

Proceedingband 2013

11. interdisziplinärer SGA-Workshop 28.6.-29.6.2013 Clostermannshof Niederkassel

Störungen der Geschlechtsdifferenzierung;;

Physiologie und Pathophysiologie
der Geschlechtsentwicklung, Klinik, Diagnostik;
chirurgische, urologische, psychosoziale, psychische
und juristische Aspekte; historische Betrachtung

Geschlechtsidentitätsstörungen

Gonadenfunktionen:

Pubertät und ihre Varianten, Menstruationsstörungen
Sonographie der kindlichen Ovarien

Aktuelles aus Klinik und Forschung:

SGA: Wachstum und Entwicklung; Varia

Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky

ISBN 978-3-943113-04-4

Herausgeber:

Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky
Institut für Pädiatrische Endokrinologie
und Präventivmedizin (**IPEP**)

Im Fuchstal 8, D-66424 Homburg

Tel. +49 6841 172 785

Fax +49 6841 688 9553

eMail: info@sga-syndrom.de www.sga-syndrom.de

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek:

Die deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliographische Daten sind **im Internet** über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Urheberrechte: Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systemen.

Druck und Bindung:

PRISMA Verlagsdruckerei, Saarbrücken, gedruckt auf säurefreiem und chlorfreiem gebleichtem Papier

Zitierweise:

Proceedingband 2013,
11. Interdisziplinärer SGA-Workshop, 28.-29.6.2013,
Hrsg. Siegfried Zabransky,
Medizinischer Verlag Siegfried Zabransky, 2013
ISBN 978-3-943113-04-4

Inhaltsverzeichnis

Seite

01 Impressum

03 Inhaltsverzeichnis

06 Programm

09 Vorwort

TOP1: Geschlechtsentwicklung und mögliche Störungen

010 **Zabransky**
Entwicklung und Differenzierung der Geschlechtsorgane

028 **Mohnike**
Störungen der Geschlechtsdifferenzierung (DSD):
Klinik und Differenzialdiagnose

031 **Eggermann**
Non-invasive prenatal testing by next-generation
sequencing: determination of fetal gender and
aneuploidies in maternal blood

040 Sonografische pränatale Geschlechtsbestimmung

042 Susanne **Krege**
Operative Maßnahmen zur Angleichung in männliche
oder weibliche Richtung bei DSD

050 Petra **Frank-Herrmann**
Entfernung der Keimdrüsen bei XY-Mädchen
(Indikation, Hormonsubstitution)

059 **Bosinski**
Psychosexuelle Probleme bei Personen mit DSD

082 **Voß**
Intersexualität vor dem Hintergrund aktueller Debatten
und gesellschaftlicher Entwicklungen in der BRD

- 089 **Meyenburg,**
Transidentität im Kindes-und Jugendalter
- 101 **Hoepffner**
DSD – Aspekte in Konsensuspapier, deutscher Leitlinie
und Stellungnahme des Ethikrats
- 109 **Debora Frommeld**
Disorders of sex development: Geschlechternormen,
Geschlechterbilder und
ihre Implikationen für die Medizin

TOP 2: Gonadenfunktionen und ihre Störungen

- 127 **Böhles**
Die Pubertätsentwicklung, ihre Norm und ihre
Abweichungen bei Jungen und Mädchen
- 149 **Auxologische Daten zu**
Penislänge, Ovar- und Uterusvolumen
- 153 **Medikamentöse Therapie**
der zentralen Pubertas praecox
- 155 **Anke Ertan**
Menstruation bei Jugendlichen,
Normvarianten-und Pathologie
- 159 **Rohrer**
Sonographie zystischer Raumforderungen
des kindlichen Ovars

TOP3: Aktuelles aus Klinik und Forschung

- 174 **Eggermann**
Epigenetics and next generation sequencing
- 179 **Ann-Katrin Flakowski**
Entwicklung der Geburtsgewichte und der Körper-
längen bei gesunden Neugeborenen in den Jahren
2001-2011 im Perinatalzentrum Reutlingen

- 194 **Luttkus,**
Zustand nach Sektio:
Neonatale Morbidität nach Uterusruptur
- 206 **Möller**
Extrauterine Wachstumsverzögerung (EUGR) bei sehr
kleinen Frühgeborenen
- 209 **Olbertz**
Forschungsprojekt „Entwicklungsstand und
Wachstumsverhalten von Frühgeborenen und
hypotrophen Neugeborenen“
- 211 **Rochow**
Birth weight percentiles, an international comparison
- 224 **Markus Zabransky**
One-year data from a long-term phase IV study of
Omnitrope[®] (rhGH) in 269 short children born
Small for Gestational Age (SGA)
-
- 226 Anschrift der Referenten und Moderatoren
- 232 Fotos der Referenten
- 244 Abbildungen zum Beitrag Rohrer

Programm

Ort: Hotel Clostermannshof, (53859) Niederkassel, Heerstr.)
Beginn: Fr.28.6.2013, **11h** Get together; **12h30:** Begrüßung, Buchpräsentation; **13h** Beginn der Vorträge;
Ende Samstag, 29.6.2013, 16h30,
Veranstalter: Prof.Dr.S.Zabransky, IPEP, Homburg, in enger Zusammenarbeit mit der interdisziplinären Päd.-Gyn. AG
Kontakt/Details: www.sga-syndrom.de; info@sga-syndrom.de

Freitag, den 28.6.2013

TOP 1: Interdisziplinäre Diskussion zum Thema Störungen der Geschlechtsdifferenzierung

[Moderation: Mohnike, Zabransky]

Physiologie und Pathophysiologie
der Geschlechtsentwicklung, Klinik, Diagnostik

1. Entwicklung und Differenzierung der Geschlechtsorgane (**Zabransky**)
2. Klinik und Differentialdiagnose bei DSD (**Mohnike**)
3. Sonographische Geschlechtsbestimmung des Feten (**Bald**)
4. Fetale Geschlechtsbestimmung im mütterlichen Blut (**Eggermann**)
5. Non-invasive prenatal testing by next-generation sequence (**Eggermann**)

Chirurgische/Urologische Aspekte

1. Rekonstruktion des Genitale bei DSD (**Krege**)
2. Indikationen zur Entfernung der Keimdrüsen bei XY- Mädchen (**Frank-Herrmann**)
3. Chirurgische Strategien bei komplexen urogenitalen Fehlbildungen (**Boemers**)

psychosoziale/psychische und juristische Aspekte

1. Psychosexuelle/psychosoziale Probleme bei DSD
(**Bosinski**)
2. Intersexualität / Intergeschlechtlichkeit vor dem Hintergrund aktueller Debatten und gesellschaftlicher Entwicklungen in der Bundesrepublik Deutschland (**Voß**)
3. Leitlinien; Empfehlungen des deutschen Ethikrates
(**Hoepffner**)

18h-19h **Geschlechtsidentitätsstörungen im Kindes- und Jugendalter** (**Meyenburg**) [Moderation Fricke]

after dinner speech:

Die Rolle des Geschlechts in der Gesellschaft:

DSD - Geschlechternormen, Geschlechterbilder und ihre Implikationen für die Medizin (**Frommeld**)

Samstag, den 29.6.2013

TOP2: Gonadenfunktionen

Moderation: Rauh, Heinrich, Otte]

1. Pubertätsentwicklung und Ihre Varianten; Pubertas Praecox; Pubertas Tarda (**Böhles**)
2. Hormonelle Behandlung der Pubertas Praecox (**Saenger**)
3. Menstruationsstörungen bei Jugendlichen (**Anke Ertan**)
4. Sonografie zystischer Raumforderungen des kindlichen Ovars (**Rohrer**)
5. Maldescensus testis:
Ursachen, Folgen, Hormontherapie (**Martin**)
6. Operatives Vorgehen bei Maldescensus testis und Hyospadie (**Finke**)

TOP 3: Aktuelles aus Klinik und Forschung

[Moderation Möller, Böhles, Dötsch, Ertan]

Wachstum , Entwicklung

1. Geburtsgewichtspersentilen im internationalen Vergleich (**Olbertz**)
2. Entwicklungsstand und Wachstumsverhalten von Frühgeborenen und hypothrophen Neugeborenen: Daten der Longitudinalergebnisse bis 4 Jahre (**Olbertz**)
3. Entwicklung der Geburtsgewichte und der Körperlängen bei gesunden Neugeborenen in den Jahren 2001-2011 im Perinatalzentrum Reutlingen (**Flakowski**)
4. Extrauterine growth restriction (EUGR) Frühgeborener, eine der IUGR vergleichbare Entwicklungsstörung (**Möller**)
5. One-year data from a long-term phase IV study of Omnitrope® (rhGH) in 269 short children born SGA (**Markus Zabransky**)

varia

1. Long acting Growth Hormone (**Saenger**)
2. Screening auf Gestationsdiabetes (**Kubilay Ertan**)
3. Zustand nach Sektio: Neonatale Morbidität nach Uterusruptur (**Luttkus**)
4. Befunde zur muskuloskelettalen Interaktion bei Mädchen und Frauen mit UTS (**Fricke**)
5. Utero-plazentare Insuffizienz beeinflusst die Gen-expression von Schlüsselenzymen der Steroid- und Katecholaminsynthese in der fötalen Nebenniere – Auswirkungen auf den späteren renalen Phänotyp?" (**Nüsken**)

16h **Zusammenfassung des Workshops, Ausblick auf 2014**

Vorwort zum Proceedingband 2013

Die Themen Intersexualität und Geschlechtsidentitätsstörungen haben in den letzten Jahren mehr öffentliche Aufmerksamkeit bekommen als früher. Aufgrund der von Seiten der Betroffenen z.T. sehr kämpferisch geführten Debatten, wurde das therapeutische Konzept intersexueller Genitalbefunde neu überdacht. In einer interdisziplinären Runde werden genetische, klinische, chirurgische/ urologische, sexualmedizinische und psychotherapeutische Aspekte erörtert. Die Beschlüsse des Deutschen Ethikrates werden kritisch beleuchtet. Eine geschichtliche Betrachtung des Themas "Die Rolle des Geschlechts in der Gesellschaft" rundet diesen Themenkomplex ab.

Die Vorträge zum Thema Gonadenfunktionen repetieren den aktuellen Wissensstand zum Thema Pubertätsentwicklung (Pubertas praecox, Pubertas tarda; Hormontherapie der P.p., Maldescensus testis, Menstruationsstörungen). Es werden sonographische Befunde zum Thema ovarielle Veränderungen im Kindesalter vorgestellt.

Unter der Rubrik "Aktuelles aus Klinik und Forschung" werden Studienergebnisse zur Entwicklung Frühgeborener und hypothropher Kinder referiert, sowie Daten zum Outcome nachfolgender Entbindungen bei Schnittentbindungen.

Mit unseren interdisziplinären Workshops haben wir 2003 begonnen. Wir können in diesem Jahre 2013 demnach **10 Jahre SGA-Workshop** feiern. Die Ergebnisse der Workshops wurden in dem jetzt erschienenen Buch "**Caring for children born small for gestational age**" (*Springer Health, London*) zusammengefasst.

Ich danke allen Beteiligten und hoffe, dass das Engagement der Mitarbeiter anhält und wir noch viele Jahre zusammenkommen.

Siegfried Zabransky (Homburg, im Juni 2013)

Entwicklung und Differenzierung der Geschlechtsorgane und mögliche Störungen

Siegfried Zabransky, IPEP Homburg/Saar

Da dieses Thema bereits beim 10. Workshop 2012 ausführlich dargestellt wurde (S.Zabransky, Proceedingband 2012, S.195-218) sollen zur Einführung nur die wesentlichen Fakten zur Entwicklung und Differenzierung der Geschlechtsorgane rekapituliert werden.

1. Das genetische (chromosomale) Geschlecht

Der Unterschied zwischen den Geschlechtern beruht primär auf den verschiedenen Konstellationen der Geschlechtschromosomen, nämlich XX für das weibliche und XY für das männliche Geschlecht.

Anomalien der Geschlechtschromosomen

- ***Numerische Chromosomenanomalien***

Non-disjunction führt zu einer numerischen Chromosomenanomalie. Eine Tochterzelle erhält beide Geschlechtschromosomen des Oocyten oder des Spermatozyten.

Non-disjunction des Oocyten führt zur Bildung folgender Konstellationen: 47,XXX; 47,XXY; 45,X; 45,Y.

Bei einer non-disjunction des Spermatozyten entstehen folgende Karyotypen: 47,XXY und 45,X.

In seltenen Fällen tritt bei beiden Reifeteilungen eine non-disjunction auf. Die Folgen können die Karyotypen 47,XYY; 48,XXYY; 48,XXXX oder 49,XXXX sein.

Karyotyp	Gonaden	Klinik
X0	Streak-Gonaden	UTS
OY		Letalfaktor
XXY	Hoden steril	Klinefelter Syndrom
XXYY		Phänotyp KS
XYY		"super male"
XXX	Ovar fertil	Hochwuchs
XXXX		
XXXXX	Ovar steril	

Tab.4: Einfluss des Karyotyps auf Klinik und Fertilität

Mosaik

Bleiben nach einer non-disjunction Zellstränge mit verschiedenen Chromomenkonstellationen nebeneinander bestehen (meist geht allerdings das anomale Muster zugrunde), dann entstehen Mosaikformen.

Beispiel: 45,X/46,XY oder 47,XXY/46,XY

Solche Mosaikformen kann man im gleichen Gewebe finden. Es ist aber auch möglich, dass in verschiedenen Geweben (Haut, Blut, Ovar) unterschiedliche Konstellationen vorliegen. Für die einzelne Gonade ist ihr eigenes Chromosomenmuster entscheidend, ob sie sich zum Hoden oder Ovar entwickelt.

- **Strukturelle Anomalien**

Erfolgt bei der Meiose II die Trennung der doppelten Chromosomen nicht in Längs-, sondern in Querrichtung, so entstehen **Isochromosomen**. Die eine Tochterzelle erhält die beiden langen Arme, die andere Tochterzelle die beiden kurzen Arme. Das Isochromosom des langen Arms (Xqi) wird stets inaktiviert. Es erscheint als besonders großes Chromatinkörperchen. Die XXqi-Konstellations entspricht in seiner klinischen Ausprägung der X0-Konstellations (Ullrich-Turner-Syndrom).

Deletion: Ein Chromosom bricht ab und geht verloren.

Ringchromosom: An beiden Enden der Chromosomen gehen Stücke verloren. Der mit dem Zentromer verknüpfte Rest verbindet sich zur Ringform.

Translokation: Ein abgebrochenes Chromosomenstück lagert sich einem nicht homologen Chromosom an. Der Phänotyp wird bei der stabilen reziproken Translokation nicht beeinflusst.

Zentrische Fusion: Am Zentromer miteinander verschmolzene Chromosomenstücke sind von Isochromosomen nicht ohne weiteres zu unterscheiden.

Karyotypsymbole (nach der Konferenz von Chicago,1966):

Schreibweise: Die Chromosomenzahl wird vorangestellt, Nach einem Komma wird die Geschlechtschromosomenkonstellation beschrieben.

Mosaikformen werden durch einen Querstrich gekennzeichnet. Für die verschiedenen strukturellen Anomalien werden Symbole benutzt.

Beispiele:

46,XX normale Frau; 46,XY normaler Mann

45,X Ullrich-Turner Syndrom; 47,XXY Klinefelter Syndrom

45,X/46,XY UTS-Mosaik

46,XXqi UTS mit Isochromosom des langen Arms

46,XXr UTS mit Ringchromosom

Symbole: i Isochromosom; r Ringchromosom; t Translokation, q langer Arm; p kurzer Arm

2. Das gonadale Geschlecht

Das **chromosomale (genetische) Geschlecht** (XX; XY) bestimmt das **gonadale Geschlecht** (Entwicklung von Hoden Ovarien oder Hoden)

In den ersten zwei Schwangerschaftsmonaten sind die Gonaden bivalent. Durch Einwirkung des H-Y Antigen, welches vom kurzen Arm des Y-Chromosom ausgeht, entwickeln sich Hoden. Interstitielle Hodenzellen und Hodentubuli entstehen.

Die Keimzellen wandern von außen ein, nämlich vom Entoblast. Sie entstehen nicht im Hoden selbst. Sie sind die Urzellen der Gameten

Bleibt der Einfluss eines Y-Chromosoms aus, wachsen die corticalen Teile der Urogenade stärker, während die medullären Teile sich zurückbilden. Es entstehen Ovarien. Beim UTS (45,X) findet man nur bindegewebige Stränge (streaks).

Für die Entstehung von Ovarien sind mindestens zwei XX-Chromosomen erforderlich.

Für die Lebensfähigkeit des Individuums ist die Existenz mindestens eines X-Chromosoms Voraussetzung. Zellen, die nur Y-Chromosomen haben gehen zugrunde.

Je mehr X-Chromosomen vorhanden sind (abgesehen von der super-female Konstellation 47,XXX), umso minderwertiger sind die Ovarien. Dies gilt entsprechend auch für Anomalien mit mehreren Y-Chromosomen.

ZYGOTE mit **XY: männliches genetisches Geschlecht**

In der "sex determining region" [**SRY**] auf dem Y-Chromosom wird der **Testis determining factor [TDF]** produziert. Zusammen mit anderen autosomalen Genen induziert dieser aus den indifferenten Keimzellen die Entwicklung von **Hoden**.

ZYGOTE mit **XX: weibliches genetisches Geschlecht**

Ohne TDF entwickeln sich die indifferenten Keimzellen in Richtung **weibliches inneres und äußeres Genitale**. Die Entwicklung des äußeren weiblichen Genitale bedarf keiner hormonellen Einwirkung.

3. somatisches oder phänotypisches Geschlecht

Die Zuordnung erfolgt nach dem Erscheinungsbild des äußeren Genitales. Auf das zugrundeliegende genetische und gonadale Geschlecht wird dabei kein Bezug genommen.

Im Hoden werden 2 Hormone produziert, welche die weitere männliche Differenzierung des inneren und äußeren Genitale ermöglichen, Testosteron in den Leydigzellen, AMH (Anti-Muellerian Hormon) in den Sertolizellen.

Das **Enzym 5-alpha-Reductase** wandelt Testosteron in das biologisch aktive DHT um. **DHT** ermöglicht die männliche Entwicklung des äußeren Genitales. Aus dem Sinus urogenitalis entstehen **Penis und Scrotum**

Tab.1: Fetale hormonelle Hodenaktivität:

In den Leydigzellen Testosteron	In den Sertolizellen: AMH
Induktion der Wolffschen Gänge: <ul style="list-style-type: none">• Nebenhoden• Samenleiter• Samenblase	Hemmung der Müllerschen Gänge: <ul style="list-style-type: none">• Tuben• Uterus• Oberer Vaginaanteil

Sinus urogenitalis

Die Mündung des Sinus urogenitalis befindet sich zunächst bei beiden Geschlechtern an der Phallusbasis. Bei der Frau verbleibt sie zeitlebens dort. Beim Mann erfolgt unter Androgenwirkung eine sukzessive Verlagerung der provisorischen Sinusmündung auf die Phallusspitze.

Sinus urogenitalis --> Urethra, unterer Vaginaanteil, Labia majora et minora, Skrotum, Prostata.

Tuberkulum genitale --> Klitoris, Penis

Die Entwicklung zum weiblichen Individuum bedarf keiner Steuerung durch Hormone. Sie läuft sozusagen automatisch ab. So wird auch verständlich, dass beim UTS, bei dem i.d.R. keine funktionstüchtigen Gonaden vorhanden sind, ein somatisch (phänotypisch) weibliches Individuum entsteht.

Die Ausbildung eines somatisch männlichen Individuums ist dagegen nur durch die aktive hormonelle Steuerung funktionstüchtiger Hoden bzw. durch Androgeneinwirkung möglich.

Störungen der Geschlechtsdifferenzierung

Normalerweise stimmen chromosomales und phänotypisches Geschlecht überein. Wirken jedoch bei weiblichem chromosomalen Geschlecht (XX) auf den Feten Androgene ein, bzw. fehlt der Einfluss von Androgenen bei männlichem chromosomalem Geschlecht, so entwickelt sich ein Genitale, das nicht dem jeweiligen chromosomalen Geschlecht entspricht.

Nomenklatur: Man sprach früher von

Pseudohermaphroditismus femininus bei weiblichem Chromosomensatz, aber indifferentem bzw. männlichem phänotypischen Geschlecht. Beim sog. **Pseudohermaphroditismus**

masculinus liegen umgekehrte Verhältnisse vor: genetisches Geschlecht männlich, Phänotyp weiblich bzw. indifferent.

Nach der heutigen Nomenklatur spricht man von **Disorders of sexual development: DSD XX bzw. DSD XY**. Die Zuordnung erfolgt primär nach dem genetischen Geschlecht. Der klinische Befund wird deskriptiv ergänzt.

Alle der Gonadendifferenzierung nachgeordneten Prozesse, sind davon abhängig, ob AMH und Androgene gemeinsam oder alleine wirksam werden oder nicht.

