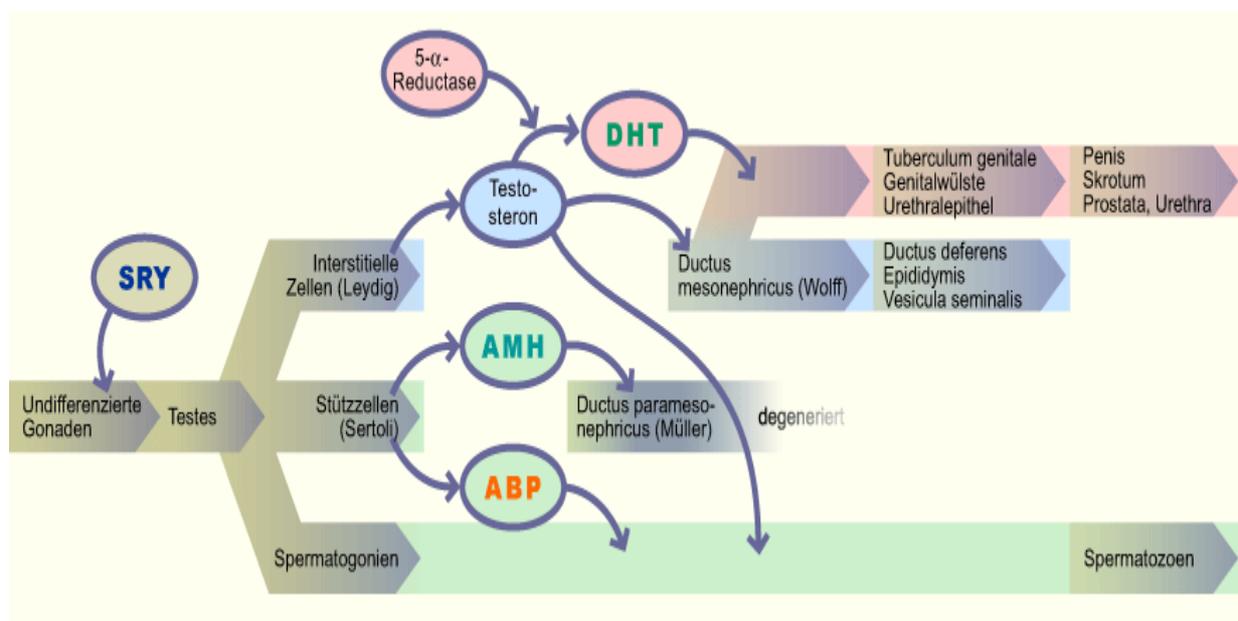


Abb. 3: schematische Darstellung der genetischen und hormonellen Faktoren für die Entwicklung des männlichen Phänotyp (www.embryology.ch)

Bereits sehr früh entstehen in der Umgebung der Kloake Wülste, aus denen sich während der Keimzellmigration unter dem Einfluss einer Reihe von Faktoren, darunter die Transkriptionsfaktoren Empty-spericles homeobox Gen 2 (Emx2), GATA-4, Lim 1 und Lim homeobox 9 (Lhx9) die Genitalfalten entwickeln (MacLaughlin et al. 2004).

Diese sind beidseits angelegt und vereinigen sich an der Spitze zum Genitalhöcker, in den aus dem Sinus urogenitalis die Urethralplatte einwächst. Lateral der Genitalfalten entstehen die Labioskrotalwülste.

Die geschlechtsspezifische Differenzierung beginnt in der 9. Entwicklungswoche. Beim männlich determinierten Keim wächst der Genitalhöcker zum Phallus aus. Die Genitalfalten werden nach ventral ausgezogen, in der Urethralplatte entsteht die Urethralrinne, die zwischen den beiden Genitalfalten liegt. Wenn diese sich am Ende des dritten Embryonalmonats schließen, entsteht die penile Harnröhre. Bleibt der Verschluss der Urogenitalrinne aus, öffnet sich die Urethra an der Unterseite des Penis und es liegt eine Hypospadie vor. Die Öffnung der Urethra befindet sich zunächst nicht auf der Spitze der Glans penis; von dort sprosst ein Strang ektodermalen Gewebes in die Tiefe, nimmt mit dem Urethralvolumen Kontakt auf und kanalisiert.

Die Skrotalwülste werden größer und verschmelzen zum Skrotum (Schiebler et al.1999, Park et al. 2005).

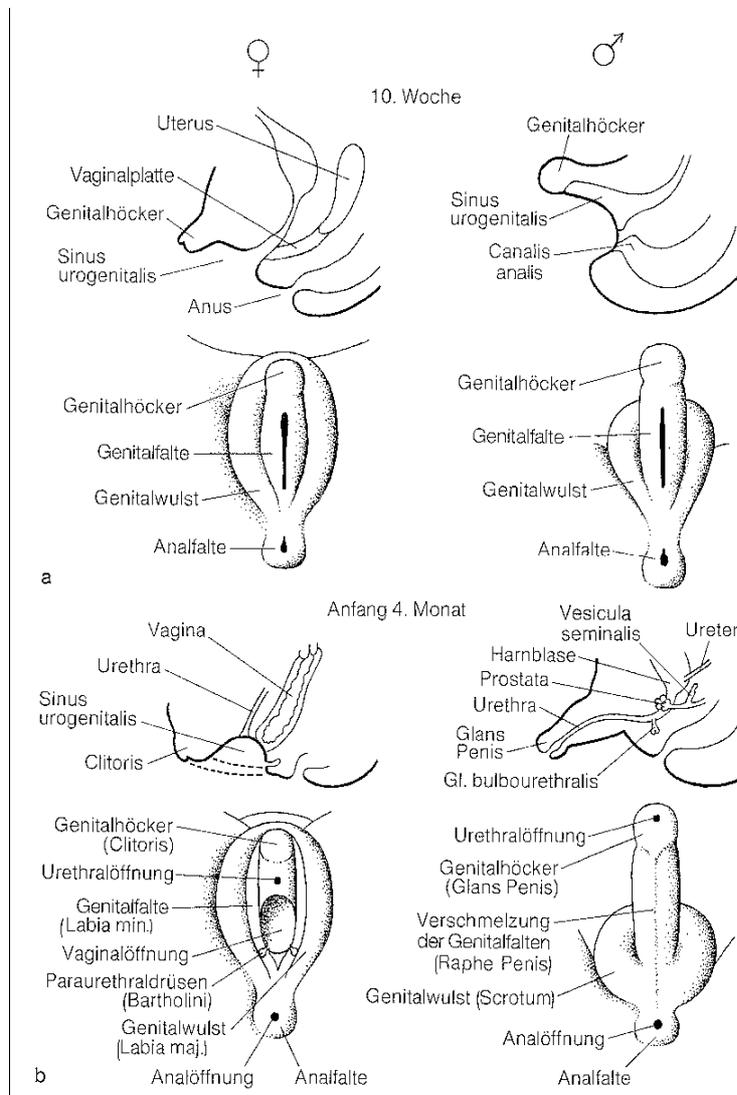


Abb.4: Entwicklung des äußeren Genitale. a In der 10 Schwangerschaftswoche und b zu Beginn des 4. Schwangerschaftsmonats. Phase der geschlechtsspezifischen Entwicklung (nach Langmann 1985) (Schiebler et al. 1999)

1.1d Das psychische Geschlecht

Die psychosexuelle Entwicklung wird klassischerweise in 3 Komponenten unterteilt: die Geschlechtsidentität, die Geschlechterrolle und die sexuelle Orientierung. Beeinflusst wird diese Entwicklung neben sozialen Faktoren und dem soziokulturellen Umfeld auch vom Androgeneinfluss, den Geschlechtschromosomen und bestimmten Gehirnstrukturen (Hughes et al. 2006).

Eines der Hauptziele in der Behandlung und Betreuung von Patienten mit DSD ist die Entwicklung einer stabilen Geschlechtsidentität, die sich in der Regel bis zum 14. Lebensmonat ausbildet, sich allerdings noch später verändern kann. Die Identifizierung mit dem eigenen Geschlecht ist ein Resultat komplexer Einflüsse. Dabei spielen genetisches und somatisches Geschlecht und hormonelle Einflüsse während der pränatalen Entwicklung ebenso eine Rolle wie psychosoziale und kulturelle Einflüsse.

Eine gut zu untersuchende Variable, die in Verbindung mit Geschlechtsrollen-Verhalten gebracht wurde, ist das geschlechtstypische Spielverhalten von Kindern. Dieses verhält sich trotz veränderter Sozialisation in den modernen Gesellschaften auffallend beständig. Dabei liegt die Vorstellung zugrunde, dass prä- und postnatal hohe Konzentrationen von Androgenen zur Entwicklung eines typisch männlichen, ein Ausbleiben von Androgeneinfluss zur Entwicklung eines typisch weiblichen Verhaltens führen. Die Ausbildung solcher Verhaltensstrukturen wird durch die hormonelle Prägung des menschlichen Gehirns erklärt. Auch morphologisch weisen das männliche und das weibliche Gehirn einige Unterschiede auf. So beschrieben Luders et al., dass das weibliche Gehirn, im Vergleich zum männlichen, neben einer stärkeren Gyrierung in den frontalen und parietalen Regionen und einer somit größeren Hirnoberfläche eine größere Kortexdicke aufweist. Das männliche Gehirn zeigt, absolut gesehen, in einigen Bereichen eine größere Dicke des Balkens, relativ zur Gesamtgröße des Gehirns sind diese Unterschiede jedoch nicht relevant. Insgesamt können diese morphologischen Verschiedenheiten jedoch möglicherweise zur Erklärung von Unterschieden in geschlechtsspezifischem Verhalten, geschlechtsspezifischer Kognition und geschlechtsspezifischen Fähigkeiten beitragen (Luders et al. 2004, 2006 a und b).

Meyer-Bahlburg et al. beobachteten bei 5-12jährigen Mädchen mit adrenogenitalem Syndrom (AGS), die folglich pränatal und bis zur Einleitung einer Therapie unter vermehrtem Einfluss

von Androgenen standen, das Spielverhalten und führten eine Befragung zur Geschlechtsidentitätserhebung durch. Es zeigte sich, dass die Kinder im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden ein männlicheres Spielverhalten zeigten, sich jedoch keine Auffälligkeiten der Geschlechtsidentität nachweisen ließen (Meyer-Bahlburg et al. 2004). Um einen Zusammenhang des maskulinen Spielverhaltens bei AGS Patientinnen aufgrund von chronischer Krankheit auszuschließen, beobachteten Hall et al. eine Gruppe von AGS-Patientinnen im Vergleich mit einer Gruppe gleichaltriger Mädchen mit Diabetes mellitus. AGS-Mädchen, nicht aber die Kinder mit Diabetes, zeigten ein maskulinisiertes Verhalten. Körperliche und auch verhaltenstechnische Maskulinisierung hingen sowohl miteinander, als auch mit dem Genotyp zusammen (Hall et al. 2004).

Richter-Appelt et al. untersuchten 37 Personen mit Störungen der Geschlechtsentwicklung (DSD), darunter Patienten mit Testosteron-Biosynthesestörungen, kompletter Androgenresistenz (CAIS), partieller Androgenresistenz (PAIS), Gonadendysgenese und kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH). Nicht alle dieser Patienten hatten eine klare Geschlechtsidentität entwickelt. Im Gegensatz zu oben genannten Studien ließ sich kein maskulines Spielverhalten von Mädchen mit AGS und kein feminines bei Patienten mit CAIS nachweisen (Richter-Appelt et al. 2005).

Jürgensen et al. beobachteten das geschlechtsspezifische Verhalten von 33 Kindern mit DSD und 46,XY Karyotyp, die folglich während ihrer Entwicklung unter vermindertem Einfluss von Androgenen standen. Neben der Beobachtung der Kinder im freien Spiel wurden die Eltern mit Hilfe eines Fragebogens zu beliebten Aktivitäten und Interessen ihrer Kinder und Gleich- bzw. Andersgeschlechtlichkeit der von ihnen bevorzugten Spielkameraden befragt. Dabei zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen Grad der Hypoandrogenisation, der Ausdruck verliehen wurde durch Genitalstatus und Diagnose, und geschlechtsspezifischem Verhalten. Wie Meyer-Bahlburg et al. schon bei den AGS-Mädchen festgestellt hatten, wurde auch bei Kindern mit partieller Androgenwirkung, die als Mädchen aufwuchsen, ein vermehrtes jungentypisches Verhalten beobachtet, während sich aber keine Unsicherheiten der Geschlechtsidentität ausmachen ließen (Jürgensen et al. 2007).

Wie die Ergebnisse dieser Studien zeigen, ist also durchaus von einem Zusammenhang zwischen pränatalem Einfluss androgener Hormone und psychosexueller Entwicklung auszugehen. Jahrzehntlang wurde unter der Annahme, Kinder seien bei Geburt

psychosexuell neutral, Geschlechtszuweisungen bei Neugeborenen mit intersexuellem Genitale mehr von den Möglichkeiten chirurgischer Intervention abhängig gemacht als von anderen Kriterien (Cohen-Kettenis 2005). Diesem Vorgehen lagen die Empfehlungen von Money et al. zugrunde, die unter anderem dazu rieten, Kinder mit Mikropenis im weiblichen Geschlecht aufwachsen zu lassen. Grundlage dieser Empfehlung war die Annahme, dass ein kleiner Penis, mit dem womöglich kein vaginaler Geschlechtsverkehr möglich wäre, die Entwicklung einer männlichen Geschlechtsidentität verhindere und zur sozialen Stigmatisierung führe. Außerdem wurde angeführt, dass dieses Vorgehen der Familie die Ungewissheit erspare und eine klare Linie in der Erziehung des Kindes ermögliche. Eine Aufklärung des Kindes über seine Erkrankung hielt man für nicht förderlich (Money et al. 1955 und 1957). Dieses Behandlungskonzept ist in den letzten Jahren mehr und mehr verlassen worden. An Stelle dieser „optimal gender policy“ tritt mehr und mehr die „full consent policy“ bei der die ausführliche Aufklärung von Patienten und deren Familien, das Recht auf sexuelle Selbstbestimmung und persönliche Autonomie berücksichtigt werden (Thyen et al. 2005).

Auch wenn ein Einfluss pränataler Androgenexposition auf die Geschlechtsentwicklung nicht von der Hand zu weisen ist, so scheint er jedoch nicht von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Geschlechtsidentität zu sein. Studien zur Zufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht sowie zu Geschlechtsumwandlungen bei Patienten mit DSD zeigen, dass die frühe Geschlechtszuweisung als wichtigster Faktor zur Entwicklung einer stabilen Geschlechtsidentität anzusehen ist (Cohen-Kettenis 2005).

1.2 Ursachen von Störungen der Geschlechtsentwicklung

Die sexuelle Differenzierung ist ein komplexer Vorgang, und Störungen dieser Entwicklung können in all ihren Stadien zu jedem Zeitpunkt vorkommen.

Die Ausprägung solcher Störungen hat aus diesem Grunde ein sehr großes Spektrum: von einem klinisch unauffälligem Phänotyp über alle Stufen eines ambivalenten Genitale bis zu einer kompletten Umkehr des somatischen gegenüber dem genetischen Geschlecht kann alles vorkommen.

Die Ursachen für Störungen der Geschlechtsentwicklung sind genauso vielfältig wie ihre Ausprägungsgrade.

Bei 46,XX Karyotyp ist die häufigste Ursache ein Adrenogenitales Syndrom, meist verursacht durch einen Defekt des Enzyms 21-Hydroxylase, seltener ist die 11-Hydroxylase betroffen. Andere Gründe für DSD können ein Plazentaaromatedefekt sein oder eine transplazentare Virilisierung aufgrund hoher mütterlicher Androgenspiegel, die sowohl endogen (hereditär oder erworben) als auch exogen bedingt sein können. Selten sind Störungen der ovariellen Entwicklung wie ovotestikuläre DSD oder Dysgenesien.

Die endokrin bedingten Ursachen der DSD bei 46,XY Genotyp lassen sich in 3 Gruppen unterteilen.

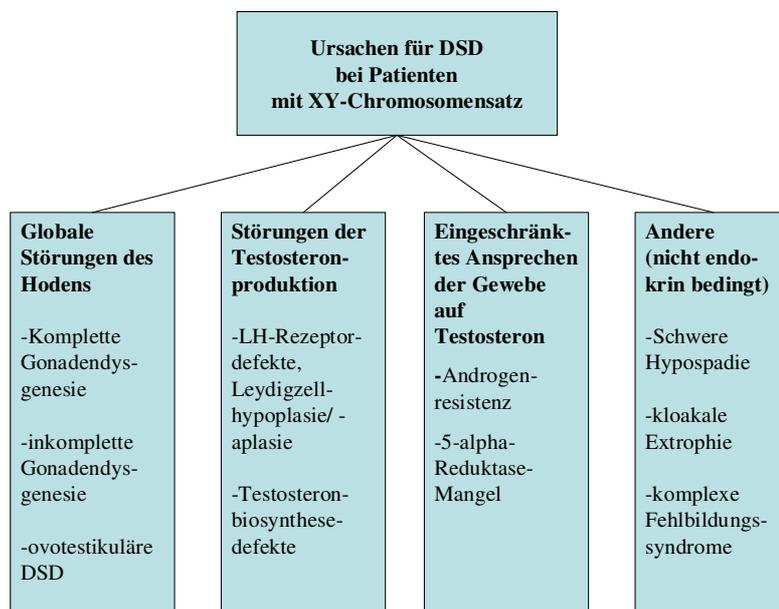


Abb.5: Ursachen für DSD bei Patienten mit XY-Chromosomensatz

Die erste umfasst Störungen, die auf eine globale Schädigung des Hoden zurückzuführen sind, wie es bei der kompletten und der inkompletten Gonadendysgenese der Fall ist. Bei der kompletten Gonadendysgenese finden sich anstelle von Gonaden sogenannte Streaks, bindegewebige Stränge in der Position der Ovarien ohne endokrin arbeitendes Gewebe. Inneres und äußeres Genitale sind in diesem Fall immer weiblich, auffällig werden die Patienten meist erst durch eine ausbleibende Pubertätsentwicklung oder eine nicht einsetzende Menarche.

Die inkomplette Gonadendysgenese hat einen 46,XY Chromosomensatz und wird auch als partielle testikuläre Dysgenese bezeichnet. Sie ist ein phänotypisch sehr heterogenes Störungsbild: das Spektrum reicht vom normal männlichen über jegliche Zwischenstufen bis zum komplett weiblichen Genitale, auch eine asymmetrische, seitendifferente Ausprägung

kommt bei zwei unterschiedlich stark dysgenetischen Hoden aufgrund der parakrinen Wirkung von Testosteron und Anti-Müller-Hormon vor. Da beide Hormone bei der Dysgenese nicht suffizient produziert werden, bilden sich Müllersche Strukturen nicht komplett zurück und Wolff-Gänge werden nicht ausreichend induziert.

Die Ätiologie der Dysgenesen ist vielfältig: bei einem großen Anteil der Patienten findet man ein 45,X-/46,XY-Mosaik (Sinnecker in Kruse 1999), auch andere Mosaikformen kommen vor. Bei 45,X/46,XY liegt eine gemischte Gonadendysgenese vor, dabei bezieht sich der Ausdruck „gemischt“ auf das chromosomale Mosaik.

Bei anderen Patienten konnten Mutationen in Genen nachgewiesen werden, die bei der Entstehung der indifferenten Gonaden eine Rolle spielen oder die die Differenzierung der bipotenten Gonade zum Hoden beeinflussen.

So wurde bei einer Mutation in SF-1 bei einem Patienten mit XY-Karyotyp ein äußerlich weiblicher Phänotyp, eine Uterusanlage und eine Nebenniereninsuffizienz beschrieben (Achermann et al. 1999).

Veränderungen im WT 1- Gen sind mit verschiedenen Krankheitsbildern assoziiert: beim Denys-Drash Syndrom beobachtet man Gonadendysgenesen, meist bilaterale Wilms-Tumoren und eine Nephropathie, beim Fraser-Syndrom Gonadoblastome und beim WAGR-Syndrom Wilms-Tumoren, Aniridie, genitale Fehlbildungen und mentale Retardierung (Denys et al. 1967, Drash et al 1970, Glaser et al. 1986, Klamt et al. 1998).

Es wurden verschiedene Mutationen im SRY-Gen beschrieben, die in den meisten Fällen zu einer kompletten Gonadendysgenese führten (Swyer-Syndrom) (Moreira-Filho et al 1979, Hiort 2000 c).

Bei Mutationen des SOX-9-Gens, einem autosomalen Gen, das dem SRY-Gen ähnelt und das Einfluss auf die Chondrogenese hat, kommt es neben Genitalfehlbildungen zu einer Skelettdysplasie (Lim et al 1998).

Das auf dem X-Chromosom gelegene DAX-1-Gen fungiert sozusagen als Gegenspieler des SRY-Gens. Kommt es zu einer Duplikation dieses Gens, wird durch das dadurch entstehende Ungleichgewicht das SRY-Gen unterdrückt, und es kommt zu Störungen der Hodenentwicklung (Hiort und Holterhus 2000).

Die Gene DMRT-1 und DMRT-2 liegen auf Chromosom 9 und spielen eine Rolle bei der Entwicklung des Urogenitaltrakts. Bei einer Deletion beider Gene kommt es zu Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege und des Genitales (Raymond et al. 1999).

Mutationen in den Genen für die Transkriptionsfaktoren Empty-spericles homeobox Gen 2 (Emx2), GATA-4, Lim 1 und Lim homeobox 9 (Lhx9) haben bei Mäusen zu abnormaler

Gonadenentwicklung geführt. Solche Mutationen konnten beim Menschen jedoch bisher nicht als Grund für eine Gonadendysgenese nachgewiesen werden (McLaughlin et al. 2004).

Abbildung 6 zeigt eine Übersicht von Mutationen in den verschiedenen Genen, aus denen eine Vielzahl von Dysgenesiesyndromen, welche neben den Gonaden auch Müller- und Wolff-Gänge, Nieren oder Nebennieren betreffen können, resultiert.

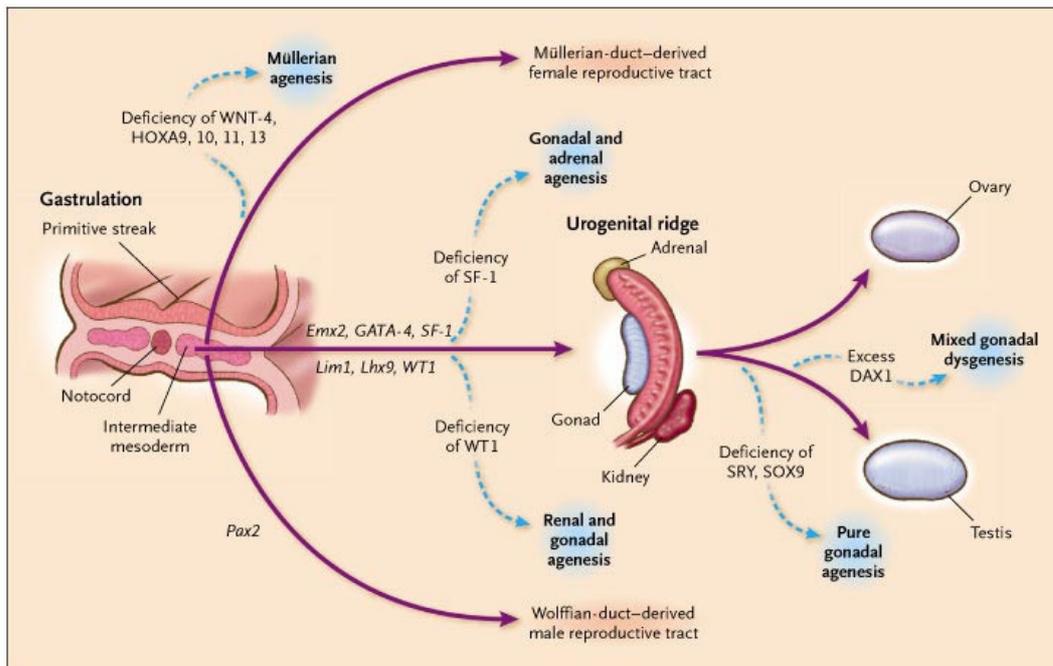


Abb.6: Dysgenesiesyndrome und Lokalisation der verursachenden Mutationen (MacLaughlin et al.2004)

Die zweite Gruppe, die Störungen der Geschlechtsentwicklung mit sich bringt, beinhaltet Beeinträchtigungen der Testosteronbiosynthese. Das bedeutet, bei normal entwickeltem Hoden kann kein oder nur unzureichend funktionsfähiges Testosteron gebildet werden. Grund kann entweder eine Leydigzellhypoplasie oder der Defekt jeglicher an der Testosteronsynthese beteiligter Enzyme sein.

Testosteron wird in 5 enzymatischen Schritten aus Cholesterin gebildet. Abbildung 7 zeigt eine Übersicht über alle beteiligten Enzyme und Zwischenprodukte. Der Defekt eines jeden der beteiligten Enzyme kann eine Virilisierungsstörung verursachen. Je nach Lokalisation der Störung in der Synthesekette können noch andere Symptome hinzukommen: Defekte des StAR-Proteins, der 3-β Hydroxysteroid-Dehydrogenase und der CYP 17-Hydroxylase mit seinen 2 katalytischen Aktivitäten z.B. betreffen neben der Sexualhormonbiosynthese auch die Glucocorticoidsynthese.

Enzymdefekte können sowohl partiell als auch komplett vorkommen und dementsprechend variiert das Krankheitsbild.

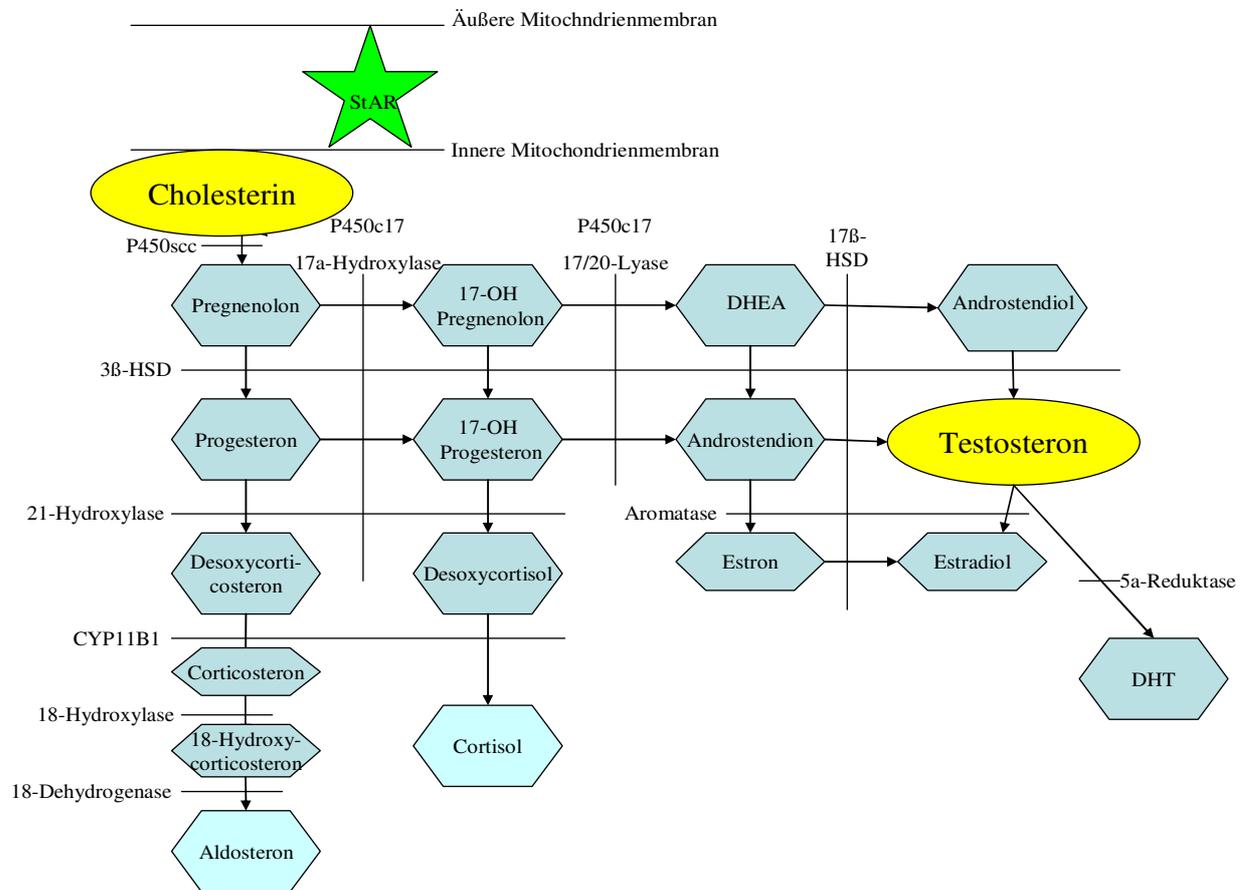


Abb.7: Steroidhormonbiosynthese

Bei der Leydigzellhypoplasie zeigen die Zellen aufgrund eines Rezeptordefektes ein Nichtansprechen auf hCG und LH, was zu mangelhafter Testosteronproduktion führt.

Bei Defekten im System der Testosteronbiosynthese liegt immer ein 46,XY Chromosomensatz vor, die Virilisierung ist gestört. Da eine isolierte Störung des Testosterons bei intakter Wirkung des Anti-Müller-Hormon vorliegt, bilden sich die Müller-Gänge normal zurück (Sinnecker in Kruse 1999).

Die dritte Gruppe wird gebildet von Störungen, denen eine Androgenresistenz zugrunde liegt. Bei funktionstüchtigem Hodengewebe, das in der Lage ist, ausreichend Testosteron zu produzieren, ist das Ansprechen der Zielgewebe auf Testosteron eingeschränkt oder aufgehoben, wie es beim 5α-Reduktasedefekt und Androgenrezeptordefekten der Fall ist.

Beim 5 α -Reduktasemangel ähnelt das klinische Bild dem des 17 β -HSD-Mangels. Ursache ist eine Mutation im SRD5A2-Gen, das für das Isoenzym 2 kodiert. Bei hohen Serum-Testosteronwerten ist die periphere Umwandlung des Testosterons in das biologisch aktivere 5 α -DHT gestört (Sinnecker et al. 1996).

Die Androgenresistenz ist nach der Gonadendysgenese die häufigste Ursache für ein intersexuelles Genitale bei 46,XY-Chromosomensatz. Testosteronwerte sind normal oder erhöht, aber das Gewebe ist nicht in der Lage, darauf anzusprechen. Die Bandbreite des klinischen Erscheinungsbildes variiert je nach Schwere des Defektes. Dabei können vom komplett weiblichen Phänotyp, wie es beim CAIS, der kompletten Androgenresistenz der Fall ist, bis zum äußerlich normalen aber infertilen Mann alle Zwischenstufen vorkommen. Ursachen für die Androgenresistenz sind Störungen bei der rezeptorvermittelten Signalübertragung. Dabei können die Defekte an allen Stellen der Signalübertragung (siehe unten) vorkommen: die Bindung des Hormons an den Rezeptor kann behindert sein, ebenso die Translokation des Hormon-Rezeptorkomplexes in den Zellkern, die Dimerisierung des Rezeptors, die Bindung des Rezeptors an die DNA und die nachfolgende Translation und Transkription. Hinter all diesen Fehlfunktionen steckt in einem großen Teil der Fälle eine Mutation des Androgenrezeptorgens. Dabei kommt es aufgrund der Mutation nicht nur zu einer quantitativen Reduktion der Zielzellaktivierung. Vielmehr konnten Werner et al. zeigen, dass Mutationen im Androgenrezeptorgen in vitro zu mutationspezifischen Mustern von reduzierter Promotor-Aktivierung führten. Auch in vivo könnte dies von Bedeutung sein (Werner et al. 2006).

1.3 Funktion, Aufbau und Wirkungsweise von androgenen Steroidhormonen

Testosteron ist ein Steroidhormon, das in den Leydig-Zellen des Hodens unter dem Einfluss von LH, dem luteinisierenden Hormon der Hypophyse, gebildet wird. Es unterliegt einem Feedbackmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.

Im Blut werden Androgene an ein spezifisches Transportprotein, das SHBG (Sexual-Hormon bindendes Globulin) und, mit wesentlich geringerer Affinität, an Albumin gebunden transportiert. Biologisch aktiv ist nur das freie, ungebundene Hormon.

Testosteron fördert Wachstum und Differenzierung der männlichen Fortpflanzungsorgane Penis, Prostata, Vesikulardrüsen und Samenleiter während der Embryogenese und nach der Geburt. Es ist verantwortlich für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie Bartwuchs, virile Behaarung, Vergrößerung des Kehlkopfs und Verdickung der Stimmbänder. Außerdem ist Testosteron für die Spermatogenese erforderlich, es fördert Libido und Potenz und stimuliert die Bildung von Erythropoietin in der Niere. Peripher wird Testosteron in 5α -Dihydrotestosteron umgewandelt, das eine größere Rezeptoraffinität und damit ca. eine 2,5fache biologische Aktivität gegenüber Testosteron aufweist. Wie alle Steroidhormone wirken Testosteron und DHT intrazellulär.

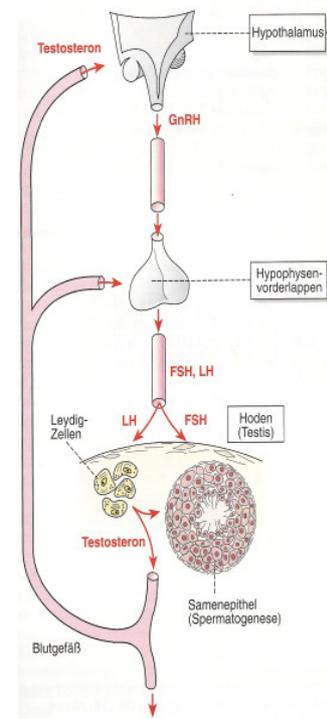


Abb.8: Hypothalamus-Hypophysen- Gonaden-Achse beim Mann (aus Speckmann/ Wittkowski 1994)

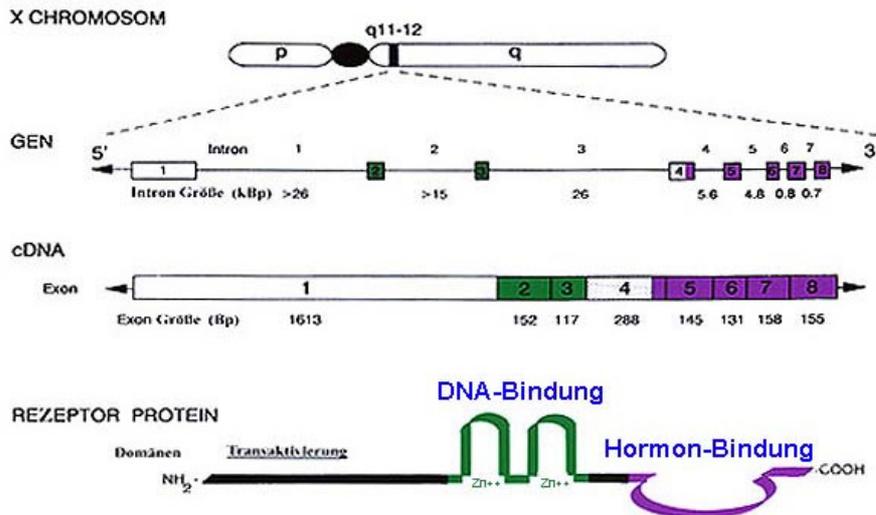


Abb. 9: Der menschliche Androgenrezeptor (Weidemann)

Das Androgenrezeptorgen liegt auf dem X-Chromosom. 1988 gelang es das erste Mal, dieses hochkonservierte Gen zu klonen (Lubahn et al. 1988). Es enthält 8 Exons und umfasst ca. 90 Kilobasen.

Der von ihm kodierte Androgenrezeptor, ein Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 110 kD, liegt in inaktiver Form im Cytosol vor. Dieser Rezeptor besitzt neben einer aminoterminalen transkriptionsregulierenden Domäne eine DNA-bindende Region mit Zinkfingermotiv und eine karboxyterminale Hormon-Bindungs-Domäne.

Dabei kann der Rezeptor neben Testosteron von verschiedenen androgenen Steroiden aktiviert werden, wobei die biologische Antwort auf die einzelnen Effektoren unterschiedlich sein kann. Dabei spielt die Aktivierung verschiedener Promotoren eine Rolle, die zu steroidspezifischen Gen-Expressionsprofilen beitragen (Holterhus et al. 2002).

Die DNA-Bindungsdomäne wird im Cytosol durch Hitzeschockproteine blockiert. Nach Aufnahme eines androgenen Steroids in die Zielzelle kommt es zur Dissoziation dieses Proteins. Das Hormon bindet an die dafür vorgesehene Domäne und führt zur Dimerisierung des hormonbeladenen Rezeptors. Dieser Hormon-Rezeptorkomplex wird in den Zellkern transportiert und wirkt dort über eine Modifikation der Transkription spezifischer Gene (Hiort et al. 1998, Quigley et al. 1995). Bei diesem Geschehen handelt es sich um einen sehr komplexen Mechanismus, der bis heute in seinen Einzelheiten noch nicht hinreichend verstanden ist.

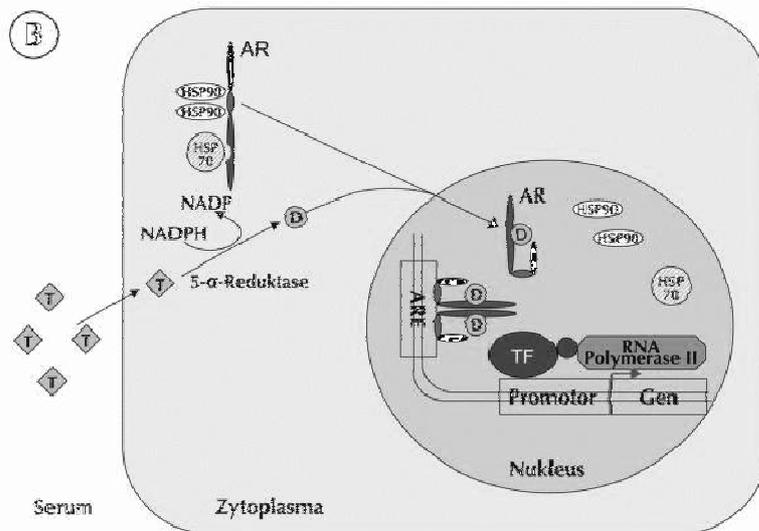


Abb. 10: Androgenrezeptor-Signaltransduktion (Röpke et al. 2004)

Die vom Androgenrezeptor regulierten Gene sind vielfältig. Zu ihnen zählen Gene, die Zelladhäsion und Expression von extrazellulärer Matrix regulieren wie Tenascin XB (TNXB), Nidogen 2 (NID 2), Laminin 3 und 4 (LAMA 3 und 4), Metalloproteinase-1 Inhibitor (TIMP 1), Cadherin 13 (CDH13), Versican (CSPG2) und Kollagen 8A1 und 12A1.

Gene wie MAP3K14 (mitogen-activated protein kinase 14), STAT2 und SSI-3 (STAT induzierte STAT-Inhibitoren 2 und 3) sind an der Vermittlung intrazellulärer Signaltransduktion beteiligt, Aldo-Keto-Reduktase 1C1 (AKR 1C1), Aldehyd-Dehydrogenase 1B und Alkoholdehydrogenase 1B (ADH 1B) greifen in den Metabolismus von Sexualhormonen und Retinoiden ein.

Zur Expression einiger Gene, die für die Genitalentwicklung von Bedeutung sind, kommt es vorrangig in Genitalhautfibroblasten. Zu ihnen zählen Gene, die für das Homeobox A13 Protein (HOXA 13), verschiedene T-Box-Proteine (TBX2, TBX3, TBX5), BMP4 (bone morphogenetic protein 4) und WNT2 (wingless-type MMTV integration site family member 2) kodieren (Übersicht bei Holterhus et al. 2003).

Mutationen im HOXA13 können zu Malformationen der distalen Gliedmaßen und des Urogenitaltrakts sowie zur Hypospadie führen (hand-foot-genital Syndrom) (Mortlock et al. 1997). Auch die T-box Gene sind an der Entwicklung von Gliedmaßen und Genitale beteiligt, Mutationen im TBX3 verursachen ein Syndrom, was durch Abnormalitäten von Gliedmaßen, Genitale und apokrinem System gekennzeichnet ist (ulnar-mammary Syndrom) (Bamshad et al. 1997, Rodriguez-Esteban et al. 1999).

Der Abbau von Testosteron erfolgt durch Oxidation, Hydrierung und Reduktion zu 30-50 % in peripheren Geweben und zu 50-70 % in der Leber. Die dadurch entstehenden Metabolite Androsteron und Eticholanon werden mit dem Urin ausgeschieden.

1.4 Klinische Problemstellung

Die Gruppe der Patienten mit Mutation im Androgenrezeptorgen ist sehr inhomogen. Es konnten mittlerweile nahezu 400 verschiedene Mutationen nachgewiesen werden, die in einer regelmäßig aktualisierten internationalen Datenbank erfasst sind (<http://androgendb.mcgill.ca/>) (Gottlieb et al.). Je nach Lokalisation der Mutation hat diese Auswirkungen auf die Bindung des Androgens an den Rezeptor, die Bindung des Hormon-Rezeptor-Komplexes an die DNA oder auf die nachfolgende Transkription und Translation.

Dementsprechend unterschiedlich ist auch die Klinik der Patienten. Das Spektrum reicht bei Patienten mit partieller Androgenresistenz vom überwiegend weiblichen Phänotyp mit geringer Virilisierung und blind endender Vagina (Typ 4 der phänotypischen Klassifikation bei Virilisierungsstörungen nach Sinnecker et al. (Sinnecker et al. 1996)) über ein ambivalentes (Typ 3) oder vorwiegend männliches Genitale (Typ 2) bis zum phänotypisch unauffälligen, jedoch infertilen Mann (Typ 1). Beim ambivalenten Phänotyp fallen ein klitorisähnlicher Mikrophallus, ein labienähnliches, bipartiertes Skrotum oder eine perineoskrotale Hypospadie auf. Ebenso wie beim vorwiegend weiblichen Phänotyp findet man eine blind endende Vagina.

Der im Kindesalter am häufigsten zu findende Typ 2 äußert sich meist in einer isolierten Hypospadie, jedoch können auch hier ein Mikropenis oder ein Skrotum bipartitum gefunden werden.

Während die Phänotypen nach Grad 2-4 auf Grund der genitalen Auffälligkeiten meist schon bei der Geburt entdeckt werden und bisweilen Schwierigkeiten bei der Geschlechtszuweisung des Kindes bereiten, fallen Typ 1 Patienten später auf. Zum Arzt führt sie eine Verzögerung der Pubertät, eine Gynäkomastie oder, noch später, ein unerfüllter Kinderwunsch.

Tabelle 1: Phänotypische Klassifikation bei Virilisierungsstörungen nach Sinnecker et al. 1996, 1997

Typ	Phänotyp	Klinisches Erscheinungsbild
1	männlich	gestörte Spermatogenese und/oder gestörte Virilisierung in der Pubertät
2	Vorwiegend männlich	isolierte Hypospadie und/oder Mikropenis und höhergradige Hypospadie, Skrotum bipartitum
3	ambivalent	klitorisähnlicher Mikrophallus, labienähnliches bipartiertes Skrotum, perineoskrotale Hypospadie oder Sinus urogenitalis mit blind endender Vagina
4	Vorwiegend weiblich	Klitorishypertrophie und/oder labiale Fusion, Sinus urogenitalis mit kurzer, blind endender Vagina
5	weiblich	Präpubertal keine Virilisierungszeichen, in der Pubertät Virilisierung bei 5 α -Reduktase-Defekt, Feminisierung bei Androgenrezeptordefekt

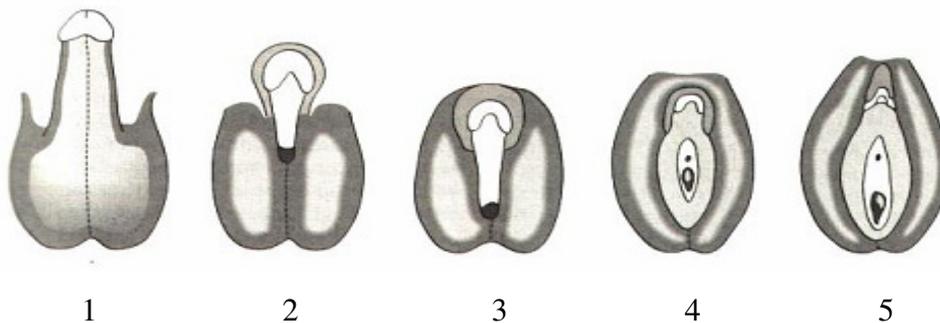


Abb.11: Ausprägungsgrade der Intersexualität (nach Sinnecker et al. 1996)

1.5 Diagnostik bei PAIS

Wie bei jeder Diagnosestellung sollten eine ausführliche Anamnese mit nachfolgender körperlicher Untersuchung an den Anfang gestellt werden.

Besonders wichtig bei der Erhebung der Familienanamnese ist, wie bei allen genetisch determinierten Erkrankungen, die Rekonstruktion des Stammbaums, um familiäre Häufungen aufzudecken. Da Androgenrezeptordefekte X-chromosomal rezessiv vererbt werden, kann eine entsprechende Krankheitsverteilung im Stammbaum mit Vererbung über weibliche Konduktorinnen hinweisend sein.

Nach der Inspektion des äußeren Genitales mit besonderem Augenmerk auf den Virilisierungsgrad und der Suche nach Gonaden, kann durch bildgebende Verfahren, vorangestellt die Sonographie, ein Überblick über das innere Genitale verschafft werden. Bei Patienten mit PAIS sind Hoden, aber keine Müller Derivate vorhanden.

Auf eventuell andere Fehlbildungen ist zu achten, um ein komplexes Fehlbildungssyndrom nicht zu übersehen, bei dessen Vorliegen ein PAIS höchst unwahrscheinlich wäre.

Zur Feststellung des genetischen Geschlechts muss eine Chromosomenanalyse angefertigt werden, die bei Patienten mit einer Androgenresistenz 46,XY aufweisen sollte.

Um andere Ursachen für ein ambivalentes Genitale abzugrenzen, sollten verschiedene Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Zum Ausschluss eines Adrenogenitalen Syndroms sollte die Bestimmung von 17α - Hydroxyprogesteron, Cortisol und Elektrolyten erfolgen. Während man beim klassischen AGS als Ursache für DSD einen 46,XX Chromosomensatz vorfindet, so gibt es andere Formen des AGS, die auch bei 46,XY eine Störung der Geschlechtsentwicklung bewirken können. Deshalb ist die Erstellung eines Ausscheidungsprofils adrenaler Steroide im Urin wichtig.

Die Bestimmung von Testosteron, Estradiol und Gonadotropinen erfolgt, um funktionsfähiges testikuläres bzw. ovarielles Gewebe nachzuweisen und einen Testosteronbiosynthesedefekt auszuschließen, evtl. unter Zuhilfenahme von hCG- oder ACTH – Stimulationstests.

Momentan stehen zur Diagnose eines Androgenrezeptordefektes drei spezifische Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Hinweisend auf eine Androgenresistenz ist eine verminderte Reaktion im Androgenresistenztest. Bei diesem Test wird nach dreimaliger Gabe von Stanozol, einem anabolen Steroid, über mehrere Tage der Verlauf von SHBG, dem Sexualhormon-bindenden Globulin, im Blut verfolgt, der beim Gesunden nach 5-8 Tagen um ca. die Hälfte des Ausgangswerts abfallen sollte. Ein wesentlich geringerer Abfall kann ein Hinweis auf eine Androgenresistenz sein, die umso ausgeprägter ist, je kleiner der Abfall ausfällt. Dieser Tests ist allerdings erst ab einem Alter von 6 Monaten aussagekräftig (Sinnecker et al 1989).

Ein weiteres Verfahren, das lange Zeit Gold-Standard bei der Diagnostik einer Androgenresistenz war, ist der Nachweis spezifischer Androgenbindung in Genitalhautfibroblasten. Da hierzu kultivierte Genitalhautfibroblasten benötigt werden, sollte diese Untersuchung erst dann durchgeführt werden, wenn bei einer geplanten

Korrekturoperation entsprechendes Gewebe entnommen wird. Ein weiterer Nachteil ist, dass so nur Defekte nachgewiesen werden können, bei denen die Hormonbindung nicht regelhaft funktioniert. Liegt eine Veränderung in der DNA-Bindungsdomäne vor, kann die Hormonbindung unter Umständen ungestört sein.

Die heute sensitivste Methode zur Aufdeckung einer Mutation im Androgenrezeptorgen ist die molekulargenetische DNA-Analyse. Damit können Mutationen im Androgenrezeptorgen aufgedeckt werden, nicht nur bei den Patienten sondern auch bei deren Müttern. So können Neumutationen von familiären Fällen unterschieden werden und eine Grundlage für genetische Beratungen ist gegeben.

Die Geburt eines Kindes mit nicht eindeutig einzuordnendem Genitale stellt für die Familie des Kindes eine äußerst belastende Situation dar. Die Entscheidung darüber, in welchem Geschlecht ein XY-Neugeborenes mit intersexuellem Genitale aufwachsen soll, ist für alle Beteiligten nach wie vor extrem schwierig. Faktoren, die die Entscheidung der Geschlechtszuweisung beeinflussen, sind die Diagnose (sofern sie überhaupt eindeutig gestellt werden kann), das genitale Erscheinungsbild, chirurgische Interventionsmöglichkeiten, die immer individuell abgeschätzt werden müssen, die Erforderlichkeit einer lebenslangen Substitutionstherapie mit Hormonen und die Möglichkeit der Fertilität im Erwachsenenalter. Natürlich müssen dabei die Wünsche der Familie respektiert werden. Eine ausführliche Aufklärung und intensive Betreuung sind vonnöten (Hughes et al. 2006). Die Entscheidung über die Geschlechtszuweisung ist nicht zuletzt deshalb so schwierig, weil klinische Studien, die eine Aussage über den Verlauf solcher Patienten zulassen, fehlen.

1.6 Fragestellung

Patienten mit partieller Androgenresistenz aufgrund einer Mutation im Androgenrezeptorgen und männlichem Phänotyp sind bislang nur sehr unzureichend untersucht, deshalb soll in dieser Arbeit versucht werden, eine Übersicht darüber zu schaffen, wie diese Patienten sich entwickelt haben. Dies gilt nicht nur für die Klinik (besonders erwachsener) Patienten, sondern auch für Laborparameter und therapeutische Interventionen.

Wie haben sich Patienten mit partieller Androgenresistenz aufgrund einer Androgenrezeptormutation und männlichem Phänotyp klinisch entwickelt?

Welchen Einfluss hat die Mutation im Androgenrezeptorgen auf Laborparameter wie Testosteron, LH und FSH?

Welche therapeutischen Interventionen wurden durchgeführt und welche Erfolge ließen sich erzielen?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Untersuchungen wurden ausschließlich Patienten, bei denen im Molekularendokrinologischen Labor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin in Lübeck eine Mutation im Androgenrezeptor-Gen nachgewiesen wurde und deren primäre Geschlechtszuordnung männlich war.

Alle 37 Patienten haben einen XY-Karyotyp und fielen klinisch auf verschiedene Art und Weise auf. Während bei den meisten der Patienten bei der Geburt ein intersexuelles Genitale auffiel, war bei anderen eine unzureichend einsetzende Pubertät oder ein nicht erfüllter Kinderwunsch Grund für weiterführende Diagnostik.

Molekulargenetische Untersuchungen des Androgenrezeptorgens wurden durchgeführt, wenn hohe Testosteronspiegel bei postpubertären Patienten auffielen. Im vorpubertären Alter wurde eine ungestörte Leydigzellfunktion meist durch einen hCG-Test erfasst und die Patienten dann auf das Vorliegen einer Androgenresistenz untersucht.

Unter den Patienten fanden sich zwei Geschwisterpaare (Patienten 19 und 20, Patienten 35 und 36) sowie zweimal drei Brüder (Patienten 12, 13, 14 und Patienten 17, 18, 34) bei denen jeweils die gleiche Mutation festgestellt wurde, alle anderen Untersuchten waren untereinander nicht verwandt.

Bei 3 Patienten mit nachgewiesener Mutation im Androgenrezeptorgen erfolgte zunächst eine männliche Geschlechtszuweisung, sie wurden dann aber im Laufe der ersten Lebensmonate gonadektomiert und wuchsen als Mädchen auf, so dass ihre Daten nicht mit in die Auswertung eingingen. Zur Entwicklung dieser Kinder liegen uns leider keine Daten vor. Um zu sehen, ob sie sich im Vergleich zu den als Jungen aufwachsenden besser oder schlechter entwickelt haben im Hinblick auf die Zufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht und dem Aspekt ihres Genitales wäre die Aufarbeitung dieser Fälle sehr wichtig.

Die Patientendaten wurden in 3 verschiedene Gruppen nach Alter unterteilt: Säuglingsalter, prä- und postpubertär, wobei einige Patienten aufgrund der langen Zeit des Behandlungs- und Beobachtungszeitraumes in mehreren Gruppen auftauchen.

2.2 Klinische Daten

Zunächst wurden Daten, die im Rahmen der kooperativen Intersexualitätsstudie (CISS) in Lübeck in einer Datenbank, die klinische, laborchemische und molekulargenetische Daten von mehr als 1000 Patienten mit DSD beinhaltet, zugrunde gelegt. Zur Vervollständigung der relevanten Parameter bei Patienten mit nachgewiesener Androgenrezeptormutation, die als Jungen aufwuchsen, wurde den behandelnden Ärzten ein Fragebogen (siehe Anhang) zugesandt. Die Daten wurden retrospektiv erhoben, die Sammlung der Daten umfasste den Zeitraum von Anfang 2004 bis Ende 2005. Die Untersuchungen wurden genehmigt durch die Ethikvoten 01-065 und 01-066 der Universität zu Lübeck. Abgefragt wurden die Lokalisation der Mutation im Androgenrezeptorgen, der Familienstammbaum, der klinische Befund bei Geburt und nach Eintritt in die Pubertät in Bezug auf äußeres Genitale und Hoden, sowie postpubertär zusätzlich der Aspekt von Mamma und Prostata. Laborchemische Parameter wie Testosteron, Dihydrotestosteron und Androstendion wurden, falls vorhanden im Zusammenhang mit einem hCG-Stimulationstest, abgefragt, ebenso LH und FSH jeweils bei Geburt, prä- und postpubertär. Ebenfalls sollten die Ergebnisse eventuell durchgeführter SHBG-Androgenresistenztests angegeben werden. Es wurde des Weiteren nach durchgeführten Hormontherapien und ihren Ergebnissen gefragt, bei älteren Patienten nach Beruf, Familienstand und Kindern.