Abhängigkeit der klinischen Ausprägung von der Einwirkung von AMH und Testosteron:

A	T	Karyotyp	Klinik
ja	ja	XY	Nomale männliche Entwicklung
n	n	XX	Normale weibliche Entwicklung
n	ja	XY	Oviduktpersistenz
ja	n	XY	XY-DSD
ja	ja	XY	bei Androgenrezeptormangel: XY-DSD
ja	ja	XX	XX-DSD

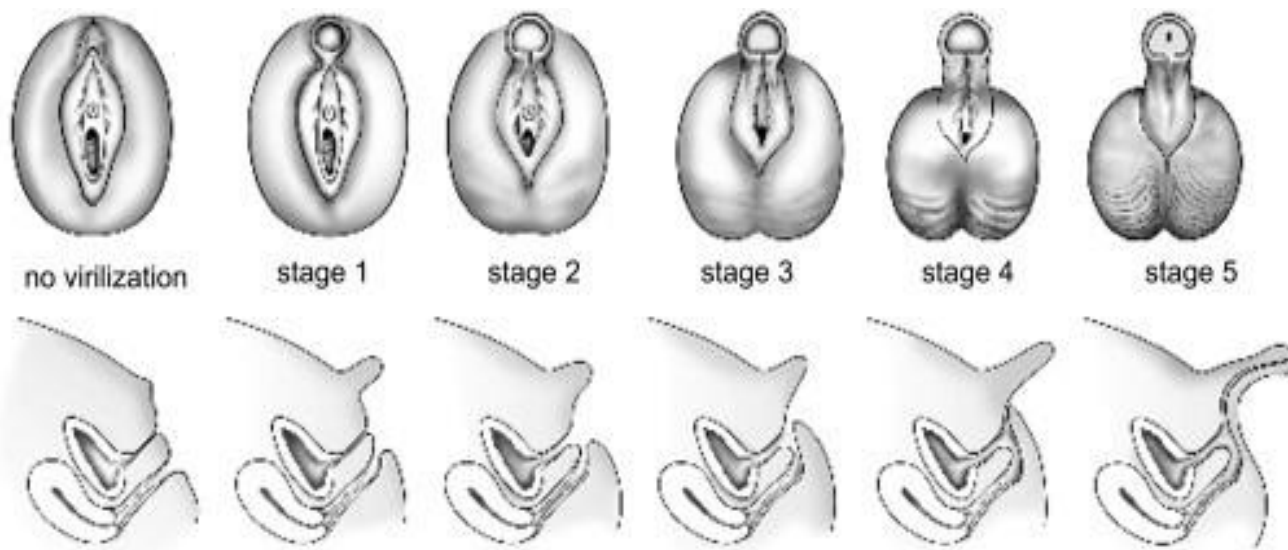
A= AMH; T= Testosteron bzw. Androgene

Störungen der Geschlechtsdifferenzierung

Während der Embryonalphase (1.–12. SSW) findet die Geschlechtsdeterminierung, in der Fetalphase (12.–40. SSW) die Geschlechtsdifferenzierung statt.

Genetik Die Determinierung und Differenzierung der *Testes* wird durch die Interaktion zahlreicher Gene reguliert (WT1, SF1, SRY, SOX9, DMRT1/2, ATRX, DHH, MAMLD1 und DAX1). Bei der Entwicklung des *Ovars* sind dagegen nur 3 Gene beteiligt (WNT4, SOX9, RSPO1).

Störungen der Geschlechtsdifferenzierung (disorders of sexual development, DSD) liegen definitionsgemäß dann vor, wenn chromosomales, gonadales oder phänotypisches Geschlecht nicht übereinstimmen.



Prader-Stadien der Geschlechtsentwicklung:

Prader-Stadien der Genitalentwicklung

Fließender Übergang vom weiblichen zum männlichen Status und umgekehrt.

Prader 1: Klitoris (Phallus) leicht vergrößert. Übriger Genitalbereich und die inneren Organe normal weiblich.

Prader 2: Klitoris vergrößert, Schamlippen sind teilweise geschlossen (fusioniert), Vagina und Harnröhrenöffnung enden in einen trichterförmigen Bereich (Sinus urogenitalis).

Prader 3: Klitoris ist stärker vergrößert, Schamlippen sind komplett fusioniert; Vagina und Harnröhre münden in eine gemeinsame Öffnung (Sinus urogenitalis).

Prader 4: phallusartige Klitoris: Schamlippen komplett fusioniert, wie ein Hodensack. Vagina und Harnröhre teilen sich eine einzige **Öffnung an der Basis des Phallus.**

Prader 5: Die äußeren Geschlechtsorgane sehen aus wie bei einem Jungen. Vagina und Harnöffnung teilen sich eine einzige **Öffnung an der Spitze des Phallus.**

Man unterscheidet 3 Gruppen von DSD

1	DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen		
		Karyotyp	Phänotyp
2	46,XYDSD	männlich	weiblich/indifferent
3	46,XXDSD	weiblich,	männlich/indifferent

ad 1: DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen

- | | |
|--|-------------|
| 1. Turner-Syndrom und Varianten | 45,X |
| 2. Klinefelter-Syndrom und Varianten | 47,XXY |
| 3. gemischte Gonadendysgenese,
ovotestikuläre DSD | 45,X/46,XY |
| 4. Chimerismus, ovotestikuläre DSD | 46,XX/46,XY |

Bei **DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen** führen nur die gemischte Gonadendysgenese (45,X0/46,XY) oder Chimerismus aufgrund der Störung der Gonadenentwicklung zur Virilisierungsstörung des Genitales und Störung der psychosexuellen Entwicklung.

ad 2: 46,XY-DSD

1. Störungen der testikulären Entwicklung
2. Störungen der Androgensynthese oder -wirkung
3. Störungen der Synthese oder Wirkung des Anti-Müllerschen Hormons (AMH),
4. schwere Hypospadie
5. kloakale Ekstrophie

Ursachen von 46,XY-DSD

Störungen der testikulären Entwicklung

1. komplette bzw. partielle Gonadendysgenese
2. Gonadale Regression,
3. Ovotestikuläre DSD

Störungen der Androgensynthese oder Androgenwirkung

- *Störungen der Androgensynthese:* z. B. LH-Rezeptor-, SF1-, Star-Defekte, Mangel an 3-HSD-II, 17- HSD-III, 5 α -Reduktase-II
- *Störungen der Androgenwirkung:* Androgenrezeptordefekte(CAIS, PAIS)
- Störungen des AMH/AMH-Rezeptors: persistierende Müllersche Strukturen

andere: z. B. schwere Hypospadie, kloakale Ekstrophie

46,XYDSD: Phänotyp

Bei 46,XYDSD resultieren eine testikuläre Entwicklungsstörung, verminderte Testosteronproduktion oder -wirkung in einer kompletten oder partiellen pränatalen Untervirilisierung des männlichen Genitales.

Liegen komplette Defekte vor, so ist das äußere Genitale aufgrund der fehlenden Testosteronwirkung komplett weiblich. Da Testes mit normaler AMH-Produktion vorhanden sind, ist kein Uterus nachweisbar.

Bei partiellen Defekten liegt ein intersexuelles äußeres Genitale mit hypoplastischem Phallus, Hypospadie und Testes vor. Manchmal ist ein Uterus- oder Vaginalrest aufgrund der ebenfalls nur partiellen AMH-Sekretion nachweisbar.

ad 3: 46,XX-DSD

1. Störungen der ovariellen Entwicklung
2. Androgenexzess (z.B. adrenogenitales Syndrom, AGS)
3. kloakale Ekstrophie
4. Vaginalatresie u.a. Syndrome

Störungen der ovariellen Entwicklung:

Gonadendysgenese, Ovotestikuläre DSD,
Testikuläre DSD

Androgenexzess

Fetal: Adrenogenitales Syndrom:

21-, 11-OH -, 3-HSD-Mangel

Fetoplazentär: Aromatasemangel,
P450-Oxidoreduktase-Mangel

3. Mütterlich:

z. B. Luteom, exogene Androgenexposition)

andere: z. B. kloakale Ekstrophie, Vaginalatresie, MURCS,
andere Syndrome

46,XX-DSD: Phänotyp

46,XX-DSD mit *Störung der ovariellen Entwicklung* zeigen eine normale Entwicklung des äußeren und inneren weiblichen Genitales.

46,XX-DSD mit *vermehrter Testosteronproduktion* führen bei Mädchen zur pränatalen Virilisierung des äußeren weiblichen

Genitales mit Klitorishypertrophie sowie Sinus urogenitalis durch Fusion der Labioskrotalfalten (46,XX-DSD).

46,XX-DSD mit intersexuellem Genitale

Die häufigste Störung der Geschlechtsentwicklung ist das AGS als 46,XXDSD.

Es kann ein inkompletter bis kompletter Defekt der Kortisol- und Aldosteronsynthese vorliegen. Die kompensatorisch erhöhte ACTH-Sekretion führt insbesondere zu einer Erhöhung der Androgene. Bei den betroffenen Mädchen liegt bei Geburt eine ausgeprägte genitale Virilisierung mit Klitorishypertrophie und Sinus urogenitalis vor.

Ursache des AGS ist in Mitteleuropa in über 90 Prozent der Fälle der *21-Hydroxylasemangel*. Diagnostisch wegweisend ist beim 21-Hydroxylasemangel das vor dem Enzymdefekt liegende Hormon 17-Hydroxyprogesteron (*17-OHP*).

Beim kompletten 21-Hydroxylasemangel versterben die Kinder in den ersten Lebenswochen an einer Salzverlustkrise, sofern nicht rasch eine Substitutionsbehandlung mit Kortisol und dem mineralokortikoidwirksamen Fludrokortison eingeleitet wird.

Komplette 46,XY-Gonadendysgenese: Swyer Syndrom

Eine weitere häufige Ursache von 46,XY-DSD ohne äußerliche Virilisierung ist die komplette 46,XY-Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom). Betroffene Patientinnen stellen sich in der Regel im Pubertätsalter wegen fehlender Brustentwicklung oder primärer Amenorrhoe vor.

Die klinische Untersuchung zeigt eine fehlende Brustentwicklung bei normalen Pubes (Tanner- Stadium IV-V). Ein Uterus ist vorhanden. Gonaden sind nicht nachweisbar. Die Vagina ist normal weiblich entwickelt.

Die **häufigste Ursache** sind in etwa zehn Prozent der Fälle SRY-Mutationen. Auch SF1- Mutationen können ursächlich vorliegen.

In den meisten Fällen kompletter 46,XY-Gonadendysgenese ist die genetische Ursache jedoch noch unklar.

Das **Entartungsrisiko** ist hoch, und es sollte frühzeitig eine Gonadektomie erfolgen.

Differenzialdiagnose: 46,XX primäre Ovarinsuffizienz, welche durch eine Chromosomenanalyse abgegrenzt werden kann, sowie ein Ullrich-Turner- Syndrom.

Auch Mädchen mit 17-Hydroxylase/17,20- Lyasemangel zeigen eine ausbleibende Pubertätsentwicklung

Geschlechtsentscheidung und Therapie beim Neugeborenen mit intersexuellem Genitale

Bei Neugeborenen mit intersexuellem Genitale handelt es sich zu etwa 90 Prozent um Mädchen mit AGS (46,XXDSD), bei den restlichen zehn Prozent um 46,XY-DSD oder gemischte Gonadendysgenese (45,X/46,XY).

Bei 46,XX-DSD aufgrund von 21-Hydroxylasemangel ist die Geschlechtsentscheidung einfach. Es handelt sich um virilisierte und später fertile Mädchen.

Durch die pränatale Androgenerhöhung liegen eine angeborene Klitorishypertrophie und ein Sinus urogenitalis vor. Die Klitorishypertrophie bildet sich unter einer adäquaten Kortisonsubstitution zurück. Oft bleibt eine etwas vergrößerte Klitoris, die eine normale weibliche Entwicklung nicht stört. Eine Klitorisreduktionsplastik ist in fast allen Fällen nicht indiziert und nur bei einem Prader-Stadium 5 (männlicher Phänotyp) zu erwägen.

46,XX AGS	über 90% weibliche Identität
bedeutsam virilisierte 46,XX	derzeitige Empfehlung weibliche Erziehung
46,XY	CAIS alle weibliche Identität
5 α RD2I	fast 60% männliche Identität nach der Pubertät
17 β -HSD	möglicherweise männliche Identität
PAIS	25% unzufrieden mit der Geschlechtszuweisung
Androgen- biosynthese-defekt	
Inkomplette Gonadendysgenese	
Mikropenis	alle männliche Identität
ovotestikuläre DSD	individuell unterschiedlich
gemischte Gonadendysgenese	
Kloakenextrophie	65% weibliche Identität

Tabelle entnommen aus: AWMF online - Leitlinie
Störungen der Geschlechtsentwicklung, DGKJ

CAIS: komplette Androgenresistenz, **PAIS:** Partielle AR

5 α RD2: 5 α -Reduktase Typ II Mangel,

17 β -HSD: 17 β -Hydroxylase-Typ III Mangel

Das **diagnostische Procedere bei Verdacht auf DSD beim Neugborenen** ist in den Richtlinien der Fachgesellschaften ausführlich beschrieben. Die nachfolgenden Maßnahmen sind den Richtlinien der DGKJ entnommen.

1. Anamnese:

- Familienstammbaum? Konsanguinität?
- Medikamente in der Schwangerschaft mit androgenen Wirkungen wie Anabolika, Salben, androgen wirksame Gestagene.
- Virilisierung der Mutter während der Schwangerschaft (Schwangerschaftsluteom, plazentarer Aromatasemangel, hereditärer Aromatasemangel)

2. **Klinik des Kindes:** Genitalbefund; assoziierte Fehlbildungen?

3. **Sonografie:** Inneres Genitale (Uterus, Vagina, Gonaden), Nieren und harnableitende Organe, Nebennieren.

4. **Labor:** dringlich: 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP), Testosteron, LH, FSH, Na, K, und Blutzucker,

Weiterführend: Cortisol, Östradiol, Androstendion, Dihydrotestosteron (DHT); Inhibin B und AMH als Marker der Sertolizellfunktion

HCG-Test mit Messung von Testosteron, DHT und Androstendion bei Verdacht auf eine testikuläre Androgenbiosynthesestörung.

HMG-Test mit Messung von Östradiol bei Verdacht auf eine ootestikuläre Störung der Geschlechtsentwicklung funktionell durch Anstieg des Estradiols ovarielles Gewebe nachweisen.

ACTH-Test zur differentialdiagnostischen Abgrenzung seltenerer Formen des AGS.

5. **Zytogenetische Diagnostik:** *Chromosomenanalyse* zur Bestimmung des Karyotyps . Der rasche Nachweis von Y-spezifischem Genmaterial kann durch die Bestimmung von *SRY mittels FISH* ermöglicht werden

5. **Molekulargenetische Diagnostik:** z.B. bei Verdacht Androgenresistenz; AGS

6. Weiterführende und invasive Diagnostik: Falls die genannten Maßnahmen den Genitalstatus nicht klären konnten, kann eine **Genitographie** und / oder ein **MRT**, evtl auch eine **Vaginoskopie /Zystoskopie** in Narkose erforderlich sein.

Zu einem späteren Zeitpunkt muss gegebenenfalls insbesondere bei Verdacht auf Gonadendysgenese oder ootestikuläre Störung eine **Laparoskopie** durchgeführt werden zur **Gonadenbiopsie**

Verdacht auf DSD bei älteren Kindern und Erwachsenen

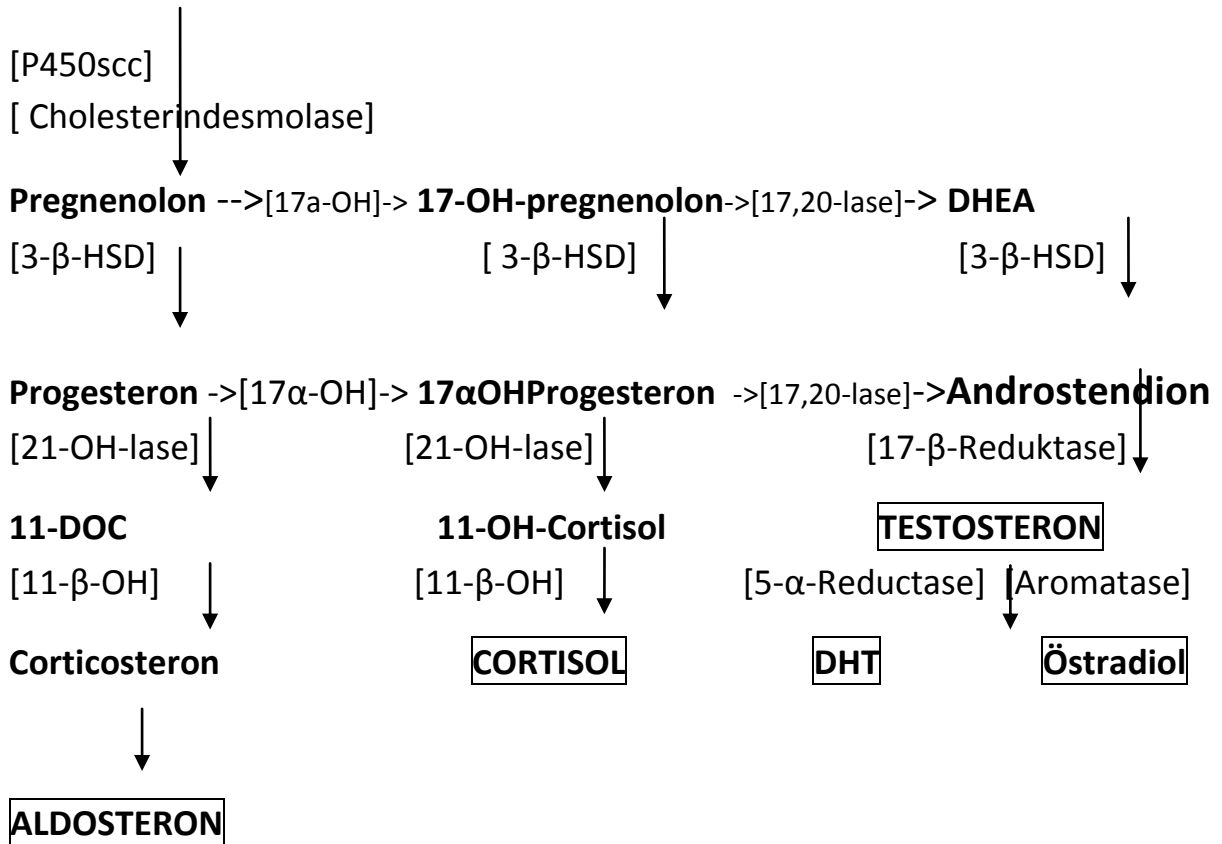
In den meisten Fällen besteht bereits in der Neonatalperiode der Verdacht auf DSD.

Hinweise auf eine DSD bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen sind u.a.:

- früher unerkannte Genitalanomalie;
- Leistenhernie bei Mädchen;
- verzögerte oder ausbleibende Pubertät;
- Virilisierung bei Mädchen/Frauen;
- primäre Amenorrhoe,
- Brustentwicklung bei Jungen,
- Makro- und gelegentliche zyklische Hämaturie bei Jungen

Steroidbiosynthese

Cholesterin



Mineralocorticoide	Glukocorticoide	Androgene
<i>Zona glomerulosa</i>	<i>Zona fasciculata</i>	<i>Zona reticularis</i>

Steroidsynthesestörungen mit Auffälligkeiten der Geschlechtsentwicklung:

XY DSD: Fehlt die Wirkung von Enzymen, die zur Synthese bzw. Wirkung der Androgene wesentlich sind, wird die Differenzierung eines männlichen phänotypischen Geschlechts bei männlichem chromosomalen und gonadalen Geschlecht gestört. Hypoandrogenämie führt zur Feminisierung. Dies ist der Fall bei Mangel an **3- β -HSD, 17- β -Reduktase, 5- α -Reductase.**

XX DSD: **21-OH-lase** und **11- β -OH-Mangel** führen über eine gestörte Cortisolbildung zur Hyperandrogenämie und dadurch zum AGS, der häufigsten Form von XXDSD.

Literatur: Leitlinien, Empfehlungen

Consensus statement on management of intersex disorders

Lee Peter A., Houk Christopher P., Ahmed S. Feisal, Hughes I.A.
Pediatrics 2006, 118:e488-e500

Consensus statement on management of intersex disorders

Hughes I.A., Houk Christopher P., Ahmed S. Feisal, Lee P.A.,
LWPES/ESPE Consensus Group Arch Dis Child. 2006, 91(7): 554–563.

Störungen der Geschlechtsentwicklung Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ),

AWMF online, letzte Überarbeitung 10/2010

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-022.html>

Holterhus P.M., KJöhler B., Korsch E., Richter-Unruh A.

Störungen der sexuellen Differenzierung Deutsche Ges. für Urologie, AWMF 043/029, 2008

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-029.pdf

Korrespondierende Autorin: Frau Prof. Dr.S. Krege, Krefeld

Birgit Köhler Junge oder Mädchen?

Störungen der Geschlechtsentwicklung (DSD) korasion 1, 2010

Störungen der Geschlechtsdifferenzierung: Klinik und Differenzialdiagnose

Klaus Mohnike, Universitätskinderklinik Magdeburg

"Ich wurde zweimal geboren: zuerst als kleines Mädchen, an einem bemerkenswert smogfreien Januartag 1960 in Detroit und dann als halbwüchsiger Junge in einer Notfallambulanz im August 1974".

Im Bestseller-Roman 'Middlesex' wird vom Autor Jeffrey Eugenides sehr authentisch die außergewöhnliche Situation eines Kindes mit 5-alpha-Reduktasemangel beschrieben. Trotz regelrechter Hodendifferenzierung und stimulierbarer Testosteronproduktion wird das Kind mit einem äußerlich weiblichen Genitale geboren. Zurückzuführen ist das auf eine erheblich verminderte Androgenisierung, da lokal im Genitalbereich das Steroidhormon Dihydrotestosteron (DHT) nicht oder nur unzureichend gebildet wird. Während in der Fetalperiode bei DHT-Mangel die männliche Differenzierung ausbleibt, führt die Testosteronproduktion in der Pubertät zum Peniswachstum. Jegliche Korrekturoperation in der Kindheit wird später vielfach von den Patienten als Verstümmelung wahrgenommen und eine spätere Geschlechtsänderung angestrebt (Cohen-Kettenis).

Ein völlig andere Situation stellt die verstärkte Androgenisierung bei weiblichen AGS-Feten infolge 21-Hydroxylasemangel dar. Das äußerlich virilisierte Genitale, mit Fehlbildung von Harnröhre und Vagina ist mit einem regelrecht angelegten, weiblichen inneren Genitale und potentieller Fertilität verbunden.

Im Gegensatz zum DHT-Mangel wird hier eine geschlechtsvereindeutigende Operation (Deutscher Ethikrat) von den Vertretern der gesundheitlichen Selbsthilfe (AGS-Initiative) empfohlen.

Seit den 1980er Jahren hat die Forschung zur molekularen Pathophysiologie bei uneindeutigem Genitale neue Erkenntnisse gebracht, die eine kausal begründete Beratung und Therapieentscheidungen ermöglichen. Die Grundlagenforschung hat sowohl in der Genetik als auch der endokrinen Regulation Faktoren identifiziert, die für die Genitaldifferenzierung in der Fetalzeit von Bedeutung sind. Oftmals kann aber auch mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden keine ursächliche Klärung geführt werden.

Richter-Appelt beschreibt als Ergebnis von Studien zur Lebensqualität, dass der Begriff „Intersexualität“ oder „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ von Betroffenen bevorzugt wird. Eine vereinfachte Klassifizierung wurde 2005 von einer internationalen Expertengruppe in Chicago vorgenommen und damit zum Teil verwirrende Bezeichnungen abgelöst.

Mit dem Begriff „Disorders of sexual differentiation, DSD, Störung der Geschlechtsentwicklung“ werden verschiedene Entitäten zusammengefasst:

Ovotestikuläre DSD = Hermaphroditismus verus

46,XY DSD = männlicher Pseudohermaphroditismus

46,XX DSD = weiblicher Pseudohermaphroditismus

Die Chicago-Konsensuskonferenz geht in ihrer Klassifikation von den pathophysiologischen Grundlagen bei der chromosomalen, gonadalen und anatomischen Geschlechtsentwicklung aus. Die molekulargenetische und Hormondiagnostik wird durch die endoskopische Diagnostik ergänzt.

Betreuung an der Leipziger Unikinderklinik

Seit 5 Jahren führen wir in halbjährlichen Abständen eine gemeinsame Sprechstunde von Kinderchirurgen (Prof. Finke, Universität Halle) und Pädiatrischem Endokrinologen (Prof. Mohnike, Universität Magdeburg) institutsübergreifend durch. Weiterführende Diagnostik und Therapieoptionen von Kindern und Jugendlichen mit DSD werden mit den Familien besprochen.

Bei der Betreuung von Kindern mit kompletter und partieller Androgenresistenz, adrenogenitalem Syndrom infolge 21-Hydroxylasedefekt und seltenen weiteren Basisdefekten wie DAX 1-Duplikation sind individualisierte Betreuungskonzepte unter Einbeziehung eines Psychologen notwendig.

Literatur

Cohen-Kettenis PT.: Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav. 2005 Aug;34(4):399-410

Deutscher Ethikrat (2012) Intersexualität. Stellungnahme. Deutscher Ethikrat, Berlin. ISBN 978-3-941957-27-5

H. Richter-Appelt : Intersexualität nicht Transsexualität
Abgrenzung, aktuelle Ergebnisse und Reformvorschläge
Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:240–249.

Non-invasive prenatal testing by next-generation sequencing: determination of fetal gender and aneuploidies in maternal blood

Thomas Eggermann, Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum der RWTH Aachen

Introduction

In the industrial nations, prenatal screening is an option which is generally offered to pregnant women. Principally, **two strategies** are undertaken:

a) **non-invasive screening** (e.g. ultrasound sonography and biochemical parameters) mainly applied in low-risk pregnancies, and b) **invasive prenatal tests** (e.g. chorionic villous sampling, amniocentesis) for high risk cases.

The invasive prenatal tests aim at the detection of aneuploidies like trisomy 21, or they are used in case of high risks for monogenic inherited disorders. In the latter case, the fetal DNA is analyzed by specific molecular tests often based on PCR and Sanger-Sequencing, whereas the current gold standard for aneuploidy screening is karyotyping.

However, the so far available methods for karyotyping do not allow a comprehensive overview on the fetal chromosomal constitution: conventional cytogenetic karyotyping allows the detection of numerical as well as structural chromosomal rearrangements, but it is hampered by the low resolution of microscopic analysis. Whereas whole chromosome aneuploidies (trisomies, monosomy X) are easily detectable by this test, deletions, duplications or insertions of chromosomal segments <5 Mb cannot be identified.

Therefore, conventional cytogenetics is more and more replaced by the **microarray-based molecular karyotyping**.

Several microarray platforms are meanwhile available (array-CGH, SNP arrays) and their applicability in postnatal and pre-

natal testing are widely accepted (for review: Miller et al., 2010). The two major advantages in comparison to conventional cytogenetics are their high resolution (the current standard resolution is 200 kb) and the use of genomic DNA, making cell cultivation unnecessary and thereby significantly accelerating the analysis. On the other hand, microarrays often do not cover the whole genome (pericentromeric regions are partly excluded) and they only detect imbalances, balanced translocations and other rearrangements escape the detection.

In addition to these technical limitations of the laboratory tests, invasive prenatal testing is burdened by a significant procedural pregnancy loss (up to 1%). To avoid this risk, several attempts to replace invasive techniques have been undertaken.

In particular the First Trimester Screen is widely applied, a noninvasive test that combines a maternal blood screening test with an ultrasound evaluation of the fetus to identify risk for specific chromosomal abnormalities. Until recently, this test has been determined as the most accurate non-invasive screening method available (Wapner et al., 2003). The combined accuracy rate for the test to identify chromosomal abnormalities (i.e. trisomies of chromosomes 21, 13 and 19) was approximately 85% with a false positive rate of 5%.

As the aforementioned strategies either carry a procedure-related risk of miscarriage or have an unsatisfactory accuracy, the isolation of intact fetal cells and later of cell-free fetal DNA from maternal peripheral blood came into the focus of interest. Like in invasive prenatal diagnosis, analysis of these fetal cells/DNA would allow accurate prenatal diagnosis for aneuploidy and single gene disorders, without the attendant risks associated with invasive testing.

Fetal DNA in maternal plasma: a needle in a haystack?

The existence of fetal cells in maternal blood has been postulated since more than 120 years, but the first definitive proof was published 1969 by Walkowska et al. who reported on lymphocytes bearing a Y chromosome in women pregnant with male

fetuses. With the development of techniques like PCR (polymerase chain reaction) and FISH (fluorescence-in-situ-hybridisation) allowing the identification of single specific DNA copies among a huge background of unspecific DNA molecules, the presence of fetal cells in the maternal blood circulation could be confirmed. It has been estimated that there may be 1 fetal cell per milliliter of maternal blood (10^{-7} nucleated cells (Bianchi et al., 1997)). The first steps towards a non-invasive prenatal testing of fetal DNA aimed at the isolation of fetal cells containing nuclei and therefore the fetal genetic material (trophoblasts, leukocytes, stem cells and haemopoietic progenitors, erythroblasts) from maternal blood. To enrich the fetal cells from maternal blood, several FACS (fluorescence-activated cell sorting) and MACS (magnetic-activated cell sorting) protocols have been suggested. However, the technical progress within the last decade leads to the characterization of whole fetal (and maternal) genomes in maternal plasma without the need to enrich fetal cells (Lo et al., 1997; for review: Lo et al., 2013).

**Next generation sequencing of maternal blood:
a new option for non-invasive genetic prenatal testing**

As aforementioned, the discovery of cell-free fetal DNA in maternal plasma helped to circumvent the laborious enrichment of fetal cells, mainly originating from the placenta, and thereby offered new opportunities for noninvasive prenatal testing (i.e. Chen 2011, Chiu 2011, Ehrich 2011, Palomaki 2011, Sehnert 2011, Bianchi 2012). The percentage of fetal DNA from the total DNA in maternal placenta ranges between 3-6% and is increasing with the duration of the pregnancy.

In the first trimester, the concentration corresponds to 25 genome equivalents (GE) in average per milliliter plasma, and it increases up to 300 GE/ml in the third trimester. However, the individual concentration of fetal DNA might vary considerable (for review: Bischoff et al., 2005).

After birth, the level of fetal DNA rapidly decreases and 24h after birth it is not longer detectable. The cell-free fetal DNA

probably originates from apoptotic processes in the placenta, resulting in a release of fragmented genomic DNA. As a result, the fetal DNA fragments are short (up to 300 bp), whereas the maternal circulation DNA is commonly longer (>1000 bp).

The first clinical applications aimed to the detection of paternally inherited genetic traits in maternal plasma: the non-invasive detection of fetal sex appear to be useful for the **clinical management of sex-linked diseases and RhD incompatibility** (Bustamante-Aragones et al., 2008; Finning et al., 2008). In contrast to the identification of paternal alleles, it remained difficult to detect fetal alleles inherited from the mother in the maternal serum as both fetal and maternal DNA coexists in the plasma. As aforementioned, only 3-6% of cell free DNA in maternal blood is fetal. Therefore the major technical challenge in non-invasive prenatal testing is to identify and to quantify the fetal DNA in a huge background of cell free maternal DNA. The problem to determine this small degree of allelic differentiation by classical molecular approaches (e.g. Sanger sequencing), could be circumvented by the development of next generation sequencing (NGS)-based procedures.

With these approaches, detection of fetal DNA in maternal serum by massive parallel sequencing became possible (Fan 2008; Chiu 2008).

Indeed, NGS platforms show considerable differences in their capacities, error rates and lengths of reads, but they share a high throughput and an enormous decrease of sequencing costs.

The recent methodological development make sequencing of a total human genome within 2-3 days possible with costs of only 1000 US\$ ("1000 Dollar genome").

This development impressively illustrates the massive price decline of sequencing costs: Whereas classical Sanger sequencing charges 0.01 €/basepair (bp), the new NGS technologies allow sequencing of 33.000 bp for the same price.

One major difference to Sanger sequencing is that the enrichment of the nucleic acid of interest is not longer performed by single PCR reactions, but by considerably more efficient en-

richment strategies as the basis for the high throughput sequencing approaches.

By these enrichment steps (e.g. shotgun sequencing), an enormous amount of short DNA fragments is generated, representing a mixture of millions of fragments with randomly distributed breakpoints and overlapping ends. During the NGS step itself, these fragments are sequenced. After sequencing individual fragments, the sequences can be reassembled on the basis of their overlapping regions by bioinformatic tools. With NGS approaches, sequencing of many genes in parallel and whole exoms or genomes became possible. Additionally, the same genomic sequence can be analyzed several thousand times (“massively parallel sequencing”), thereby making this technique extremely sensitive.

Whereas the laboratory analysis is getting more and more facilitated by commercially available systems and consumables, currently the major demand in NGS is the bioinformatic processing of the data and the interpretation. In particular the great interindividual genetic variability in humans aggravates the interpretation, but bioinformatics algorithms and targeted NGS approaches reduce these problems: these tests aim at specific genes and clinical entities, and not at the whole exome or genome.

In the field of prenatal testing, the massively sequencing of the same fragment by NGS allows the identification of cell-free fetal DNA in maternal serum. With high-throughput shotgun sequencing technology from plasma of pregnant women on average 5 million sequence per patient sample can be obtained. This high sensitivity enables the quantitative measurement of additional fetal DNA material in maternal plasma: whereas in case of an euploid fetus the ratio of fetal DNA in the maternal DNA background is constant for all chromosome, it is altered in case of an aneuploidy. In case of a trisomy 21 for example, the percentage of chromosome 21 DNA in maternal serum is increased in comparison to other chromosomes (fig. 1).

The power of the new non-invasive prenatal screening test for trisomy 21 has meanwhile been demonstrated in several studies (among them: Chiu et al., 2011; Ehrich et al., 2011; Sehnert et al. 2011), with detection rates of 100% and false-positive rates ranging from 0 to 2.1% (table 1). The techniques have meanwhile also been applied for trisomies 13 and 18 detection, with similar results (Palomaki et al., 2011, Bianchi et al., 2012).

Ethical issues

Due to the increasing improvement and sensitivity of NGS-based non-invasive prenatal tests, it is expected that both testing and – as a consequence - selective abortion will be accepted as 'normal', leading towards accepting testing for minor abnormalities and non-medical traits (for review: de Jong et al., 2012). A further ethical challenge is the possibility to link up an easy, safe and early-in-pregnancy technique with new genomic technologies that allow prenatal diagnostic testing for a much broader range of abnormalities than currently applied. As a result, the scope of NGS-based prenatal testing will be considerably enlarged, thereby making informed consent of the more difficult and challenge the notion of prenatal screening as serving reproductive autonomy.

The need to consider these ethical issues has meanwhile widely been accepted, and has resulted in international and national statements

(e.g. the statement of the German Society of Human Genetics (GfH) about the analysis of fetal from maternal blood (<http://www.gfhev.de/de/leitlinien/>)).

References

Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM, Hanson FW, Klinger KW, Shuber AP. PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 822-829.

Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. MatErnal BLOod IS Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol* 2012; 119:890-901.

Bischoff FZ, Lewis DE, Simpson JL. Cell-free fetal DNA in maternal blood: kinetics, source and structure. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 59-67.

Bustamante-Aragones A, Rodriguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, Trujillo-Tiebas MJ, Diego-Alvarez D, Vallespin E, Plaza J, Ayuso C, Ramos C. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia* 2008; 14: 593-598.

Chen EZ, Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Chan KC, Leung TY et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 18 and trisomy 13 by maternal plasma DNA sequencing. *PLoS One* 2011; 6: e21791.

Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, Foo CH, Xie B, Tsui NB, Lun FM, Zee BC, Lau TK, Cantor CR, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 20458-63.

Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ* 2011; 342.

Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: e201-211.

Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 16266-71.

Finning K, Martin P, Summers J, Massey E, Poole G, Daniels G. Effect of high throughput RHD typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-RhD immunoglobulin in RhD negative pregnant women: prospective feasibility study. *BMJ* 2008; 336: 816-8

de Jong A, Wybo J Dondorp, Christine E M de Die-Smulders, Suzanne G M Frints, Guido M W R de Wert. Non-invasive prenatal testing: ethical issues explored. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 272–277.

Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997; 350: 485-7.

Lo YM, Chiu RW. Genomic analysis of fetal nucleic acids in maternal blood. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 285-306.

Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-764.

Palomaki GE, Deciu C, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, van den Boom D, Bombard AT, Grody WW, Nelson SF, Canick JA. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. *Genet Med* 2012; 14: 296-305.

Sehnert AJ, Rhees B, Comstock D, de Feo E, Heilek G, Burke J et al. Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem* 2011; 57: 1042-1049.

Tsui NB, Kadir RA, Chan KC, Chi C, Mellars G, Tuddenham EG, Leung TY, Lau TK, Chiu RW, Lo YM. Noninvasive prenatal diagnosis of hemophilia by microfluidics digital PCR analysis of maternal plasma DNA. *Blood* 2011; 117: 3684-91.

Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM. Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet* 1969; 1: 1119-22.

Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, Platt L, Mahoney M, Johnson A, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Krantz D, Zachary J, Snijders R, Greene N, Sabbagha R, MacGregor S, Hill L, Gagnon A, Hallahan T, Jackson L; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349: 1405-13.

Reference	Detection rate for trisomy 21 (number of cases)	False-positive rate (number of euploid samples)
Chiu et al., 2011	100% (86)	2.1% (146)
Ehrich et al., 2011	100% (39)	0.2% (410)
Sehnert et al., 2011	100% (13)	0.0% (34)
Palomaki et al., 2011	99.1% (210)	0.1% (1688)
Bianchi et al., 2012	100% (89)	99,6% (233)

Table 1: Detection rate for trisomy 21 and false-positive rate in selected studies of non-invasive prenatal trisomy 21 screening.

Sonographische pränatale Geschlechtsbestimmung

<http://www.springermedizin.de/praenatale-geschlechtsbestimmung/300438.html>

1. Nicht-invasive Verfahren: Ultraschall, SRY-Gen-Nachweis im mütterlichen Blut zur Erkennung eines männlichen Feten.

"Darstellung des Genitale im koronaren oder tangentialen Schnittbild"

Das **männliche Geschlecht** kann durch die Identifizierung von Penis (Urethra) oder Skrotum in der **12.–14. SSW** in 80% erfolgen.

Beim routinemäßigen Ultraschall in der **19. – 22.** Schwangerschaftswoche ist in vielen Fällen das Geschlecht des Babys erkennbar.

In der **20. SSW** ist der Nachweis sonographisch in bis zu 98% möglich.

Beim **weiblichen Geschlecht** erfolgt die Darstellung der Labia majora als zwei parallele echoreiche Linien.

Dazwischen befindet sich eine weitere echoreiche Struktur, die den geschlossenen Labia minora entspricht. Das weibliche Geschlecht erscheint somit insgesamt als drei parallele „helle“ Schallreflexe. Eine Diagnose kann so bereits in der **15. SSW** möglich sein.

Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft imponieren die großen Labien zunehmend wulstförmig (Verwechslungsgefahr: Skrotum). Als hilfreicher zusätzlicher Parameter gilt die Ausrichtung der Klitoris oder des Penis in einem medianen sagittalen Schnitt. Die Klitoris ist kaudal gerichtet, der Penis dagegen kranial."

SRY-Gen-Nachweis im mütterlichen Blut zur Erkennung eines männlichen Feten.

Mit Einführung der Echtzeit-PCR beträgt die Sensitivität der Geschlechtsbestimmung inzwischen nahezu 100%. Der Nachweis Y-Chromosom-spezifischer DNA-Sequenzen gelingt bereits ab der 7. Schwangerschaftswoche (Honda et al. 2002; Sedlmayr et al 2003). (siehe Eggermann)

2. Vasive Verfahren: Fruchtwasseranalyse zur Karyotyp- und Testosteronbestimmung.

Operative Maßnahmen zur Angleichung in männliche oder weibliche Richtung bei DSD

Susanne Krege, Krefeld

Bei Kindern, die mit einem intersexuellen Genitale geboren werden, besteht von Seiten der Eltern wie auch der Ärzte der Wunsch nach baldiger Eindeutigkeit. Mit Hilfe moderner Diagnostik einschließlich molekulargenetischer Untersuchungen gelingt es heute in vielen Fällen die zugrundeliegende Ursache der DSD zu ermitteln. Dies gibt auch Hinweise, in welche geschlechtliche Richtung anatomisch und physiologisch die optimalere Angleichung gelingen wird. So ist bei einer partiellen Androgenresistenz trotz Testosteronsubstitution in den meisten Fällen kein normales Peniswachstum zu erreichen, so dass Eltern und Behandler eher dazu tendierten, eine Angleichung in die weibliche Richtung zu bevorzugen aufgrund der Sorge, dass ein Junge mit einem zu kleinen Penis als Mann nicht glücklich werden würde. Dass dies ganz anders sein kann, zeigen verschiedene Studien zu dieser Problematik (1-7).

Insbesondere aber die Proteste heute erwachsener Betroffener haben zu einem Umdenken geführt.

Die Betroffenen klagen an, dass sie willenlos im frühen Kindesalter operativen Maßnahmen zur Angleichung an ein Geschlecht unterzogen wurden, das sie selbst nicht gewählt hätten. Zudem werden mögliche Funktionseinbußen angeführt, die bei operativen Eingriffen an sehr feinen Strukturen wie dem Gefäßnervenbündel entstehen können.

Hier muss allerdings von Seiten der Operateure entgegengesetzt werden, dass durch verfeinerte Techniken wie z.B. das mikrochirurgische Vorgehen, und entsprechende Erfahrung solche Folgen heute selten sind.

Die intensive Debatte führte im letzten Jahr zu einer Anhörung der verschiedenen Gruppen vor dem Deutschen Ethikrat und resultierte in Empfehlungen des Gremiums für eine Gesetzesvorlage, die hormonelle und operative Maßnahmen bei Neugeborenen mit DSD auf solche Fälle beschränken soll, bei denen

eine lebensbedrohliche Situation abgewendet werden muss (Cortisongabe bei adrenogenitalem Syndrom, Meatusplastik bei obstruktiver Uropathie etc.).

Alle Maßnahmen, die auf eine Geschlechtsangleichung in die eine oder andere Richtung zielen, sollen dagegen so lange aufgeschoben werden, bis das Kind selbst mitentscheiden kann (8).

Vor diesem Hintergrund werden im folgenden die operativen Maßnahmen zur Angleichung in die männliche oder weibliche Richtung rein technisch dargestellt. Teilweise werden von der Autorin persönliche Kommentare bzgl. des Zeitrahmens solcher Maßnahmen angefügt.

Angleichung an das weibliche Genitale:

Die häufigste Erkrankung, bei der eine Angleichung an das weibliche Genitale vorgenommen wird, ist das adrenogenitale Syndrom. Durch einen verstärkten Androgeneinfluss im Mutterleib kommt es beim Neugeborenen zu einer Klitorishypertrophie und ggf. einer unvollständig ausgebildeten Scheide, wobei die proximale Scheide in die Harnröhre mündet und mit dieser einen gemeinsamen Ausführungsgang, den Sinus urogenitalis, bildet. Zudem fehlen bei den Kindern die kleinen Schamlippen.

Daher sind bei kompletter Ausprägung drei Dinge zu korrigieren:

1. die Klitorishypertrophie,
2. die Aufhebung des Sinus urogenitalis mit Separierung der Harnröhre und Rekonstruktion der distalen Scheide
3. sowie die Bildung kleiner Labien.

Vor Festlegen des operativen Procederes muss geprüft werden, in welcher Höhe die proximale Scheide in die Harnröhre mündet, ob distal (ca. 90%) oder proximal (ca. 10%) des Blasen-

schließmuskels. Die Operation lässt sich einzeitig oder zweizeitig durchführen. Im ersten Fall werden alle Maßnahmen in einer Sitzung ausgeführt, im zweiten Fall wird zunächst nur die Klitoris hypertrophie korrigiert, und es werden kleine Labien gebildet, so dass das äußere Erscheinungsbild weiblich ist.

Die Rekonstruktion der Scheide erfolgt dann zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. mit Einsetzen der Pubertät.

Verfechter des zweizeitigen Vorgehens sehen den Vorteil darin, dass die Mädchen dann selbst im Dehnen der Scheide unterwiesen werden können, was von Vorteil ist, um spätere Vaginalengen zu vermeiden.

- Entsprechend der bisherigen Empfehlungen der Fachgesellschaften wurde aber das *einzeitige Vorgehen im Alter von 12-18 Monaten favorisiert*.