2.2a Phänotyp

Es wurde der klinische Befund bei Geburt und nach Eintritt in die Pubertät erfragt.

Tabelle 2: Klinischer Befund bei Geburt

Patient	Phänotyp nach Sinnecker	Genitalstatus	Hoden
1	2-3	Mikropenis mit Schaftkrümmung und Hypospadie	linker Hoden in der Leiste tastbar, rechter nicht komplett deszendiert
2	2	Penoskrotale Hypospadie	beidseits deszendiert
3	2	Penislänge mit 8 Monaten 3,5 cm	beidseits skrotal gelegen, Volumen 0,5 ml

4	3	Phallusgröße gestreckt 3 cm, Glans unterentwickelt	beidseits skrotal gelegen, Volumen 0,5 ml
5	2	n.b.	rechter Hoden im Skrotum, Volumen 1,5 ml, linker im Leistenkanal, Größe nicht beurteilbar
6	2	Phallusgröße 2 cm	deszendiert
7	3	sehr dünner, 1,5 cm langer Phallus	Leistenhoden beidseits
8	2	n.b.	Volumen 0,5 ml beidseits, rechts deszendiert, links Pendelhoden
9	2	Penislänge initial 1,5 cm	beidseits skrotal gelegen
10	3	Penislänge 2 cm, penoskrotale Hypospadie, Skrotum bipartitum, Phallus mit ausgeprägten Chordee	beidseits deszendiert, Volumen 2ml
11	2	Skrotale Hypospadie, penoskrotale Transposition, nicht fusioniertes Skrotum	Links im oberen Skrotum, rechts im äußeren Leistenring, Volumen je 0,5 ml
12	2-3	Phallusgröße 3 cm, gut ausgebildete Glans, Skrotum bipartitum, Sinus urogenitalis mit weit distal mündender Urethra	je 1 ml, links am äußeren Leistenring, rechts skrotal tastbar
13	2	Penislänge 1 cm, Breite der Glans 0,9cm	beidseits skrotal gelegen, Volumen 2 ml
14	2	Penislänge 1,6 cm, leicht dorsale Krümmung des Gliedes, Durchmesser der Glans 1cm	beidseits deszendiert, Volumen 1 ml
15	2	Penoskrotale Hypospadie, Mikropenis, gelapptes Skrotum	beidseits skrotal, Volumen 1 ml

Tabelle 3: Klinischer Befund nach Eintritt in die Pubertät

Patient	Phänotyp nach Sinnecker	Genitalstatus	Hoden	Mammae (Stadium der Brustentwicklung nach Tanner)	Prostata-sonografie
1	2-3	mit 15 9/12 Jahren Penislänge 4,5 cm, Durchmesser 1,5 cm	P3, Hodenvolumen beidseits 10 ml, hochskrotal	Gynäkomastie beidseits, rechts mehr als links, Mastektomie beidseits	n.b.
2	1	mit 12 5/12 Jahren Penislänge 5,2 cm Glansdurchmesser 2,6 cm	beidseits hochskrotal, 6 ml Volumen	links 0,5 cm, rechts 1,5 cm Durchmesser	n.b.
19	2-3	Mit 14 Jahren 3 cm Penislänge	beidseits hochskrotal, 10-13 ml Volumen, Z.n. Orchidopexie	Gynäkomastie beidseits, (B 3-4)	n.b.
20	2-3	Mit 16 Jahren 4 cm Penislänge	beidseits hochskrotal, 10-12 ml Volumen, Z.n. Orchidopexie	mit 14 Jahren rechts (B3), stark zunehmend unter Testosteron- therapie, Mastektomie bds	Rudimen- täre Pros- tata
27	1-2	Genitalentwicklung Stadium 4 nach Tanner, Penislänge 7,2 cm	Volumen jeweils 20 ml	Brustentwicklung (B1)	n.b.
28	1	Phalluslänge im Alter von 15 Jahren 6,3 cm	beidseits skrotal, Volumen 27 ml	Gynäkomastie (B5) rechts 9,5 cm, links 8,5-9 cm	n.b.
29	1	n.b.	beidseits 15 ml Volumen, orthotop	Gynäkomastie beidseits	Palpato- risch o.B.
30	2	n.b.	rechts Pendelhoden	diskrete	n.b.

			mit 12-15 ml Volumen, links 18 ml	Gynäkomastie beidseits	
31	2	spärliche virile Behaarung	echoarme Binnenechos, sonst o.p.B.	Gynäkomastie beidseits	Prostata an Größe reduziert
32	2-3	4 cm Penislänge mit 22 Jahren, leicht bifides Skrotum, Pubes Stadium 6	beidseits deszendiert, links 8 ml, rechts 6 ml	beidseits Mastektomie	n.b.
33	1	3 cm Penislänge mit 22 Jahren	links 2 ml, rechts 5 ml Volumen	Gynäkomastie beidseits	n.b.
34	3	4 cm Penislänge mit 13 Jahren	6 ml beidseits	beidseits Mastektomie	n.b.
35	2	3-4 cm Penislänge mit 30Jahren, spärliche virile Behaarung	links Z.n. Orchidektomie, rechter Hoden hypotroph (5ml)	Z.n. Mastektomie beidseits	Volumen 5 ml, homo- genes Grund- muster
36	2	spärlich viriler Habitus, wenig Bartwuchs, erektile Dysfunktion	Z.n. Orchidopexie beidseits, links 6ml, rechts Z.n. Ablatio, davor 4ml	Links B1, rechts Z.n. Mastektomie	Volumen 16 ml, echoreiche Areale
37	1	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

2.2b Hormonwerte

Die abgefragten Hormonwerte stammen aus verschiedenen Laboren und waren in unterschiedlichen Einheiten angegeben. Es erfolgte die Umrechnung auf ng/dl für Testosteron, Androstendion und Dihydrotestosteron und auf U/l für LH und FSH. Tabellen 4-6 zeigen die gemessenen Werte in den 3 Altersgruppen.

Tabelle 4: Hormonwerte im Neugeborenen- und Säuglingsalter

Patient	Alter bei Bestimmung	T basal (ng/dl)	T nach hCG (ng/dl)	DHT (ng/dl)	Androstendion (ng/dl)	LH (U/l)	FSH (U/l)
1	10 Monate	10,0	411	n.b.	n.b.	4,3	1,8
2	1 Monat	237,1	n.b.	n.b.	400,0	n.b.	n.b.
3	9 Monate	n.b.	182,0	43,0	20,0	20,7	20,5
4	2 Wochen	260,0	n.b.	18,0	310,0	1,3	1,0
5	2 Monate	539,6	2064,0	140,0	n.b.	4,9	0,8
6	3 Monate	2490,0	3800,0	n.b.	82,0	7,7	0,7
7	5 Monate	15,0	383,0	7,0	16,0	n.b.	n.b.
8	3 Monate	229,0	602,0	n.b.	n.b.	3,0	3,9
9	7 Monate	200,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
10	8 Monate	n.b.	802,0	n.b.	<10	<0,5	<0,5
11	1 Woche	39,0	489,0	n.b.	82,0	2,2	2,3
12	4 Monate	680,0	2000,0	70,0	n.b.	n.b.	n.b.
13	3 Monate	317,0	n.b.	n.b.	n.b.	5,3	3,3
14	3 Monate	424,0	n.b.	n.b.	n.b.	7,5	2,7
15	1 Woche	222,0	n.b.	61	n.b.	n.b.	n.b.

Tabelle 5: Hormonwerte bei präpubertären Patienten

Patient	Alter bei Bestimmung	T basal (ng/dl)	T nach hCG (ng/dl)	DHT (ng/dl)	Androstendion (ng/dl)	LH (U/l)	FSH (U/l)
1	3 8/12 Jahre	<10	n.b.	n.b.	n.b.	<0,5	<0,6
2	9 5/12 Jahre	23	n.b.	n.b.	n.b.	0,1	0,5

11	8 8/12 Jahre	15,0	n.b.	n.b.	18,0	0,6	4,0
12	6 4/12 Jahre	5,0	n.b.	2,0	n.b.	0,2	0,4
13	9 9/12 Jahre	10,1	n.b.	n.b.	n.b.	0,2	2,3
14	8 1/12 Jahre	<10	n.b.	n.b.	n.b.	<0,1	0,9
16	2 Jahre	12,2	393,0	n.b.	37,0	<1	<1
17	10 5/12 Jahre	20,2	99,9	32,8	n.b.	0,5	n.b.
18	5 7/12 Jahre	20,2	149,8	17,9	n.b.	0,5	1,0
21	2 1/12 Jahre	49,0	417,0	69,0	46,0	n.b.	n.b.
22	5 11/12 Jahre	3,2	30,8	8,6	n.b.	0,1	5,5
23	5 2/12 Jahre	6,0	590,0	2,0	n.b.	n.b.	n.b.
24	6 7/12 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,4	1,4
25	1 4/12 Jahre	<10	708,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Tabelle 6: Hormonwerte postpubertärer Patienten

Patient	Alter bei Bestimmung	T basal (ng/dl)	T nach hCG (ng/dl)	DHT (ng/dl)	Androstendion (ng/dl)	LH (U/l)	FSH (U/l)
1	15 5/12 Jahre	915,0	n.b.	n.b.	n.b.	5	7,9
2	12 5/12 Jahre	715,9	n.b.	n.b.	n.b.	15,8	48,7
28	15 3/12 Jahre	671,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
29	43 Jahre	208,0	n.b.	n.b.	n.b.	9,4	2,6
30	16 7/12 Jahre	1036,0	n.b.	n.b.	n.b.	11,7	4,3
31	24 3/12 Jahre	769,0	n.b.	n.b.	n.b.	9,9	3,2
32	20 Jahre	1835,0	n.b.	n.b.	467,0	14,4	14,0
33	21 8/12 Jahre	1330,0	n.b.	n.b.	n.b.	13,3	2,7
34	13 9/12 Jahre	789,1	617,8	319,4	n.b.	10,0	3,1
35	24 3/12 Jahre	241,9	n.b.	31,1	n.b.	25,3	74,3
36	26 4/12 Jahre	330,0	n.b.	1224,0	n.b.	21,5	40,7
37	36 11/12 Jahre	506,9	n.b.	n.b.	n.b.	4,9	2,4

Bei vielen der Patienten wurde im Rahmen der Diagnostik ein SHBG-Test durchgeführt. Dieser erfasst, wie bereits beschrieben, den Abfall des Steroid-Transportproteins SHBG nach 3-tägiger Gabe des anabol-androgenen Hormons Stanozol (0,2mg/kg KG). Ein normales

Ergebnis wäre ein Abfall des gemessenen Ausgangswertes auf die Hälfte nach 5-8 Tagen. Bei Patienten mit Androgenresistenz ist dieser Abfall vermindert (Sinnecker et al.1989).

Im Säuglingsalter wurde bei 8 von 15 Patienten der SHBG-Test durchgeführt, bei einem nur das basale SHBG bestimmt.

Tabelle 7: Referenzbereiche der SHBG- Konzentration (nmol/l) im Serum von Knaben und Männern (Sinnecker et al.1989)

Alter	N	Mittelwert	SEM	SD
0-2 Tage	12	43,7	6,7	21,5
3-30 Tage	16	75,6	8,2	32,9
1/12-<12 Jahre	91	106,7	3,2	30,7
12-<14 Jahre	35	78,6	5,8	34,5
14-<16 Jahre	27	50,2	4,0	20,1
16-<25 Jahre	34	36,7	2,4	13,7
25-<40 Jahre	69	41,6	1,3	10,5
40-<50 Jahre	18	50,0	3,7	16,0

Tabelle 8: Ergebnisse des SHBG-Tests/ SHBG basal im Säuglingsalter (Referenzbereich: 106,7 +/- 30,7)

Patient	1	5	6	8	9	12	13	14
SHBG basal (nmol/l)	125,8	220	200	37,1	101,5	142,7	146,1	75,3
Abfall auf ...% des Ausgangswertes	89,1	Kein Abfall	n.b.	73,0	78,8	78,3	74,6	85,5

Präpubertär liegen bei 10 von 18 Patienten Ergebnisse über SHBG-Test oder basales SHBG vor.

Tabelle 9: Ergebnisse des SHBG-Tests/ SHBG basal bei präpubertären Patienten (Referenzbereich: 106,7 +/- 30,7)

Patient	12	13	14	16	17	18	22	23	25	26
SHBG basal (nmol/l)	88,0	125,0	60,0	93,0	51,0	73,0	115,5	119,7	117,7	136,5
Abfall auf ...% des Ausgangswertes	n.b.	n.b.	n.b.	97,8	125,0	44,0	68,4	49,3	79,5	48,6

Postpubertär bei 7 von 15.

Tabelle 10: Ergebnisse des SHBG-Tests/ SHBG basal bei postpubertären Patienten

Patient	1	29	31	32	34	35	36
SHBG basal (nmol/l)	68,7	51,0	49,0	33,6	37,0	32,1	22,8
Referenzbereich (nmol/l) +/- SD	50,2 +/- 20,1	50,0 +/- 16,0	36,7 +/- 13,7	36,7 +/- 13,7	78,6 +/- 34,5	41,6 +/- 10,5	41,6 +/- 10,5
Abfall auf ...% des Ausgangswertes	n.b.	n.b.	68,4	72,7	54,0	n.b.	n.b.

2.2c Genetik

Das Androgenrezeptorgen liegt auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq11-12). 1988 gelang es das erste Mal, dieses hochkonservierte Gen zu klonen (Lubahn et al. 1988). Es enthält 8 Exons und umfasst ca. 90 Kilobasen. Exon 1 kodiert für die am aminoterminalen Ende befindliche transkriptionsregulierende Domäne, Exon 2 und 3 für den DNA-bindenden Abschnitt des Rezeptors und Exon 4 bis 8 für den karboxyterminalen hormonbindenden Bereich (Lubahn et al. 1988, McPhaul et al. 1993). Mutationen können in allen Bereichen des Gens vorkommen (Gottlieb et al.). Abb.12 und Tabelle 11 zeigen die Lokalisation der Mutationen bei den untersuchten Patienten.

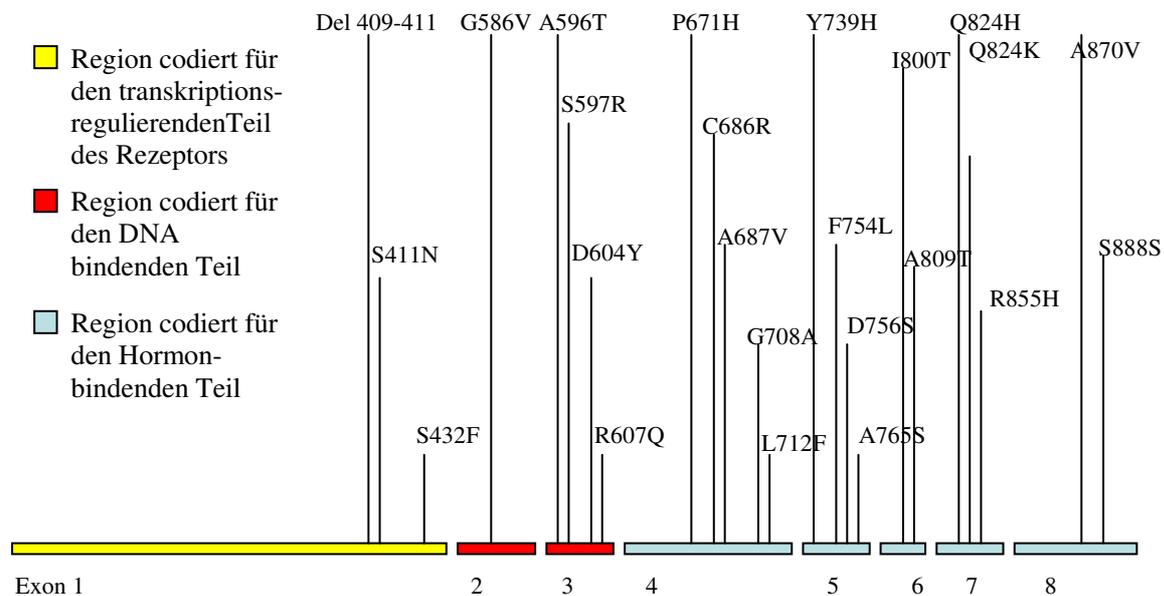


Abb.12: Lokalisation nachgewiesener Mutationen im Androgenrezeptorgen

Tabelle 11: Nachgewiesene Mutationen im Androgenrezeptorgen

Patient	Exon	Codon	Basenaustausch/ betroffene Basen	Ausgetauschte/ betroffene Aminosäure(n)
1	5	754	TTC > TTA	Phenylalanin > Leucin
2	3	596	GCC > ACC	Alanin > Threonin
3	5	765	GCC > TCC	Alanin > Serin
4	3	607	CGA > CAA	Arginin > Glutamin
5	6	809	GCA > ACA	Alanin > Threonin
6	7	840	CTG > TGT	Arginin > Cystein
7	3	596	GCC > ACC	Alanin > Threonin
8	1	409-411	CTG GCG AGC	Deletion von Leucin, Alanin und Serin
9	4	686	TGT > CGT	Cystein > Arginin
10	6	800	ACC > ATC	Isoleucin > Threonin
11	3	597	AGC > AGG	Serin > Arginin
12	4	712	CTT > TTT	Leucin > Phenylalanin
13	4	712	CTT > TTT	Leucin > Phenylalanin
14	4	712	CTT > TTT	Leucin > Phenylalanin

15	4	671	CCC > CAC	Prolin > Histidin
16	5	756	AAT > AGT	Aspartat > Serin
17	7	855	CGC > CAC	Arginin > Histidin
18	7	855	CGC > CAC	Arginin > Histidin
19	2	568	GGG > GTG	Glycin > Valin
20	2	568	GGG > GTG	Glycin > Valin
21	1	432	TCC > TTC	Serin > Phenylalanin
22	3	604	GAT > TAT	Aspartat > Tyrosin
23	8	870	GCG > GTG	Alanin > Valin
24	8	888	AGC > AGT	Kein AS-Austausch, stille Mutation in einem exonic-splicing-enhancer
25	5	739	TAC > CAC	Tyrosin > Histidin
26	4	708	GGA > GCA	Glycin > Alanin
27	1	411	AGC > AAC	Serin > Asparagin
28	7	824	CAA > CAT	Glutamin > Histidin
29	7	824	CAA > AAA	Glutamin > Lysin
30	7	840	CGT > TGT	Arginin > Cystein
31	4	687	GCT > GTT	Alanin > Valin
32	7	840	CGT > CAT	Arginin > Histidin
33	4	712	CTT > TTT	Leucin > Phenylalanin
34	7	855	CGC > CAC	Arginin > Histidin
35	3	596	GCC > ACC	Alanin > Threonin
36	3	596	GCC > ACC	Alanin > Threonin
37	7	824	CAA > AAA	Glutamin > Lysin

Bei den meisten Mutationen handelt es sich um einzelne Punktmutationen, die den Austausch einer einzigen Aminosäure verursachen, lediglich bei einem Patienten ist dies nicht der Fall: bei Patient 8 konnte eine in-frame Deletion nachgewiesen werden, bei der es zum Verlust von 3 Basenpaaren kam.

Bei Patient 24 führte eine Punktmutation zu einem Basenaustausch (Cytosin > Thymin), der nicht zu einem Aminosäureaustausch führte. Bei Untersuchung des Androgenrezeptorgens zeigte sich jedoch ein verkürztes Transkriptionsprodukt, das Translationsprodukt wies 8 ausgetauschte Aminosäuren von Codon 886 an auf, ein daran anschließendes Stop-Codon scheint für einen verfrühten Kettenabbruch verantwortlich zu sein (Hellwinkel et al. 2001).

2.2d Durchgeführte Hormontherapien und erzielte Erfolge

Tabelle 12: Hormontherapien und erzielte Erfolge

Patient	Durchgeführte Therapie	Alter zu Therapiebeginn	Erzielte Erfolge
1	Testoviron i.m. alle 4 Wochen für 6 Monate	2 Jahre 4 Monate	Phalluswachstum
	Andractim Gel (DHT) auf Brüste und Penis	15 Jahre 5 Monate	Leichter Rückgang der Brustdrüse
2	3 x 25 mg Testosteron Depot i.m. in 4 wöchigem Abstand	6 Monate	Zunahme der Penislänge von 3,6 auf 5,3 cm
	T-Propriolat lokal für 6 Monate	1 Jahr 7 Monate	Zunahme der Penislänge von 2,5 cm auf 4,3cm
	T-Propriolat lokal für 4 Monate	7 Jahre 11 Monate	n.b.
	T-Propriolat lokal für 6 Monate	8 Jahre 11 Monate	Zunahme der Penislänge auf 4,5cm
9	3 x 100 mg Testosteron i.m.	Säuglingsalter	Zunahme der Penislänge von 1,5 auf 3,5 cm, Descensus Testis
12	hCG 7 x 1500 IE alle 2 Tage i.m	1 Jahr	keine
	10 mg Testoviron-Depot i.m. alle 4 Wochen	1 Jahr 1 Monat	Zunahme der Penislänge von 3cm auf 4cm, Zunahme des Durchmessers von 6mm auf 13mm
13	100 mg Testosteron i.m. alle 4 Wochen	10 Monate	n.b.
	Andractim Gel 2x täglich, 3 x 100 mg Testoviron i.m.	1 Jahr	Zunahme der Penislänge von 1,5 auf 3,0 cm
14	100 mg Testoviron Depot i.m. 6 x alle 4 Wochen	11 Monate	n.b.

16	2 x 2 g DHT lokal für 3 Monate	2 Jahre	Zunahme der Penislänge von 2,5 cm auf 5,5cm, NW: stark gerötete Haut
19	Kryptokur und hCG bei Maldescensus testis	n.b.	keine
	Testoviron i.m. 3 x 50 mg	1 Jahr 11 Monate	kaum Erfolg
	Testoviron i.m. 3 x 100 mg	3 Jahre 2 Monate	Phalluswachstum von 2,2 auf 3,5 cm, Gynäkomastie
	lokale DHT Applikation	7 Jahre 10 Monate	keine
	DHT i.m. 100 mg alle 2 Wochen für > 6 Monate	12 Jahre	keine
20	4 x 100 mg Testoviron i.m 1 x monatlich	10 Jahre 8 Monate	Zunahme der Penislänge von 1,8 auf 2,2 cm
	6 x 250mg Testoviron i.m 1x monatlich, 14 Monate später alle 2 Wochen für >6 Monate	12 Jahre, 10 Monate	Nach monatlicher Gabe unverändertes Genitale, leichte Gynäkomastie rechts, bei Dosissteigerung, keine Effekte aufs Genitale, Abbruch wegen ausgeprägter Gynäkomastie
	DHT i.m. für 6 Monate	15 Jahre, 7 Monate	Zunahme der Penislänge von 3cm auf 4cm
27	Lokale Testosteron-Behandlung	12 Jahre, 1 Monat	n.b.
28	1 x perioperativ T-Ester i.m.	n.b.	n.b.
31	Ein Jahr lang wöchentliche i.m Gaben von bis zu 1000 mg Testoviron-Depot, DHT lokal	n.b.	keine
32	Testosteron 500 mg i.m. 1	21 Jahre	keine

	x/ woche für 7 Monate		
35	3 x 1 Kapsel Andriol/d (bei Z.n. Hodentorsion u. Hodenatrophie, Orchidektomie li u. Sertoli Cell Only Syndrom)	29 Jahre	Substitutionstherapie
	250 mg Testoviron i.m. alle drei Wochen	34 Jahre	Substitutionstherapie
36	Andriol 2 x 1 /d (Z.n.Orchidektomie re bei Leydigzelltum.)	n.b.	keine
	Testogel lokal 50/ 100mg alternierend	39 Jahre	keine
	3 x 250 mg Testoviron i.m. alle 14 Tage	n.b.	n.b.

2.3 Statistik

Es erfolgte die deskriptive Auswertung für die Hormonwerte und für Phalluslänge und Hodenvolumen, sowohl Median als auch Mittelwerte wurden berechnet.

In Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck wurden für Testosteron, LH und FSH zusätzlich die Standardabweichung und die Konfidenz mit EXCEL berechnet, wobei als Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$ zugrunde gelegt wurde. Ergebnisse wurden auf 2 Stellen hinter dem Komma gerundet.

3. Ergebnisse

3.1a Deskription des Phänotyps

Bei den 15 Patienten im Säuglingsalter wiesen 10 eine Virilisierungsstörung Typ 2 nach Sinnecker (vorwiegend männlich, Klassifikation siehe Einleitung) und 3 einen Typ 3 (ambivalentes Genitale) auf, bei 2 der Patienten war eine Zuordnung zwischen diesen beiden Ausprägungsgraden vorgenommen worden (Typ 2-3).

Die Penislänge variierte von 1cm bis 3,5 cm (Median 2, Mittelwert 2,12 n = 9), bei 7 Patienten lagen keine Angaben vor.

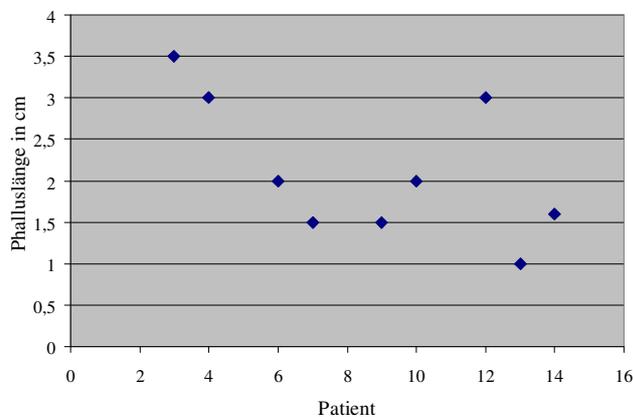


Abb. 13: Phalluslänge im Säuglingsalter

Bei 5 Patienten fand sich eine Hypospadie, 3x penoskrotal, 1x skrotal und einmal in Form eines Sinus urogenitalis mit weit distal endender Urethra. Bei 4 Patienten lagen keine Angaben vor.

Die Hodenvolumina lagen zwischen 0,5 und 2 ml (Median 1, Mittelwert 1,05, n = 10), bei 5 Patienten fehlten Angaben zur Hodengröße.

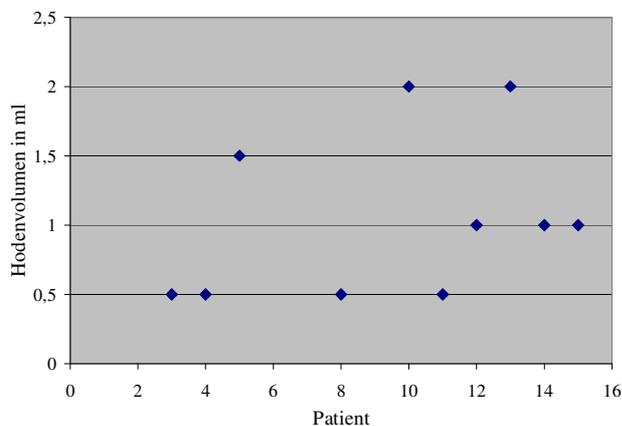


Abb.14: Hodenvolumina im Säuglingsalter

Die Lage der Hoden wurde in 9 Fällen als skrotal beschrieben, bei 2 Patienten befanden sich die Hoden in der Leiste, bei 2 Patienten tastete man den einen Hoden in der Leiste, den anderen skrotal und bei einem Patient war der eine Hoden deszendiert, auf der anderen Seite fand sich ein Pendelhoden. Bei 2 Patienten wurden keine Angaben zur Lokalisation der Testes gemacht.

Auch bei den postpubertären Patienten erfolgte eine Einteilung nach der phänotypischen Klassifikation bei Virilisierungsstörungen nach Sinnecker. 5 Patienten zeigten einen Typ 1, 4 einen Typ 2, einer einen Typ 3, bei einem erfolgte die Zuordnung zwischen Typ 1 und 2, bei 4 zwischen Typ 2 und 3.

Die Phalluslängen lagen zwischen 3 cm und 7,2 cm (Median 4 cm, Mittelwert 4,47 cm n = 10), bei 5 Patienten wurden keine Angaben zur Penislänge gemacht.

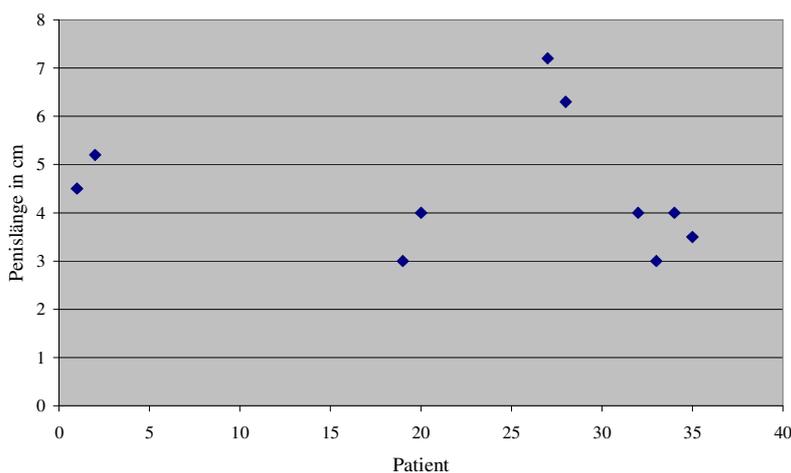


Abb.15: Penislänge postpubertär

Die Hodenvolumina variierten zwischen 2 ml und 27 ml (Median 10 ml, Mittelwert 10,98 ml n = 25 (einzelne Hoden, da die beiden Hoden beim einzelnen Patienten nicht immer gleich groß waren)), bei 2 Patienten fehlten Angaben zur Hodengröße, Patient 38 wurde linksseitig gonadektomiert.

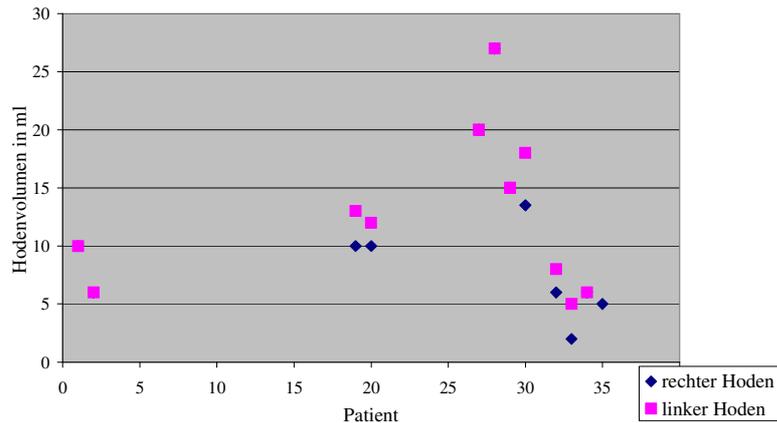


Abb.16: Hodengröße postpubertär

In 4 Fällen befanden sich die Hoden hochskrotal, in 3 Fällen skrotal, bei den übrigen 7 lagen keine Angaben dazu vor.

Bei 2 von den Patienten mit hochskrotalen Gonaden ging eine Orchidopexie voran, ebenso bei einem Patienten ohne Angabe der Hodenlokalisierung.

Bei allen Patienten, ausgenommen einem Casus, bei dem der Aspekt der Mammae nicht bekannt ist, fand sich eine mehr oder minder ausgeprägte Gynäkomastie. 6 Patienten wurden mastektomiert, 5 davon beidseits, einer nur rechts.

Zur Prostasonografie liegen nur wenige Angaben vor: bei einem Patienten wird von einer rudimentären Prostata gesprochen, bei einem wird sie als an Größe reduziert beschrieben, bei einem Patienten wurde sie auf 5 ml bemessen, bei einem anderen auf 16 ml.

3.1b Deskriptive Beschreibung der Laborparameter

Das basale Testosteron wurde bei 13 von 15 Kindern im Säuglingsalter bestimmt. Dabei wurden Werte zwischen 10 und 2490 ng/dl gemessen (n = 13; Mittelwert = 435,59; Median = 222,0; Standardabweichung = 622,32; Konfidenz = 338,29). Bei einem Patienten liegen keine Ergebnisse vor, bei einem wird das Testosteron als unauffällig beschrieben.

Bei 8 Patienten liegen stimulierte Testosteronwerte nach hCG-Gabe vor, wobei das benutzte Protokoll nicht einheitlich und nicht immer nachvollziehbar war. Das Maximum der absoluten stimulierten Testosteronwerte lag bei 3800 ng/dl, das Minimum bei 182 ng/dl (n = 8; Mittelwert = 1161,57; Median = 222,0; Standardabweichung = 1223,95; Konfidenz = 848,14). Der Anstieg des Testosterons beträgt im niedrigsten Fall das 1,5fache des Ausgangswerts, im höchsten das 41fache (mittlerer Anstieg um das 12,8fache, Median = 3,8).

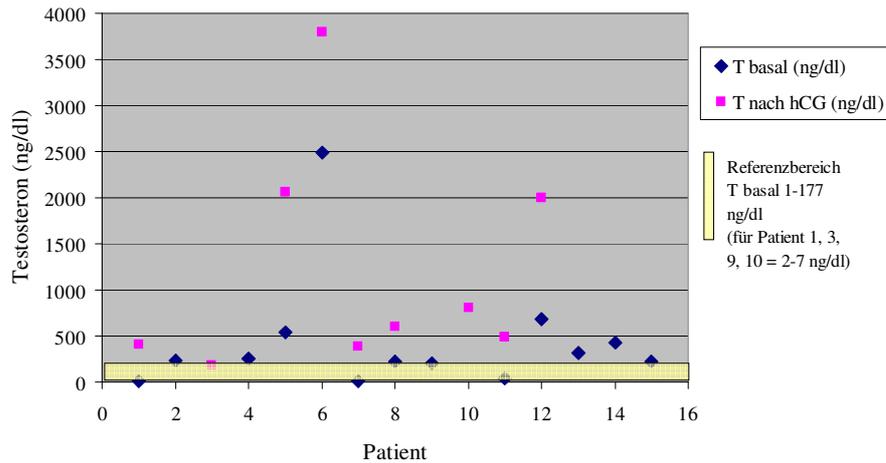


Abb. 17: Testosteron basal und stimuliert im Säuglingsalter

Dihydrotestosteron wurde bei 6 der Säuglinge bestimmt. Der höchste Wert lag bei 140 ng/dl, der niedrigste bei 7 ng/dl (n = 6; Mittelwert = 56,5; Median = 43,0; Standardabweichung = 43,38; Konfidenz = 34,71). Androstendionwerte liegen von 7 Kindern vor bei einem Maximum von 400 ng/dl und einem Minimum von < 10ng/dl (n = 7; Mittelwert = 151,67; Median = 82,0; Standardabweichung = 148,43; Konfidenz = 109,96).

LH und FSH wurden bei 10 von 15 Säuglingen bestimmt. Die Werte lagen bei LH zwischen <0,5 und 20,7 U/l (n = 12; Mittelwert = 6,32; Median = 3,65; Standardabweichung = 5,48; Konfidenz = 3,40) und bei FSH zwischen 0,3 und 20,5 U/l (n = 12; Mittelwert = 4,11; Median = 1,4; Standardabweichung = 5,89; Konfidenz = 3,65).

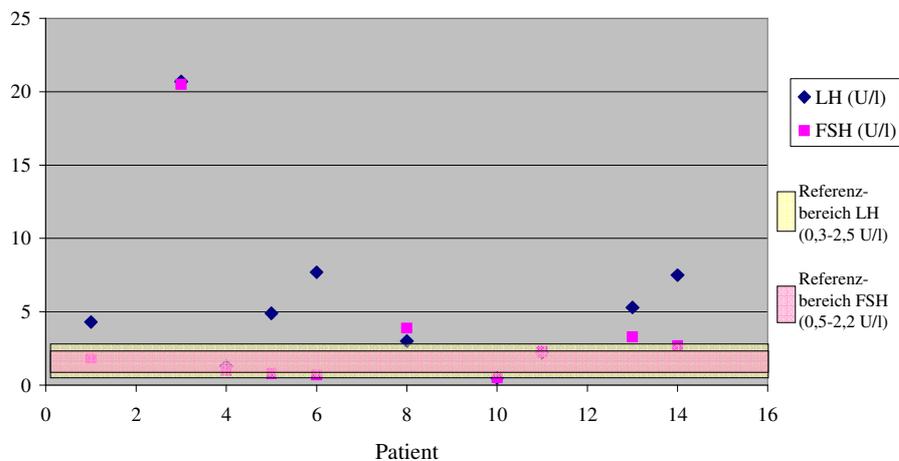


Abb.18: LH- und FSH im Säuglingsalter

Bei den präpubertären Kindern fanden sich basale Testosteronwerte zwischen 3,2 und 49 ng/dl (n = 13; Mittelwert = 14,90; Median = 10; Standardabweichung = 11,43; Konfidenz = 6,22) und stimulierte Werte zwischen 30,8 und 708,0 ng/dl (n = 7; Mittelwert = 341,21; Median = 393,0; Standardabweichung = 237,87; Konfidenz = 176,21). Basal lagen bei 2 Patienten keine Werte vor, bei einem wurden die Ergebnisse als normal, bei einem als präpubertär niedrig und bei einem als einem Pubertätsstadium 2 entsprechend beschrieben. Ein hCG-Test wurde nur bei 8 der Kinder durchgeführt, einmal ist der Anstieg des Testosterons als normal beschrieben, lässt sich aber im Gegensatz zu den anderen Werten nicht genauer quantifizieren. Der Anstieg des Testosterons beträgt im niedrigsten Fall das 4,9fache des Ausgangswerts, im höchsten das 98,3fache (mittlerer Anstieg um das 33,1fache, Median = 9,62). Auch in dieser Altersgruppe liegen keine einheitlichen Protokolle des hCG-Stimulationstests vor, bzw. sind in einigen Fällen nicht reproduzierbar.

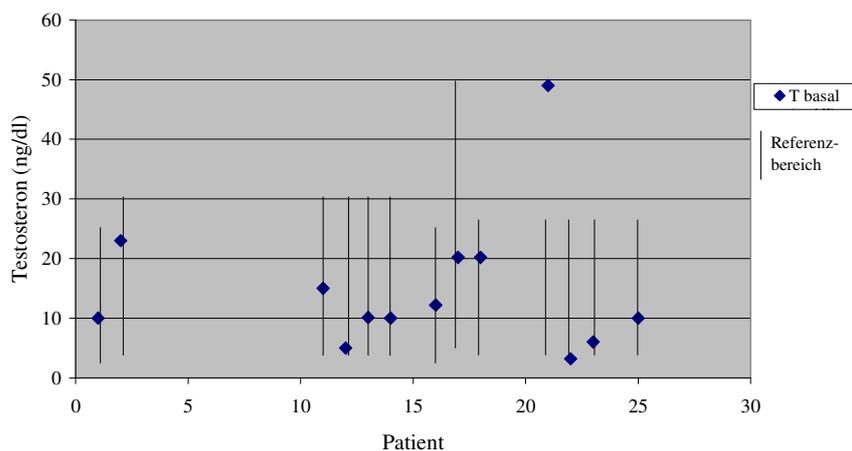


Abb.19: Testosteron basal bei präpubertären Patienten

Die 6 in dieser Altersgruppe vorliegenden DHT Werte liegen zwischen 2 und 69 ng/dl (n = 6; Mittelwert = 22,05; Median = 13,25; Standardabweichung = 23,53; Konfidenz = 18,83).

Für Androstendion lagen nur 3 Werte vor, mit einem Maximum von 46 und einem Minimum von 18 ng/dl (n = 3; Mittelwert = 33,67; Median = 37,0; Standardabweichung = 11,67; Konfidenz = 13,21). Bei einem Patienten wurden sowohl für DHT als auch für Androstendion normale Werte beschrieben.

Die gemessenen Werte für LH lagen in einem Bereich von <0,1 bis 0,6 U/l (n = 11; Mittelwert = 0,33; Median = 0,4; Standardabweichung = 0,19; Konfidenz = 0,11). Bei 4 Kindern wurde LH nicht bestimmt, bei einem war es nicht nachweisbar, einmal wurde es als normal und einmal einem Pubertätsstadium 2 entsprechend beschrieben.

Die Ergebnisse für FSH variierten zwischen 0,4 und 5,5 U/l (n = 11; Mittelwert = 1,76; Median = 1,0; Standardabweichung = 1,62; Konfidenz = 1,00). Auch hier wurden, wie beim LH einmal ein normaler Wert, einmal ein dem Pubertätsstadium 2 entsprechendes Ergebnis beschrieben sowie einmal ein nicht nachweisbares FSH. Bei 5 Kindern existierten keine Informationen zu den präpubertären FSH-Werten.

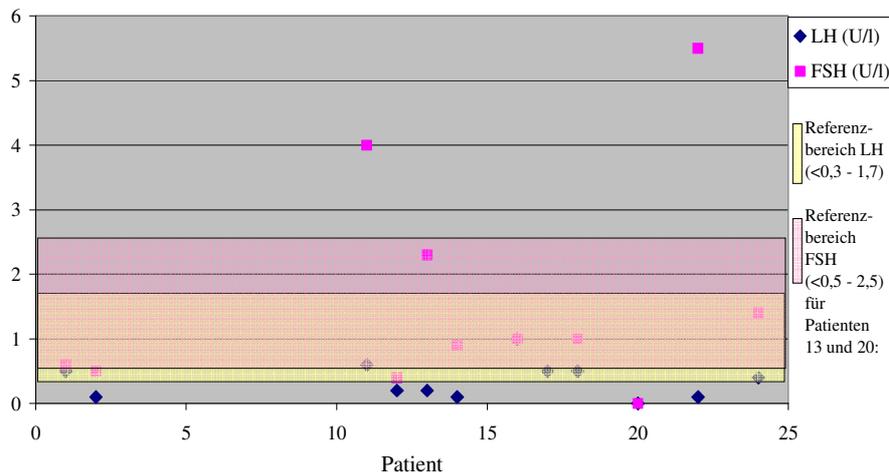


Abb.20: LH- und FSH bei präpubertären Kindern

Postpubertär fanden sich basale Testosteronwerte zwischen 208 und 1835 ng/dl (n = 12; Mittelwert = 778,98; Median = 752,5; Standardabweichung = 448,08; Konfidenz = 253,52). Bei einem Patienten lagen keine Ergebnisse vor, einmal wurden adulte Testosteronwerte beschrieben, einmal wurden sie als normal begutachtet.

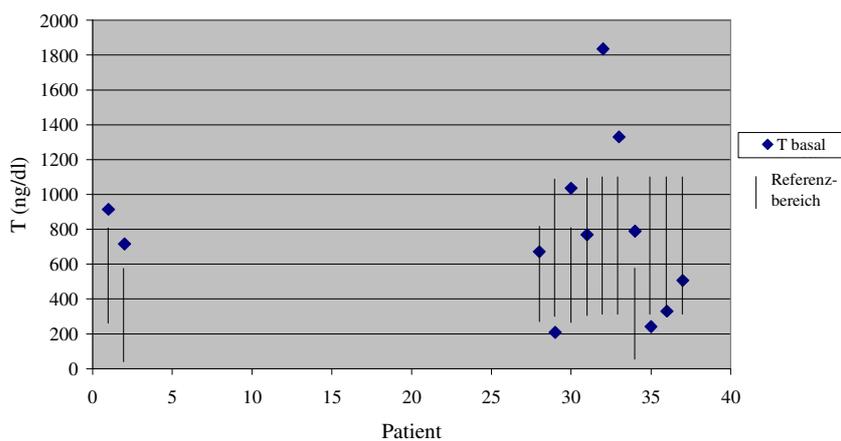


Abb.21: basale Testosteronwerte bei postpubertären Patienten

Sowohl zu DHT als auch zu Androstendionwerten lagen wenig Ergebnisse vor: Androstendion wurde einmal bestimmt mit einem Wert von 467 ng/dl, DHT dreimal, mit

einem Maximum von 1224,0 ng/dl und einem Minimum von 31,1 ng/dl (n = 3; Mittelwert = 524,83; Median = 319,4; Standardabweichung = 508,20; Konfidenz = 575,08).

LH und FSH wurden in dieser Altersgruppe bei jeweils 13 Patienten bestimmt, wobei jeweils einmal eine normale Konzentration beider hypophysären Hormone beschrieben wurde, jeweils einmal eine grenzwertig erhöhte. Bei den übrigen 11 lagen konkrete Zahlen vor. Sie variierten beim LH zwischen 4,9 und 25,3 U/l (n = 11; Mittelwert = 12,83; Median = 11,7; Standardabweichung = 6,00; Konfidenz = 3,55), beim FSH von 2,4 bis 74,3 U/l (n = 11; Mittelwert = 18,54; Median = 4,3; Standardabweichung = 23,52; Konfidenz = 13,90).

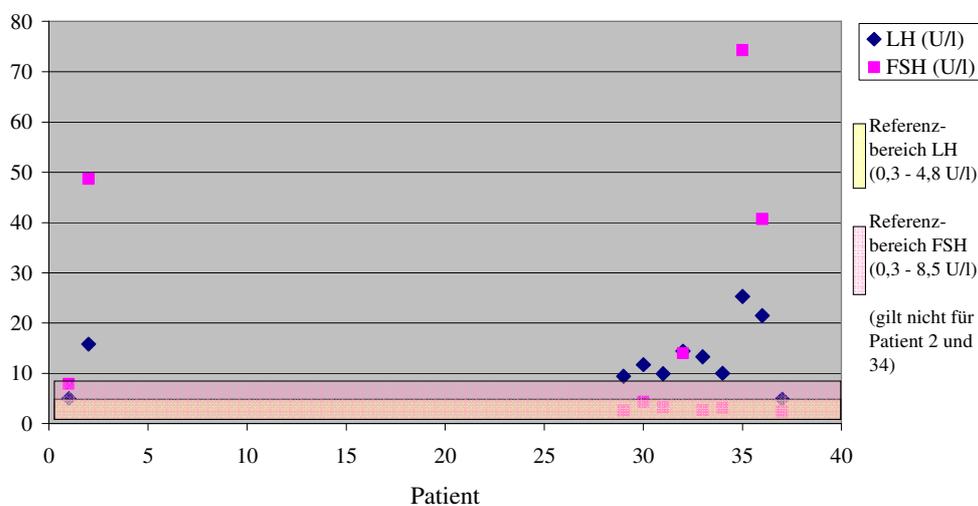


Abb. 22: LH und FSH bei postpubertären Patienten

Ein SHBG-Test wurde bei 7 der Säuglinge durchgeführt, bei einem weiteren wurde nur das basale SHBG bestimmt. Basale Werte lagen bei 4 der Kinder über dem Referenzbereich, bei 2 innerhalb und bei 2 unterhalb (Mittelwert = 131,10 nmol/l). Der Abfall nach Stanazolgabe war, wie erwartet, immer kleiner als 50 %.

Bei 10 der präpubertären Kinder lagen basale SHBG-Werte vor, die bei 7 im Referenzbereich lagen, bei 3 niedriger waren (Mittelwert = 97,94 nmol/l). 7 der Kinder erhielten Stanazol, der Test fiel bei 3 der Kinder normal aus, bei 4 ließ sich nur ein geringer Abfall der SHBG-Konzentration beobachten.

Basales SHBG bei postpubertären Patienten war 5mal normal, 2mal zu niedrig (Mittelwert = 42,03 nmol/l). Der SHBG-Test wurde bei 3 der Patienten durchgeführt, fiel einmal normal aus und zeigte bei den übrigen zwei weniger Abfall.

3.2a Vergleich von basalen Testosteronwerten mit Normwerten aus der Literatur

Die basalen Testosteronwerte der Patienten wurden verglichen mit Daten aus dem Nicols Institute (www.med4you.at).

Tabelle 13: Referenzbereiche Testosteron

Altersgruppe	Referenzbereiche Testosteron (ng/dl) für Jungen
1-5 Monate	1-177
6-11 Monate	2-7
1-5 Jahre	2-25
6-9 Jahre	3-30
10-11 Jahre	5-50
12-14 Jahre	10-572
15-17 Jahre	220-800
> 17 Jahre	280-1100

Im Säuglingsalter wurde bei 13 Patienten das basale Testosteron bestimmt (n = 13; Mittelwert = 435,59; Median = 222,0; Standardabweichung = 622,32; Konfidenz = 338,29), davon waren 11 in der Altersgruppe 1-5 Monate und 2 in der Altersgruppe 6-11 Monate. Bei 3 der 1-5monatigen Säuglinge lag das basale Testosteron im Referenzbereich (27 %), bei den übrigen 8 lagen die Werte deutlich darüber (73%).

Die beiden 6-11monatigen lagen mit ihren Testosteronwerten ebenfalls weit über dem Referenzbereich.

Präpubertär lagen 13 basale Testosteronwerte vor (n = 13; Mittelwert = 14,92; Median = 10; Standardabweichung = 11,44; Konfidenz = 6,22). 7mal erfolgte die Bestimmung zwischen dem 1. und dem 5. Lebensjahr, 5mal zwischen dem 6. und 9. Lebensjahr und einmal im Alter von 10 Jahren und 5 Monaten.

In der Altergruppe von 1-5 Jahren lagen 6 der gemessenen Werte im Normbereich (86 %), einer war erhöht (14%).

Bei allen Kindern über 5 Jahren lagen die Testosteronwerte im Referenzbereich.

Postpubertär wurde bei 12 Patienten das basale Testosteron bestimmt (n = 12; Mittelwert = 778,98; Median = 752,5; Standardabweichung = 448,08; Konfidenz = 253,52). Zwei der Patienten waren zum Zeitpunkt der Bestimmung 12-14 Jahre alt, 3 15-17 und 7 waren älter als 17.

Bei beiden 12-14jährigen lagen die bestimmten Werte im angegebenen Referenzbereich, in der Altersgruppe von 15-17 Jahren war das Testosteron zweimal zu hoch (67%), einmal normal (33%).

Bei den über 17jährigen war bei 3 Patienten das Testosteron normwertig (43%), bei 2 erniedrigt (28,5%) und bei 2 erhöht (28,5%).

Insgesamt lagen 19 (50%) der vorliegenden Werte oberhalb, 16 (42%) innerhalb und 3 (8%) unterhalb des Referenzbereiches.

3.2b Vergleich von LH- und FSH Werten mit Normwerten

Sowohl LH als auch FSH korrelieren im Kindes- und Jugendalter mit den Pubertätsstadien, weswegen in der Literatur die Staffelung der Normalbereiche in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium zu finden ist. Da aus der vorhandenen Datenlage nicht immer das Pubertätsstadium ersichtlich ist, ist eine Vergleichbarkeit nur bedingt gegeben. Gemessene LH- und FSH-Werte werden, soweit möglich, mit Referenzwerten von Partsch et al. verglichen (Partsch et al. 1990).

Tabelle 14: Referenzbereiche für LH und FSH

Pubertätsstadium	LH (U/l)	FSH (U/l)
1 (<9 Jahre)	< 0,3 – 2,5	< 0,5 – 2,2
1 (>9 Jahre)	< 0,3 -1,7	< 0,5 – 2,5
2	< 0,3 – 1,7	< 0,5 – 4,3
3	0,4 – 5,7	2,7 – 4,4
4	1,2 -3,4	3,0 – 5,2
5	0,3 – 4,8	0,3 – 8,5

Bei den unter 9 jährigen liegen bei 20 Patienten LH- und FSH-Werte vor. Sowohl LH als auch FSH liegen bei 13 der Kinder im angegebenen Bereich, bei 7 darüber. Bei den sich im

Pubertätsstadium 1 befindlichen Kindern, die älter als 9 sind, wurde bei drei LH und bei zwei FSH bestimmt, die alle im Normbereich liegen.

Von den 11 Patienten der postpubertären Gruppe befindet sich ein Patient im Pubertätsstadium 3, einer im Stadium 4, 8 im Stadium 5, bei einem ist die Zuordnung zu einem Stadium nicht möglich.

Beim sich in Stadium 3 befindlichen Patienten liegt das LH im Normbereich, das FSH liegt darüber.

Der Patient im Stadium 4 hat sowohl erhöhte LH- als auch erhöhte FSH-Werte.

Bei allen der 8 Patienten im Pubertätsstadium 5 (100 %) war das LH höher als der angegebene Referenzbereich. Das FSH war 5mal (62,5 %) normal und 3mal (37,5 %) erhöht.

3.2c Vergleich der Penislängen mit Normwerten

Die gemessenen Penislängen im Säuglingsalter und postpubertär wurden mit Angaben aus dem Consensus paper über das Management intersexueller Störungen der LWPES/ESPE Consensus Group (Hughes et al. 2006) verglichen. Die mittlere Penislänge reifer Neugeborener in den USA wird mit 3,5 cm (SD = 0,4 cm) angegeben, die 10- Jähriger in Europa mit 6,4 cm (SD = 0,4 cm) und die erwachsener Europäer mit 13,3 cm (SD = 1,6 cm)

Die Phalluslänge im Säuglingsalter ist bei 9 Patienten bekannt, sie variiert von 1cm bis 3,5 cm (Median 2 cm, Mittelwert 2,12 cm, n = 9) Bei einem der Säuglinge (11 %) entspricht die Penislänge dem Referenzwert von 3,5 cm, bei den übrigen 8 (89 %) liegt sie mehr als 1 SD darunter (Mittelwert: 3,88 SD, Median: 4,25 SD).

Bei den postpubertären Patienten sind von 10 die Penislängen bekannt. 2 der Patienten haben mit 13 bzw.12 9/12 Jahren ihr Phalluswachstum noch nicht abgeschlossen. Selbst wenn man ihre Penislängen, die 5,2 und 4 cm betragen, mit dem für 10-Jährige angegebenen Mittel (6,4 cm, SD 0,4) vergleicht, liegen sie mit 3 und 6 SD deutlich darunter.

Die übrigen 8 Patienten haben Penislängen zwischen 3 und 7,2 cm (Mittelwert: 4,44 cm, Median: 4 cm, n = 8). Bei einer mittleren Länge von 13,3 cm (SD 1,6) für europäische

Erwachsene liegen sie alle mit 3,8 bis 6,4 SD darunter (Mittelwert: 5,54 SD, Median 5,81 SD).

3.2d Vergleich der Hodenvolumina mit Normwerten

In dem Consensus statement über das Management intersexueller Störungen der LWPES/ESPE Consensus Group von 2006 (Hughes et al. 2006) werden Angaben über das mittlere Hodenvolumen von reifen Neugeborenen, 10jährigen und Erwachsenen gemacht. Diese werden dem Vergleich zugrunde gelegt.

Das mittlere Hodenvolumen von reifen Neugeborenen in den USA wird mit 0,52 ml angegeben. Bei 10 der Säuglinge liegen Angaben über die Hodenvolumina vor, die zwischen 0,5 und 2 ml betragen (Median 1, Mittelwert 1,05, n = 10). 4 der Patienten (40 %) liegen mit je 0,5 ml Hodenvolumen im Bereich des angegebenen Wertes, 6 (60 %) liegen mit Hodengrößen zwischen 1 und 2 ml darüber.