- Vor dem Hintergrund der Empfehlungen des Ethikrates wird jetzt zu diskutieren sein, *jegliche Maßnahme zu einem späteren Zeitpunkt vorzunehmen*.

- Hier allerdings besteht noch eine rege Diskussion, da die Eltern und auch die Mehrheit der AGS-Patienten ihr Kind bzw. sich nicht als intersexuell betrachten (9). Der Ethikrat hat diesem Einwand bis zu einem gewissen Grad Rechnung getragen, indem er die AGS-Patienten als gesonderte Gruppe aufführt, aber auch hier zu einer Zurückhaltung bei operativen Eingriffen rät.

- Bei der **Klitorisreduktionsplastik** wird heute in mikrochirurgischer Technik die Eichel samt Gefäßnervenbündel von den Schwellkörpern abpräpariert. Die Schwellkörper werden im Bereich der Crura abgesetzt. Die Glans wird dann an loco typico platziert und hier fixiert, wobei das Gefäßnervenbündel nach rechts oder links unter die Symphyse geschoben wird. Bei großer Glans sollte man dennoch von einer Verkleinerung Abstand nehmen und stattdessen eher einen Teil der Fläche de-epithelialisieren und unter der Haut platzieren. Aus der überschüssigen Haut der primär hypertrophierten Klitoris *können schließlich die kleinen Labien gebildet werden* (10).

- Die Methode zur **Rekonstruktion der distalen Vagina** hängt davon ab, in welcher Höhe die proximale Scheide in die Urethra einmündet. In über 90% der Fälle ist dies distal des Blasen-schließmuskels, so dass ein pull through Manöver und eine Fortunoff-Lappenplastik die gängigste OP-Methode darstellt (11-14). Lässt sich nicht genug Haut für die Seitenwände oder das Dach der Vagina einschlagen, kann auch ein freies Hauttransplantat zum Einsatz kommen. Bei Einmündung der proximalen Vagina oberhalb des Schließmuskels stellt das Verfahren nach Passerini-Glazel ein mögliches Vorgehen dar (15).
- Bei ganz geringer Maskulinisierung mit noch vorhandener Trennung der Urethra und Vaginalmündung reicht ein *Cut-back Manöver* zur Korrektur aus (16).

Angleichung an das männliche Genitale:

Folgende Aspekte müssen im Vorfeld geklärt werden:

1. Wo befinden sich die Gonaden?
2. Können sie ins Skrotum verlagert werden? oder
3. sollten sie bereits entfernt werden?
4. Ist mit einem ausreichenden Peniswachstum zu rechnen?
5. Ist der Penis bei Erektion gerade?
6. Knickt der Penis bei Erektion ab?
7. Welcher Grad einer Hypospadie liegt vor?
8. Ist ein Vaginalgrübchen angelegt?
9. Sind weitere Müller`sche Residuen vorhanden?

Bzgl. der Entfernung der **Gonaden** ist man heute sehr zurückhaltend und entfernt diese, wenn überhaupt, erst zu Beginn der Pubertät. Hintergrund für eine mögliche Entfernung ist das **erhöhte Entartungsrisiko** der Gonaden bei DSD (17-18). Soll eine Angleichung an das männliche Genitale erfolgen, bleibt zu überlegen, ob sie überhaupt entfernt werden müssen. Wichtig ist allerdings, dass sie ins Skrotum verlagert werden können, wenn sie

sich primär nicht dort schon befinden, oder zumindest in eine Höhe, wo sie sich gut tasten oder sonographieren lassen.

Sind Leistenhoden vorhanden, sollten sie entsprechend des üblichen Vorgehens bei Orchidolyse und –pexie ins Skrotum verlagert werden.

Bei Kryptorchismus sollte eine laparoskopische Hodensuche erfolgen. Je nach Befund sollten Rudimente entfernt werden, eine Biopsie gewonnen werden oder eine Verlagerung der Hoden ins Skrotum in ein oder zwei Sitzungen angestrebt werden.

Bei Hypospadie werden zur **Rekonstruktion der Harnröhre** die gängigen Verfahren angewandt. Zunächst muss jedoch geprüft werden, ob der Penis krumm ist und einer Aufrichtung bedarf. Selten reicht hierzu eine Chordaresektion aus. Oftmals muss sich ein *Verfahren nach Nesbit* oder modifiziert *nach Schroeder Essed* anschließen (19-20). Ist die Krümmung sehr stark, kann es notwendig werden, auf der Gegenseite Gewebe einzusetzen (21-22) Dabei muss bedacht werden, dass sich die Harnröhrenmündung durch die Aufrichtung des Penis noch weiter nach proximal verschieben kann. In manchen Fällen wird sie auch zur Krümmung beitragen, dadurch dass sie einfach zu kurz ist. Dann muss die Harnröhrenrinne durchtrennt werden. Wird man in den meisten Fällen eine einzeitige Harnröhrenrekonstruktion nach Snodgrass, mittels eines Island-Onlay Flaps oder unter Einsatz von Mundschleimhaut durchführen können, sollte man gerade, wenn die Harnröhrenrinne durchtrennt werden muss über ein zweizeitiges Verfahren nachgedacht werden (23-27).

Müller`sche Strukturen sollten im Rahmen der Harnröhrenrekonstruktion entfernt werden, ebenso ein **Vaginalgrübchen**. Bei **bipartitem Skrotum** muss auch dieses korrigiert werden (28).

Wird die **Harnröhrenrekonstruktion bei Hypospadie** auch zu einem frühen Zeitpunkt zwischen dem 12. und 18. Lebensmonat empfohlen, sollte man bei DSD Patienten in der Tat die Emp-

fehlungen des Ethikrates bedenken, da nicht abzusehen ist, welche geschlechtliche Richtung das Kind selbst wählen wird.

Literatur:

1. Wisniewski AB, Migeon CJ, Gearhart JP et al. Congenital micropenis: Long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female Horm Res 56: 3-11 (2001)
2. Reiner WG, Kropp BP A 7-year experience of genetic males with severe phallic inadequacy assigned female J Urol 172: 2395-2398 (2004)
3. Meyer-Bahlburg HFL, Migeon CJ, Berkovitz GD et al. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies J Urol 171: 1615-1619 (2004)
4. Nihoul-Fekete C, Thibaud E, Lortat-Jacob S and Josso N Long-term surgical results and patient satisfaction with male pseudohermaphroditism or true hermaphroditism: a cohort of 63 patients J Urol 175: 1878-1884 (2006)
5. Sircili MHP, de Queiroz e Silva FA, Costa EMF et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development J Urol 184: 1122-1127 (2010)
6. Köhler B, Kleinemeier E, Lux A et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German Clinical Evaluation Study J Clin Endocrin Metab 97: 577-588 (2012)
7. Mattila AK, Fagerholm R, Santtila P et al. Gender identity and gender role orientation in female assigned patients with disorders of sex development
8. Deutscher Ethikrat, Intersexualität – Stellungnahme Pinguin Druck GmbH, Berlin 2012
9. Deutscher Ethikrat, Alfons Bora Zur Situation intersexueller Menschen – Bericht über die Online-Umfrage des Deutschen Ethikrates AZ Druck und Datentechnik GmbH, Berlin 2012

10. Kumar H, Kiefer JH, Rosenthal IE, Clark SS
Clitoroplasty: experience during a 19-year period
J Urol 111: 81-84 (1974)
11. Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M
Vaginoplasty technique for female pseudohermaphrodites
Surgery, Gynecology and Obstetrics 545-548 (1964)
12. Hendren H, Crawford JD
Adrenogenital syndrome: the anatomy of the anomaly and its repair. Some new concepts J Ped Surg 4: 49-58 (1969)
13. Duckett JW, Baskin LS Genitoplasty for intersex anomalies
Eur J Pediatr 152: 80-84 (1993)
14. Rink RC, Adams MC Feminizing genitoplasty: state of the art
World J Urol 16: 212-218 (1998)
15. Passerini-Glazel G A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites J Urol 142: 565-568 (1989)
16. Hendren WH Reconstructive problems of the vagina and the female urethra
Clinics of Plastic Surgery 7: 207-232 (1980)
17. Cools M, Drop SLS, Wolffenbuttel KP et al.
Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers Endocrine Reviews 27: 468-484 (2006)
18. Robboy SJ, Jaubert F
Neoplasms and pathology of sexual developmental disorders (intersex) Pathology 39: 147-163 (2007)
19. Nesbit RM Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation
J Urol 93: 230 (1965)
20. Van der Hors C, Portillo FJ, Seif C et al. Slightly modified technique of the original Essed plication procedure for congenital penile deviation Int Braz J Urol 29: 332-335 (2003)
21. Hendren WH, Keating MA
Use of dermal graft and free urethral graft in penile reconstruction J Urol 140: 1265-1269 (1988)
22. Braga LH, Lorenzo AJ, Bägli DJ et al.
Ventral penile lengthening versus dorsal plication for severe ven-

tral curvature in children with proximal hypospadias

J Urol 180: 1743-1747 (2008)

23. Snodgrass W, Yucel S

Tubularized incised plate for mid shaft and proximal hypospadias repair J Urol 177: 698-702 (2007)

24. Duckett JW The island flap technique for hypospadias repair Urol Clin North Am 8: 503 (1981)

25. Riechardt S, Fisch M

Two-stage urethroplasty with buccal mucosa BJU Int 109: 150-162 (2012)

26. Bracka A Buccal mucosa: good but not perfect

J Urol 185: 777-778 (2011)

27. Manzoni G et al. Hypospadias surgery: when, what and by whom? BJU Int 94: 1188-1195 (2004)

28. Ehrlich RM, Scardino PT

Surgical correction of scrotal transposition and perineal hypospadias J Pediatr Surg 17: 175-177 (1982)

Entfernung der Keimdrüsen bei XY-Mädchen (Indikation, Hormonsubstitution)

Petra Frank-Herrmann,
Universitätsfrauenklinik Heidelberg

Mädchen mit einem Y-Anteil im Chromosomensatz gehören zur Gruppe der Menschen mit Besonderheiten bzw. Störungen der Geschlechtsentwicklung (Differences/ Disorders of sex development, DSD).

Ursache der DSD sind chromosomale Anomalien oder Genmutationen, welche die Kaskade der Gonadenentwicklung (sexuelle Determinierung) oder die Biosynthese und Wirkung der Sexualhormone (sexuelle Differenzierung) stören (7). Der Chromosomensatz dieser XY-Mädchen kann männlich sein (46,XY z.B. bei Gonadendysgenese, GD oder Androgeninsensitivität, AIS) oder gemischt bzw. als Mosaik vorliegen (z.B. 45,X/46,XY oder 46,XX/46,XY) (5, 9).

XY-Mädchen sind phänotypisch oft unauffällig weiblich und fallen deshalb erstmals wegen ausbleibender Pubertät auf (mangelndes Brustwachstum, primäre Amenorrhoe). Falls eine Restaktivität des Testosterons (z.B. bei GD oder AIS) vorhanden ist, fallen sie durch ein ambivalentes Genitale bereits bei Geburt auf (z.B. Klitorishypertrophie) oder durch einen Virilisierungsschub in der Pubertät (3). Der Übergang zum phänotypischen Mann ist fließend. XY-Mädchen mit unauffällig weiblichem Phänotyp haben in der Regel auch eine weibliche Geschlechtsidentität, manchmal muss jedoch in der Pubertät die Frage der Geschlechtsidentität geklärt werden (1).

Das Risiko der Entwicklung maligner Keimzelltumore bei XY-Mädchen

Das Risiko für die Bildung maligner Keimzelltumore (meist Gonadoblastom, Dysgerminom oder Seminom) bei XY-Mädchen mit dysgenetischen Gonaden wird in der Literatur mit über 30% angegeben. Das Risiko steigt ab dem ersten Lebensjahr und ist umso höher, je undifferenzierter das Gonadengewebe ist (Cools). Deshalb wird diesen Mädchen meist ab Diagnosestellung prophylaktisch eine beidseitige Gonadektomie empfohlen.

Mittlerweile zeigen Metaanalysen, dass allein die Anwesenheit des Y-Chromosoms im Karyotyp der Patientin nicht ausreicht, ein hohes Malignitätsrisiko anzunehmen, sondern dass die Tumorentwicklung von der Aktivität bestimmter Gene, z.B. TSPY-Gen im Gonadoblastom-Locus (GBY) abhängt. Die Forschung geht derzeit in die Richtung, das Malignitätsrisiko definierten Gen-Mutationen zuzuordnen (6, 8, 10).

Erhalt der Gonaden vs. prophylaktische elektive Gonadektomie

Die Gonadektomie ist irreversibel. Deshalb müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Wie hoch ist das Malignitätsrisiko im individuellen Fall einzuschätzen? (kein Automatismus aufgrund eines Y-Anteils im Karyogramm, umfassende Diagnostik, ggfs. auch laparoskopische Gonadenbiopsie und immun-histochemische Methoden).
- Hat die Gonade noch eine Hormonproduktion oder eine Funktion für die Fertilität?
- OP-Risiko
- Abwartendes Vorgehen unter engmaschiger Kontrolle der Gonaden möglich (bes. Sonographie)?

Geschätztes Malignitätsrisiko (vgl. 11, 15):

Das Risiko für die Entwicklung eines Keimzelltumors ist oft schwer einzuschätzen.

	Risiko (%)
AIS	5.5
AIS unbehandelt	20–30
CAIS	0.8
PAIS	15
46,XY GD	30-50
45,X/46,XY und Varianten	15–40
Ovotestis	2.6
Frasier Syndrom	60
Denys-Drash Syndrom	40

Procedere bei Androgenresistenz (AIS)

Das geringere Risiko für Keimzelltumore bei CAIS - geschätzte 0,8% gegenüber 15% bei PAIS - wird durch den Keimzellverlust bei CAIS erklärt. Derzeit scheint dieses geringe Risiko jedoch nur auf Mädchen mit CAIS im engen Sinne zuzutreffen: ohne Wachstum von Pubesbehaarung in der Pubertät und ohne Derivate der Wolffschen Gänge.

Die Hypothese ist, dass eine niedrige Menge an wirksamem Testosteron ausreicht, um - vermittelt durch die Sertolizelle - die Apoptose der Keimzellen zu verhindern (2). Deshalb wird für Mädchen mit CAIS und Pubesbehaarung ein höheres Tumorrisko angenommen. In diesem Sinne wurde eine Erweiterung der Klassifizierung in PAIS, schwerwiegendes AIS und CAIS vorgeschlagen (4).

Bei Mädchen mit CAIS ist es aus zwei Gründen nach Risikoabwägung wünschenswert, die Gonaden zu belassen: durch die periphere Umwandlung (Aromatisierung) von Testosteron in Östradiol kommt es zur Feminisierung in der Pubertät, insbesondere zur Entwicklung des Busens. Die dabei erreichten endogenen Östrogenspiegel sind auch im Erwachsenenalter für Wohlbefinden und Knochenschutz ausreichend, sodass auf eine lebenslange Östrogensubstitution verzichtet werden kann.

Bei schwerwiegender AIS kann ggfs. zumindest die Brustentwicklung abgewartet werden.

Bei PAIS und weiblicher Geschlechtsidentität wird die Gonadektomie vor der Pubertät empfohlen, um einen pubertären Virilisierungsschub zu vermeiden (Stimmbruch, Klitorishypertrophie und Verbreiterung der Schultern sind irreversibel).

Wenn die Gonaden bei CAIS belassen werden, sollten diese regelmäßig sonographisch kontrolliert werden. Bei schwieriger Lokalisation kann eine laparoskopische Pexie der Gonaden an der Abdominalwand im Bereich der kaudalen Stichinzisionen durchgeführt werden, wobei allerdings ein theoretisches Risiko der lymphogenen Tumorverbreitung diskutiert wird.

Procedere bei Gonadendysgenese

Die Gonadendysgenese (46,XY oder gemischt) hat ein über 30%iges Tumorrisiko und ist bereits in der Kindheit sehr hoch. Deshalb sollte die bilaterale Gonadektomie nach Diagnosestellung erfolgen, um eine maligne Entartung des dysgenetischen Gewebe zu vermeiden. Die Entscheidung bei XY-Mädchen mit Gonadendysgenese fällt leichter als bei AIS, da die Gonaden in der Regel funktionslos sind.

Procedere bei anderen DSD

- Bei XY-Mädchen mit Biosynthesestörungen des Testosteron oder Dihydrotestosteron ist das Malignitätsrisiko der Gonaden unklar. Um eine pubertäre Virilisierung bei 46, XY-Mädchen zu vermeiden, ist ebenfalls eine Gonadektomie spätestens in der Pubertät angezeigt. In diesen Fällen ist jedoch an einen möglichen latenten Wunsch nach Geschlechtswechsel zu denken und vor einer Gonadektomie zu klären (Geschlechtsidentität).
- Bei Mädchen mit sehr seltenen Ovotestis scheint ein Belassen der Gonaden vertretbar zu sein, da es sich um reifes ovarielles und testikuläres Gewebe mit relativ niedrigem Tumorrisiko handelt (13).

Laparoskopische Biopsie zur Diagnostik und Entscheidungshilfe:

Um diagnostisch relevant zu sein, ist bei laparoskopischen Biopsien eine detaillierte histologische Befundung erforderlich: Gonadales Gewebe ohne Keimzellen (Streak)/ Keimzellen vorhanden/ Differenzierungsgrad der Keimzellen/Hodengewebe mit OCT4-positiven Zellen, etc. (15).

Problem: wie repräsentativ ist die Biopsie für die gesamte Gonade (bei minimalem Anteil an undifferenziertem Keimzellgewebe oder testikulärem Gewebe), wieviele Biopsien sollten entnommen werden?

Hormonsubstitution

Wenn die Gonaden funktionslos sind (hohe FSH-Werte) oder entfernt wurden, ist eine Indikation für eine Hormontherapie (HT) gegeben.

Ziele der HT sind:

1. die Induktion der pubertären Entwicklung, besonders des Brustwachstums
2. Knochenmineralisation, bzw. -protektion
3. allgemeines Wohlbefinden

Eine HT sollte individualisiert erfolgen und folgende Faktoren beachten:

- individuelle Risikofaktoren für eine HT
- HT zyklisch oder kontinuierlich?
- HT oral oder transdermal?
- Welches Gestagen (Thrombophilierisiko/antiandrogene Wirkung, etc.)?
- Kontrazeptionsbedarf (bei ovarieller Restfunktion) ?
- Anpassung der HT im Lebenszyklus, z.B. nach Hysterektomie

Prinzipielles Procedere (12):

- Die Hormontherapie erfolgt bei weiblichem Phänotyp mit Östradiol.
- Sofern ein Uterus vorhanden ist, muss zur Endometriumprotektion das Östradiol mit einem Gestagen kombiniert werden.
- Die HT kann zyklisch oder auch kontinuierlich erfolgen; bei zyklischer Gabe vermutlich am günstigsten ohne einwöchige Hormonpause (Osteopenieprävention).
- Wenn keine zyklische Blutung erwünscht oder sinnvoll ist (bei Dysmenorrhoe, zyklischer Migräne, körperlicher Behinderung etc.), ist ein kontinuierliches Präparat angezeigt.
- Die HT ist oral oder transdermal möglich. Es gibt hierfür eine Reihe von fixen Kombinationspräparaten.
- Die transdermale Therapie ist auf Dauer der oralen wegen der geringeren Erhöhung des Thrombophilierisikos vorzuziehen.
- Ist kein Uterus vorhanden, erfolgt bis zum Erreichen des normalen Menopausealters eine Östradiol-Monotherapie. Die effektive Tagesdosis beträgt bei oraler Einnahme 1-2 mg Östradiolvalerat oder 1-2 mg mikronisiertes Östradiol, bei transdermaler Applikation 50 µg (Pflaster oder Gel).
- Bei Mädchen sollte die Brustentwicklung zunächst mit einer E2-Monotherapie induziert werden (ab dem 13./14. Lebensjahr bzw. bei späterer Diagnosestellung sofort) (14).
- Zur Induktion der Pubertät kann man im ersten halben Jahr mit 25 µg /Tag beginnen und dann steigern – bei noch laufender Wachstumshormontherapie in Abstimmung mit den pädiatrischen Endokrinologen. Die Tagesration des E2-Gels kann zunächst auf 2 Tage verteilt werden (eine tagesgenaue Dosierung ist nicht erforderlich).
- Die Östrogenmonotherapie kann 1-2 Jahre bzw. bis Tannerstadium B3-4 durchgeführt werden. Der Therapieerfolg sollte 3- bis 6-monatlich anhand der Brustentwicklung kontrolliert werden.

- Zum Start der kombinierten Therapie eignet sich eine Kombination mit Levonorgestrel oder bei gewünschter antiandrogener Komponente ein fixes Präparat mit einem antiandrogen wirksamen Gestagen.
- Auch in der Pubertät ist es nicht mehr nötig, die Hormone separat zu verabreichen. Aus der Vielzahl der heute zur Verfügung stehenden Gestagene muss in der Pubertät die Beschränkung auf Dydrogesteron, Chlormadinonacetat oder mikronisiertes Progesteron nicht aufrecht erhalten werden.
- Bei teilweise vorhandener ovarieller Funktion und Kontrazeptionsbedarf erfolgt auch in der Pubertät die Hormontherapie über Ovulationshemmer. Hier gibt es seit kurzem die Möglichkeit oraler Kontrazeptiva mit Östradiolvalerat (E2/Nomogestat oder E2/Dienogest).
- Es ist nicht erforderlich und oft gar nicht möglich, den FSH- oder LH-Spiegel (wie gelegentlich empfohlen) in den Referenzbereich abzusenken. Der Östradiolspiegel sollte bei mindestens 30 pg/ml liegen (unter Ovulationshemmern, die Äthinylöstradiol enthalten, allerdings nicht messbar).
- Die Gabe von Hormonen bei GD ist eine Off-label-Therapie.