Das mittlere Hodenvolumen europäischer Erwachsener ist mit 16,5 bis 18,2 ml angegeben. Zur postpubertären Hodengröße liegen von 13 Patienten Informationen vor, die Hodenvolumina variierten zwischen 2 ml und 27 ml (Median 10 ml, Mittelwert 10,98 ml). 4 der Patienten befinden sich noch in der Pubertät und können nicht mit diesen Angaben verglichen werden, da ihre Hoden womöglich noch nicht die Endgröße erlangt haben.

Von den übrigen 9 Patienten lag nur einer (11 %) im angegebenen Bereich, einer (11 %) lag etwas darüber und alle anderen (78 %) hatten (zum Teil erheblich) kleinere Hodenvolumina.

Ingesamt fällt auf, dass bei der Geburt bei den Patienten mit Androgenrezeptormutation das Hodenvolumen normal oder größer ausfällt, wohingegen es im Erwachsenenalter oft deutlich unter dem Durchschnitt liegt.

3.3 Vergleiche von Laborparametern nach Ausprägung des Phänotyps

Tab. 15: T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 1 nach Sinnecker

Patient	T basal (ng/dl) postpubertär	LH (U/l) postpubertär	FSH (U/l) postpubertär	Androgensensitivitäts- Index (ASI) (T x LH in U x nmol/l ²)
28	671,0	n.b.	n.b.	n.b.
29	208,0	9,4	2,6	67,84
33	1330,0	13,3	2,7	613,81
37	506,9	4,9	2,4	86,55

Bei den 4 Patienten mit einem Phänotyp Typ 1 der Virilisierungsstörungen nach Sinnecker liegen nur postpubertär gemessene Hormonwerte vor. Das basale Testosteron liegt zwischen 208 und 1330 ng/dl (Mittelwert = 679,0; Median = 588,95; Standardabweichung = 474,46; Konfidenz = 464,96; n = 4), das LH zwischen 4,9 und 13,3 U/l (Mittelwert = 9,2; Median = 9,4; Standardabweichung = 4,20; Konfidenz = 4,76; n = 3) und das FSH zwischen 2,4 und 2,7 U/l (Mittelwert = 2,57; Median = 2,6; Standardabweichung = 0,15; Konfidenz = 0,17; n = 3). Der ASI konnte bei 3 Patienten bestimmt werden, er lag zwischen 67,84 und 613,81 U x nmol/l² (Mittelwert = 256,07, n = 3).

Nur ein Patient wurde phänotypisch 1-2 eingestuft, sowohl das basale Testosteron als auch LH und FSH wurden als einem Pubertätsstadium 2 entsprechend beschrieben.

Tab.16: T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 2 nach Sinnecker

Patient	T basal (ng/ dl)			LH (U/l)			FSH (U/l)		
	Säug- lings- alter	Prä- puber- tär	Post- puber- tär	Säug- lings- alter	Prä- puber- tär	Post- puber- tär	Säug- lings- alter	Prä- puber- tär	Post- puber- tär
2	237,1	23	715,9	n.b.	0,1	15,8	n.b.	0,5	48,7
3	n.b.	n.b.	n.b.	20,7	n.b.	n.b.	20,5	n.b.	n.b.
5	539,6	n.b.	n.b.	4,9	n.b.	n.b.	0,8	n.b.	n.b.

6	2490,0	n.b.	n.b.	7,7	n.b.	n.b.	0,7	n.b.	n.b.
8	229,0	n.b.	n.b.	3,0	n.b.	n.b.	3,9	n.b.	n.b.
9	200,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
11	39,0	15,0	n.b.	2,2	0,6	n.b.	2,3	4,0	n.b.
13	317,0	10,1	n.b.	5,3	0,2	n.b.	3,3	2,3	n.b.
14	424,0	<10,0	n.b.	7,5	<0,1	n.b.	2,7	0,9	n.b.
15	222,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
16	n.b.	12,2	n.b.	n.b.	<1,0	n.b.	n.b.	<1,0	n.b.
17	n.b.	20,2	n.b.	n.b.	0,5	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
18	n.b.	20,2	n.b.	n.b.	0,5	n.b.	n.b.	1,0	n.b.
21	n.b.	49,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
23	n.b.	6,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
30	n.b.	n.b.	1036,0	n.b.	n.b.	11,7	n.b.	n.b.	4,3
31	n.b.	n.b.	769,0	n.b.	n.b.	9,9	n.b.	n.b.	3,2
35	n.b.	n.b.	241,9	n.b.	n.b.	25,3	n.b.	n.b.	74,3
36	n.b.	n.b.	330,0	n.b.	n.b.	21,5	n.b.	n.b.	40,7

Tab.17: Androgensensitivitätsindex von Patienten mit Phänotyp 2 nach Sinnecker

Patient	Androgensensitivitäts- Index (T x LH in U x nmol/l²) im Säuglingsalter	Androgensensitivitäts- Index (T x LH in U x nmol/l²) präpubertär	Androgensensitivitäts- Index (T x LH in U x nmol/l²) postpubertär
2	n.b.	0,08	392,50
5	91,75	n.b.	n.b.
6	665,30	n.b.	n.b.
8	23,84	n.b.	n.b.
11	2,98	0,31	n.b.
13	58,30	0,07	n.b.
14	110,35	0,03	n.b.
16	n.b.	0,42	n.b.
17	n.b.	0,35	n.b.
18	n.b.	0,35	n.b.
30	n.b.	n.b.	420,60

31	n.b.	n.b.	264,17
35	n.b.	n.b.	212,36
36	n.b.	n.b.	246,20

19 Patienten wurden als Phänotyp 2 nach Sinnecker eingestuft. Dabei sind bei einem Patienten Hormonwerte im Säuglingsalter, prä- und postpubertär bekannt, bei 3 Patienten im Säuglingsalter und präpubertär, bei 6 nur im Säuglingsalter, bei 5 nur präpubertär und bei 4 nur postpubertär.

In dieser Gruppe variierten die basalen Testosteronwerte im Säuglingsalter zwischen 39 und 2490 ng/dl (Mittelwert = 521,97; Median = 237,1; Standardabweichung = 751,58; Konfidenz = 491,02; n = 9), präpubertär zwischen 6 und 49 ng/dl (Mittelwert = 18,41; Median = 15,0; Standardabweichung = 12,05; Konfidenz = 7,87; n = 9) und postpubertär zwischen 241,9 und 1036 ng/dl (Mittelwert = 618,56; Median = 715,9; Standardabweichung = 328,44; Konfidenz = 287,89; n = 5).

Die LH-Werte lagen im Säuglingsalter zwischen 2,2 und 20,7 U/l (Mittelwert = 7,33; Median = 5,3; Standardabweichung = 6,25; Konfidenz = 4,63; n = 7), präpubertär zwischen 0,1 und 1 (Mittelwert = 0,43; Median = 0,2; Standardabweichung = 0,33; Konfidenz = 0,24; n = 7) und postpubertär zwischen 9,9 und 25,3 U/l (Mittelwert = 16,84; Median = 15,8; Standardabweichung = 6,50; Konfidenz = 5,70; n = 5).

FSH-Werte wurden im Säuglingsalter zwischen 0,7 und 20,5 U/l gemessen (Mittelwert = 4,89; Median = 2,7; Standardabweichung = 6,99; Konfidenz = 5,18; n = 7), präpubertär zwischen 0,5 und 4 U/l (Mittelwert = 1,62; Median = 1,0; Standardabweichung = 1,32; Konfidenz = 1,05; n = 6) und postpubertär zwischen 3,2 und 74,3 U/l (Mittelwert = 34,24; Median = 40,7; Standardabweichung = 30,48; Konfidenz = 26,71; n = 5).

Der ASI konnte im Säuglingsalter bei 6 Patienten bestimmt werden und lag zwischen 2,98 und 665,30 U x nmol/l² (Mittelwert = 158,75; n = 6), präpubertär lag er zwischen 0,03 und 0,42 U x nmol/l² (Mittelwert = 0,23; n = 7) und postpubertär zwischen 212,36 und 420,60 U x nmol/l² (Mittelwert = 307,16; n = 5).

Tab.18: T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 2-3 nach Sinnecker

Patient	T basal (ng/ dl)			LH (U/l)			FSH (U/l)		
	Säuglingsalter	Prä-pubertär	Post-pubertär	Säuglingsalter	Prä-pubertär	Post-pubertär	Säuglingsalter	Prä-pubertär	Post-pubertär
1	10,0	<10,0	915,0	4,3	<0,5	5,0	1,8	<0,6	7,9
12	680,0	5,0	n.b.	n.b.	0,2	n.b.	n.b.	0,4	n.b.
25	n.b.	<10,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
32	n.b.	n.b.	1835,0	n.b.	n.b.	14,4	n.b.	n.b.	14,0

Tab.19: Androgensensitivitätsindex von Patienten mit Phänotyp 2-3 nach Sinnecker

Patient	Androgensensitivitäts-Index (T x LH in U x nmol/l ²) im Säuglingsalter	Androgensensitivitäts-Index (T x LH in U x nmol/l ²) präpubertär	Androgensensitivitäts-Index (T x LH in U x nmol/l ²) postpubertär
1	1,49	0,17	158,75
12	n.b.	0,03	n.b.
32	n.b.	n.b.	916,91

6 Patienten wurden als Phänotyp 2 - 3 nach Sinnecker eingestuft. Bei den 4 Patienten, bei denen Hormonwerte vorliegen wurden bei einem, Patient 1, sowohl im Säuglingsalter als auch prä- und postpubertär T, LH und FSH bestimmt, bei Patient 12 im Säuglingsalter und präpubertär, bei Patient 25 nur präpubertär und bei Patient 32 nur postpubertär.

Die basalen Testosteronwerte im Säuglingsalter sind nur von zwei Patienten bekannt und betragen 10 und 680 ng/dl (Mittelwert = 345; Median = 345; Standardabweichung = 473,76; Konfidenz = 656,59; n = 2), präpubertär lagen sie zwischen 5 und <10 ng/dl (Mittelwert = 8,33; Median = 10; Standardabweichung = 2,89; Konfidenz = 3,27; n = 3). Postpubertäre Testosteronwerte wurden bei 4 Patienten gemessen, betragen 915 und 1835 ng/dl, (Mittelwert = 1375; Median = 1375; Standardabweichung = 650,54; Konfidenz = 901,58; n = 2).

Die LH-Werte im Säuglingsalter wurden nur bei einem Kind mit 4,3 U/l angegeben, präpubertär liegen Werte zwischen 0,2 und <0,5 vor (Mittelwert = 0,35; Median = 0,35; Standardabweichung = 0,21; Konfidenz = 0,29; n = 2). Postpubertär wurde bei 2 Patienten LH bestimmt. Bei Patient 1 betrug es 5 U/l, bei Patient 32 14,4 (Mittelwert = 9,7; Median = 9,7; Standardabweichung = 6,65; Konfidenz = 9,21; n = 2).

FSH-Werte wurden im Säuglingsalter nur bei einem Patienten mit 1,8 U/l bestimmt, präpubertär liegen Werte zwischen 0,4 und <0,6 vor (Mittelwert = 0,5; Median = 0,5; Standardabweichung = 0,14; Konfidenz = 0,2; n = 2) und postpubertär betrug es bei Patient 1 7,9 U/l, bei Patient 32 14 (Mittelwert = 10,95; Median = 10,95; Standardabweichung = 4,31; Konfidenz = 5,98; n = 2).

Der ASI konnte im Säuglingsalter bei einem Patienten mit 1,49 U x nmol/l² errechnet werden, präpubertär lag er zwischen 0,03 und 0,17 U x nmol/l² (Mittelwert = 0,10; n = 2) und postpubertär zwischen 158,75 und 916,91 U x nmol/l² (Mittelwert = 537,81; n = 2).

Tab.20: T, LH und FSH bei Patienten mit Phänotyp 3 nach Sinnecker

Patient	T basal (ng/dl)			LH (U/l)			FSH (U/l)		
	Säuglingsalter	Präpubertär	Postpubertär	Säuglingsalter	Präpubertär	Postpubertär	Säuglingsalter	Präpubertär	Postpubertär
4	260,0	n.b.	n.b.	1,3	n.b.	n.b.	1,0	n.b.	n.b.
7	15,0	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
10	n.b.	n.b.	n.b.	<0,5	n.b.	n.b.	<0,5	n.b.	n.b.
22	n.b.	3,2	n.b.	n.b.	0,1	n.b.	n.b.	5,5	n.b.
24	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	0,4	n.b.	n.b.	1,4	n.b.
26	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
34	n.b.	n.b.	789,1	n.b.	n.b.	10	n.b.	n.b.	3,1

Tab.21: Androgensensitivitätsindex von Patienten mit Phänotyp 3 nach Sinnecker

Patient	Androgensensitivitäts- Index (T x LH in U x nmol/l²) im Säuglingsalter	Androgensensitivitäts- Index (T x LH in U x nmol/l²) präpubertär	Androgensensitivitäts- Index (T x LH in U x ng/ml²) postpubertär
4	11,73	n.b.	n.b.
22	n.b.	0,01	n.b.
34	n.b.	n.b.	273,82

7 Patienten wurden als Phänotyp 3 nach Sinnecker eingestuft. Dabei sind bei 3 Patienten nur im Säuglingsalter Hormonwerte bestimmt worden, bei 2 präpubertär und bei einem postpubertär. Von Patient 29 liegen keine Ergebnisse vor.

Im Säuglingsalter liegen bei 2 Patienten basale Testosteronwerte vor, die bei Patient 4 260 ng/dl betragen und bei Patient 7 15 ng/dl (Mittelwert = 137,5; Median = 137,5; Standardabweichung = 173,24; Konfidenz = 240,10; n = 2). Präpubertär wurde bei Patient 22 ein Testosteron von 3,2 ng/dl bestimmt, postpubertär bei Patient 34 eins von 789,1.

Die LH-Werte lagen im Säuglingsalter zwischen <0,5 und 1,3 U/l (Mittelwert = 0,9; Median = 0,9; Standardabweichung = 0,57; Konfidenz = 0,78; n = 2), präpubertär zwischen 0,1 und 0,4 U/l (Mittelwert = 0,25; Median = 0,25; Standardabweichung = 0,21; Konfidenz = 0,29; n = 2) und postpubertär wurde nur bei Patient 10 ein LH von 10 U/l gemessen.

Die beiden im Säuglingsalter gemessenen FSH-Werte waren 1 und <0,5 U/l (Mittelwert = 0,75; Median = 0,75; Standardabweichung = 0,35; Konfidenz = 0,49; n = 2), präpubertär lagen sie zwischen 1,4 und 5,5 U/l (Mittelwert = 3,45; Median = 3,45; Standardabweichung = 2,9; Konfidenz = 4,02; n = 2). Postpubertär liegt nur bei Patient 34 ein FSH von 3,1 vor.

Der ASI konnte in jeder Altergruppe bei einem Patienten bestimmt werden und lag im Säuglingsalter bei 11,73 U x nmol/l², präpubertär bei 0,01 U x nmol/l² und postpubertär bei 273,82 U x nmol/l².

Im Säuglingsalter und präpubertär lässt sich erkennen, dass im Mittel das basale Testosteron bei geringerer Virilisierungsstörung höher ist als bei nicht so ausgeprägter, bei den

postpubertären Patienten haben diejenigen mit einer höhergradigen Störung höhere Testosteronwerte.

Eine besonders große Streuung der Werte lässt sich bei Typ 2-Patienten im Säuglingsalter und präpubertär aufgrund der hohen Standardabweichung erkennen.

Auch beim LH lässt sich erkennen, dass die Spiegel im Mittel im Säuglingsalter und präpubertär von Typ 2 nach Typ 3 tendenziell abnehmen. Postpubertär ist das LH bei Typ 2 höher, bei allen anderen Stufen der Virilisierungsstörung annähernd gleich.

Die größten Standardabweichungen finden sich auch hier bei Patienten, die einen Typ 2 aufweisen im Säuglingsalter und präpubertär.

Das FSH verhält sich im Säuglingsalter ebenso wie Testosteron und LH: es werden bei Typ 2 im Mittel höhere Werte gemessen als bei Typ 2-3 und bei Typ 2-3 höhere als bei Typ 3. Präpubertär finden sich die höchsten FSH-Werte bei Typ 3-Patienten, postpubertär bei Typ 2-Patienten.

Die größte Streuung ist wieder bei den Säuglingen mit einer Virilisierungsstörung Typ 2 zu beobachten.

Insgesamt ist das Verteilungsmuster von Testosteron, LH und FSH in allen Altersstufen sehr variabel und lässt keine klare Richtung sowie eine große Streubreite erkennen.

Betrachtet man die 11 vorliegenden ASI der postpubertären Patienten, so liegen 9 davon oberhalb des Referenzbereichs ($<138 \text{ U} \times \text{nmol/l}^2$) (Hiort et al. 2000), 2 überschreiten diesen Wert nicht. Beide haben ein Virilisierungsdefizit vom Typ 1.

3.4 Ausprägung des Phänotyps nach Lokalisation der Mutation im Androgenrezeptorgen

Bei allen Patienten wurden Mutationen im Androgenrezeptorgen molekulargenetisch nachgewiesen. Mit Ausnahme von einem Fall wurden einzelne Punktmutationen nachgewiesen. Bei Patient 8 wurde eine in-frame Deletion gefunden. Tabelle 22 zeigt eine Übersicht.

Tab. 22: Ausprägung des Phänotyps nach Lokalisation der Mutation

Patient	Phänotyp	Mutation	Funktion der betroffenen Region im Androgenrezeptor
28	1	Exon 7, Codon 824	Hormonbindung
29	1	Exon 7, Codon 824	Hormonbindung
33	1	Exon 4, Codon 712	Hormonbindung
37	1	Exon 7, Codon 824	Hormonbindung
27	1-2	Exon 1, Codon 411	Transskriptionsregulation
2	2	Exon 3, Codon 596	DNA-Bindung
3	2	Exon 5, Codon 765	Hormonbindung
5	2	Exon 6, Codon 809	Hormonbindung
6	2	Exon 7, Codon 840	Hormonbindung
8	2	Exon 1, Codon 409-411	Transskriptionsregulation
9	2	Exon 4, Codon 686	Hormonbindung
11	2	Exon 3, Codon 597	DNA-Bindung
13	2	Exon 4, Codon 712	Hormonbindung
14	2	Exon 4, Codon 712	Hormonbindung
15	2	Exon 4, Codon 671	Hormonbindung
16	2	Exon 5, Codon 756	Hormonbindung
17	2	Exon 7, Codon 855	Hormonbindung
18	2	Exon 7, Codon 855	Hormonbindung
21	2	Exon 1, Codon 432	Transskriptionsregulation
23	2	Exon 8, Codon 870	Hormonbindung
30	2	Exon 7, Codon 840	Hormonbindung
31	2	Exon 4, Codon 687	Hormonbindung
35	2	Exon 3, Codon 596	DNA-Bindung
36	2	Exon 3, Codon 596	DNA-Bindung
1	2-3	Exon 5, Codon 754	Hormonbindung
12	2-3	Exon 4, Codon 712	Hormonbindung
19	2-3	Exon 2, Codon 568	DNA-Bindung
20	2-3	Exon 2, Codon 568	DNA-Bindung
25	2-3	Exon 5, Codon 739	Hormonbindung
32	2-3	Exon 7, Codon 840	Hormonbindung

4	3	Exon 3, Codon 607	DNA-Bindung
7	3	Exon 3, Codon 596	DNA-Bindung
10	3	Exon 6, Codon 800	Hormonbindung
22	3	Exon 3, Codon 604	DNA-Bindung
24	3	Exon 8, Codon 888	Hormonbindung
26	3	Exon 4, Codon 708	Hormonbindung
34	3	Exon 7, Codon 855	Hormonbindung

Bei allen 4 Patienten, die unter einer Virilisierungsstörung Typ 1 leiden, ist der Defekt in den Exons 4-7 lokalisiert und führt somit zu einer Einschränkung der Hormonbindung.

Nur ein Patient wurde einem Phänotyp 1-2 zugeordnet. Seine Mutation befindet sich auf dem Exon 1 und führt zu einer Modifikation der Transkriptionsregulation.

Die 19 Typ 2-Patienten stammen aus 16 verschiedenen Familien, von denen 11 (68,75 %) eine Mutation in der Hormonbindungsdomäne, 3 (18,75 %) eine Mutation in Exon 2 und 3, die für den DNA-bindenden Anteil kodieren und 2 (12,5 %) eine Mutation im transkriptionsregulierenden Teil aufweisen.

Bei 6 Patienten wurde eine Virilisierungsstörung Typ 2-3 diagnostiziert, sie stammen aus 5 Familien. Eine Veränderung der Hormonbindung liegt bei 4 dieser Familien vor (80 %), bei einer (20 %) eine Veränderung der DNA-Bindung.

Bei den Patienten, die ein äußeres Genitale vom Typ 3 aufweisen, ist die Mutation bei 4 von ihnen (57 %) auf den Exons 4-8 lokalisiert, bei 3 (43 %) auf Exons 2-3.

An 6 Genorten wurden mehrfach Mutationen nachgewiesen. Zwei dieser Orte liegen in der DNA-Bindungsdomäne, 4 in der Hormonbindungsdomäne.

Eine Mutation in Exon 2, Codon 568, die zum Austausch von Gycin durch Valin führte, wurde bei den Patienten 19 und 20 nachgewiesen. Die beiden sind Brüder, beide haben eine Virilisierungsstörung Typ 2-3.

4mal zeigt sich bei der molekulargenetischen Untersuchung eine Mutation in Exon 3, Codon 596, durch die Alanin durch Threonin substituiert wurde. Dabei sind die Patienten 35 und 36

Brüder, Patienten 2 und 7 sind weder mit ihnen noch untereinander verwandt. 3 dieser Patienten weisen einen Phänotyp 2 auf, einer einen Typ 3.

Bei den Patienten 12, 13, 14 und 33 findet sich eine Mutation in Exon 4, Codon 712, die zu einem Austausch von Leucin gegen Phenylalanin führte. Patienten 12, 13 und 14 sind Brüder, Patient 33 ist nicht mit ihnen verwandt. Aus der Mutation resultiert bei Patient 33 eine Virilisierungsstörung vom Typ 1, bei Patienten 13 und 14 vom Typ 2 und bei Patient 12 vom Typ 2-3.

Ebenfalls nicht miteinander verwandt sind die Patienten 28, 29 und 37, bei denen eine Mutation in Exon 7, Codon 824 lokalisiert wurde. Alle haben eine Virilisierungsstörung vom Typ 1, unterschiedlich ist jedoch die Aminosäuresubstitution: bei Patient 28 wurde Glutamin gegen Histidin ausgetauscht, bei den Patienten 29 und 37 gegen Lysin.

Eine Punktmutation in Exon 7, Codon 840 weisen die Patienten 6, 30 und 32 auf. Auch zwischen ihnen gibt es keine Verwandtschaftsbeziehungen. Unterschiedlich sind sowohl die Zuweisung des Phänotyps als auch die ausgetauschte Aminosäure. Patienten 6 und 30 weisen einen Phänotyp 2 und eine Substitution von Arginin gegen Cystein auf, bei Patient 32 kam es bei einem Phänotyp 2-3 zu einer Substitution von Arginin gegen Histidin.

Die 3 Brüder 17, 18 und 34 tragen alle eine Mutation auf Exon 7, Codon 855, ausgetauscht wurde Arginin gegen Histidin. Patient 34 ist mit einem Virilisierungsdefizit vom Typ 3 schwerer betroffen als seine Brüder, die beide ein Genitale vom Typ 2 aufweisen.

3.5 Vergleich nachgewiesener Mutationen mit der Datenbank

Die hier nachgewiesenen Mutationen wurden mit schon beschriebenen verglichen (<http://androgendb.mcgill.ca/>). Mutationslokalisationen, die mehrfach nachgewiesen wurden und solche, die nur einfach beschrieben wurden aber nicht den hier untersuchten Patienten entsprachen wurden dabei berücksichtigt. Tabelle 23 zeigt eine Übersicht, in der unsere Patienten, ihr Phänotyp nach Sinnecker und die nachgewiesene Mutation den in der McGill-Datenbank beschriebenen gegenübergestellt werden.

Tab. 23: Vergleich nachgewiesener Mutationen mit der McGill-Datenbank

Pat	Phänotyp	Exon	Codon	Basenaustausch	AS-Austausch	In der Datenbank beschriebene Mutationen gleicher Lokalisation
19 20	2-3 2-3	2	568	GGG > GTG	Gly > Val	Mutationen in Exon 568 wurden 4fach beschrieben, <u>2x Austausch von Gly > Val</u> , 2x Gly > Trp. Alle beschriebenen Mutationen führten zu <u>PAIS</u> , in einem Fall (Gly > Trp) wuchs Patient im weiblichen Geschlecht auf
2 7 35 36	2 3 2 2	3	596	GCC > ACC	Ala > Thr	Mutation wurde 4fach beschrieben, alle führten zu <u>PAIS</u> mit ambivalentem Genitale, in einem Fall wurde ein Mosaik nachgewiesen.
11	2	3	597	AGC > AGG	Ser > Arg	Mutationen in Exon 597 wurden 4fach beschrieben, <u>2x Austausch von Ser > Arg</u> , 1x Ser > Thr, 1x Ser > Gly. <u>Patienten mit Ser > Arg zeigten 1x normalen Phänotyp, 1x ambivalentes Genitale</u> , der Patient mit Ser > Thr PAIS mit schwerer Hypospadie und Kryptorchismus, Patient mit Ser > Gly (+ weitere Mutation Exon 617) wuchs im weiblichen Geschlecht auf
22	2	3	604	GAT > TAT	Asp > Tyr	Mutation wurde 2x beschrieben, beide Patienten hatten <u>PAIS</u> mit ambivalentem Genitale, <u>einer wuchs im weiblichen, einer im männlichen Geschlecht auf</u>
4	3	3	607	CGA > CAA	Arg > Gln	Mutationen im Codon 607 wurden 9fach beschrieben, <u>6x Arg > Gln</u> , 3x Arg > Stop-Codon. <u>Alle Patienten mit Arg > Gln wiesen ein ambivalentes Genitale bei PAIS auf, 3 wuchsen im männlichen Geschlecht auf, 2 im weiblichen, bei einem ist dies unbekannt.</u>

						Alle Patienten mit Arg > Stop hatten ein CAIS und wuchsen als Frauen auf.
26	2-3	4	708	GGA >GCA	Gly > Ala	Mutationen in Codon 708 wurden 3fach beschrieben, <u>2x Gly > Ala</u> , 1x Gly > Val. Alle Patienten hatten ein ambivalentes Genitale bei <u>PAIS</u> und wuchsen als Jungen auf.
25	2-3	5	739	TAC >CAC	Tyr > His	Beschrieben wurde eine Mutation in Codon 739 mit Tyr > Asp, die bei dem Patienten zu CAIS führte.
1	2-3	5	754	TTC > TTA	Phe > Leu	Mutationen in Codon 754 wurden 7fach beschrieben, 2x Phe > Val, <u>5x Phe > Leu</u> . Die beiden Patienten mit Phe > Val hatten ein CAIS, <u>4 der Patienten mit Phe > Leu PAIS</u> . <u>Der 5. wies eine Mosaikmutation auf, hatte ein normales Genitale und ein Prostatakarzinom.</u>
16	2	5	756	AAT >AGT	Asn > Ser	Mutationen in Codon 756 wurden 3fach beschrieben, 1x Asn > Asp, <u>2x Asn > Ser</u> . Bei dem Patienten mit Asn > Asp wurde die Mutation im Zusammenhang mit einem Prostatakarzinom nachgewiesen, die <u>Patienten mit Asn > Ser zeigten einmal ein PAIS, einmal ein MAIS</u> .
3	2	5	765	GCC > TCC	Ala > Ser	Mutationen im Codon 765 wurden 14fach nachgewiesen, 12x Ala > Thr, <u>1x Ala > Ser</u> , 1x Ala > Val. Alle Patienten mit Ala > Thr wuchsen als Mädchen auf, wobei 11 ein CAIS, eine ein PAIS hatten. Auch die Patienten mit Ala > Val hatte ein CAIS, der <u>Patient mit Ala > Ser ein PAIS</u> .
10	3	6	800	ACC >ATC	Thr > Ile	2 Mutationen in Codon 800 wurden nachgewiesen. Ein <u>Patient mit Thr > Ile zeigte ein PAIS mit ambivalentem</u>

						<u>Genitale.</u> Aufgrund einer Deletion in Codon 800, die zu einem Frameshift und einm Stop in Codon 807 führte, fand sich bei der Patientin ein weibliches Genitale.
29	1	7	824	CAA > AAA	Gln > Lys	Eine Mutation in Codon 824 die zum Austausch von <u>Gln zu His</u> führte wurde 2fach nachgewiesen, die Mutatationsträger hatten beide ein <u>MAIS</u>
37	1					
28	1			CAA > CAT	Gln > His	
32	2-3	7	840	CGT > CAT	Arg > His	In Codon 840 wurden 35fach Mutationen festgestellt, <u>13x Arg > His, 9x Arg > Cys, 2x Arg > Ser, 1x Arg > Gly.</u> <u>12 der Patienten mit Arg > His hatten ein PAIS, einer ein CAIS. 6 der PAIS Patienten wuchsen in weiblichem Geschlecht auf.</u> Alle anderen Patienten zeigten ein <u>PAIS</u> , von ihnen wuchsen 3 als <u>Mädchen auf, 2 davon Arg > Cys, eine Arg > Ser.</u>
6	2			CGT > TGT	Arg > Cys	
30	2					
17	2	7	855	CGC > CAC	Arg > His	32fach wurden Mutationen in Codon 855 beschrieben. Alle 16 Patienten mit Arg > Cys wiesen ein CAIS auf. <u>Von den 16 Patienten mit Arg > His hatten 4 ein CAIS, 12 ein PAIS mit ambivalentem Genitale, von denen 6 im weiblichen Geschlecht aufwuchsen.</u>
18	2					
34	3					
23	2	8	870	GCG > GTG	Ala > Val	In Codon 870 wurden 4fach Mutationen beschrieben, 3x Ala > Gly, <u>1x Ala > Val.</u> Einer der Ala > Gly-Patienten zeigte ein MAIS, zwei ein PAIS, wovon wiederum eine als Mädchen aufwuchs. <u>Der Patient mit Ala > Val litt an PAIS und wuchs als Junge auf.</u>
24	2	8	888	AGC > AGT	Kein AS-Austausch	3fach wurden Mutationen in Codon 888 beschrieben. <u>2x handelte es sich bei um</u>

					stille Mutation in einem exonic-splicing-enhancer	<u>eine stille Mutation in einem exonic splicing enhancer. Beide hatten ein PAIS.</u> Eine Patientin, bei der es zum Austausch von Ser gegen Lys kam zeigte auch ein PAIS, sie wuchs im weiblichen Geschlecht auf.
--	--	--	--	--	---	---

3.6 Darstellungen der durchgeführten Therapien sowie der dadurch erzielten Effekte

Einen Überblick über durchgeführte Hormontherapien und die dadurch erzielten Effekte gibt Tabelle 12. Insgesamt wurden 15 Patienten mit Testosteron- und DHT-Präparaten behandelt, 9 davon mehrfach und zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Durchgeführte Behandlungen waren die Gabe von Testosteron i.m., oral und lokal als Gel sowie Dihydrotestosteron i.m. und lokal.

3.6a Therapie mit intramuskulären Testosteronpräparaten

Bei 12 Patienten wurde eine intramuskuläre Testosteron-Behandlung durchgeführt, bei 2 davon mehrfach. Dabei wurden Konzentrationen von 10 mg/ Monat bis zu 4000 mg/ Monat verabreicht. Einmal wurden 10 mg pro Monat gegeben, einmal 25 mg, einmal 50 mg, 5 mal 100 mg, einmal 250 mg, einmal 333,33 mg/ Monat (250 mg alle 3 Wochen) und 3 mal 500 mg. Bei Patient 1 ist die Konzentration des injizierten Testosterons unbekannt, bei Patient 31 sind die Angaben nicht eindeutig. Er erhielt wöchentlich bis zu 1000 mg.

In 6 Fällen zeigte die Behandlung einen Erfolg in Form eines Phalluswachstums. 3mal resultierte der Erfolg aus einer Gabe von 100 mg Testosteron monatlich, einmal von 25 mg und einmal von 10 mg. Bei einem Patienten ist die Menge unbekannt. 2 der Patienten, bei denen ein Phalluswachstum resultierte, wiesen einen Phänotyp nach Sinnecker Typ 2 auf, 4 einen Typ 2-3. Im Androgenresistenztest weisen 3 der Patienten einen verminderten Abfall des SHBG-Ausgangswertes auf Werte zwischen 78,3 und 89,1 % auf, bei drei wurde kein SHBG-Test durchgeführt. Die Behandlung erfolgte in 3 Fällen im Säuglingsalter, bei einem mit 13 Monaten, bei einem mit 3 Jahren und 2 Monaten und bei einem mit 10 Jahren und 8 Monaten.

4mal blieb die Gabe von Testosteron (bei injizierten Konzentrationen von bis zu 1000 mg wöchentlich) erfolglos, 4mal fehlen Angaben zum erzielten Effekt. Bei den erfolglosen

Therapieversuchen haben 3 Patienten einen Phänotyp nach Sinnecker Typ 2-3, einer einen Typ 2. Bei 2 dieser Patienten wurde ein SHBG- Test durchgeführt, die Abfälle im Vergleich zum Ausgangswert lagen bei 68,4 und 72,7 %. Das Alter bei Behandlungsbeginn war bei einem Patienten unbekannt, bei einem 1 Jahr und 11 Monate, bei einem 12 Jahre und 10 Monate, bei einem 21 Jahre.

3.6b Orale Testosterongabe in Form von Testosteronundecanoat

Zwei Patienten erhielten eine Therapie mit einer Kapsel Andriol (Testosteronundecanoat)/d. Diese Medikation nahmen sie zur Testosteronsubstitution bei insuffizienter Steroidproduktion. Bei einem der Patienten wurde eine Orchidektomie rechts aufgrund eines Leydigzelltumors durchgeführt. Beim zweiten Patienten wurde der linke Hoden bei Hodentorsion entfernt, des Weiteren besteht bei ihm ein Sertoli-Cell-Only Syndrom.

3.6c Therapie mit intramuskulären Dihydrotestosteronpräparaten

Zwei der Patienten wurden systemisch mit DHT behandelt. Der Erste erhielt ab einem Alter von 12 Jahren 2-wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Monaten 100 mg DHT i.m., der zweite erhielt ab einem Alter von 15 Jahren und 7 Monaten eine unbekannte Menge derselben Substanz ebenfalls für 6 Monate. Beim ersten Patienten zeigte die Behandlung keinerlei Effekte, beim zweiten kam es zum Phalluswachstum um 33,33 % von 3 auf 4 cm.

3.6d Lokale Behandlung mit Testosteron und Dihydrotestosteron

6 Patienten erhielten eine lokale Therapie mit Testosteron oder DHT, einer davon mehrfach. Bei 3 Patienten erfolgte die Applikation von Testosteron, bei den anderen 3 von DHT.

Bei den mit Testosteron behandelten Patienten liegen nur bei Patient 36 Angaben über die Menge der aufgetragenen Substanz vor: es wurden alternierend 50 und 100 mg Testosteron über einen unbekanntem Zeitraum in Gelform appliziert. Bei Patient 2 wurden insgesamt drei Mal Therapieversuche mit lokal aufgetragenem Testosteron unternommen. Der

Behandlungszeitraum umfasste zweimal 6 Monate, einmal 4 Monate. Bei Patient 30 liegen keine Angaben über Dauer und Menge der Therapie vor.

Bei Patient 36 war die lokale Testosteron-Applikation erfolglos, bei Patient 2 war bei zwei der Behandlungsversuche, beim ersten und beim dritten, ein Phalluswachstum beobachtet worden, über die Ergebnisse des zweiten Versuches ist nichts bekannt. Bei Patient 27 liegen keine Angaben zum Erfolg der Therapie vor.

Bei Patient 36, bei dem kein Erfolg zu beobachten war, begann die lokale Testosteron Applikation mit dem 39. Lebensjahr. Patient 2 erhielt mit 1 Jahr und 7 Monaten, mit 7 Jahren und 11 Monaten sowie mit 8 Jahren und 11 Monaten Behandlungen, wovon die erste und die letzte Effekte hatten: bei der 6monatigen Behandlung im Alter von einem Jahr und 7 Monaten kam es zu Wachstum der Penislänge um 72%, bei der Behandlung mit 8 Jahren und 11 Monaten wurde ein Phalluswachstum um 4,7% beschrieben.

Bei den 3 Patienten, die eine lokale Behandlung mit DHT erhielten, sind bei Patient 1 und bei Patient 19 sowohl die Menge der benutzten Substanz als auch der Behandlungszeitraum unbekannt. Patient 16 erhielt für 3 Monate zweimal täglich zwei Gramm DHT lokal.

Bei Patient 19 zeigte sich durch die Behandlung kein Effekt, bei Patient 1, bei dem DHT sowohl auf den Penis als auch auf die Brüste appliziert wurde, ließ sich ein Rückgang der Gynäkomastie beobachten, die Penislänge nahm um 33,3% zu. Bei Patient 16 führte die lokale Therapie mit DHT zu einem Phalluswachstum um 120%, jedoch wurde als Nebenwirkung ein stark gerötetes Genitale beschrieben.

Die Behandlung wurde bei Patient 16 in einem Alter von 2 Jahren begonnen, bei Patient 1 mit 15 Jahren und 5 Monaten und bei Patient 19 mit 7 Jahren und 10 Monaten.

3.7 Fallbeschreibung des klinischen Verlaufs von zwei Patienten

Viele der Patienten wurden über einen längeren Zeitraum beobachtet, andere wurden nur einmalig bei einem Endokrinologen vorgestellt.

Tab.24: Behandlungsdauer und Alter bei Erstvorstellung

Patient	Dokumentierter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum	Alter bei Erstvorstellung
1	15 Jahre, 6 Monate	4 Monate
2	12 Jahre, 4 Monate	1 Monat
3	Einmalige Vorstellung	9 Monate
4	Einmalige Vorstellung	wenige Tage
5	Einmalige Vorstellung	2 Monate
6	Einmalige Vorstellung	3 Monate
7	6 Monate	5 Monate
8	7 Monate	3 Monate
9	10 Jahre	7 Monate
10	Einmalige Vorstellung	9 Monate
11	11 Jahre, 10 Monate	wenige Tage
12	10 Jahre, 10 Monate	4 Monate
13	9 Jahre, 7 Monate	3 Monate
14	7 Jahre, 10 Monate	3 Monate
15	Einmalige Vorstellung	wenige Tage
16	2 Jahre, 9 Monate	1 Jahr, 8 Monate
17	Einmalige Vorstellung	10 Jahre, 5 Monate
18	zweimalige Vorstellung	5 Jahre, 6 Monate
19	12 Jahre, 1 Monat	1 Jahr, 4 Monate
20	7 Jahre	8 Jahre, 10 Monate
21	3 Jahre, 2 Monate	1 Monat
22	6 Monate	6 Jahre, 1 Monat
23	3 Jahre, 3 Monate	1 Jahr, 11 Monate
24	Einmalige Vorstellung	1 Jahr, 6 Monate
25	5 Monate	1 Jahr, 4 Monate
26	Einmalige Vorstellung	
27	1 Jahr, 6 Monate	10 Jahre, 7 Monate
28	Einmalige Vorstellung	15 Jahre, 3 Monate
29	2 Monate	43 Jahre
30	10 Monate	15 Jahre, 9 Monate

31	9 Jahre	16 Jahre
32	5 Jahre	15 Jahre
33	Einmalige Vorstellung	21 Jahre, 8 Monate
34	Einmalige Vorstellung	13 Jahre, 9 Monate
35	18 Jahre	16 Jahre
36	9 Jahre, 4 Monate	30 Jahre, 3 Monate
37	4 Jahre, 10 Monate	36 Jahre, 11 Monate

Im Mittel wurden die Patienten 4 Jahre betreut (Median = 1,5 Jahre), das Alter bei Erstvorstellung lag durchschnittlich bei 7,7 Jahren (Median = 3,7 Jahre).

Nur von 2 Patienten gibt es Daten vom Säuglingsalter bis zur Pubertät.

Patient 1 wird mit 4 Monaten als ehemaliges Frühgeborenes der 29. Schwangerschaftswoche das erste Mal endokrinologisch gesehen. Bei Untersuchung des Genitales zeigen sich ein dünner Mikropenis mit Schaftkrümmung und ventral gespaltenem Präputium sowie ein labienähnliches Skrotum. Auch fällt eine Hypospadie mit der Urethralöffnung im Sulcus coronarius auf. Der rechte Hoden ist nicht komplett deszendiert, der linke ist in der Leiste tastbar. Das äußere Genitale wird als einem Typ 2-3 nach Sinnecker entsprechend eingeordnet. Sein Familienstammbaum ist nicht bekannt.

6 Monate später zeigen sich ein 2 cm langer, sehr dünner Penis mit wenig ausgebildeter Glans, eine Hypospadie und ein Skrotum mit tief eingezogener Raphe.

Mit 2 Jahren und 4 Monaten wird die Empfehlung einer Behandlung mit 50 mg Testosteron i.m. gegeben, 4 Monate später wird eine Phalluslänge von 2,3 cm dokumentiert, 8 Monate später von 2,5 cm.

Mit 3 Jahren und 8 Monaten ist die Phalluslänge immer noch 2,5 cm, der linke Hoden hat ein Volumen von 2 ml, der rechte von 1-2 ml. Sie sind nicht vollständig deszendiert.

Ein Jahr später wird ein gekrümmter Phallus mit einer Länge von 2,2 cm beschrieben, es besteht immer noch eine Hypospadie, die Hoden sind nicht komplett deszendiert, so dass im Alter von 5 Jahren und 7 Monaten eine Orchidolyse und Orchidopexie durchgeführt wird. Ein Jahr später wird eine Penislänge von 3,1 cm gemessen, zwei Jahre später von 3,5 cm.

Erst 7 1/2 Jahre später stellt Patient 1 sich im Alter von 15 Jahren wegen einer beidseitigen Gynäkomastie wieder vor. Sein Penis ist 3 cm lang mit deutlicher Chorda, der rechte Hoden hat ein Volumen von 10 ml, der linke von 15ml. Der Patient hat noch keinen Bartwuchs, die Pubesbehaarung entspricht einem Stadium 3 nach Tanner. Er berichtet von morgendlichen Erektionen. Eine lokale Therapie mit Andractim-Gel wird verordnet, das der Patient auf

Brüste und Penis applizieren soll. Unter dieser Therapie kommt es zu einem leichten Rückgang der Brustdrüsen, die Penislänge nimmt nach 3monatiger Behandlung um 1 cm zu und beträgt nun 4 cm bei einem Durchmesser von 2,5 cm, 4 Monate später wächst sie auf 4,5 cm an.

Mit 15 Jahren und 10 Monaten wird wegen der Gynäkomastie eine beidseitige Mastektomie durchgeführt.

Patient 2 wird kurz nach seiner Geburt endokrinologisch vorgestellt. Auffällig ist eine penoskrotale Hypospadie, die Hoden sind nicht zu tasten und sonographisch nicht sicher darstellbar. Müllersche Strukturen sind nicht vorhanden. Das äußere Genitale wird als einem Typ 2 nach Sinnecker entsprechend eingestuft.

Nach Angaben der Mutter sind in beiden Familienlinien bisher keine ähnlichen Erkrankungen aufgetreten.

Im Alter von 6 Monaten hat Patient 2 eine gestreckte Penislänge von 3,6 cm, die nach einer Therapie mit 25 mg Testosteron i.m pro Monat auf 5,3 cm anwächst.

Mit einem Jahr und 7 Monaten stellt sich der Patient erneut vor. In der Zwischenzeit wurde ein Hypospadie-OP durchgeführt. Die gestreckte Penislänge beträgt nun 2,5 cm, nach einer 6monatigen lokalen Testosteron Behandlung 4,3 cm.

Im Alter von 7 Jahren und 11 Monaten wird erneut eine lokale Behandlung mit Testosteron für 4 Monate begonnen, die im Alter von 8 Jahren und 11 Monaten für 6 Monate fortgesetzt wird. Am Ende dieser Behandlung hat der Patient eine Penislänge von 4,5 cm.

Mit 12 1/2 Jahren stellt sich Patient 2 mit einer Penislänge von 5,2 cm vor, der Glansdurchmesser beträgt 2,6 cm. Das Genitale befindet sich im Stadium G 4 nach Marshall und Tanner. Das Hodenvolumen macht beidseits 6 ml aus, beide Hoden sind hochskrotal zu tasten. Die Pubesbehaarung entspricht einem Stadium 4 nach Marshall und Tanner. Die linke Brustdrüse hat links einen Durchmesser von 0,5 cm, rechts von 1,5 cm.

4. Diskussion

Hauptziel der vorliegenden Studie ist es, eine Übersicht über die Entwicklung von Patienten mit PAIS aufgrund einer Mutation im Androgenrezeptorgen zu schaffen, die als Männer aufwachsen. Solche Mutationen, vergesellschaftet mit AIS, wurden bisher vielfach nachgewiesen, jedoch litt ein Großteil der beschriebenen Patienten unter einem schwerwiegenden Virilisierungsdefizit und wuchs im weiblichen Geschlecht auf. Durch ihren Zusammenschluss in Organisationen hat diese Patientengruppe großes öffentliches und medizinisches Interesse auf sich gezogen (Hiort, 2000 d). Im Gegensatz dazu sind Patienten, deren Virilisierungsdefizit nicht so schwerwiegend ist und die als Männer aufwachsen bislang nur sehr unzureichend untersucht.

In den 50er Jahren beschrieb Morris in einer großen wissenschaftlichen Zusammenfassung Patienten mit CAIS. Er berichtete von mehr als 80 Patientinnen mit normalem weiblichem Habitus, die einen 46,XY Karyotyp und hohe Testosteronspiegel aufwiesen (Morris 1953). Erst später erweiterte sich durch Fallbeschreibungen die Kenntnis über das eigentliche Spektrum der Androgenresistenz, die im ausgeprägtesten Fall in oben beschriebenem weiblichem Habitus resultiert, die sich aber auch über jegliche Form eines intersexuellen Genitale in einer normalen männlichen Erscheinung äußern kann und nur durch eine Hypospadie, eine Gynäkomastie oder Infertilität in Erscheinung treten kann (Quigley et al. 1995). Man unterscheidet heute, je nach Phänotyp, die komplette (CAIS), die partielle (PAIS) und die minimale Androgenresistenz (MAIS).

Zu Zeiten Morris befand sich die molekulargenetische Untersuchung des Androgenrezeptorgens noch in weiter Ferne, und auch heute noch gibt es wenige Studien, die sich mit einer Patientengruppe befassen, bei der die Diagnose der AIS durch den Nachweis einer Mutation untermauert ist. Ahmed et al. berichteten über die größte Gruppe von Patienten mit AIS (278 Fälle), bei 173 dieser Patienten wurde die klinische Diagnose PAIS gestellt. Eine Mutation des Androgenrezeptorgens wurde in 43 von diesen Fällen untersucht, nur in 12 ließ sie sich bestätigen (28%) (Ahmed et al. 2000). Auch Deeb et al. erhielten ähnliche Ergebnisse: sie führten bei 111 Patienten, denen ein PAIS diagnostiziert wurde, eine Analyse des Androgenrezeptorgens durch. Die Mehrzahl der Patienten (76%) zeigte keine Veränderungen des Gens, nur bei 27 Patienten (24%) ließ sich eine Mutation nachweisen (Deeb et al. 2005). Dies zeigt, wie schwierig die Diagnosefindung bei solchen Patienten ist. Die Verdachtsdiagnose eines Androgenrezeptordefektes ist zu erwägen, wenn bei Patienten

mit 46,XY Karyotyp mit bildgebenden Verfahren keine Müller-Strukturen nachweisbar sind, normale bis hohe Werte für AHM und Inhibin B vorliegen (bei Patienten mit Gonadendysgenesien meist vermindert oder nicht nachweisbar) und die endokrine Evaluation normale Parameter ergeben hat. Dazu werden basale Gonadotropine und Androgene bestimmt und ein hCG Test durchgeführt. Bei deutlichem Anstieg von Testosteron nach hCG-Applikation und einem Testosteron/Dihydrotestosteron-Quotienten über 16 ist an einen 5 α -Reduktase-Mangel zu denken, ein unzureichender Anstieg und ein Androstendion/Testosteron-Quotient über 1 sind richtungsweisend für einen 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel (Hiort 2000 d). Liefern all diese Untersuchungen normale Parameter, sollten ein SHBG-Test, evtl. eine biochemische Charakterisierung der Androgenbindung in Genitalhautfibroblasten (aufgrund der Invasivität nur, wenn bei einer Korrekturoperation eine Zellkultur angelegt werden kann) und eine molekulargenetische Analyse des Androgenrezeptorgens erfolgen (Sinnecker et al. 1989 und 1997). Bei Vorliegen einer Mosaikmutation kann die Genanalyse normal ausfallen, da der Patient neben Zellpopulationen, die das mutierte Gen enthalten auch solche aufweist, die intakt sind. Auch der SHBG – Test kann bei Mosaikmutationen normal ausfallen.

Coutant et al. wiesen bei einem Patienten, der die Befundkonstellation eines PAIS ohne nachweisbare Veränderung im Androgenrezeptorgen aufwies, eine heterozygote Mutation im SF-1 Gen nach. Ob eine solche Mutation als Ursache eines PAIS in Frage kommt, sollte geprüft werden, indem bei PAIS-Patienten, die keine Mutation im Androgenrezeptorgen zeigen, auch das SF-1 Gen molekulargenetisch untersucht wird (Coutant et al. 2007).

Die vorliegende Studie befasst sich mit 37 männlich aufwachsenden Patienten, bei denen eine Mutation im Androgenrezeptorgen nachgewiesen wurde, die Diagnose des PAIS also molekulargenetisch gesichert ist.

Das bessere Verständnis dieser Erkrankung ist deshalb von so großer Bedeutung, weil nur so die Behandlung und Betreuung im Sinne einer Evidenz basierten Medizin optimiert werden können. Bisher existieren, wie bei den meisten seltenen Erkrankungen, keine einheitlichen Empfehlungen zur Behandlung eines PAIS.

Die Entscheidung darüber, in welchem Geschlecht ein XY-Neugeborenes mit intersexuellem Genitale und nachgewiesener Androgenrezeptormutation aufwachsen soll, ist für alle Beteiligten nach wie vor extrem schwierig, besonders wenn man in Betracht zieht, dass 25 % der Patienten, die mit PAIS, Androgensynthesedefekten oder inkompletter

Gonadendysgenese zur Welt kommen, im Erwachsenenalter nicht mit ihrem Geschlecht, egal ob männlich oder weiblich, zufrieden sind (Migeon et al. 2002).

Die psychosexuelle Entwicklung wird klassischerweise in 3 Komponenten unterteilt: die Geschlechtsidentität, die Geschlechterrolle und die sexuelle Orientierung. Beeinflusst wird diese Entwicklung neben sozialen Faktoren und dem soziokulturellen Umfeld auch vom Androgeneinfluss, den Geschlechtschromosomen und bestimmten Gehirnstrukturen (Hughes et al. 2006). Somatische Störungen, die die psychosexuelle Entwicklung behindern, können das Wohlbefinden und die Psychosoziale Adaptation während der Pubertät in großem Maße stören (Hiort et al. 2003). So zeigten Wallien et al. z.B., dass Kinder mit einer Störung in der Entwicklung der Geschlechtsidentität eine ängstlichere Persönlichkeit aufweisen als solche, bei denen dieser Prozess normal abläuft (Wallien et al. 2007).

Es bestehen große Schwierigkeiten, aufgrund des klinischen Befundes bei der Geburt prognostische Aussagen über die Entwicklung eines Kindes mit schwerer Virilisierungsstörung zu machen.

Selbst wenn eine Mutation des Rezeptors nachgewiesen werden kann, kann die Prognose des Kindes schlecht eingeschätzt werden, da keine konstante Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert. Bei gleicher Mutation kann der Phänotyp (auch in ein und derselben Familie) deutlich variieren (Evans 1997, Maes et al. 1980, Boehmer et al. 2002).

4.1 Methodische Aspekte

Bei der Androgenresistenz handelt es sich um die Störung, die in einer Vielzahl der Fälle für ein Intersexuelles Genitale verantwortlich ist. Absolut gesehen ist sie mit einer geschätzten Inzidenz von 1: 99 000 (Boehmer 2002) jedoch ein durchaus seltenes Erkrankungsbild. Geht man davon aus, dass 35-67 % der Neugeborenen mit PAIS als Männer aufwachsen (Deeb et al. 2005, Migeon et al 2000a, 2000b), ist das beobachtete Kollektiv von 37 männlichen Patienten durchaus als groß zu betrachten. Dennoch sind statistisch signifikante Aussagen bei einer so kleinen Fallzahl schwer zu treffen.

Da es sich bei der Arbeit um eine retrospektive Studie handelt, sind die Daten lückenhaft. Viele Patienten wurden nur einmal vorstellig, bei anderen wurden nicht alle abgefragten Parameter untersucht oder die Dokumentation ist unvollständig.

Viele Patienten waren nur kurz in endokrinologischer Behandlung und es stellt sich die Frage, warum von vielen die Behandlung abgebrochen wurde.

Mögliche systematische Fehler liegen darin, dass eventuell nur bei Patienten mit schwerer Virilisierungsstörung eine vollständige Diagnostik durchgeführt wurde.

Da die Messung von Phalluslänge und Hodenvolumen von verschiedensten Personen durchgeführt wurde, könnte sie uneinheitlich ausgefallen sein.

4.2 Auswertungen klinischer Daten

Wie schon oben beschrieben ist das Bild der Androgenresistenz sehr heterogen. Ebenso uneinheitlich waren der Zeitpunkt der Erstdiagnose und die zuerst aufgesuchte Fachrichtung.

Von den 37 beobachteten Patienten litten 10,8 % an einer Virilisierungsstörung vom Typ 1 nach Sinnecker, 2,7 % an einem Typ 1-2, 51,4% an einem Typ 2, 16,2 % an einem Typ 2-3 und 18,9 % an einem Typ 3.

Von den 3 Patienten, deren Geschlechtszuordnung zunächst männlich war, die dann aber doch gonadektomiert wurden und als Mädchen aufwuchsen, wurde einer einem Typ 3 zugeordnet, zwei einem Typ 3-4. Die Gonadektomie erfolgte bei einem der Patienten (äußeres Genitale Grad 3-4) im Alter von einem Jahr bei positiver Familienanamnese nach reiflicher Überlegung der Eltern. Bei den anderen beiden Patienten ist nichts Näheres über die Gründe des Geschlechtswechsels bekannt.