Literatur

1. Arbeitsgruppe Ethik im Netzwerk. Intersexualität „Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung“ Ethische Grundsätze und Empfehlungen bei DSD. Monatsschr Kinderheilkd 2008; 156:241–245
2. Cools M , Stoop H , Kersemaekers F et al . Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads . J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:2404-13
3. Frank-Herrmann P, Strowitzki T. Gonadendysgenese aus gynäkologischer Sicht. Gynäkologe 2012; 45:695–706
4. Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, Martin H, Coleman N, Schwabe JW, Hughes IA. Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete

androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11):5815-22

5. Hauffa BP, Simic-Schleicher G. Pubertas tarda und Hypogonadismus. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE). 2011; <http://www.awmf-online.de>

6. Hiort O, Wünsch L, Cools M, Looijenga L, Cuckow P. Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2012; 8(6):624-8

7. Hiort O, Holterhus PM. The molecular basis of male sexual differentiation. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:101-110

8. Holterhus PM, Werner R, Hoppe U et al (2005) Molecular features and clinical phenotypes in androgen insensitivity syndrome in the absence and presence of androgen receptor gene mutations. *J Molecul Med* 83:1005-1013

9. Holterhus PM, Köhler B, Korsch E, Richter-Unruh A. Störungen der Geschlechtsentwicklung. Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), 2010; AWMF online

10. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES1/ESPE2 Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91(7): 554-563

11. Looijenga LHJ, Hersmus R, de Leeuw B, Stoop H, Cools M, Oosterhuis JW, Drop S, Wolffenbuttel K. Gonadal tumours and DSD. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24:291–310

12. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte.* 2005; Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

13. Queipo G, Zenteno JC, Peña R, Nieto K, Radillo A, Dorantes LM, Eraña L, Lieberman E, Söderlund D, Jiménez AL, Ramón G, Kofman-Alfaro S. Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX cases. *Hum Genet.* 2002; 111(3):278-83

14. Ranke MB, Dörr HG. Ersatztherapie mit Sexualsteroiden in der Adoleszenz bei Hypogonadismus: Konsensus eines Expertenworkshops. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157:260-266

15. Wunsch L, Holterhus PM, Wessel L, Hiort O. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. BJU Int. 2012; 10:958-65.

Psychosexuelle Probleme bei Personen mit Intersexualität / DSD

Hartmut A.G. Bosinski, Kiel

1. Einleitung

Die Geburt eines Kindes mit intersexuellem, geschlechtlich ambivalentem Genitalstatus, bei dem also die Zuordnung als Junge oder Mädchen nicht sicher möglich ist, führt bei Eltern und Verwandten, aber auch bei Ärzten und pflegerischen Hilfskräften zu tiefer Verunsicherung. Gelegentlich wird sogar von einem sozialmedizinischen Notfall gesprochen.

Eltern und Ärzten stellen sich mehrere wichtige Fragen:

1. Welche Auswirkungen haben Abweichungen der somato-sexuellen Entwicklung auf die Geschlechtsidentität (GI) sowie auf das psychosexuelle Erleben und Verhalten?
2. Welchem Geschlecht soll also das Kind zugewiesen werden?
3. Müssen genitalchirurgische Behandlungsmaßnahmen ergriffen werden? Wenn ja, wann, wie und in welchem Umfang?
4. Welche Auswirkungen hat die ambivalente Genitalkonfiguration und / oder ihre chirurgische Behandlung auf die Lebensqualität, auf die GI-Entwicklung, auf die sexuelle Erlebnisfähigkeit und Fertilität?

Im Folgenden soll zunächst kurz auf die historische Entwicklung und die aktuelle Diskussion zum medizinischen Vorgehen bei Kindern mit intersexuellem Genitale eingegangen werden, um sodann die aktuelle Befundlage darzulegen. Abschließend werden eigene Vorschläge zum Procedere referiert.

2. Historische Aspekte und aktuelle Diskussion um das medizinische Vorgehen

In Abhängigkeit vom kulturellen und medizintechnischen Entwicklungsstand kam es zu verschiedenen Zeit und in verschiedenen Kulturen zu sehr verschiedenen Regelungen für den

Umgang mit dem Phänomen der intersexuellen Genitalkonfiguration und der Geschlechtszuweisung.

Bis in die fünfziger Jahre war die geschlechtliche Zuordnung (und nachfolgende Erziehung) von Kindern mit intersexuellem Genitale einzig der Zuordnung durch In-Augenscheinnahme, damit aber auch in gewisser Weise dem Zufall überlassen. Operative Korrekturen waren technisch nicht möglich. Es ist nur unzureichend bekannt, wie sich die betroffenen Individuen mit dieser genitalen Ambivalenz arrangierten: Einzelberichte schildern sowohl eine geglückte psychosoziale Adaptation als auch ein zumal soziosexuell marginalisiertes „Schattendasein“.

Money untersuchte 1955 erstmals die Langzeitentwicklung von Patienten mit intersexuellem Genitale. Er kam zu dem Ergebnis, dass Neugeborene bezüglich ihrer Geschlechtsidentität „neutral“ seien und somit eine nach dem überwiegenden Genitalbefund ausgerichtete Geschlechtszuweisung (bis spätestens zum 18. Lebensmonat) und die darauf fußende Geschlechtersozialisation letztlich die Entwicklung der Geschlechtsidentität als Junge oder Mädchen, Mann oder Frau, bestimme (s. auch Money & Ehrhardt 1972). Für die Konsistenz der Erziehung und die geschlechtliche Selbstakzeptanz des Kindes sei deshalb der Befund des äußeren Genitales wesentlich.

Aufgrund dieser Befunde wurde ein „Prozedere der optimalen Geschlechtszuschreibung“ für die Behandlung von Neugeborenen mit ambivalentem/intersexuellem Genitalbefund etabliert, das auch in Deutschland zur Anwendung kam.

Dies Protokoll sah im Wesentlichen vor:

- Möglichst umfassend und schnell durchgeführt Diagnostik der zugrundeliegenden Störung.
- Möglichst frühzeitig (spätestens bis zum 18. Lebensmonat) Festlegung der Geschlechtszugehörigkeit, die konsequent durchgehalten werden sollte.

- Möglichst frühzeitige operative Korrektur des ambivalenten Genitals entsprechend der getroffenen Geschlechtszuordnung, um so Kind, Eltern und sozialer Umwelt Eindeutigkeit zu vermitteln und die Geschlechtsidentitätsentwicklung nicht zu gefährden.
- Frühzeitige operative Entfernung der männlichen Gonaden, sofern sie der gewählten Geschlechtszuschreibung widersprechen, um eine etwaige Maskulinisierung in der Pubertät bei einem als Mädchen aufgezogenen Individuum zu verhindern.
- Zum Zeitpunkt der üblicherweise einsetzenden Pubertät Applikation derjenigen Sexualhormone, die der gewählten Geschlechtszuschreibung entsprechen.
- Um die Etablierung der zugewiesenen Geschlechterrolle nicht zu gefährden sollten dem Kind keine Informationen über die ursprüngliche Zuweisungsunsicherheit gegeben werden; aus dem gleichen Grund sollten der Geschlechtszuweisung zuwider laufende Verhaltensäußerungen des Kindes möglichst negiert und keinesfalls befördert werden.

Dieses Protokoll hat im Laufe der Jahre Modifikationen erfahren. Tatsächlich wurde aber bei diesem Vorgehen aus Gründen der technischen Machbarkeit tendenziell öfter „*in dubio pro femina*“ entschieden.

Dieses Vorgehen ist seit ca. 15 Jahren Gegenstand massiver Kritik durch Patienten geworden (so z.B. www.ISNA.org), die auf folgendes hinweisen:

Es wurde die dem Konzept innewohnende „Geheimniskrämerei“ sowie der Umstand, dass wichtige Entscheidungen und operative Maßnahmen (Geschlechtszuweisung, genitalverändernde Chirurgie) getroffen wurden, als das Kind hierzu noch keine verständige Meinung („*informed consent*“) äußern konnte.

Es wurden Fälle von intersexuellen Patienten bekannt, bei denen die postpuberale Entwicklung dem Zuweisungs- und Er-

ziehungsgeschlecht widersprach, die also in der Pubertät eine Geschlechtsdysphorie mit Wunsch nach Geschlechtswechsel äußerten. Diese Patienten warfen ihren Behandlern vor, in der frühen Kindheit und somit ohne ihr Einverständnis grundlegende Entscheidungen getroffen und weitreichende und irreversible operative Eingriffe durchgeführt zu haben. Darüber hinaus kritisieren Patienten die mangelhafte Aufklärung, die ungenügende psychosoziale Begleitung oder die häufig unnötigen Untersuchungen (z.B. zu Demonstrationszwecken).

Zumal früh und mehrfach genitalkorrigierenden Eingriffen unterworfenen Patienten mit Intersex-Syndrom beklagten - unabhängig von der Zufriedenheit mit ihrer geschlechtlichen Zuweisung -, dass sie durch die Operationen ganz erhebliche und nachhaltige Beeinträchtigungen ihrer psychosexuellen Erlebnisfähigkeit erlitten hätten.

Schließlich wurde einer der Hauptbelege für die vermeintliche geschlechtliche Neutralität des Kindes als Desaster decouvert: Money und Ehrhardt (1972) berichteten über den Fall eines eineiigen Zwillingssknaben, bei dem im Alter von sieben Monaten bei einem Zirkumzisionszwischenfall der Penis traumatisch amputiert wurde. Entsprechend dem damaligen Wissensstand, der von der überwiegenden Bedeutung der Erziehung ausging, und aufgrund der Tatsache, dass dies operationstechnisch wesentlich einfacher und auch die kosmetische sowie „sexuell-technische“ Prognose besser schien, beschloss man, den Knaben im Alter von 17 Monaten zu orchidektomieren, einer feminisierenden Genitaloperation zu unterziehen und als Mädchen aufzuziehen. Die ersten Berichte im Alter von neun Jahren (Money 1975) sprachen von einem vollen Erfolg dieses Vorgehens. Dieser (in der Literatur als John/Joan-Case) eingegangene Fall wurde als Paradebeispiel für die Bedeutungslosigkeit der pränatalen biologischen Anlagen für die Geschlechtsidentitäts-Entwicklung angeführt. Tatsächlich nahm er einen deletären Verlauf (Diamond 1982, Diamond & Sigmundson 1997; Colapinto 2000; Hausman 2000): Schon mit 14 Jahren lehnte das Kind die geplante Östrogenbehandlung ab, gab an, sich als Junge und sich ausschließlich zu

Frauen hingezogen zu fühlen. Der Patient ließ sich zum Manne „rückumwandeln“, heiratete mit 25 Jahren, adoptierte die Kinder seiner Ehefrau und suizidierte sich im Jahre 2004 (im Alter von 39 Jahren). Allerdings wird in der Diskussion dieses Falles oft übersehen, dass es sich bei diesem tragischen Verlauf nicht um ein Intersex-Syndrom, sondern um die genitale Verstümmelung eines somatosexuell bis dato normal entwickelten Jungen handelte, bei dem also prä-/perinatale Sexualhormonimbancen nicht vorgelegen haben dürften. Auch bleibt die unklare Datenlage in anderen Fällen von Penisamputation und nachfolgender Aufzucht als Mädchen dabei unberücksichtigt (i. Überbl. Bosinski 2000).

Diamond und Sigmundson legten deshalb 1997 ein neues Konzept für den Umgang mit Kindern mit intersexuellem Genitalbefund vor. Sie empfahlen unter anderem einen Verzicht auf genitalkorrigierende Operationen und Hormonmedikationen in der Kindheit (außer bei vitaler Indikation) und eine stärkere Berücksichtigung pränataler Hormoneinflüsse, insbesondere der Androgenspiegel, bei der – auch von diesen Autoren klar geforderten – Geschlechtszuweisung: Unter anderem empfahlen sie die Zuweisung von 46-XX-Kindern mit einem extrem virilisierenden AGS (Prader IV/V) als Junge. Funktionell-kosmetischen Aspekte etwaiger OP-Möglichkeiten sollten in den Hintergrund treten, *keinesfalls dürfe die Penis- oder Klitorisgröße allein Grundlage für Geschlechtszuweisung oder OP-Indikation sein.*

Feminisierende oder maskulinisierende Behandlungen sollten erst dann durchgeführt werden, wenn das Kind ein Alter erreicht hat, in dem es bewusst die verschiedenen Optionen abwägen und mitentscheiden kann (zumeist in der Pubertät bzw. ab 14 Jahren).

Aufgrund dieser Diskussionen kam es nicht nur bei Patienten, sondern auch bei Behandlern (zumal bei Operateuren) zu teilweise erheblichen Verunsicherungen. Dies führte gelegentlich sogar zu Operationsmoratorien. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die teilweise unsichere und unübersichtli-

che Befundlage eine derartige Pauschalforderung keinesfalls rechtfertigt.

Das Konsensus-Papier der US-amerikanischen und europäischen Gesellschaften für Pädiatrische Endokrinologie für das Management von Intersexualität (*Hughes et al. 2006*) schlägt zum einen die neue Terminologie „*Disorders of Sex Development (DSD)*“ vor, die sich mittlerweile durchgesetzt hat (allerdings gelegentlich – z.B. in der Stellungnahme des Deutschen Ethikrates [2012] – als „*Differences of Sex Development*“ verwendet wird). Des Weiteren wird die Versorgung dieser Kinder in multidisziplinären Zentren mit entsprechender Expertise und unter Einbeziehung von pädiatrischen Endokrinologen, Chirurgen, Urologen, Gynäkologen, Genetikern, Psychologen bzw. Psychiatern, Sozialarbeitern und Ethikern gefordert. Eine Geschlechtszuweisung wird für zwingend erachtet, jedoch erst nach adäquater Diagnostik. Besonders betont wird die Notwendigkeit einer offenen, vertrauens- und respektvollen Kommunikation mit Eltern und Kind. Es wird eine zurückhaltende Operationspraxis empfohlen, die in die Hand des erfahrenen Experten gehört.

Auf die wichtigen Empfehlungen des Deutschen Ethikrates aus dem Jahre 2012 geht Koll. Hoepffner in diesem Band gesondert ein.

3. Aktuelle Befundlage

3.1 Zur Geschlechtsidentität bei DSD / Intersexualität

Die Geschlechtsidentität eines Menschen, also seine überdauernde, oft unreflektierte, tiefinneren Gewissheit, dem einen oder dem anderen Geschlecht oder einer selbst-empfundene(n) anderen Zwischenform anzugehören, ist das Ergebnis eines komplexen, biopsychosozial fundierten und zeitabhängigen Entwicklungsprozesses, der entgegen früherer Annahmen erst mit der Pubertät seinen (vorläufigen) Abschluss findet (s. i. Überblick Bosinski 2000).

Bei Menschen mit intersexuellem Genitale kommen verschiedene Faktoren zusammen, welche diesen Entwicklungsprozess bei ihnen besonders störanfällig erscheinen lassen. Um nur einige zu nennen:

- Die pränatal auf das Gehirn geschlechtlich organisierend wirkenden Hormon-(insbesondere Androgen-) Spiegel bzw. deren rezeptorabhängige Wirksamkeit, die in der Richtung ihrer Wirkung (maskulinisierend vs. femininisierend) nicht unbedingt dem Genitalstatus entsprechen müssen.

- Die postnatal „nachreifende“ Enzymproduktion, die u.U. zu einem „Nachholen“ der prä-/perinatal ausgebliebenen Maskulinisierung führen kann (Bsp.: 5 α -Reduktase-2-Mangel [5ARD2]; 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel [17 β HSDD])

- Das für die Geschlechtszuweisung und das Fremdbild wichtige Erscheinungsbild des äußeren Genitales, das im Verlauf der Entwicklung zunehmend auch für das Selbstbild bedeutsam wird, ohne dass bis heute empirisch ausreichend geklärt ist, wie stark dieser Einfluss ist.

- Der Umstand, dass es sich oft um eine chronische Erkrankung handelt (Bsp. Adrenogenitales Syndrom, [AGS], die häufigste Ursache für ambivalente, virilisierte Genitalkonfiguration bei XX-Mädchen), welche gehäufte ärztliche Konsultationen und oft lebenslange medikamentöse Behandlung erforderlich macht.

- Die Tatsache, dass das geschlechtstypische Verhalten, das stark zumal von der pränatalen Androgenisierung des Gehirns beeinflusst wird, zwar Bestandteil der Geschlechtsidentität ist, mit dieser aber keinesfalls deckungsgleich sein muss (ein sich tomboyhaft verhaltendes Mädchen kann durchaus eine weibliche Geschlechtsidentität haben).

- Gleiches gilt für die sexuelle Orientierung (auf Männer [androphil] oder auf Frauen [gynäphil]), die offenbar ebenfalls von der pränatalen Hormonwirkung mit beeinflusst wird und wichtiger Bestandteil der Geschlechtsidentität ist, mit dieser

aber ebenfalls nicht deckungsgleich verlaufen muss (eine Frau kann Frauen lieben und sich gleichwohl als Frau fühlen).

- Die aus den vorgenannten Faktoren resultierende Verunsicherung der Erziehungspersonen, welche wiederum ihr – auch durch ihre jeweilige Kultur mit geprägtes - Erziehungsverhalten und damit auch die geschlechtliche Sozialisation des Kindes beeinflussen.

Bei den nun folgenden Ausführungen zur Befundlage bei einigen Störungsbildern sollte stets bedacht werden, dass es bis heute keine repräsentativen, kontrollierten Längsschnittuntersuchungen gibt, die verbindliche Aussagen über das Ergebnis bestimmter Vorgehensweisen ermöglichen!

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden für die einzelnen Literaturbelege auf die von uns vorgelegte Übersichtsarbeit „Psychosexuelle Probleme bei Intersex-Syndromen“ aus dem Jahre 2005 verwiesen [Bosinski 2005]. Lediglich die seinerzeit nicht berücksichtigten Artikel werden im Folgenden gesondert aufgeführt.

(1) Adrenogenitales Syndrom (AGS): Bei als **Mädchen erzogene 46,XX-Individuen** ist bekannt, dass sie in Kindheit und Jugend zwar in Abhängigkeit vom Ausmaß des Gendefekts durchaus ausgeprägtes jungenhaftes (sog. Tomboy-) Verhalten zeigen und als Erwachsene eine höhere Rate an gynäphiler (d.h. bi- oder homosexueller) Orientierung aufweisen als nicht betroffene Frauen (nach 2004: Meyer-Bahlburg et al. 2006, 2008). Gleichwohl entwickelt die überwiegende Mehrzahl (> 90%) von ihnen, auch bei ausgeprägter pränataler Virilisierung (Prader IV/V) eine weibliche Geschlechtsidentität.

Zwar sind Unsicherheiten in der eigenen Geschlechtseinordnung und Geschlechtsdysphorien häufiger als bei gesunden Mädchen, erziehungskonträre Geschlechtswechsel (in die Jungenrolle) sind aber bei als Mädchen erzogenen AGS-Patientinnen trotz ausgeprägtem Tomboy-Verhalten selten (nach 2004:

Dessens et al. 2005; Gastaud et al. 2007; Meyer-Bahlburg 2011; Jürgensen et al. 2012).

Solche Geschlechtswechsel werden durch mehrere Faktoren beeinflusst. Sie scheinen um so häufiger zu sein,

- je später die richtige Diagnose gestellt wurde, evtl. sogar zunächst eine männliche Geschlechtszuschreibung erfolgte (was wiederum mit anhaltend überhöhten Androgenwerten einhergeht),

- je später und kosmetisch sowie funktionell schlechter eine feminisierende Operation durchgeführt wurde und

- je schlechter die Behandlungcompliance ist (die wiederum mit der sozialen Schichtzugehörigkeit in Beziehung zu stehen scheint).

Diese Geschlechtswechsel sind somit aber nicht uni-linear vom Ausmaß der pränatalen Androgenisierung abhängig.

Die Befunde bei **46,XX-Individuen mit AGS, die als Jungen erzogen wurden**, sind widersprüchlich und in hohem Maße von soziokulturellen Standards beeinflusst (neuere Berichte hierzu: Houk & Lee 2010; Lee et al. 2010). Keinesfalls scheint es so zu sein, dass diese Geschlechtszuweisung für Individuen mit Prader IV/V die in jedem Falle bessere Lösung ist (wie etwa Diamond und Sigmundson 1997 empfehlen), zumal dann mit Sicherheit Infertilität besteht (während AGS-Frauen eine Fertilitätsrate von ca. 70% haben).

(2) Komplettes Androgen-Insensivitäts-Syndrom (cAIS):

Kinder mit cAIS werden regelhaft als Mädchen zugeordnet und wachsen auch problemlos so auf (Mazur 2005). Berichte über später vollzogene Geschlechtswechsel in die männliche Rolle sind äußerst selten (Kulshreshtha et al. 2009; T'Sjoen et al. 2011) und nicht unumstritten (Meyer-Bahlburg 2009). Chirurgische Interventionen ergeben sich zum einen wegen der Gonaidektomie, wobei kontrovers diskutiert wird, ob diese in jedem

Falle nötig ist – die Entartungstendenz der belassenen Gonaden steigt beim cAIS erst ab dem 25. Lebensjahr und die Gonaden können einen wesentlichen Beitrag zu puberalem Wachstum und Knochenmineralisierung leisten. Zum zweiten wird u.U. - und natürlich nur auf Wunsch der aufgeklärten Patientin – im Pubertätsalter eine Vaginoplastik zum Ermöglichen des Koitus erforderlich sein.

Das früher empfohlene Verschweigen der Diagnose (um die Patienten nicht zu verunsichern) wird heute mehrheitlich abgelehnt und erscheint – auch aus Sicht der nachuntersuchten Patienten – ethisch fragwürdig. Allerdings sollte die Aufklärung einführend, angemessen und schrittweise erfolgen – die entsprechend aufgeklärten Patienten beschrieben teilweise bedrückende mentale „rites du passage“: Vom Gefühl, ein ganz normales Mädchen zu sein, über das Erschrecken über die ausbleibende Menses, bis zum Entsetzen und Trauer bei der Information, genetisch „eigentlich ein Junge zu sein“, dem dann gelegentlich ein krampfhaftes Bemühen folgte, nun eine „besonders perfekte Frau“ sein zu müssen (s. Slijper et al. 2000; Alderson et al. 2004).