Die Phalluslängen der Säuglinge und der postpubertären Patienten wurden mit Angaben aus dem Consensus statement über das Management intersexueller Störungen der LWPES/ESPE Consensus Group (Hughes et al. 2006) verglichen. Betrachtet man die Penislänge der untersuchten Patienten, fällt auf, dass 94,7 % der Patienten sowohl im Säuglings- als auch im Erwachsenenalter eine Penislänge haben, die mehr als eine Standardabweichung von der Norm entfernt ist. Bei den Säuglingen liegt die Phalluslänge im Mittel 3,88 SD darunter, bei denen, die schon in die Pubertät eingetreten sind, sie aber noch nicht abgeschlossen haben 4,5 SD und bei den Erwachsenen 5,54 SD.

Die Phalluslängen der postpubertären Patienten lagen zwischen 3 cm und 7,2 cm (Median 4 cm, Mittelwert 4,44 cm n = 8). Migeon et al. untersuchten 2002 das Outcome einer Gruppe von 39 männlichen und weiblichen Patienten, die mit intersexuellem Genitale und

perineoskrotaler Hypospadie zur Welt gekommen waren (Migeon et al. 2002). Die Ursachen dafür waren verschieden. Bei den männlichen Patienten wurden Penislängen von 5 bis 14 cm gemessen, mit einer mittleren Länge von 8,8 cm. Verglichen mit diesen Daten haben die 8 hier untersuchten Patienten mit einer durchschnittlichen Phalluslänge von 4,44 cm wesentlich kürzere Penisse.

In dem Consensus statement über das Management intersexueller Störungen der LWPES/ESPE Consensus Group von 2006 (Hughes et al. 2006) werden Angaben über das mittlere Hodenvolumen von reifen Neugeborenen, 10jährigen und Erwachsenen gemacht. Diese werden dem Vergleich zugrunde gelegt.

Das mittlere Hodenvolumen von reifen Neugeborenen in den USA wird mit 0,52 ml angegeben, das europäischer Erwachsener mit 16,5 bis 18,2 ml.

Ingesamt fällt auf, dass bei Patienten mit Androgenrezeptormutation das Hodenvolumen im Säuglingsalter normal oder größer ausfällt, wohingegen es im Erwachsenenalter oft deutlich unter dem Durchschnitt liegt. Zusammen mit den beobachteten erhöhten Gonadotropinen bei niedrigem bis normalem Testosteron spricht dies für eine Hodenatrophie.

Betrachtet man nur die Patienten, die die Pubertät schon komplett abgeschlossen haben, so lässt sich sagen, dass, betrachtet man den Phänotyp, sowohl der Phallus als auch die Testes erheblich kleiner sind als beim durchschnittlichen, gesunden Mann.

Alle hier untersuchten postpubertären Patienten wiesen eine Gynäkomastie auf. Dies beobachteten auch Bouvattier et al.- 13 von 15 postpubertären Patienten mit PAIS zeigten eine relevante Brustvergrößerung, die alle mastektomiert wurden (Bouvattier et al. 2006)- und Melo et al., die bei allen 8 von ihnen beobachteten Patienten nach Eintritt in die Pubertät eine Gynäkomastie beschrieben (Melo et al. 2003).

Wisniewski et al. untersuchten 20 Individuen, die mit einem Mikropenis geboren wurden über einen längeren Zeitraum im Hinblick auf klinisches, chirurgisches und psychosexuelles Outcome. 15 der Patienten wuchsen im männlichen, 5 im weiblichen Geschlecht auf. Bei allen Männern war die Penislänge, wie bei den hier untersuchten Patienten, unterdurchschnittlich gering. Alle berichteten, dass eine Erektion möglich sei, 50% waren, bei Identifizierung mit dem männlichen Geschlecht, mit ihrem Genitale unzufrieden. Für die Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper wurden unterschiedlich Gründe genannt: 66% der

Patienten fanden ihren Penis zu klein, 50% beklagten sich über die spärliche virile Behaarung, 33% über die aufgetretene Gynäkomastie und 33% störte das, für ihr chronologisches Alter, junge Aussehen. Bei den Frauen waren 4 von 5 mit ihrem Genitale unzufrieden, jedoch zufrieden mit ihrer Geschlechtzuweisung (Wisnewski et al. 2001). Die Empfehlung, Kinder mit Mikropenis im männlichen Geschlecht aufwachsen zu lassen, da so keine chirurgische Intervention nötig ist (Wisnewski et al. 2002) steht im klaren Gegensatz zu dem von Money vorgeschlagenen Konzept, solche Kinder als Mädchen aufwachsen zu lassen (Money et al. 1955 und 1957).

4.3 Hormonauswertung und Vergleich

Die Bestimmung der Hormonwerte erfolgte in verschiedenen Laboren und ist aus diesem Grunde gewissen Schwankungen unterlegen.

Die vorliegenden Werte wurden mit Referenzangaben aus der Literatur verglichen. Da die Erstellung von Referenzwerten im Kindesalter mit Schwierigkeiten belegt ist, sind solche Angaben rar und oft nicht aus großen Fallzahlen erstellt. Außerdem konnten Assay-spezifische Referenzwerte nicht beigebracht werden.

Neugeborene machen in den ersten Lebensmonaten aufgrund der hormonellen Umstellung eine „Minipubertät“ durch, sowohl Testosteron sowie LH und FSH verändern sich in dieser Zeit stark. Wie Bouvattier et al. zeigten, machen auch Kinder mit PAIS solch eine Entwicklung durch (Bouvattier et al. 2002). Die zugrunde gelegten Referenzwerte berücksichtigen dies nur bedingt: Testosteronwerte wurden verglichen mit Werten aus dem Nicols Institute (www.med4you.at), die eine Altersgruppe von 1-5 Monaten von einer mit 6-11 Monaten unterscheiden. Für LH und FSH wird dieser Aspekt außen vor gelassen: bei Partsch et al. (Partsch et al. 1990) erfolgt eine Einteilung nach Pubertätsstadien, wobei das Pubertätsstadium 1 mit < 9 Jahre und >9 Jahre zweigeteilt ist.

Ahmed et al. beschrieben 1999 in einer Studie unter anderem die Testosteronkonzentrationen von 102 Patienten mit CAIS und 153 mit PAIS. Dort zeigte sich, dass nach hohen Konzentrationen im Säuglingsalter der Testosteronspiegel während der Kindheit auf Werte innerhalb des Referenzbereichs abfällt um nach der Pubertät wieder anzusteigen (Ahmed et al. 1999). Überdurchschnittlich hohe Testosteronwerte im Säuglingsalter präsentieren auch 10

der 13 hier untersuchten Personen. Im Vergleich zu dem von Ahmed et al. genannten Median von 66,24 ng/dl Testosteron im Säuglingsalter, liegen die hier untersuchten Säuglinge mit einem Median von 222 ng/dl erheblich darüber. Auch zeigen sich größtenteils normale Werte während der Kindheit, diese sind allerdings im Vergleich mit oben genannter Studie niedriger (Median von 10 ng/dl Testosteron im Kindesalter hier versus Median von 23 ng/dl bei Ahmed et al.). Absolut steigen die Testosteronwerte postpubertär an, im Vergleich zu vorliegenden Referenzbereichen zeigen die PAIS-Patienten jedoch keine einheitlich erhöhten Werte.

Ahmed et al. berichten weiterhin, dass der Testosteronanstieg nach hCG nicht dosisabhängig ist, es damit nicht wesentlich von Bedeutung ist, welches Testprotokoll verwendet wurde, und dass das Alter bei Durchführung des Tests keine Rolle spielt. Bei den hier untersuchten Patienten ist das Protokoll meist unbekannt. Der Median des Anstiegs liegt beim 9,1fachen des Ausgangswertes - bei Ahmed et al. dem 9,5fachen - der Mittelwert beim 23fachen.

Betrachtet man die im Säuglingsalter gemessenen Werte und vergleicht sie mit den im Kindesalter erhobenen, so stellt man fest, dass diese mit im Mittel 6,32 U/l (Median = 3,65 U/l) für LH und 4,11 U/l (Median = 1,4 U/l) für FSH weit über denen der älteren Kinder liegen (LH: Mittelwert = 0,33 U/l; Median = 0,4 U/l; FSH: Mittelwert = 1,76 U/l; Median = 1,0 U/l). Postpubertär steigen die beiden Hypophysenhormone wieder an (LH: Mittelwert = 12,83; Median = 11,7, FSH: Mittelwert = 18,54; Median = 4,3) Diese Entwicklung beobachteten auch Ahmed et al. (Ahmed et al 1999), Bouvatier et al. schlossen aus den Ergebnissen ihrer Studie über die postnatalen Schwankungen von T, LH und FSH bei Kindern mit Mutationen des Androgenrezeptorgens, dass der postnatale Anstieg von LH nur bei Kindern mit funktionierender Hypothalamus-Hypophysen-Achse und einer gewissen Rezeptivität für Testosteron stattfinden kann (Bouvatier et al. 2002).

Ein erhöhter ASI ($LH \times T$) als Parameter für Androgenresistenz wurde von Aiman et al. postuliert, wobei der Anstieg beider Parameter auf eine gestörte Androgenantwort auch im Feed-back-Mechanismus des Hypothalamus zurückgeführt wurde (Aiman et al. 1979).

Hiort et al. untersuchten 180 infertile Männer unter anderem in Bezug auf Laborparameter und vorliegende Androgenresistenz. Bei 3 der infertilen Männer wurden Mutationen im Androgenrezeptorgen nachgewiesen, bei diesen Patienten zeigten sich im Vergleich zur fruchtbaren Kontrollgruppe hohe ASI zwischen 230,9 und 405,6 $U \times nmol/L^2$. Es wurde postuliert, dass, je größer das Produkt aus Testosteron und LH ist, die Wahrscheinlichkeit eines Defektes im Androgenrezeptorgen immer höher wird (Hiort et al. 2000).

Bei 11 der untersuchten postpubertären Patienten konnte der ASI bestimmt werden, nur 2 zeigten Indices, die kleiner als der Referenzwert $138 \text{ U} \times \text{nmol/l}^2$ waren, alle anderen lagen darüber. Vergleicht man den ASI mit der Ausprägung des Phänotyps, so zeigt sich tendenziell, dass ASI und Ausprägung der Virilisierungsstörung korrelieren: bei Patienten mit einem Typ 1 nach Sinnecker liegt der mittlere ASI bei $255,95 \text{ U} \times \text{nmol/l}^2$, bei Patienten mit einem Typ 2 bei $307,16 \text{ U} \times \text{nmol/l}^2$ und bei Patienten vom Typ 2-3 bei $537,85 \text{ U} \times \text{nmol/l}^2$. Nur bei einem Patienten vom Typ 3 konnte der ASI bestimmt werden. Er folgt mit einem Wert von $273,82 \text{ U} \times \text{nmol/l}^2$ (mit normalem Testosteron bei erhöhtem LH) nicht diesem Trend. Trotzdem scheint es einen Zusammenhang zwischen Höhe des ASI und Ausprägungsgrad der Virilisierungsstörung zu geben.

Auffällig ist weiterhin, dass bei ab Pubertätsstadium 4 durchgängig erhöhten LH-Werten die Testosteronwerte nur bei 4 der 12 Patienten zu hoch sind. Bei 6 wurde ein normales, bei 2 ein erniedrigtes Testosteron gemessen (wobei dies bei einem der Patienten mit erniedrigtem T nicht aussagekräftig ist, da er bei Z.n. Orchidektomie eines atrophierten Hoden links nach Hodentorsion und nicht ausreichender Kompensation durch den rechten Hoden alle 3 Wochen 250 mg Testoviron i.m. erhält). Bei gleichzeitig vergleichsweise kleinen Hoden spricht diese Konstellation für eine sekundäre Atrophie der Gonaden mit eingeschränkter Syntheseleistung für Testosteron. Auch ein erhöhtes FSH weist auf eine Atrophie hin (durch verminderte Produktion von Inhibin (Krause 1977)).

4.4 Interpretation molekularer Befunde

Bei der molekulargenetischen Analyse des Androgenrezeptorgens wurden bei den 37 untersuchten Patienten 26 unterschiedliche Mutationen an 24 verschiedenen Lokalisationen nachgewiesen.

Insgesamt überwiegen Mutationen in Exon 4 bis 8, die zu einer Modifikation der Hormonbindung führen mit einem Anteil von $67,6 \%$, gefolgt von denen in Exon 2 und 3, die die DNA-Bindung beeinflussen mit $24,3\%$. Nur bei 3 der Patienten ($8,1 \%$ der Fälle) ist mit einer Mutation in Exon 1 eine Beeinträchtigung der Transskriptionsregulation zu beobachten, unter diese fällt auch der Patient mit der in frame-Deletion. Bei allen anderen Patienten wurde eine einzige Punktmutation nachgewiesen.

Auffällig ist, dass der prozentuale Anteil an Mutationen im für die DNA-Bindung kodierenden Bereich mit zunehmender Schwere der Virilisierungsstörung zunimmt. Bei keinem der Patienten vom Typ 1 konnte eine Mutation in Exon 2 und 3 nachgewiesen werden, jedoch bei 21 % der Patienten mit einem Typ 2 nach Sinnecker, bei Patienten mit dem Typ 2-3 lag der Anteil bei 33 % und bei solchen vom Typ 3 bei 43 %.

Veränderungen der Transskriptionsregulation führten nur zu den leichtergradigen Störungen vom Typ 1 bis 2.

An 6 Genorten wurden mehrfach Lokationen nachgewiesen, an 2 davon kamen 2 verschiedene Mutationen vor, an den restlichen handelte es sich immer um die gleichen Veränderungen.

Abgesehen von zwei Mutationen, die zur gleichen klinischen Ausprägung ihrer Träger führten, ist keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu erkennen. Der Vergleich mit der McGill-Datenbank lässt dies ebenfalls erkennen (siehe Tabelle 23). In der Literatur ist dieses Phänomen mehrfach beschrieben: Rodien et al. beobachteten bei 3 miteinander verwandten Individuen die gleiche Mutation, wobei 2 der Kinder ein weibliches Genitale bei 46,XY Chromosomensatz aufwiesen, eines ein männlich anmutendes Genitale mit Hypospadie und Kryptorchismus (Rodien et al. 1996). Auch Evans und Maes beobachteten verschiedene Phänotypen bei gleicher Mutation innerhalb derselben Familie (Evans 1997, Maes 1980). Boehmer et al. beobachteten 24 Familien mit nachgewiesenen Mutationen im Androgenrezeptorgen, wobei sich innerhalb 1/3 dieser Familien eine Variation des Phänotyps nachweisen ließ (Boehmer et al. 2002).

4.5 Therapieerfolge

Die Pfeiler der Therapie bei der Androgenresistenz sind zum einen die chirurgische Intervention zur Rekonstruktion des Genitales, zum anderen die Behandlung mit Sexualhormonen.

Im Kindesalter sollten nur Korrekturen einer Hypospadie durchgeführt werden sowie Rekonstruktionen der Urethra. Das aufwendige Unterfangen einer Phallusplastik sollte nur im Erwachsenenalter und nur dann erfolgen, wenn es für das Erlangen einer besseren Identifikation mit dem eigenen Geschlecht vonnöten ist (Hughes et al. 2006).

Bei Patienten mit PAIS besitzt der Androgenrezeptor trotz der Mutation eine Restaktivität. Der Versuch einer unphysiologisch hochdosierten Therapie mit Testosteron oder Dihydrotestosteron sollte daher unternommen werden um eine Virilisierung des Genitales bzw. ein Phalluswachstum herbeizuführen (Weidemann et al. 1998). Besonders im Kindesalter bedarf solch eine Therapie einer guten Beobachtung und Betreuung, da Androgene auch zu einer Akzeleration des Knochenalters führen und einen vorzeitigen Schluss der Wachstumsfugen bewirken können.

Welchen Einfluss die Zufuhr von hochdosierten Androgenen, besonders in den ersten Lebensjahren, langfristig auf das Gehirn und die Psyche der Patienten haben, ist ungewiss.

Zur Behandlung genutzt werden Testosteron Enanthat, das als Depot-Präparat intramuskulär verabreicht wird, Testosteron-Undecanoat, das oral eingenommen wird, und transdermal aufgenommene Testosteron- oder DHT-Gele, die direkt auf die Genitalregion aufgetragen werden können und dort lokal höhere Konzentrationen erreichen (Hughes et al. 2006).

Die intramuskuläre Behandlung mit Depot-Testosteron wurde bei 12 der Patienten im Alter von wenigen Monaten bis zu 34 Jahren durchgeführt. Dabei wurden Konzentrationen von 10 mg/ Monat bis zu 4000 mg/ Monat verabreicht. In Zusammenhang gebracht wurden die verabreichte Dosis, das Ausmaß der Virilisierungsstörung des Patienten, das Ergebnis im SHBG-Test, falls vorhanden, der Behandlungszeitraum und das Alter bei Behandlungsbeginn.

Die vorliegenden Daten führen zu folgenden Schlussfolgerungen: weder Phänotyp noch SHBG-Test lassen Voraussagen über den Therapieerfolg mit Testosteron i.m. bei Patienten mit Androgenrezeptormutation zu. Auch über die Menge des zu verabreichenden Hormons lassen sich aufgrund der vorliegenden Daten keine befriedigenden Aussagen treffen, da bei einigen Patienten schon geringe Mengen ausreichen um zum Erfolg zu führen, bei anderen aber erst durch erheblich höhere Konzentrationen Effekte zu beobachten sind. Bei den beiden Patienten, die mehrfach und mit unterschiedlichen Mengen von Testosteron i.m. behandelt wurden, zeigte sich beim ersten Patienten bei einer Behandlung mit 50 mg Testosteron kein Effekt, bei Dosissteigerung auf 100 mg/ Monat kam es zum Phalluswachstum. Bei dem zweiten Patienten resultierte bei anfänglicher Gabe von 100 mg monatlich ein Phalluswachstum um 22,2 %, bei späterer Dosissteigerung auf 250 mg und 500 mg monatlich blieb der erhoffte Erfolg aus. Es kam lediglich zu Nebenwirkungen in Form einer ausgeprägten Gynäkomastie.

Zum Zeitpunkt der durchgeführten Hormontherapie lässt sich tendenziell ein besseres Ansprechen im frühen Kindesalter erahnen. Bei keinem der postpubertär behandelten Patienten ließ sich ein Effekt der Therapie mit intramuskulären Testosteronpräparaten erkennen.

Über die Effizienz einer lokalen Therapie mit Testosteron oder Dihydrotestosteron lässt sich aufgrund der niedrigen Fallzahlen bei den vorliegenden Ergebnissen keine zuverlässige Aussage treffen. Auffällig ist, dass alle Behandlungen, die im frühen Kindesalter (2 Jahre oder jünger) durchgeführt wurden, zu einer deutlichen Zunahme der Penislänge führten. Auch lässt sich bei der vorliegenden Datenlage kein Unterschied in der Wirksamkeit von Testosteron oder DHT lokal erkennen.

Da die meisten Therapieversuche in einer Zeit stattfanden, in denen die Patienten sich ohnehin in einer Wachstumsphase befanden, ist es nicht klar, ob das Phalluswachstum ursächlich mit der verabreichten Substanz im Zusammenhang steht. Auch über die Dauerhaftigkeit des Therapieerfolges ist nichts bekannt.

4.6 Angaben zum Sozialstatus

Im verwendeten Fragebogen sollten bei postpubertären Patienten Beruf und Familienstatus angegeben werden.

In 5 Fällen wurden diese Fragen beantwortet: Patient 29, mit einer Virilisierungsstörung vom Typ 1, ist der einzige unter den Patienten, der ein Kind hat. Er ist verheiratet und arbeitet als Heizungsmonteur.

Patienten 31, 35 und 36 haben alle ein äußeres Genitale vom Typ 2. Nur Patient 31 ist verheiratet und Vater eines adoptierten Kindes. Er ist Kaufmann.

Patienten 35 und 36 sind beide, im Alter von 37 und 39 Jahren, nicht verheiratet und kinderlos. Patient 35 ist Arzt, Patient 36 ist im Landschaftsgartenbau tätig.

Patient 32, Phänotyp 2-3, ist im Alter von 27 Jahren ledig und hat keine Kinder, er arbeitet als Stuckateur.

4.7 Ausblick

Nur bei ca. 50 % der Kinder, die mit DSD zur Welt kommen, kann eine eindeutige Diagnose gestellt werden (Ahmed et al. 2000, Morel et al. 2002, Thyen et al. 2006). Lautet die Diagnose PAIS bei nachgewiesener Androgenrezeptormutation, muß unterschieden werden zwischen Patienten mit minimaler Androgenresistenz und denjenigen, bei denen ein schwereres Virilisierungsdefizit vorliegt.

Bei Patienten mit minimaler Androgenresistenz stellt sich nicht die Frage nach der Geschlechtszuweisung. Die Patienten fallen erst spät durch Entwicklung einer Gynäkomastie, verzögertes Einsetzen der Pubertät, einen unerfüllten Kinderwunsch oder eine erektile Dysfunktion auf. Über ihr klinisches Erscheinungsbild bei Geburt und in der Kindheit liegen keine Daten vor. Da auch bei ihnen die postpubertäre Phallusgröße im Vergleich zur Referenz gering ist, wäre es interessant zu wissen, ob auch schon im jüngeren Alter Hinweise auf eine Androgenresistenz vorliegen und ob eine frühzeitige Behandlung mit Androgenen diesen Patienten einen Vorteil bringen würde.

Die Gruppe der Patienten, die mit genitalen Auffälligkeiten zur Welt kommen, ist sehr heterogen. Was die Diagnose PAIS prognostisch für diese Patienten bedeutet, ist schwer einzuschätzen und macht die Entscheidung der Geschlechtszuweisung bei ausgeprägter Virilisierungsstörung mitunter schwierig. In diese Entscheidung fließen viele Faktoren mit ein. Als Ziel sollte die Lebensqualität an erster Stelle stehen, wobei die Gewichtung der einzelnen Komponenten natürlich individuell verschieden sein kann. Von Bedeutung sind unter anderem die gesellschaftliche Akzeptanz, die Identifikation mit dem eigenen Geschlecht als Voraussetzung eines gesunden Selbstbildes und Selbstwertgefühls und die Möglichkeit, eine feste Beziehung einzugehen und eine Familie zu gründen.

Für letzteres stellt sich auch die Frage, ob ein erfülltes Sexualleben möglich ist und Fertilität besteht. Bouvattier et al. untersuchten die sexuelle Aktivität von 15 männlich aufwachsenden Patienten mit Mutationen im Androgenrezeptorgen und höhergradigen genitalen Auffälligkeiten im Alter zwischen 16 und 43 Jahren. Keiner dieser Patienten hatte penil-vaginalen Geschlechtsverkehr trotz durchgängig männlicher Geschlechtsidentifikation und heterosexueller Neigung. Viele waren anderweitig sexuell aktiv, jedoch waren alle wegen verschiedenster Punkte (u.a. Impotenz, Vermeidungsverhalten, ungenügende Befriedigung und sexuelle Erregung, Nichterlangen von Orgasmen) unzufrieden mit ihrem Sexualleben (Bouvattier et al. 2002).

Wie oben beschrieben, haben alle hier untersuchten Patienten postpubertär einen unterdurchschnittlich kleinen Penis, mit fortschreitender Pubertät nimmt die Penislänge-relativ betrachtet- immer mehr ab, die Zunahme der Phalluslänge als Ausdruck pubertärer Virilisierung bleibt aus.

Die Wahrscheinlichkeit der Fertilität bei Patienten mit PAIS wird als gering erachtet und wird selten beobachtet (Chu et al. 2002, Köhler et al. 2005), jedoch besteht bei männlich aufwachsenden PAIS-Patienten im Gegensatz zu den als Frauen aufwachsenden immerhin die Chance auf Fruchtbarkeit; auch einer der hier beobachteten Patienten ist Vater eines Kindes.

Für die Entwicklung der Identifikation und letztendlich der Zufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht spielen neben dem äußeren Aspekt, dem sozialen Umfeld und der Dynamik innerhalb der eigenen Familie auch die prä- und postnatale Androgenexposition eine Rolle, die Einfluss auf die geschlechtsspezifische Entwicklung des Gehirns und auf geschlechtsspezifisches Verhalten hat (Cohen-Bendahan et al. 2005, Moore 1992, Wallen 1996). Es stellt sich die Frage, in wieweit dieser Androgeneinfluss auf das Gehirn bei Patienten mit Androgenresistenz eine Rolle spielt.

Neue Empfehlungen für die Geschlechtszuweisung lassen die Ergebnisse dieser Arbeit leider nicht zu. Zwar hat sich gezeigt, dass alle postpubertären Patienten eine Gynäkomastie entwickeln und sehr kleine Penisse haben, was das aber für Konsequenzen für ihre Lebensqualität hat, ist ungewiss. Sicherlich ergeben sich daraus Probleme, mit denen die Betroffenen ihr Leben lang zurechtkommen müssen, die Frage ist jedoch, ob sie sich mit einer weiblichen Geschlechtszuweisung, die eine jahrelange Substitutionstherapie mit Hormonen zur Folge hätte und, zur Ermöglichung von penil-vaginalem Geschlechtsverkehr, eine operative Konstruktion einer Vagina bedürfte, besser identifizieren könnten.

Trotz allem ist das Wissen um die Entwicklung von Patienten mit PAIS wichtig, wenn es um die Geschlechtszuweisung geht. So kann im Einzelfall, nicht zuletzt unter Berücksichtigung der Schwere des vorliegenden Befundes, eine bessere Abwägung der Für und Wider für die Zuweisung zum männlichen oder weiblichen Geschlecht unternommen werden. In jedem Fall sollten die Eltern der Kinder von einem auf diesem Gebiet erfahrenen multidisziplinären Team aus Kinderendokrinologen, -chirurgen,- urologen und Psychologen beraten werden, um gemeinsam eine Entscheidung herbeizuführen und ein Therapieregime zu entwickeln.

Soll das Kind als Junge aufwachsen, sollte möglichst früh mit einer Androgentherapie begonnen werden. Auch wenn die vorliegenden Ergebnisse keine eindeutige Therapieempfehlung zulassen, so ließ sich doch zumindest erkennen, dass eine in früher Kindheit durchgeführte Behandlung mit hochdosiertem Testosteron i.m. oder lokalen Androgenen (in Form von DHT oder Testosteron) bessere Aussicht auf Erfolg hat als zu einem späteren Zeitpunkt. Da die beobachteten Therapieerfolge in Form eines Phalluswachstums nicht dosisabhängig auftraten, sollte mit niedrigen Dosen begonnen werden und bei Nichtansprechen eine Dosiserhöhung erfolgen.

Um frühstmöglich eine Therapie einleiten zu können ist eine frühe Diagnosefindung besonders wichtig. Aus diesem Grunde sollte die Indikation zur molekulargenetischen DNA-Untersuchung bei Kindern, die mit nicht eindeutig zuzuordnendem Genitale zur Welt kommen, großzügig gestellt werden. Da der SHBG-Test erst ab dem 6. Lebensmonat aussagefähig ist, kann er auch erst ab diesem Zeitpunkt Hinweis auf eine Androgenresistenz geben.

Betrachtet man die Dauer, in der sich die Patienten in Betreuung des jeweiligen Arztes befanden, so fällt auf, dass diese mitunter sehr kurz war und sich oft nur auf eine einzige Konsultation beschränkte, die zur Diagnosestellung führte. Die Gründe für diese Therapieabbrüche sind nicht bekannt. Jedoch lässt sich erahnen, dass vielen Patienten und vor allen ihren Eltern die Bedeutung der Erkrankung auf die spätere Entwicklung nicht bewusst ist. Möglich ist auch, dass das Gefühl entsteht, es würde doch nichts getan und die Arztbesuche wären nutzlos. Wichtig ist somit nach der Diagnosefindung eine gründliche und einfühlsame Aufklärung der Familien, mit der Botschaft, dass eine konsequente Betreuung in jedem Fall sinnvoll ist, auch wenn therapeutische Möglichkeiten beschränkt sind. Auch wäre eine Organisation Betroffener in Selbsthilfegruppen von großem Nutzen, wo ein Austausch von Erfahrungen und Informationen stattfinden könnte.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht darüber zu schaffen, wie sich Patienten mit partieller Androgenresistenz und männlichem Phänotyp entwickelt haben. Dazu wurden von 37 Patienten mit nachgewiesener Mutation im Androgenrezeptorgen der klinische Befund und Laborparameter zu verschiedenen Zeitpunkten ausgewertet, ebenso wie durchgeführte Hormonbehandlungen und dadurch herbeigeführte Therapieerfolge.

Bei den 37 Patienten konnten 26 verschiedene Mutationen identifiziert werden. Betroffen waren in 67,6 % der Fälle der hormonbindende Teil des Rezeptors, in 24,3% der DNA-bindende Teil und in 8,1 % der transkriptionsregulierende Teil. Ursache der Rezeptormodifikation war in fast allen Fällen eine einzelne Punktmutation; nur bei einem Patienten wurde eine in-frame-Deletion gefunden.

Penislänge und Hodenvolumen wurden mit Referenzwerten verglichen. Die Penislänge fiel in allen Altersstufen unterdurchschnittlich kurz aus. Es fällt auf, dass sie mit fortschreitendem Alter - relativ betrachtet - immer mehr abnimmt. Die Zunahme der Phalluslänge als Ausdruck pubertärer Virilisierung bleibt aus. Betrachtet man die Hodenvolumina, so zeigt sich, dass bei der Geburt das Hodenvolumen normal oder größer ist, wohingegen es im Erwachsenenalter oft deutlich unter dem Durchschnitt liegt.

Alle Patienten entwickelten im Laufe der Pubertät eine mehr oder minder ausgeprägte Gynäkomastie.

Bei der Auswertung der gemessenen Hormonwerte zeigte sich in allen Altersgruppen eine große Variabilität der Parameter. Insgesamt fielen aber überdurchschnittlich hohe Testosteronwerte und Gonadotropine im Säuglingsalter auf, die sich im Kindesalter normalisierten. Postpubertär war das Testosteron nur teilweise erhöht bei vorwiegend erhöhtem FSH und immer erhöhtem LH, einer Konstellation, die für die Ausbildung einer Hodenatrophie spricht.

Die Auswertung der Therapien ergab, dass Hormonbehandlungen, egal ob mit Testosteron oder DHT, ob lokal oder systemisch, die vor dem 2. Lebensjahr durchgeführt wurden, ein besseres Ergebnis erzielten als später durchgeführte.

Um bessere Empfehlungen für ein optimiertes Therapieregime bei Patienten mit PAIS im Sinne einer evidenzbasierten Medizin machen zu können, sind weitere Beobachtungen Betroffener nötig. Dabei sollte, besonders im Hinblick auf die Frage nach der Geschlechtszuweisung, das Outcome männlich und weiblich aufwachsender PAIS-Patienten untersucht und verglichen werden.

6 Anhang

Literaturverzeichnis

1. **Achermann JC, Ito M, Hindmarsh PC und Jameson JL.** A mutation in the gene encoding steroidogenic factor 1 causes xy sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22: 125-126 (1999)
2. **Adams IR, McLaren A.** Sexually dimorphic development of mouse primordial germ cells: switching from oogenesis to spermatogenesis. *Development* 129:1155–1164 (2002)
3. **Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD und Hughes IA.** Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child* 80(4):324-329 (1999)
4. **Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD und Hughes IA.** Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 85:658–665 (2000)
5. **Aiman J, Griffin JE, Gazar JM, Wilson JD, MacDonald PC.** Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *N Engl J Med.* 300:223–227 (1979)
6. **Bamshad M, Lin RC, Law DJ, Watkins WC, Krakowiak PA, Moore ME, Franceschini P, Lala R, Holmes LB, Gebuhr TC, et al.** Mutations in human TBX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome. *Nat Genet* 16: 311-315 (1997)
7. **Berkovitz GD und Seeherunvon J.** Abnormalities of gonadal differentiation. *Baillieres Clin Endocrinol and Metab* 12: 133-142 (1998)

8. **Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, de Jong FH, Kayserili H, de Vroede MA, Otten BJ, Rouwe CW, Mendonca BB, Rodrigues C, Bode HH, de Ruiter PE, Delemarre-van de Waal HA und 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.* 84(12):4713-4721 (1999)
9. **Boehmer AL.** Familial disorders of sexual differentiation. Med. Diss. Rotterdam/Niederlande (2000)
10. **Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF, Brunner HG, Rouwe CW, Waelkens JJ, Oostdijk W, Kleijer WJ, van der Kwast TH, de Vroede MA und Drop SL.** Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7):3109 (2002)
11. **Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, David A, Sultan C, Bertrand AM, Morel Y und Chaussain JL.** Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 87(1):29-32 (2002)
12. **Bouvattier C, Mignot B, Lefèvre H, Morel Y und Bougnères P.** Impaired sexual activity in male adults with partial Androgen Insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 91(9):3310-3315 (2006)
13. **Chu J, Zhang R, Zhao Z, Zou W, Han Y, Qi Q, Zhang H, Wang JC, Tao S, Liu X, Luo Z.** Male fertility is compatible with an Arg 840 Cys substitution in the AR in a large chinese family affected with divergent phenotypes of AR insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 347-351 (2002)
14. **Cohen-Bendahan CCC, van de Beek C, Berenbaum SA.** Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings. *Neurosci Biobehav Rev* 29:353–384 (2005)

15. **Cohen-Kettenis P.** Psychological long-term outcome in intersex conditions. *Horm Res.* 64(2): 27-30 (2005)
16. **Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croue A und Morel Y.** Heterozygous Mutation of Steroidogenic Factor-1 in 46,XY Subjects May Mimic Partial Androgen Insensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May 8; [Epub ahead of print]
17. **Deeb A, Mason C, Lee YS und Hughes IA.** Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).*63(1):56-62 (2005)
18. **Denys P, Malvaux P, Van den Berghe H, Tanghe W und Proesmans W.** Association of an anatomo-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms` Tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism. *Arch Fr Pediatr* 24: 729-739 (1967)
19. **Dong WF, Heng HH, Lowsky R, Xu Y, DeCoteau JF, Shi XM, Tsui LC und Minden MD.** Cloning, expression, and chromosomal localization to 11p12-13 of a human LIM/Homeobox gene, hLim-1. *DNA Cell Biol* 16(6): 671-678 (1997)
20. **Drash A, Sherman F, Hartmann WH und Blizzard RM.** A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms` Tumor, hypertension and degenerative renal disease. *J Pediatr* 76: 585-593 (1970)
21. **Evans BAJ, Hughes IA, Bevan CL, Patterson MN und Gregory JW.** Phenotypic diversity in siblings with partial androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child.*76 :529 –531 (1997)
22. **Glaser T, Lewis WH, Bruns GA, Watkins PC, Rogler CE, Shows TB, Powers VE, Willard HF, Goguen JM, Simola KO et al.** The beta-subunit of follicle stimulating hormone is deleted in patients with aniridia and Wilms` tumor, allowing a further definition of the WAGR locus *Nature* 2, 321(6073): 882-887 (1986)

23. **Gottlieb B, Trifiro M, Lumbroso R et al.** The androgen receptor gene mutations database. (<http://androgendb.mcgill.ca/>)
24. **Hall CM, Jones JA, Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Coleman M, Foster P, Price DA und Clayton PE.** Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.*89(1):419-24 (2004)
25. **Hellwinkel OJ, Holterhus PM, Struve D, Marschke C, Homburg N und Hiort O.** A unique exonic splicing mutation in the human androgen receptor gene indicates a physiologic relevance of regular androgen receptor transcript variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 86(6):2569-2575 (2001)
26. **Hiort O, Holterhus PM und Nitsche EM.** Physiology and pathophysiology of androgen action. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* Apr;12(1):115-132 (1998)
27. **Hiort O und Holterhus PM.** The molecular basis of male sexual differentiation. *Eur J Endocrinol.* 142(2):101-110 (2000 a)
28. **Hiort O, Holterhus PM, Hörter T, Schulze W, Kremke B, Bals-Pratsch M, Sinnecker GH und Kruse K.** Significance of mutations in the androgen receptor gene in males with idiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(8):2810-2815 (2000 b)
29. **Hiort O.** Grundlagen der männlichen Geschlechtsdifferenzierung, aus *korasion* Nr. 2, Mai 2000; www.kindergynakologie.de/kora5.html (Abruf 09.06.2004) (2000 c)
30. **Hiort O.** Androgenresistenz: klinische Bilder und diagnostische Schritte, aus *korasion* Nr. 3, September 2000; www.kindergynakologie.de/kora8.html (Abruf 09.06.2004) (2000 d)
31. **Hiort O, Reinecke S, Thyen U, Jürgensen M, Holterhus PM, Schön D und Richter-Appelt H.** Puberty in disorders of somatosexual differentiation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 16, 297-306 (2003)

32. **Holterhus PM, Piefke S und Hiort O.** Anabolic steroids, testosterone-precursors and virilizing androgens induce distinct activation profiles of androgen responsive promoter constructs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 82(4-5):269-75 (2002)
33. **Holterhus PM, Hiort O, Demeter J, Brown PO und Brooks JD.** Differential gene-expression patterns in genital fibroblasts of normal males and 46,XY females with androgen insensitivity syndrome: evidence for early programming involving the androgen receptor. *Genome Biol.* 4(6): R 37 (2003)
34. **Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group.** Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* 91(7):554-563. (2006)
35. **Josso N, Picard JY und Tran D.** The anti-müllerian hormone. *Birth Defects Orig Artic Ser* 113: 59-84 (1977)
36. **Josso N, Racine C, di Clemente N, Rey R und Xavier F.** The role of anti-müllerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol* 145: 3-7 (1998)
37. **Jürgensen M, Hiort O, Holterhus PM und Thyen U.** Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development. *Horm Behav.* 51(3):443-53 (2007)
38. **Klamt B, Koziell A, Poulat F, Wieacker P, Scambler P, Berta P und Gessler M.** Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/-KTS splice isoforms. *Hum Mol Genet* 7 (4): 709-714 (1998)
39. **Köhler B, Lumbroso S, Leger J, Audran F, Grau ES, Kurtz F, Pinto G, Salerno M, Semitcheva T, Czernichow P, Sultan C.** Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the andrognerceptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counselling. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 106-111 (2005)
40. **Krause, W.** The regulation of FSH release by the testis. Studies on inhibin. *Fortschr Med.* 12; 95(18):1207-11. (1977)

41. **Lim HN, Freestone SH, Romero D, Kwok C, Hughes IA und Hawkins JR.** Candidate genes in complete and partial XY sex reversal: mutation analysis of SRY, SRY-related genes and FTZ-F1. *Mol Cell Endocrinol.* 25; 140: 51-58 (1998)
42. **Lubahn DB, Joseph DR, Sar M, Tan J, Higgs HN, Larson RE, French FS und Wilson EM.** The human androgen receptor: complementary deoxyribonucleic acid cloning, sequence analysis and gene expression in prostate. *Mol Endocrinol.* 2(12):1265-1275 (1988)
43. **Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Steinmetz H, Toga AW.** Gender differences in cortical complexity. *Nat Neurosci.* 7(8):799-800 (2004)
44. **Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, Deluca H, Jancke L, Toga AW.** Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp.* 27(4):314-24 (2006)a
45. **Luders E, Narr KL, Zaidel E, Thompson PM und Toga AW.** Gender effects on callosal thickness in scaled and unscaled space. *Neuroreport* 17(11):1103-1106 (2006)b
46. **MacLaughlin DT und Donahoe PK.** Sex determination and differentiation. *N Engl J Med.* 22;350(4):367-378 (2004)
47. **Maes M, Lee PA, Jeffs RD, Sultan C und Migeon CJ.** Phenotypic variation in a family with partial androgen insensitivity syndrome (PAIS). *Am J Dis Child.* 134: 470–473 (1980)
48. **McElreavey K, Barbaux S, Ion A und Fellous M.** The genetic of murine and human sex determination. *Heredity* 75: 599-611 (1995)
49. **McLaren A, Simpson E, Tomonari K, Chandler P und Hogg H.** Male sexual differentiation in mice lacking H-Y antigen. *Nature* 312: 552-555 (1984)

50. **McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD.** Genetic basis of endocrine disease. 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that causes androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 76(1):17-23. (1993)
51. **Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, Costa EM, Inacio M, Silva FA, Leal AM, Latronico AC und Arnhold IJ.** Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.*88(7):3241-50. (2003)
52. **Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS und New MI.** Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav.* 33(2): 97-104 (2004)
53. **Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, Meyer-Bahlburg HF, Rock JA, Brown TR, Casella SJ, Maret A, Ngai KM, Money J und Berkovitz GD.** Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics.* 110(3):e31 (2002)
54. **Migeon CJ, Wisniewski AB, Brown TR, Rock JA, Meyer-Bahlburg HF, Money J und Berkovitz GD.** 46,XY intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood. *Pediatrics* 110:e31 (2002)
55. **Money J, Hampson JG und Hampson JL.** Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychologic management. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 97(4):284-300 (1955)
56. **Money J, Hampson JG und Hampson JL.** Imprinting and the establishment of gender role. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 77(3):333-6 (1957)
57. **Moore CL.** The role of maternal stimulation in the development of sexual behavior and its neural basis. *Ann NY Acad Sci* 662:160–77 (1992)

58. **Moreira-Filho CA, Toledo SP, Bagnolli VR, Frota-Pessoa O, Bisi H, Wajntal A.** H-Y antigen in Swyer syndrome and the genetics of XY gonadal dysgenesis. *Hum Genet.* 53(1):51-6. (1979)
59. **Morel Y, Rey R, Teinturier C, et al.** Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur J Pediatr* 161: 49-59 (2002)
60. **Morris JM.** The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphroditism. *Am J Obstet Gynecol* 65:1192–1211 (1953)
61. **Mortlock DP und Innis JW.** Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat Genet* 15:179-180 (1997)
62. **Nef S und Parada LF.** Cryptorchidism in mice mutant for *Insl-3*. *Nat Genet* 22:295-299 (1999)
63. **Page DC, Mosher R, Simpson EM, Fisher EM, Mardon G, Pollak J, McGillivray B, de la Chapelle A und Brown LG.** The sex-determining region of the Y chromosome encodes a finger protein. *Cell* 51: 1091-1104 (1987)
64. **Park SY und Jameson JL.** Minireview: Transcriptional regulation of gonadal development and differentiation. *Endocrinol* 146(3):1035-1024 (2005)
65. **Partsch CJ, Hummelink R und Sippell WG.** Reference ranges of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the luteinizing hormone releasing hormone test in prepubertal and pubertal children using a monoclonal immunoradiometric assay. *J Clin Chem Clin Biochem.* 28(1):49-52 (1990)
66. **Quigley CA, DeBellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM und French FS.** Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 16: 271-321 (1995)
67. **Raymond CS, Parker ED, Kettlewell JR, Brown LG, Page DC, Kusz K, Jaruszelska J, Flejter WL, Bardwell VJ, Hirsch B und Zarkower D.** A region of

human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. *Hum Mol Genet* 8: 989-996 (1999)

68. **Richter-Appelt H, Discher C und Gedrose B.** Gender identity and recalled gender related childhood play-behaviour in adult individuals with different forms of intersexuality. *Anthropol Anz.* 63(3):241-256 (2005)
69. **Rintelen H.** Fortpflanzung, Abb. 15;10. In: Speckmann EJ, Wittkowski W. *Bau und Funktion des menschlichen Körpers.* München: Urban und Schwarzenberg, 1994; 385
70. **Rodien P, Mebarki F, Mowszowicz I, Chaussain JL, Young J, Morel Y und Schaison G.** Different phenotypes in a family with androgen insensitivity caused by the same M780I point mutation in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(8):2994-8.(1996)
71. **Rodriguez-Esteban C, Tsukui T, Yonei S, Magallon J, Tamura K und Izpisua Belmonte JC.** The T-box genes Tbx4 and Tbx5 regulate limb outgrowth and identity. *Nature* 398(6730):814-818 (1999)
72. **Röpke A, Allhoff EP und Wieacker P.** Mutationen des Androgenrezeptor-Gens als mögliche Ursache der Antiandrogenresistenz beim Prostatakarzinom *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 1(3): 194-201 (2004)
73. **Saitou M, Barton SC und Surani MA.** A molecular programme for the specification of germ cell fate in mice. *Nature* 418:293-300 (2002)
74. **Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K, Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Steiniger B und Winckler J und van der Zypen E.** Becken und Beckeneingeweide. In: Schiebeler TH, Schmidt W, Zilles K (Hrsg): *Anatomie.* 8. Aufl., 627-634, Springer, Berlin, 1999
75. **Sinclair AH, Berta P, Palmer S, Hawkins RJ, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R und Goodfellow PN.** A gene from the human sex-

determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346: 240-244 (1990)

76. **Sinnecker GH und Kohler S.** Sex hormone-binding globulin response to the anabolic steroid stanozolol: evidence for its suitability as a biological androgen sensitivity test. *J Clin Endocrinol Metab.* 68(6):1195-1200 (1989)
77. **Sinnecker GH, Hiort O, Dibbelt L, Albers N, Dorr HG, Hauss H, Heinrich U, Hemminghaus M, Hoepffner W, Holder M, Schnabel D und Kruse K.** Phenotypic classification of male pseudohermaphroditism due to steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Am J Med Genet.* 3;63(1):223-230 (1996)
78. **Sinnecker GHG, Hiort O, Nitsche E, Holterhus PM und Kruse K.** Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 627-631 (1997)
79. **Sinnecker GHG:** Störungen der Keimdrüsen und der sexuellen Entwicklung. In: Kruse K (Hrsg) *Pädiatrische Endokrinologie.* Stuttgart: Enke, 1999; 132-187
80. **Thyen U, Richter-Appelt H, Wiesemann C, Holterhus PM und Hiort O.** Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat Endocrinol.* 4: 1-8 (2005)
81. **Thyen U, Lanz K, Holterhus PM und Hiort O.** Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res.* 66:195-203 (2006)
82. **Wachtel, Ono S, Koo GC und Boyse EA.** Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. *Nature* 257: 235-236 (1975)
83. **Wallen K.** Nature needs nurture: the interaction of hormonal and social influences on the development of behavioral sex differences in rhesus monkeys. *Horm Behav* 30:364-78 (1996)

84. **Wallien MS, van Goozen SH und Cohen-Kettenis PT.** Physiological correlates of anxiety in children with gender identity disorder. Eur Child Adolesc Psychiatry. Epub März 2007
85. **Weidemann W, Peters B, Romalo G, Spindler KD und Schweikert HU.** Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid-binding domain of the androgen receptor. J Clin Endocrinol Metab.83(4):1173-1176 (1998)
86. **Weidemann W, Peters I, El-Bahay T, Schmidt S, Wentsch M, Spindler K-D.** Androgenrezeptor, Androgenresistenz und Androgenabhängige Gene. www.uni-ulm.de/biologie1/Forschung/Androgenrezeptor/androgenrezeptore_poster.html, (Abruf: 12.10.2006)
87. **Werner R, Schütt J, Hannema S, Ropke A, Wieacker P, Hiort O, und Holterhus PM.** Androgen receptor gene mutations in androgen insensitivity syndrome cause distinct patterns of reduced activation of androgen-responsive promotor constructs. J Steroid Biochem Mol Biol. 101(1): 1-10 (2006)
88. **Wisniewski AB, Migeon CJ, Gearhart JP, Rock JA, Berkovitz GD, Plotnick LP, Meyer-Bahlburg HF und Money J.** Congenital micropenis: long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female. Horm Res. 56(1-2):3-11 (2001)
89. **Wisniewski AB und Migeon CJ.** Long-term perspectives for 46,XY patients affected by complete androgen insensitivity syndrome or congenital micropenis. Semin Reprod Med. 20(3): 297- 304 (2002)
90. www.embryology.ch/allemand/ugenital/patholgenital01.html#originegenethormo
Online Embryologiekurs für Studierende der Medizin, Entwickelt von den Universitäten Fribourg, Lausanne und Bern (Schweiz) (Abruf: 09.01.2007)
91. www.med4you.at Testosteron Referenzbereiche, zusammengestellt von Zeilinger, M, Quelle: Nicols Institute, Pediatric Endocrine Testing 1993;38.

92. **Yao HH, Whoriskey W und Capel B.** Desert hedgehog/patched 1 signaling specifies fetal Leydig cell fate in testis organogenesis. *Genes Dev* 16:1433–1440 (2002)

Einsender:

Institution:

Adresse:

Tel.:

Fax:

Email:

Patientenangaben

Name: _____ Vorname: _____ Geburtstag: _____

Geschlechtszuordnung: weibl. _____ männl. _____

Lokation der Mutation im Androgenrezeptorgen: _____

Familienstammbaum (mindestens 3 Generationen):

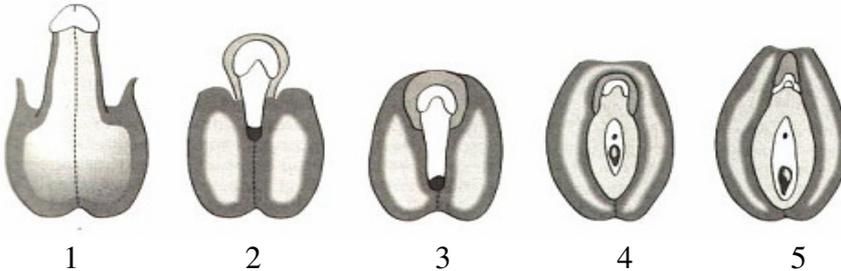
Klinischer

Befund

bei

Geburt

Äußeres Genitale (bitte ankreuzen):



Hoden:

	Lokalisation	Größe
Links		
Rechts		

Inneres Genitale:

Befund:

Laborbefunde im Säuglingsalter

Steroidanalyse

Datum der Bestimmung:

Labor:

hCG-Test: 5000 iE/m² KOF

(bitte ankreuzen) 3 x 1000 iE

7 x 1500 iE

	vor hCG	nach hCG	Einheiten
Testosteron			
Dihydrotestosteron			
Androstendion			

LH:

FSH:

SHBG-Androgenresistenztest (nur bei Alter > 6 Monate):

Datum der Bestimmung:

(Testprotokoll: Gabe von Stanozolol 0,2 mg/kg KG p.o. an drei aufeinanderfolgenden Tagen abends, Blutentnahme an Tag 0, 5, 6, 7 und 8)

	Ausgangswert	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8
SHBG-Wert					

Laborbefunde präpubertär

Steroidanalyse

Datum der Bestimmung:

Labor:

hCG-Test: 5000 iE/m² KOF

(bitte ankreuzen) 3 x 1000 iE

7 x 1500 iE

	vor hCG	nach hCG	Einheiten
Testosteron			
Dihydrotestosteron			
Androstendion			

LH:

FSH:

SHBG-Androgenresistenztest

Datum der Bestimmung:

SHBG-Ausgangswert:

maximaler Abfall auf _____ Prozent am _____ Tag

Laborbefunde *postpubertär*

Steroidanalyse

Datum der Bestimmung:

Labor:

hCG-Test: 5000 iE/m² KOF

(falls durchgeführt) 3 x 1000 iE

7 x 1500 iE

	vor hCG	nach hCG	Einheiten
Testosteron			
Dihydrotestosteron			
Androstendion			

LH:

FSH:

SHBG-Androgenresistenztest

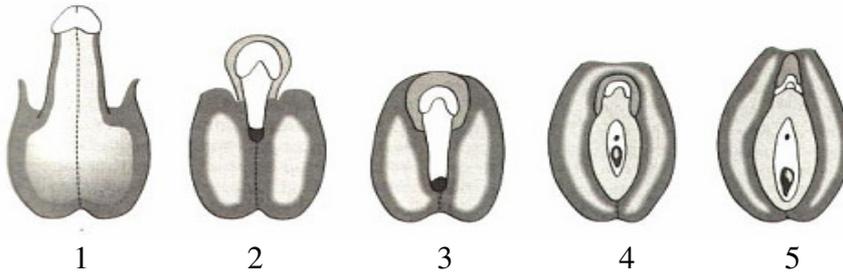
Datum der Bestimmung:

SHBG-Ausgangswert:

maximaler Abfall auf _____ Prozent am _____ Tag

Klinischer Befund *nach Eintritt in die Pubertät*

Äußeres Genitale (bitte ankreuzen):



Hoden:	Lokalisation	Größe
Links		
Rechts		

Prostatasonografie:

Mammae:

links:

rechts:

Befund:

Wurde eine Hormontherapie durchgeführt? Wenn ja, wie sah diese aus? In welchem Alter und über welchen Zeitraum wurde sie durchgeführt?

Welche Ergebnisse wurden durch die Therapie erzielt?

Fragen

zum

Sozialstatus

Beruf:

Verheiratet:

Kinder:

Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Hiort für die Überlassung des Themas und die geduldige und beständige Unterstützung.

Frau Dr. Birnbaum, die eine große Vorarbeit für diese Arbeit geleistet hat, möchte ich für die Überlassung der Materialien danken.

Ohne die klinische Angaben der Patienten wäre eine Ausarbeitung dieses Themas nicht möglich gewesen und deshalb möchte ich auch den betreuenden Ärzten Herrn Prof. Dr. Hauffa, Herrn Dr. Korsch, Herrn PD Dr. Binder, Frau Dr. Köhler, Frau Dr. Schröder, Herrn Prof. Dr. Schwarz, Herrn Dr. Mühlenberg, Herrn Prof. Dr. Wudy, Frau Dr. Jausch Haneke und Herrn Prof. Dr. Nieschlag herzlichst für ihre Mitarbeit und für das zur Verfügung stellen der Daten danken.

Lebenslauf

Name: Silke Steltenkamp

Adresse: Marientalstr. 60
48149 Münster

Geburtsdatum: 27.11.1979

Schullaufbahn, FSJ:

1986-1990 Grundschule Overberg, Warendorf

1990-1999 Mariengymnasium Warendorf
Abschluss: Abitur

10/1999 – 09/2000 Freiwilliges soziales Jahr im St. Josephsstift Sendenhorst (Klinik für Rheumatologie und Orthopädie)

Studium:

WS 00/01 – SS 02 Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität in Halle
Physikum im September 2002

SS 03 – WS 03/04 Fortführung des Studiums an der RWTH Aachen
1. Staatsexamen im März 2004

SS 04 – SS 07 Fortführung des Studiums an der Universität zu Lübeck
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach neuer AO im Juni 2007

01/ 2006 –01/ 2007 Praktisches Jahr:
1. Tertial: Pädiatrie und Kinderchirurgie im Hospital Notti, Mendoza, Argentinien
2. Tertial: Klinik für Inneren Medizin, Westküstenklinikum Heide
3. Tertial: Kliniken für Visceral- und Gefäß- sowie für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Westküstenklinikum Heide

Beruf:

Seit August 2007 Assistenzärztin in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Kinderchirurgie des St.-Franziskus-Hospital, Münster

Promotion:

Seit Sommer 2004 an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck, Arbeitsgruppe Intersex unter Leitung von Prof. Dr. med. O. Hiort