(3) Reine Gonadendysgenese (pGD):

Auch hier steht die Geschlechtsidentität in der Regel mit der zugewiesenen weiblichen Geschlechtsrolle in Übereinstimmung. Zumeist führt die ausbleibende Pubertät zur ärztlichen Vorstellung, Geschlechtsidentitätskonflikte werden in der Regel nicht beschrieben, wohl aber Konflikte bei der Verarbeitung der Diagnose. Im Gegensatz zum cAIS wird aber hier die Gonadenentfernung wegen des hohen Entartungsrisikos regelhaft empfohlen.

(4) Partielles AIS (pAIS) und gemischte Gonadendysgenese (mGD):

Hier stellen sich die Verläufe der Geschlechtsidentität weit- aus problematischer dar: Sie wurden in der Vergangenheit je nach Grad der Virilisierung, verfügbarer OP-Technik, Anschauung

der Ärzte und / oder Eltern häufiger als Mädchen (mit feminisierender Behandlung, da diese technisch einfacher erschien), gelegentlich aber auch als Jungen (mit maskulinisierender Behandlung) aufgezogen. Die Zahl derjenigen, die mit ihrer Geschlechtszuweisung unzufrieden waren, ist in beiden Geschlechtern (d.h. unabhängig vom Erziehungsgeschlecht und bei gleicher Diagnose!) mit ca. ein Viertel etwa gleich groß. Es zeigte sich aber auch, dass die als Jungen aufgezogenen Patienten einer beinahe doppelt so großen Zahl von (maskulinisierenden) operativen Eingriffen unterworfen waren. Die psychosexuelle Einfeldung war in der Mehrzahl zwar partnerschaftlich-heterosexuell (bezogen auf das Zuweisungsgeschlecht), jedoch erheblich durch Unkenntnis der Diagnosen sowie durch unverstandene, schmerzhaft und kosmetisch wie funktionell unbefriedigende Ergebnisse der – feminisierenden oder maskulinisierenden – Eingriffe belastet, was zu teilweise gravierenden Einbußen an Lebensqualität führte.

Als wesentlich für die Frage der Geschlechtszuweisung erweist sich beim **pAIS**, dass Genotyp und Phänotyp nicht deckungsgleich sind, bei identischer Mutation des Androgenrezeptorgens also verschiedene Androgenansprechbarkeiten resultieren können. Weiterhin, dass keine eindeutige Relation zwischen Genotyp, Bindungsaktivität und Virilisierungsgrad besteht und dass die pränatale Aktivierung des Androgenrezeptors offenbar ein überdauerndes Muster für die intrazelluläre Genexpression bedingt. Das bedeutet, dass eine Geschlechtszuweisung nur nach dem Genotyp der Störung falsch sein kann.

Noch komplizierter liegen die Verhältnisse bei der **mGD**: Aufgrund verschiedenartiger Gendefekte (mit und ohne partiellem SRY und AMH-Erhalt) können auch die gonoduktalen Strukturen variieren, die dysgenetischen Gonaden haben ein hohes Entartungsrisiko und müssen entfernt werden, ihre Hormonaktivität kann äußerst variabel sein und die variable Gensituation steht oft in keinem Verhältnis zur Virilisierung.

Da Genotyp der Störung und Grad der Virilisierung zur Geburt unzureichende Parameter zu sein scheinen, werden als Entscheidungshilfe zur Geschlechtszuweisung in der Literatur zusätzlich empfohlen:

Nachweis der postnatalen Testosteronpeaks, endokrine und somatische Reaktion auf Kurzzeitgabe von Testosteron, hCG-Tests mit Beurteilung des Testosteronanstiegs und seiner Präkursoren (Leydigzellfunktion), deren Verhältnis zur Gonadotropinantwort und zum AMH-Verlauf (Sertolizellfunktion), Einstellung der Eltern und der sie prägenden soziokulturellen Umgebungsbedingungen.

(5) 5 α -Reduktase2-Mangel (5ARD2):

Bei genotypisch männlichen Personen erfolgt wegen der ausbleibenden genitalen Maskulinisierung zu allermeist bei der Geburt die Zuordnung als Mädchen. Schon der Erstbeschreiberin des 5ARD2 (Imperato-McGinley et al. 1974) war aufgefallen, dass das Krankheitsbild mit in der Pubertät einsetzender Virilisierung (bei erhaltener „männlicher“ Testosteronproduktion in den spät deszendierten Hoden) und überdurchschnittlich häufig mit spontanem Geschlechtswechsel der Betroffenen in die Männerrolle (mit gynäphiler sexueller Orientierung) einhergeht. Inzwischen liegt eine Vielzahl von Berichten über spontane Wechsel aus der bei Geburt zugewiesenen und in der Erziehung befolgten weiblichen in die männliche Geschlechterrolle bei Personen mit 5ARD2 vor. Nach einer von uns erstellten Literaturübersicht (Bosinski 2005) wechselten von insgesamt 89 Personen mit 5ARD2, die zur Geburt als Mädchen eingeordnet und so auch aufgezogen wurden, 64 (71,9 %) in der Pubertät oder später in die Jungen-/Männerrolle, 4 (34,5%) nahmen eine männliche Sexualrolle ein, blieben aber „offiziell“ Frauen, 21 (23,6 %) verblieben im weiblichen Aufzuchtsgeschlecht. Wechsel von einer ursprünglich zugeordneten männlichen in eine spätere weibliche Geschlechtsrolle sind bei diesem Störungsbild nicht beschrieben worden.

(6) 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-3-Mangel (17 β HSD3):

Bei komplexem Gendefekt mit scheinbar unauffälliger (pseudo-)femininer Genitalkonfiguration zur Geburt stellen sich die Verhältnisse ähnlich wie beim cAIS dar: Die Kinder werden (bei zunächst ja unbekannter genotypisch männlicher Chromosomenkonstellation) regelhaft dem weiblichen Geschlecht zugeordnet und bis zur Pubertät auch problemlos so aufgezogen. Abweichend vom cAIS jedoch die Brustentwicklung aus und die durch extratestikuläre A4-Konversion zu T (oder Nachreifung der Enzymfunktion?) bedingte Virilisierung besorgt dann sowohl das heranwachsende Mädchen als auch seine Eltern. Es werden ebenfalls Verläufe berichtet, die jenen beim 5ARD2 ähneln: Zur Geburt erfolgt bei eher weiblichem Genitale die Zuweisung als Mädchen, mit der Pubertät kommt es zu Virilisierung (mit Herausbildung einer eher maskulinen Körpersilhouette, Behaarung, Bartwuchs, Stimmbruch und Wachstum des als Megaloklitoris fehlgedeuteten Mikropenis) und – wenn auch nicht so häufig wie beim 5ARD2 - mehr oder weniger spontanen Wechsel in das männliche Geschlecht.

Unter Hinweis auf diese Daten wird heute bei 5ARD2 und 17 β HSD3 die männliche Geschlechtszuschreibung empfohlen. Bei solchem Vorgehen sind bei 5ARD2 in Einzelfällen sogar Vaterschaften dieser Männer beschrieben worden. Bei später (peripuberaler) Diagnose ist der Stand der Geschlechtsidentitätsentwicklung des Probanden maßgeblich, die dann aber auch einer professionellen Beurteilung und entsprechender (ggf. psychotherapeutischer) Begleitung bedarf.

In Anbetracht der Komplexität der Faktoren, welche die Geschlechtsidentitätsentwicklung bei DSD bestimmen und der Tatsache, dass die Verläufe ein hohes Maß an individuellen Besonderheiten zeigen, ist in Fällen mit unsicherer Prognose der Geschlechtsidentität zu einer geschlechtsneutralen Namensgebung zu raten. Auch ist es jetzt aufgrund der Änderung des § 22 des Personenstandsrechts (BT-Drucksache 17/12192) möglich, auf

einen verbindlichen Geschlechtseintrag zu verzichten. Gerade in solchen Fällen sollte dann aber auch auf die Durchführung genitalkorrigierender Eingriffe verzichtet und die Entwicklung des Kindes in Bezug auf seine Geschlechtsidentitätsentwicklung professionell begleitet werden.

3.2 Zur sexuellen Erlebnisfähigkeit bei DSD / Intersexualität

Bei weiblicher Geschlechtszuweisung

Feminisierende Operationen beziehen sich auf Veränderungen der Klitorisgröße und ggf. auf die Schaffung oder Erweiterung des Introitus vaginae.

Klitoris-Chirurgie: In der Vergangenheit reichten die Klitoriskorrekturen bis zur Klitorisresektion, es wurden vor allem „kosmetische gute Ergebnisse“ angestrebt, d.h. die Herstellung einer Genitalkonfiguration, die in ihrem Aussehen dem Erziehungsgeschlecht entspricht. Funktionelle bzw. erlebnisrelevante Aspekte blieben weitgehend ausgeblendet. Heute wird ein nervschonendes, sensibilitätserhaltendes Vorgehen unter Berücksichtigung der komplexen neuroanatomischen Verhältnisse mit dem Ziel des möglichst ungestörten Erhalts der sexuellen Erlebnisfähigkeit gefordert, das vor allem von den technischen Fähigkeiten der Operateure abhängig ist (nach 2004: Warne et al. 2005; Göllü et al. 2007; Al-Maghribi 2007; Lean et al. 2007).

Gleichwohl sind die Ergebnisse noch bei weitem nicht befriedigend: Alle Untersuchungen hierzu berichten durchgehend über eine verspätete Aufnahme soziosexueller Beziehungen, geringere sexuelle Aktivität und geringere sexuelle Erlebnisfähigkeit (Dyspareunie, ausbleibender Orgasmus), wobei dies vor allem mit dem Umfang und dem funktionellen sowie kosmetischen Ergebnis der (Vielzahl) genitalkorrigierender Eingriffe, aber auch (bei AGS-Frauen) mit dem Vorhandensein eines Salzverlustsyndroms (i.e. der schwereren Störungsform) zusammenhing (nach

2004; Wisniewski et al. 2004; Zucker et al. 2004; Callens et al. 2012a; van der Zwan et al. 2013).

Insofern ist die Forderung berechtigt, auf Klitorisreduktion einzig aus kosmetischen Gründen (d.h. bspw. beim AGS bei Prader I-III) zu verzichten.

Vaginoplastik: Umfang und Timing der vagino-plastischen Eingriffe wird sowohl unter Patienten als auch unter Fachleuten kontrovers diskutiert. Patienten berichten, dass sie die oft nach frühen Eingriffen geforderten Bougierungen (um eine Schrumpfung zu verhindern) als schmerzhaft, entwürdigend und unnötig empfunden hätten. Häufig sind Nachoperationen nötig, Harnkontinenz und Miktion (Strahldeviation) sind oft beeinträchtigt. Eine Verschiebung der Vaginoplastik wird vor allem von denjenigen (erwachsenen) Patientinnen gefordert, die keinen peno-vaginalen Geschlechtsverkehr anstreben. Tatsächlich wird – problemlosen Abfluss des Menstrualblutes vorausgesetzt – eine Vaginoplastik eigentlich nur für die Penetration benötigt, könnte also in die Adoleszenz verschoben werden.

Kritiker einer frühen und einzeitigen Vaginoplastik monieren das Fehlen empirischer Studien, die die Bedeutung der Vaginalöffnung für die Ausbildung der Geschlechtsidentität belegen. Sie fordern spätere (peripuberale) Operationen, die von der dann einsetzenden Östrogenproduktion profitieren würden, was eine Verminderung von Vaginalstenosen bewirken und die Berücksichtigung der Wünsche der Patient ermöglichen würde (nach 2004: Ogilvie et al. 2006; Gastaud et al. 2007; Göllü et al. 2007; Callens et al. 2012b; van der Zwan 2013).

Bei männlicher Geschlechtszuweisung

Als hauptsächliches Problem erweist sich hier der **Mikropenis** (definiert als Penislänge kürzer als 2,5 Standardabweichungen unter der normalen gestreckten Penislänge) Die Ursachen für das geringe Wachstum des Penis können bei XY-Individuen unter anderem in einer Leydigzellhypoplasie, isoliertem Wachstumshor-

monmangel, 5ARD2, 17βHSD3, pAIS oder mGD liegen, bleiben aber oft auch unklar (Wiygul & Palmer 2011). Bis in die 1980er Jahre wurde von einigen Autoren zumal in Nordamerika eine weibliche Geschlechtszuweisung (mit entsprechender feminisierender Genitalchirurgie) bei XY-Individuen mit Mikropenis propagiert mit der (unbelegten) Begründung, ein Mann könne mit einem kleinen Penis nicht glücklich werden und die frühe „Geschlechtsumwandlung“ sei technisch und psychisch kein Problem. Nachuntersuchungen haben gezeigt, dass eine Vielzahl dieser nun als Mädchen/Frauen aufwachsenden Probanden mit ihrer Geschlechtszugehörigkeit unzufrieden war. Mittlerweile gehört dies Vorgehen (das in Deutschland wohl auch nie populär war) der Vergangenheit an.

Es stellt sich aber die Frage sowohl nach der sexuellen Funktionsfähigkeit als auch nach der psychosexuellen Zufriedenheit von Männern mit Mikropenis. Die Mehrzahl dieser Männer war mit dieser Geschlechtszuweisung zufrieden und zu befriedigendem penovaginalem Geschlechtsverkehr in der Lage, beklagte aber das Aussehen ihres Penis. Eine ursachenspezifische lokale oder systemische hormonelle Behandlung scheint die Ergebnisse zu verbessern, operative Vergrößerungsoperationen sind hingegen technisch sehr aufwändig und scheinen für die sexuelle Funktion wenig befriedigend zu sein. Wichtig ist eine psychologische Beratung der Eltern und eine psychosexuelle Begleitung der betreffenden Jungen bzw. Männer, wobei auch nicht selten der Hinweis hilfreich ist, dass für die Mehrzahl der Frauen die Penislänge des Mannes relativ unwichtig ist (Brecht Franken et al. 2001; Stulhofer 2006).

4. Eigene Empfehlungen

1. Schnellstmögliche und umfangreiche Diagnostik in einem spezialisierten Zentrum. „Sozialmedizinischer Notfall“ heißt nicht Hektik - Sicherheit geht vor Schnelligkeit!

2. Keine Operationen aus rein kosmetischen Gründen – hier wie auch sonst gilt: Individualisierte Entscheidungen!

3. Interdisziplinäre Zusammenarbeit von pädiatrischen Endokrinologen, Operateuren und sexual-medizinisch adäquat ausgebildeten Behandlern. „Case-Manager“ benennen! Um den mannigfachen Herausforderungen dieses komplexen Störungsbildes gerecht zu werden, ist die Einrichtung von Spezialsprechstunden (wie wir sie seit Jahren in Kiel gemeinsam mit den Pädiatrischen Endokrinologen, den Endokrinologen des Erwachsenenalters, Genetikern und Urologen betreiben) ratsam.

4. „Entmystifizierung“: Intersexualität ist eine seltene, aber per se nicht lebensbedrohliche Störung der Genitaldifferenzierung. Nicht mehr und nicht weniger.

5. Alle Informationen müssen jederzeit für alle Beteiligten in verständlicher Form zugänglich sein. Alle Entscheidungen (insbes. Geschlechtsfestlegung) abstimmen!

6. Den Eltern verständlich und wiederholt vermitteln:

- Dass die „Geschlechtszugehörigkeit“ kein eindimensionales Geschehen ist und die Komplexität der beteiligten Faktoren vorschnelle Entscheidungen verbietet.

- Dass sie bei unsicheren Entscheidungen (z.B. bei mGD) möglichst geschlechtsneutrale Namen wählen sollten und eine Genitalchirurgie nur zur „Vereindeutigung“ irreversibel ist.

7. *Gender monitoring*: Die Entwicklung der Geschlechtsidentität sollte genauso beobachtet und dokumentiert werden wie beispielsweise Wachstumskurven oder Hormonwerte. Auf Verhaltensäußerungen des Kindes, die von der gewählten Zuschreibung abweichen, ist zu achten. Sie erfordern ggf. ein Über-

denken der Geschlechtszuweisung, immer professionelle Hilfe, nie Unterdrückung!

8. Eltern und zumal Kinder und Jugendliche bedürfen einer kontinuierlichen psychologisch-sexualmedizinischen Beratung und Begleitung bis ins Erwachsenenalter.

9. Strikte Beachtung der Individualität und Integrität des Kindes / Jugendlichen, insbesondere

- bei körperlichen Untersuchungen – diese sollten nur bei Notwendigkeit und niemals zu „Demonstrationszwecken“ durchgeführt werden!

- beim Reden über Sexuelles

10. Grundsätzlich gilt: Primum nihil nocere!

Literatur:

Alderson, J., Madill, A., Balen, A. (2004): Fear of devaluation: understanding the experience of intersexed women with androgen insensitivity syndrome. *Br J Health Psychol* 9: 81-100.

Al-Maghribi, H. (2007): Congenital adrenal hyperplasia: problems with developmental anomalies of the external genitalia and sex assignment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 18 (3): 405-13.

Bosinski, H.A.G. (2000): Determinanten der Geschlechtsidentität – Neue Befunde zu einem alten Streit. *Sexuologie* 7: 96-140.

Bosinski, H.A.G. (2005): Psychosexuelle Probleme bei Intersex-Syndromen. *Sexuologie* 12: 31-59.

Brecht Franken, A., van de Wiel, H., van Driel, M., Schultz, W.W. (2001): Het formaat van de penis: Was will das Weib? *Tijdschrift voor Seksuologie* 25: 124-129

Callens, N., De Cuypere, G., Wolffenbuttel, K. P., Beerendonk, C. C., van der Zwan, Y. G., van den Berg, M., Monstrey, S., Van Kuyk, M. E., De Sutter, P., Dessens, A. B., Cools, M. (2012b): Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study. *J Sex Med* 9 (7): 1842-51.

Callens, N., van der Zwan, Y. G., Drop, S. L., Cools, M., Beerendonk, C. M., Wolffenbuttel, K. P., Dessens, A. B. (2012a): Do surgical interventions influence psychosexual and cosmetic outcomes in women with disorders of sex development? *ISRN Endocrinol* (epub ahead).

Colapinto, J. (2000): *As Nature Made Him : The Boy Who Was Raised As a Girl*. New York: HarperCollins.

Dessens, A.B., Slijper, F. M., Drop, S. L. (2005): Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34 (4): 389-97.

Deutscher Ethikrat (2012): *Stellungnahme Intersexualität*. Berlin

Diamond, M. & Sigmundson, H. K. (1997): Sex reassignment at birth. Long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151 (3): 298-304

Diamond, M. (1982): Sexual identity, monozygotic twins reared in discordant sex roles and a BBC follow-up. Brief communication. *ARCH SEX BEHAV* 11: 181-186.

Diamond, M./ Sigmundson, K. (1997): Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151: 1046-1050.

Gastaud, F., Bouvattier, C., Duranteau, L., Brauner, R., Thibaud, E., Kutten, F., Bougneres, P. (2007): Impaired Sexual and Reproductive Outcomes in Women with Classical Forms of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92 (4): 1391-1396.

Göllü, G., Yildiz, R. V., Bingol-Kologlu, M., Yagmurlu, A., Senyucel, M. F., Aktug, T., Gokcora, I. H., Dindar, H. (2007): Ambiguous genitalia: an overview of 17 years' experience. *J Pediatr Surg* 42 (5): 840-4.

Hausman, B.L. (2000): Do Boys have to be boys? Gender, narrativity, and the John/ Joan case. *NWSA J* 12: 114-138.

Houk, C. P. & Lee, P.A (2010) Approach to assigning gender in 46,XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (10): 4501-8.

Hughes, I.A., Houk, C., Ahmed, S.F., Lee, P.A. (2006): Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91 (7): 554-63

Imperato-McGinley, J./ Peterson, R.E./ Gautier, T./ Sturla, E. (1974): Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: An inherited form of male pseudohermaphroditism. *SCIENCE* 186: 1213-1243.

Jürgensen, M., Kleinemeier, E., Lux, A., Steensma, T. D., Cohen-Kettenis, P.T., Hiort, O., Thyen, U., Kohler, B. (2012): Psychosexual Development in Adolescents and Adults with Disorders of Sex Development-Results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med* (epub ahead).

Kulshreshtha, B., Philibert, P., Eunice, M., Khandelwal, S. K., Mehta, M., Audran, F., Paris, F., Sultan, C., Ammini, A. C. (2009): Apparent male gender identity in a patient with complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 38 (6): 873-5.

Lean, W. L., Hutson, J. M., Deshpande, A. V., Grover, S. (2007): Clitoroplasty: past, present and future. *Pediatr Surg Int* 23 (4): 289-93

Lee, P.A., Houk, C.P., Husmann, D.A. (2010): Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient With 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol* 184 (Suppl. 4): 1786-92

Mazur, T. (2005): Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 34 (4): 411-21.

Meyer-Bahlburg, H. F. (2011): Gender monitoring and gender reassignment of children and adolescents with a somatic disorder of sex development. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 20 (4): 639-49.

Meyer-Bahlburg, H. F. (2009): Concerns regarding gender change to male in a 46,XY child with complete androgen insensitivity syndrome: comment on Kulshreshtha et al. (2009). *Arch Sex Behav* 38 (6): 876-7

Meyer-Bahlburg, H. F., Dolezal, C., Baker, S. W., Ehrhardt, A. A., New, M. I. (2006): Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav* 35 (6): 667-84

Meyer-Bahlburg, H. F., Dolezal, C., Baker, S. W., New, M. I. (2008): Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 37 (1): 85-99

Money, J. & Ehrhardt, A.A. (1972): Man and woman, boy and girl: The differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity. Baltimore: Johns Hopkins Press.

Money, J. (1955): Hermaphroditism, gender and precocity in hyperadrenocorticism: psychologic findings. Bull Johns Hopkins Hosp 96 (6): 253-64

Ogilvie, C. M., Crouch, N. S., Rumsby, G., Creighton, S. M., Liao, L. M., Conway, G. S. (2006): Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. Clin Endocrinol (Oxf) 64 (1): 2-11.

Slijper, F.M., Frets, P.G., Boehmer, A.L., Drop, S.L., Niermeijer, M.F. (2000): Androgen insensitivity syndrome: Emotional reactions of parents and adult patients to the clinical diagnosis of AIS and its confirmation by androgen receptor gene mutation analysis. Horm Res 53 (1):9-15.

Stulhofer, A. (2006): How (un)important is penis size for women with heterosexual experience? Arch Sex Behav 35 (1): 5-6

T'Sjoen, G., De Cuypere, G., Monstrey, S., Hoebeke, P., Freedman, F. K., Appari, M., Holterhus, P. M., Van Borsel, J., Cools, M. (2011): Male gender identity in complete androgen insensitivity syndrome. Arch Sex Behav 40 (3): 635-8

van der Zwan, Yvonne G., Janssen, Eefje H. C. C., Callens, Nina, Wolffenbuttel, Katja P., Cohen-Kettenis, Peggy T., van den Berg, Marjan, Drop, Stenvert L. S., Dessens, Arianne B., Beerendonk, Catharina, on behalf of the Dutch study group on, D. S. D. (2013): Severity of Virilization Is Associated with Cosmetic Appearance and Sexual Function in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cross-Sectional Study. J Sex Med 10 (3): 866-875.

Warne, G., Grover, S., Hutson, J., Sinclair, A., Metcalfe, S., Northam, E., Freeman, J. (2005): A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18 (6): 555-67.

Wisniewski, A. B., Migeon, C. J., Malouf, M. A., Gearhart, J. P. (2004): Psychosexual outcome in women affected by congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 171 (6): 2497-501.

Wiygul, J. & Palmer, L. S. (2011): Micropenis. *ScientificWorldJournal* 11: 1462-9.

Zucker, K. J., Bradley, S. J., Oliver, G., Blake, J., Fleming, S., Hood, J. (2004): Self-Reported Sexual Arousability in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Sex Marital Ther* 30(5): 343-355.

Intersexualität / Intergeschlechtlichkeit vor dem Hintergrund aktueller Debatten und gesellschaftlicher Entwicklungen in der Bundesrepublik Deutschland

Heinz-Jürgen Voß, Frankfurt/Oder

In den vergangenen Monaten ist Bewegung in die Debatte um die medizinische Behandlungspraxis von intergeschlechtlichen Kindern gekommen. Von den früher entsprechend dem Programm Behandelten werden die medizinischen Interventionen als gewaltvoll und traumatisierend beschrieben. Auch die wissenschaftlichen Outcome-Studien, die die anatomischen und funktionalen Behandlungsergebnisse sowie die Behandlungszufriedenheit erheben, stützen die Sicht der politisch streitenden behandelten Menschen.

Zuletzt kommen Katinka Schweizer und Hertha Richter-Appelt (2012) zum Schluss:

„Insgesamt fällt eine hohe Beeinträchtigung des körperlichen und seelischen Wohlbefindens auf. So litten über 60% der Teilnehmenden sowohl unter einer hohen psychischen Symptombelastung als auch unter einem beeinträchtigten Körpererleben. [...] Die psychische Symptombelastung, die z.B. anhand depressiver Symptome, Angst und Misstrauen erfasst wurde, entsprach bei 61% der Befragten einem behandlungsrelevantem Leidensdruck [...].

Auch hinsichtlich Partnerschaft und Sexualität zeigte ein Großteil der Befragten einen hohen Belastungsgrad. [...] Fast die Hälfte (47%) der Befragten, die an den Genitalien operiert wurden, berichteten sehr viel häufiger über Angst vor sexuellen Kontakten und Angst vor Verletzungen beim Geschlechtsverkehr als die nicht-intersexuelle Vergleichsgruppe“ (Schweizer et al. 2012: 196f; Übersicht über die internationalen Outcome-Studien in: Voß 2012).

Anhand der im Regelfall durchgeführten mehreren operativen Eingriffe, der Entfernung der Gonaden, verbunden mit der

Notwendigkeit dauerhafter Hormonersatztherapie, sowie den sich *als Folge der medizinischen Eingriffe* oft als notwendig ergebenden psychologischen Folgebehandlungen sind bei nahezu allen Behandelten die Kriterien erfüllt, die medizinisch als schwere Komplikationen beschrieben werden. Zugleich erfüllten sich die Erwartungen der Medizin, die sich in den 1950er und 1960er Jahren in den Grenzen einer geschlechtlich und sexuell intoleranten Gesellschaft bewegten, nicht.

In der Zeit ging man davon aus, dass ein „eindeutiges Erscheinungsbild“ der Genitalien als „weiblich“ oder „männlich“ notwendig sei, damit ein Kind eine „eindeutige Geschlechtsidentität“ ausbildet und keinen Diskriminierungen / Hänseleien etwa im Schulbereich ausgesetzt ist.

Die *Geschlechtsidentität* wurde wiederum nicht im Sinne einer eigenen individuellen geschlechtlichen und sexuellen Verortung verstanden, sondern lediglich als Annehmen einer der beiden gesellschaftlich akzeptierten und stereotyp gedachten Geschlechterrollen.

Bereits Homosexualität galt als Hinweis darauf, dass sich keine eindeutige Geschlechtsidentität ausgeprägt habe und selbst Homosexualität galt den Mediziner/-innen als zu behandelndes Verhaltensmerkmal (vgl. Voß 2013).

Das Behandlungsziel bzgl. Intersexualität wurde einerseits schon insofern nicht erreicht, weil selbst bei dem als wichtig erachteten Erscheinungsbild der Genitalien (das funktionale Ergebnis der Eingriffe wurde von der damaligen Medizin als zweitrangig gesehen) kein in dem definierten Sinne der Norm akzeptables Genital erreicht wurde, das etwa vor Hänseleien im Schulbereich geschützt hätte – darüber geben die Outcome-Studien Auskunft, u.a. wurden bei „männlicher Geschlechtszuweisung“ nur „geringe Penislängen“ erreicht (vgl. Voß 2012: 42-72). Gleichzeitig ist es aus den vorliegenden Ergebnissen zu den Behandlungsergebnissen und zur Behandlungszufriedenheit notwendig, zu fragen, ob es legitim ist, erwartete gesellschaftliche Diskriminierung durch gewaltvolle, traumatisierende, gefährliche medizinische Eingriffe abwenden zu wollen.

Die Gefährdung durch die Eingriffe wiegt schwerer als die als möglich angenommenen Hänseleien.

Die aktuelle gesellschaftliche Entwicklung in der Bundesrepublik verändert die Basis für Rechtfertigungen von Behandlungen grundlegend: Sie geht juristisch und sozial in die Richtung, plurale geschlechtliche und sexuelle Identitäten zu akzeptieren. Die Begründungen des Behandlungsprogramms sind damit weggefallen.

Der **Deutsche Ethikrat** kam in seiner Stellungnahme *Intersexualität 2012* zu dem klaren Ergebnis: *„Etliche Betroffene sind aufgrund der früher erfolgten medizinischen Eingriffe so geschädigt, dass sie nicht in der Lage sind, einer normalen Erwerbstätigkeit nachzugehen, oder sie sind infolge der Eingriffe schwer behindert.“* (Deutscher Ethikrat 2012: S.165) Und auch der Ausschuss für Familie, Senioren, Frauen und Jugend des Deutschen Bundestages fällte nach seiner Sitzung im Juni 2012 ein eindeutiges Urteil. In seiner Pressemitteilung heißt es:

„Operationen zur Geschlechtsfestlegung bei inter-sexuellen Kindern stellen einen Verstoß gegen das Menschenrecht auf körperliche Unversehrtheit dar und sollen zukünftig unterbunden werden. Dies war das einhellige Votum der öffentlichen Anhörung im Familienausschuss am Montagnachmittag.“ (Familienausschuss 2012)

Während der *Deutsche Ethikrat* in der im Februar 2012 veröffentlichten Stellungnahme nur zögerliche Ableitungen aus den Erhebungen der Behandlungszufriedenheit und den Behandlungsergebnissen zog, kommen die sich informierenden politischen Entscheidungsträger/-innen vor dem Hintergrund der fortgesetzten Debatten nun zu klaren Folgerungen.

Die Regierungskoalition veränderte die Personenstandsregelungen, enthielt sich dabei aber zunächst zum Behandlungsprogramm (vgl. Bundestag 2013). Damit ist aber auch keine solche gesetzliche Regelung mehr vorhanden, die teilweise als Forderung nach einer eindeutigen geschlechtlichen Einordnung (und ggf. Zuweisung) von Kindern als „weiblich“ oder „männlich“ verstanden wurde.

Die Oppositionsparteien legten weitreichende Anträge vor, die sich für ein Verbot geschlechtszuweisender Eingriffe bei Kindern und unter anderem für Entschädigungen an die behandelten intergeschlechtlichen Menschen aussprechen (Bündnis 90 / Die Grünen 2013; Die Linke 2013).

Verantwortungsvolle Medizin sollte dem nicht nachstehen, da sie doch – unter sich wandelnden gesellschaftlichen Prämissen – dem Wohl der Menschen dienen will.

Erweist sich ein Behandlungsprogramm als schlecht und auf Grund einer geschlechtlich und sexuell zunehmend pluralen und akzeptierenden Gesellschaft als nicht mehr zeitgemäß, so wäre von Mediziner/-innen zu erwarten, dass sie zu den Vorreiter/-innen der Veränderungen werden. Also warum das Beharren? Bisher in der Debatte – etwa in den vergangenen zehn bis zwanzig Jahren – zeigten sich die entscheidenden medizinischen Akteur/-innen lediglich zu kleineren Korrekturen am Behandlungsprogramm bereit.

So wurde etwa in den Leitlinien der *Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin* zu „Störungen der Geschlechtsentwicklung“ (engl. disorders of sex development [DSD]), die allerdings lediglich dem S1-Niveau entsprechen (Konsens eines Expert/-innen-Gremiums ohne Einfluss von Selbstorganisationen behandelter Menschen und ohne systematische Evaluation der Behandlungen und des Outcomes, eine bessere Information der Patient/-innen selbst und ihrer Eltern angemahnt. Auch eine bessere Diagnosestellung und eine Behandlung durch explizit geschulte Fachkräfte, die mit der Diagnose Intersexualität vertraut sind, wurden eingefordert (Holterhus et al. 2007).

Das in Diskussion stehende Behandlungsprogramm wurde hingegen nicht grundsätzlich in Frage gestellt, obgleich dies auf Basis der Behandlungsergebnisse und der Aussagen intergeschlechtlicher Menschen erforderlich gewesen wäre. Stattdessen wich diesbezüglich die rationale medizinische Argumentation einer irrationalen der Zukünftigkeit:

Lediglich in der Vergangenheit habe es die massiven Probleme bei den medizinischen Interventionen gegeben, heute sei

en sie nicht mehr so schlecht (vgl. etwa Warne 2012). Aber dieses Argument ist alt – bereits im Jahr 2000 berichtete Michel Reiter davon beim Berliner Fachkongress der *European Federation of Sexology* (vgl. Reiter 2000). Heute zeigt sich, dass die Behandlungen auch im Jahr 2000 keinesfalls oder lediglich unwesentlich besser als zuvor waren. In diesem Sinne ist die Argumentation mit Zukünftigkeit eine strategische Figur – ein Teil der streitenden Positionen wird zu Unrecht als „nicht auf der Höhe der Zeit“ markiert. Damit beraubt sich aber die Medizin der Möglichkeit der Diskussion und es wird unmöglich, medizinische Behandlungen tatsächlich so zu entwickeln, dass sie Menschen nicht schaden, sondern nützen. Und man beraubt sich der Möglichkeit, selbst „auf der Höhe der Zeit“ zu sein und gesellschaftlichen Veränderungen Rechnung zu tragen, die aktuell in die Richtung der Akzeptanz geschlechtlicher und sexueller Pluralität weisen.

Derzeit treibt die Politik die Medizin. Das sollte anders sein. Zwar können Ausführungen von behandelten Menschen Mediziner/-innen auch einmal persönlich verletzen. Aber einerseits sollten diese Darstellungen ernst genommen werden, gerade vor dem Hintergrund der bzgl. Intersexualität drastischen medizinisch verursachten Leidensgeschichten bei vielen dieser Menschen. Mediziner/-innen sollten gerade aus den Erfahrungen lernen und eine Vorreiterrolle bei der Abwicklung des Behandlungsprogramms einnehmen.

Schließlich ist es zu begrüßen, dass in Folge sich verändernder gesellschaftlicher Verhältnisse Diagnoseschlüssel und Behandlungsprogramme abgeschafft werden können – Susanne Billig fasst die Auswirkungen zunehmender gesellschaftlicher Toleranz und Akzeptanz bzgl. Homosexualität plastisch:

„Es war die größte Massenheilung der Geschichte: Als die Weltgesundheitsorganisation 1991 die Homosexualität aus der "Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD)" strich, wurden Abermillionen gleichgeschlechtlich Liebender schlagartig von psychisch schwerkranken zu kerngesunden Menschen.“ (Billig 2013)

Gesellschaftlich sind die Grundlagen da, damit das nun auch bzgl. Intergeschlechtlichkeit gelten kann. Das eigene Fachethos sollte bei Mediziner/-innen diese Position unterstützen, ökonomische Zwänge etwa in Kliniken nicht hindern.

Durch die aktuellen Debatten und Gesetzesinitiativen scheint auch klar, dass sich das Behandlungsprogramm so nicht fortsetzen lassen wird.

Mediziner/-innen haben lediglich die Entscheidung, ob sie durch juristische Instanzen weiterhin getrieben werden wollen (ggf. sogar für Handeln persönlich belangt werden, da die desaströsen Ergebnisse der Outcome-Studien nun einmal vorliegen und bekannt sind) oder ob sie sich hier als Akteur/-innen einer pluralen und akzeptierenden gesellschaftlichen Entwicklung klar positionieren – und die geschlechtszuweisenden Eingriffe bei Kindern jetzt beenden.

Da die geschlechtszuweisenden Eingriffe so weitreichende Wirkungen haben und gefährlich sind, können sie nur auf Veranlassung des jeweiligen „betroffenen“ Menschen selbst erfolgen.

Literatur

1. Billig, S. (2013): Rätselraten über die Homo-Liebe. Online: <http://www.dradio.de/dkultur/sendungen/kritik/2042518/> (Zugriff: 15.4.2013).
2. Bundestag (2013): Die Beschlüsse des Bundestages am 31. Januar und 1. Februar. Online: http://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2013/42726396_kw05_angenommen_abgelehnt/index.html (Zugriff: 15.4.2013).
3. Bündnis 90 / Die Grünen (2013): Grundrechte von intersexuellen Menschen wahren. Online: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/128/1712859.pdf> (Zugriff: 15.4.2013).
4. Deutscher Ethikrat (2012): Stellungnahme Intersexualität. Online: <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-intersexualitaet.pdf> (Zugriff: 15.4.2013)

5. Die Linke (2013): Grundrechte von intersexuellen Menschen wahren. Online:
<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/17/128/1712859.pdf> (Zugriff: 15.4.2013).
6. Familienausschuss (2012): Experten: Intersexualität ist keine Krankheit. Pressemitteilung des Deutschen Bundestages zur Sitzung des Ausschusses für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (Anhörung) vom 25.06.2012. Online:
http://www.bundestag.de/presse/hib/2012_06/2012_314/01.html (Zugriff: 15.4.2013).
7. Holterhus, P. M., Köhler, B., Korsch, E., Richter-Unruh, A. (2007): Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin – Störungen der Geschlechtsentwicklung. Online:
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/027-022.htm> (Zugriff: 15.4.2013).
8. Reiter, M. (2000): Medizinische Intervention als Folter. (Abdruck des Vortrags vor der European Federation of Sexology.) GiGi – Zeitschrift für sexuelle Emanzipation, 9. Online:
<http://www.gigi-online.de/intervention9.html> (Zugriff: 15.4.2013).
9. Schweizer, K., Richter-Appelt, H. (2012): Die Hamburger Studie zur Intersexualität – Ein Überblick. In: Schweizer, K., Richter-Appelt, H. (Hrsg.): Intersexualität kontrovers – Grundlagen, Erfahrungen, Positionen. Gießen: Psychosozial-Verlag.
10. Voß, H.-J. (2012): Intersexualität – Intersex: Eine Intervention. Münster: Unrast.
11. Voß, H.-J. (2013): Biologie & Homosexualität: Theorie und Anwendung im gesellschaftlichen Kontext. Münster: Unrast.
12. Warne, G. L. (2012): Fragen im Zusammenhang mit der Behandlungen von Störungen der Geschlechtsentwicklung. In: Schweizer, K., Richter-Appelt, H. (Hrsg.): Intersexualität kontrovers – Grundlagen, Erfahrungen, Positionen. Gießen: Psychosozial-Verlag.

Transidentität im Kindes- und Jugendalter

Bernd Meyenburg

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des
Kindes- und Jugendalters der Johann Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt am Main

Bei transidenten Kindern und Jugendlichen liegt ein anhaltendes und starkes Unbehagen und Leiden am eigenen biologischen Geschlecht vor. Damit einher geht der Wunsch oder die Beteuerung, dem anderen Geschlecht anzugehören und entsprechend leben zu wollen. Oftmals besteht der Wunsch nach einer gegengeschlechtlichen Hormonbehandlung und nach einer operativen Geschlechtsangleichung.

Die diagnostischen Hauptkriterien sind somit

(A) der dringliche und anhaltende Wunsch, dem anderen Geschlecht angehören und

(B) das andauernde Unbehagen über das eigene Geschlecht.

Liegt lediglich ein Unbehagen über das eigene biologische Geschlecht vor und nicht der Wunsch nach einer möglichst weitgehenden Geschlechtsumwandlung, so ist die formale Diagnose einer Geschlechtsidentitätsstörung nicht zu stellen.

Auch bei der differentialdiagnostisch in erster Linie abzugrenzenden ich-dystonen Sexualorientierung wird nicht der Wunsch nach einer Geschlechtsumwandlung geäußert, typischerweise berichten diese Patienten Zufriedenheit mit dem eigenen biologischen Geschlecht oder gar Ängste davor, die biologischen Geschlechtsmerkmale aufgeben zu müssen.

Klassifikation

In der in Deutschland üblicherweise verwandten internationalen Klassifikation psychischer Störungen der WHO (ICD-10) wird keine befriedigende Regelung getroffen.

Es wird hier differenziert zwischen der Diagnose „Störung der Geschlechtsidentität des Kindesalters“ (ICD-10: F64.2) und nach der Pubertät -der Diagnose „Transsexualismus (ICD-10: F64.0).

Diese Differenzierung wurde unter der Annahme getroffen, dass sich nicht notwendigerweise Störungen der Geschlechtsidentität des Kindesalters in Richtung Transsexualismus fortentwickeln. Probleme bestehen bei adoleszenten Patienten, bei denen auch nach der Pubertät oftmals noch nicht mit Sicherheit die Diagnose Transsexualismus gestellt werden kann.

Es bleibt dann die unbefriedigende Lösung, die Diagnose „andere Störung der Geschlechtsidentität“ (ICD-10: F64.8) oder „nicht näher bezeichnete Störung der Geschlechtsidentität“ (ICD-10: F64.9) zu stellen.

Eine befriedigendere Klassifikation wurde im amerikanischen *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) gefunden. Es wird differenziert zwischen den Diagnosen „Geschlechtsidentitätsstörungen im Kindesalter“ (302.6) und „Geschlechtsidentitätsstörungen in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter“ (302.85).

Es wird hierdurch eine vorzeitige Festlegung auf den Begriff Transsexualismus vermieden, der nach allgemeinem Verständnis die Annahme beinhaltet, dass die betroffenen Patienten in jedem Fall eine Geschlechtsumwandlung anstreben. In dem in diesem Jahr erscheinenden DSM-V wird der Störungsbegriff nicht mehr verwandt, stattdessen wird der Begriff „**Gender Dysphoria**“ verwandt, damit das Leiden am eigenen Geschlecht hervorgehoben.

Diagnostik

Für eine verlässliche Diagnosestellung bei betroffenen Kindern und Jugendlichen ist ein detailliertes **Elterninterview** von größter Wichtigkeit. Erfragt werden sollte das erstmalige Auftreten geschlechtsatypischer Wünsche und Interessen. Bei typischen transsexuellen Entwicklungen sind diese bis in das früheste Kindesalter zurückzuverfolgen, ohne dass jemals eine Phase geschlechtstypischen Verhaltens beobachtbar war. Es führt allerdings der hohe soziale Druck, dem betroffene Kinder und Jugendliche ausgesetzt sind, nicht selten dazu, dass sich die Betroffenen äußerlich angepasst verhalten. Ein hoher Leidensdruck entsteht dann oftmals erst nach Einsetzen der Pubertät. Aus diesem Grunde wird die Mehrzahl der Patienten nach Einsetzen der Pubertät vorgestellt.

Um zu differenzieren, ob es sich bei vermutetem angepasst geschlechtstypischen Verhalten nur eine äußere Anpassung handelt, sollte eingehend nach bevorzugten Spielen und Spielzeugen gefragt werden.

Typischerweise werden auch bei äußerlich angepasstem Auftreten Spiele und Spielsachen des Gegengeschlechts bevorzugt, insbesondere bei Jungen Spiel mit Puppen, bei Mädchen Raufspiele und Fußball. Erfragt werden sollte weiter sog. *cross dressing*, das Tragen von Kleidung des Gegengeschlechts. Jungen bevorzugen schon in der frühen Kindheit das Tragen von Röcken und Kleidern, diese werden oftmals durch Tücher, Schals und ähnliches imitiert. Auch imitieren Jungen oftmals lange Haare, indem sie sich Strumpfhosen oder Tücher um den Kopf wickeln. Typischerweise äußern Jungen auch den Wunsch nach Tragen langer Haare. Bevorzugt werden von Jungen Spielaktivitäten wie Tanzen und Ballett, besonderes Interesse besteht auch an Schmuck und Kosmetik und den typischen Mädchenfarben pink und violett. Spielkameraden sind vor allem Mädchen.

Betroffene Mädchen auf der anderen Seite lehnen strikt das Tragen von Mädchenkleidern ab, sie wünschen nur Jungen-

sachen zu tragen, bei fortschreitendem Alter einschließlich des Tragens männlicher Unterwäsche (Boxer-shorts). Spielkameraden sind typischerweise in erster Linie Jungen.

Mit Eintritt in die Pubertät ist bei beiden Geschlechtern die massive Ablehnung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale typisch. Betroffene weibliche Patienten versuchen die Brüste durch Abbinden zu verbergen, männliche Patienten legen großen Wert darauf, die primären Geschlechtsmerkmale beispielsweise durch Tragen eng sitzender Unterwäsche zu verbergen. Typischerweise vermeiden beide Geschlechter es, schwimmen zu gehen, auch die Teilnahme am schulischen Sportunterricht wird für beide Geschlechter zum Problem.

Elterninterview:

1. Zeitpunkt erster geschlechtsatypischer Interessen, Phasen geschlechtstypischen Verhaltens
2. Vornamen
3. Interesse an Kleidung, Schmuck, Kosmetik des anderen Geschlechts
4. Cross-dressing
5. Spiele/Spielzeuge (Puppen !)
6. Sport und körperliche Kampfspiele (Fußball !)
7. Tanzen, Singen, Ballett
8. Körpererleben, Umgang mit Geschlechtsmerkmalen (Brüste, Genitalien)
9. Freunde und Spielkameraden (Geschlecht)

Jugendliche Patienten treten oftmals in der Öffentlichkeit schon als Person des gewünschten Geschlechts auf und führen auch schon einen Vornamen des gewünschten Geschlechts. Typischerweise äußern jugendliche Patienten jetzt auch verstärkt den Wunsch nach medizinischen geschlechtskorrigierenden Maßnahmen wie Hormonbehandlung, Mastektomie. Durch Informationen aus dem Internet sind heute jugendliche Patienten oftmals sehr wohl über ihr Problem informiert. Der Wunsch nach

einer Geschlechtsumwandlung wird allerdings auch schon von Kindern geäußert, insbesondere von Jungen, die z.B. ihren Penis abschneiden möchten.

In der nachfolgenden **Einzeluntersuchung** der Patienten ist in besonderem Maße auf das Körpererleben einzugehen. Jugendliche Patienten lehnen typischerweise intime Kontakte zu Partnern ab, bei denen die Gefahr besteht, dass ihr negativ besetzter Körper berührt wird. Von männlichen Patienten wird oftmals jeglicher intimer Kontakt abgelehnt, weibliche Patienten berichten häufiger über intime Kontakte zu Partnerinnen, der eigene Körper darf in der Regel aber hierbei nicht von den Partnerinnen berührt werden.

Untersuchung jugendlicher Patienten:

1. Körpererleben (insbesondere pubertäre Veränderungen)
2. Wunsch, dem anderen Geschlecht anzugehören
3. Vornamen
4. Auftreten in der Öffentlichkeit
5. Partner
6. sexuelle Interessen/Erfahrungen
7. Wunsch nach medizinischer/chirurgischer Umwandlung

Testpsychologie/Fragebögen

Ein detailliertes Interview von Eltern und Patienten erfasst in der Regel die diagnostisch bedeutsamen Punkte. Es existieren Fragebögen, die systematisch die genannten Punkte erfragen, insbesondere der von der holländischen Arbeitsgruppe entwickelte *Utrechter Gender Identity Questionnaire (Cohen-Kettenis et al., 2006)*.

Für den deutschen Sprachraum entwickelt werden gegenwärtig ein Interessen- und ein Eigenschaftswahlverfahren für geschlechtsidentitätsgestörte Patienten, die regelmäßig bei den in der Frankfurter Universitätsklinik vorgestellten geschlechtsidentitätsgestörten Kindern und Jugendlichen verwandt werden.

Ein weiteres einfaches Verfahren ist die Mensch-Zeichnung. Geschlechtsidentitätsgestörte Patienten fertigen typischerweise als erstes die einer Person des gewünschten Geschlechts an, während sonst in der Regel eine Person des eigenen Geschlechts als erste angefertigt wird (vgl. Zucker und Bradley, 1995).

Frankfurter Sprechstunde für Geschlechtsidentitätsstörungen des Kindes- und Jugendalters

In der Frankfurter Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters wurde 1987 eine Spezialsprechstunde für Kinder und Jugendliche mit Geschlechtsidentitätsstörungen eingerichtet. Patienten und Eltern werden in dieser Sprechstunde eingehend untersucht und beraten und, falls aus Entfernungsründen möglich, auch psychotherapeutisch behandelt. In größerer Entfernung lebende Patienten werden in der Regel wohnortnah psychotherapeutisch behandelt, bei anstehenden Entscheidungen wie Hormontherapie, operative Schritte, Vornamens- und Personenstandsänderung in größeren Abständen zum Zwecke von Gutachten-erstellungen und Beratung der Therapeuten am Heimatort vorgestellt.

Die Übersicht zeigt, dass von 1987 bis 2010 insgesamt 187 Patienten mit geschlechtsatypischem Verhalten und Wünschen vorgestellt wurden. 124 dieser Patienten erfüllten beide diagnostischen Hauptkriterien.

Die Anzahl adoleszenter Patienten (102) überwiegt deutlich die von Patienten im Kindesalter (22). Von Interesse ist, dass im Kindesalter männliche Patienten deutlich überwogen (18 : 4), während im Jugendalter sich dieses Verhältnis umkehrte, mehr biologisch weibliche Patienten vorgestellt wurden (57 : 45). Die einleuchtendste Erklärung hierfür ist, dass sich geschlechtsatypisch verhaltende männliche Patienten im Kindesalter deutlich auffälliger sind als sich jugenhaft verhaltende Mädchen und bei Jungen daher eher eine Therapie gesucht wird.

Das Geschlechtsverhältnis ist insgesamt ausgeglichen, dieses entspricht auch dem Geschlechtsverhältnis bei erwachsenen transsexuellen Patienten (Garrels et al., 2000).

Frankfurter Spezialsprechstunde für Geschlechtsidentitätsstörungen im Kindes- und Jugendalter, Patientenvorstellungen 1987 - 2010:

	Atypische GIS		Typische GIS	
	w	m	w	m
Kinder, 4-12 Jahre (N)	8	19	4	18
Jugendliche, 13 - 18 Jahre (N)	23	23	57	45
Gesamt (N)	63		124	

w= weiblich, m= männlich; GIS = Geschlechtsidentitätsstörung

Therapieschritte

Das therapeutische Vorgehen bei geschlechtsidentitäts-gestörten Patienten ist in den Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter der kinder- und jugendpsychiatrischen Fachgesellschaften (2007) festgelegt. Die überarbeitete Neufassung ist in Vorbereitung.

Der erste Schritt ist der einer mindestens einjährigen Psychotherapie, bevor weitere Schritte erwogen werden können. Eine psychotherapeutische Behandlung sollte mit offenem Ziel durchgeführt werden, Sinn der Psychotherapie ist es nicht, geschlechtsatypisches Verhalten und Wünsche beseitigen zu wollen, aber doch die Möglichkeit offen zu halten, zu explorieren, ob ein Leben im biologischen Geschlechtskörper nicht doch möglich ist.

Erste Ergebnisse einer in der Frankfurter Spezialsprechstunde durchgeführten katamnesticen Untersuchung zeigen, dass zwar keine Unterschiede im Outcome zwischen höher- und niederfrequenter Therapie bestehen, von primärer Wichtigkeit

ist es, dass die betroffenen Patienten ausreichend lange auf ihrem Weg begleitet werden und sichergestellt werden kann, dass der Wunsch nach Geschlechtsumwandlung konsistent und nicht nur situationsabhängig besteht.

In dieser Sprechstunde sind Patienten behandelt worden, die in Krisensituationen längerdauernd den Wunsch nach Geschlechtsumwandlung geäußert hatten, diesen Wunsch dann aber doch im Laufe der Therapie aufgegeben haben. Auch die Art psychotherapeutischer Behandlung ist ohne Einfluss auf das Ergebnis, Patienten wurden sowohl kognitiv-behavioral als auch auf tiefenpsychologischer Basis behandelt. Vorliegende Therapieberichte belegen, dass eine Therapie vor allem bei Kindern häufiger zu einem Aufgeben des Wunsches nach Geschlechtswechsel führt, bei erwachsenen transsexuellen Patienten sind keine Fälle bekannt, in denen eine Psychotherapie dieses Ergebnis hatte (Meyenburg, 2007).

Gefordert wird als weiterer Schritt nach wie vor der so genannte Alltagstest. Die Patienten sollten dabei möglichst weitgehend als Person des gewünschten Geschlechts leben. Dieses erfordert vor allem bei Patienten im Jugendalter, dass mit Lehrern bzw. Ausbildern entsprechende Gespräche vorab geführt werden. Erstaunlicherweise ist die Erfahrung, dass betroffenen Patienten in der Mehrzahl großes Verständnis entgegen gebracht wird, übrigens auch von Seiten der Mitschüler. In der Regel sind Mitschüler und das gesamte Umfeld eher erleichtert, eine Erklärung für das lange auffallende geschlechtsatypische Verhalten zu haben.

Therapieschritte

- Mindestens einjährige Psychotherapie und einjähriger Alltagstest
- Bei jüngeren Patienten in der Regel ab 14. LJ
GnRH-Analoga/Antiandrogene möglich
- Gegengeschlechtliche Hormone in der Regel ab 16. LJ
- Chirurgische Schritte in der Regel nach 18. Geburtstag

- Hilfe/Beratung bei Vornamensänderung (TSG), schon zum Alltagstest möglich

Hormontherapie

Vor dem Beginn einer gegengeschlechtlichen Hormonbehandlung ist eine pubertätshemmende Behandlung mit GnRH-Analoga und/oder Antiandrogenen möglich. Diese zuerst von der holländischen Arbeitsgruppe um Cohen-Kettenis in den 1990er Jahren in Utrecht eingeführte Behandlungsmethode bietet den Vorteil, dass die oftmals als extrem belastend erlebten pubertären Veränderungen nicht eintreten. Bei männlichen Patienten gefürchtet sind insbesondere Stimmbruch und Bartwuchs, bei weiblichen Patienten Brustentwicklung und Menstruation.

Keinesfalls sollten pubertätshemmende Hormone allerdings prophylaktisch vor Eintreten pubertärer Veränderungen verabreicht werden.

Die Reaktionen auf die beginnenden pubertären Veränderungen sind ein wichtiges Diagnostikum, sie liefern zusätzliche Klarheit bei der Entscheidung für oder gegen eine so genannte Geschlechtsumwandlung.

Empfohlen wird der Beginn einer pubertätshemmenden Behandlung nach Tanner-Stadium II. Eine solche Behandlung sollte von erfahrenen Endokrinologen durchgeführt werden. Die maximale Zeitdauer einer solchen pubertätshemmenden Behandlung ist etwa zwei Jahre, bevor Langzeitfolgen wie insbesondere Osteoporose und beschleunigtes Längenwachstum ein größeres Problem darstellen können.

Es ist danach die Entscheidung zu treffen, ob eine Umstellung auf gegengeschlechtliche Hormone begonnen werden sollte. Üblicherweise wird die Behandlung mit GnRH-Analoga und/oder Antiandrogenen parallel zur Gabe gegengeschlechtlicher Hormone bis zur operativen Entfernung der Keimdrüsen fortgesetzt.

Als Altersgrenze wird heute noch das 14. Lebensjahr für pubertätshemmende Hormone und das 16. Lebensjahr für gegengeschlechtliche Hormone angegeben.

Da der Pubertätszeitpunkt allerdings hoch variabel ist, ist es oftmals notwendig und sinnvoll, deutlich unter diese Altersgrenze zu gehen. Die jüngsten in Frankfurt mit pubertätshemmenden Hormonen behandelten Patienten waren 12, die jüngsten mit gegengeschlechtlichen Hormonen behandelten Patienten 14 Jahre alt.

Operative Schritte

Auch die für chirurgische Schritte heute noch genannte Altersgrenze von 18 Jahren wird bei klaren transsexuellen Entwicklungen heute unterschritten. Die jüngsten operativ behandelten Patienten in Deutschland standen kurz vor ihrem 16. Geburtstag. Der erste Schritt ist bei biologisch weiblichen Patienten die **Mastektomie**.

Phalloid-Plastiken ergeben in der Regel ein recht unbefriedigendes Ergebnis, viele Patienten erklären nach eigenen Recherchen, hiermit warten zu wollen. Es gibt allerdings Patienten, die größten Wert auf Schaffung einer Penis-Plastik legen. Die klinischen Erfahrungen zeigen, dass die Patienten oftmals über das Ergebnis unzufrieden sind, es dennoch aber nicht bereuen, sich diesem Eingriff unterzogen zu haben. Bei biologisch männlichen Patienten ist der erste operative Schritt die Schaffung einer **Neo-Vagina**, für den verschiedene Techniken entwickelt wurden.

Die **Kosten** für genitalkorrigierende Eingriffe werden in aller Regeln von den Krankenkassen getragen, in der Regeln nach Einschaltung der MDKs. Oftmals werden von den MDKs zwei unabhängige Gutachten verlangt sowie der Nachweis, dass die genannten vorbereitenden Schritte (Psychotherapie, Alltagstest) eingehalten worden sind.

Rechtsfragen

Eine Namens- und Personenstandsänderung ist nach dem Transsexuellengesetz (TSG) seit 1981 in Deutschland möglich. Prinzipiell existiert hierfür keine Altersbegrenzung, der jüngste bekannt gewordene Fall war ein Junge im Alter von 9 Jahren in Schleswig-Holstein. Es ist von zwei unabhängigen Gutachtern zu bescheinigen, dass der Drang, als Person des Gegengeschlechts zu leben, seit mindestens drei Jahren besteht und nach allen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft unumkehrbar ist.

Nach neuerer Rechtsprechung durch das Bundesverfassungsgericht ist es jetzt auch ohne operative genital-korrigierende Schritte möglich, den Personenstand zu wechseln.

Das **Bundesverfassungsgericht** hat **2011** entschieden (Az 1BvR 3295/07), dass betroffene Patienten nicht zu operativen genitalkorrigierenden Eingriffen gezwungen werden könnten, entscheidend ist das Erlebte psychische Geschlecht. Eine Regelung durch den Gesetzgeber steht gegenwärtig noch aus.

Literatur

1. Cohen-Kettenis, P.T., Wallien, M., Johnson, L.L., Owen-Anderson, A.F., Bradley, S.J., Zucker, K.J.: A parent-report Gender Identity Questionnaire for Children: A cross-national, cross-clinic comparative analysis. *Clin. Child Psychol. Psychiat.* 11, 397-405, 2006.
2. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie et al.: Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 3. Aufl. 2007 (in Überarbeitung).
3. Garrels, L.; Kockott, G.; Michael, N.; Preuss, W.; Renter, K.; Schmidt, G. et al.: Sex ratio of transsexuals in Germany: the development over three decades. *Acta Psychiatr. Scand.* 102 , S. 445–448, 2000.
4. Meyenburg, B.: Geschlechtsidentitätsstörungen im Kindes- und Jugendalter. In: Sigusch, V. (Hrsg.): Sexuelle Störungen und ihre Behandlung. Thieme, Stuttgart, 4. Aufl., 2007.
5. Zucker, K.J., Bradley, S.J.: Gender identity disorder and psychosexual problems in children and adolescents. Guilford Press, New York, London, 1995.

DSD – Aspekte in Konsensuspapier, deutscher Leitlinie und Stellungnahme des Ethikrats

Wolfgang Hoepffner, Leipzig

Vorbemerkung:

Der Vortrag bezieht sich auf Fälle mit intersexuellem bzw. den Geschlechtschromosomen widersprechendem äußeren Genitale

Historischer Hintergrund Paradigmenwechsel

John Money: seit Mitte der 50er Jahre, „optimal gender policy“

M Diamond und HK Sigmundson: Ende der 90er Jahre „full consent policy“

Wer zur Zeit das Wort führt

Patientenvereinigungen i. e. S.: ISNA, Internationale Vereinigung intergeschlechtlicher Menschen, Intersexuelle Menschen e. V., XY-Frauen, Zwischengeschlecht.org (Frau Truffer)

AGS- Eltern- und -Patienteninitiative e. V.

Biologen; Juristen; Ethiker; Entwicklungsneurologen und -psychologen; Soziologen; Anthropologen; Kulturwissenschaftler; Philosophen

Kommentare:

Zwischen den Patientenvereinigungen i. e. S. und der AGS-Vereinigung bestehen Unterschiede: Die AGS-Vereinigung lässt keine Zweifel daran, dass es sich bei ihren Kindern um Mädchen handelt.

Ansonsten hat von den genannten Fachwissenschaftlern außer einigen Psychologen keine(r) jemals direkten Kontakt mit einschlägigen Familien gehabt und die psychosoziale Brisanz empfunden.

Zum Begriff des psychosozialen Notfalls

- ▶ Von den Patientenvereinigungen i.e.S. abgelehnt
- ▶ Von Nichtmedizinen ignoriert
- ▶ Vom Ethikrat nicht diskutiert
- ▶ Wir Kinderärzte erleben ihn aber!

Aktuelles Fachwissen

2006: Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex

2010: Leitlinie 027/022 „Störungen der Geschlechtsentwicklung“

2012: Deutscher Ethikrat. Intersexualität. Stellungnahme

Derzeitige Terminologie DSD

- ▶ Laut Konsensuskonferenz
 - **disorders** of sex development
- ▶ Laut Pat.-Vereinigungen und Ethikrat
 - **differences** of sex development

Wieso der Ethikrat tätig wurde

- ▶ United Nations
- ▶ Ausschuss zur Überwachung des internationalen Übereinkommens zur Beseitigung jeder Form der Diskriminierung der Frau (CEDAW)
- ▶ Regelmäßig Staatenbericht gefordert
- ▶ Dazu Parallel- oder Schattenberichte
- ▶ Bundesregierung säumig und gemahnt
- ▶ Deutscher Ethikrat wurde im Auftrag der Regierung tätig

Verfahren beim Ethikrat

- ▶ Befragung Betroffener
 - Fachliche Stellungnahmen: 8 Mediziner, 10 angrenzende, Bereiche, 15 (!) Juristen
- ▶ Öffentliche Anhörung
- ▶ Online-Diskurs

Kommentar: Der Ethikrat hat sehr viele Stimmen zu Wort kommen lassen. Die hohe Zahl an Juristen lässt aufhorchen.

Geschätzte Zahl von Erwachsenen mit ehemals intersexuellem Genitale

- ▶ Etwa 1 Million Neugeborene pro Jahr in BRD
- ▶ 2 : 10.000 mit intersexuellem Genitale
- ▶ das ergibt **200 Kinder pro Jahr**
- ▶ Erwachsene mit entsprechender Vorgeschichte im Alter von 20-60 Jahren = **8.000** (laut Patientenvereinen ~80.000!)
- ▶ Mitgliederzahl in den Patientenvertretungen i.e.S. unbekannt

Kommentar: Die Patientenvereinigungen i. e. S. meinen, die Interessen von 8000 (bis 80000!) Betroffenen vertreten zu müssen. Dabei ist außer bei der AGS-Vereinigung (ca. 500 Mitglieder) unbekannt, wieviele Mitglieder sie haben.

DSD-Probandenzahl in publizierten Studien

- ▶ Arbeitsgruppe Richter-Appelt (Hamburg)
 - 2005 - 2009 = 37
 - 2010 - 2012 = 47 – 69 (davon 46 AGS)
- ▶ Arbeitsgruppe Thyen (Lübeck u. a.)
 - 2012 = 263 Kinder, 66 Jugendliche, 110 Erwachsene (davon 178 AGS)
- ▶ Online-Umfrage Ethikrat 199 (101 AGS)

Metaanalyse zu Sexual Quality of Life in DSD

- ▶ Schönbacher et al. 2010
 - Analyse 21 Publikationen 1974-2007
- ▶ Ergebnisse:
 - Methodische Auswertung schlecht
 - Ergebnisse widersprüchlich
 - Nur **allgemeine** Hinweise auf gestörte SexQoL

Kommentar: Wegen der fehlenden statistischen Sicherheit geben die wissenschaftlichen Untersuchungen uns Ärzten keine echte Hilfestellung. Andererseits können sich die Patientenvereinigungen nicht auf echte Ergebnisse berufen.

Weitere Vorbemerkung

Die Gliederung des Folgenden in 2 Teile hat den Sinn, darauf hinzuweisen, dass das AGS als eine eigene besondere Entität auch gesondert zu betrachten ist, was auch der Ethikrat so sieht.

Teil 1

46,XX DSD: Mädchen mit AGS und Virilisierung Deutscher Ethikrat: (Überfunktion der Androgene

- ▶ Medizinischer Notfall
- ▶ Kortikoidtherapie (hier bei weiblicher Geschlechtsrolle) zwingend indiziert
- ▶ Sie dient dem Kindeswohl
- ▶ Ablehnung durch die Eltern wäre Verletzung der Sorgfaltspflicht
- ▶ geschlechts**vereindeutigende** Genitalkorrekturen ernsthaft zu erwägen (außer Prader I, II und III)
- ▶ ggfs. auch zwingende medizinische Indikation
- ▶ (Notabene: Bei Kindern keine Indikation für Introitusplastik!)

Teil 2

Männliche Intersexuelle (46,XY DSD)

- Genitale weiblich oder intersexuell
- Zum Teil Scheide und Uterus vorhanden
- Maligne Entartung der fehlgebildeten Gonaden möglich
- Große Zahl von Diagnosen (21 im Konsensuspapier)
- Als erwachsene Männer zumeist infertil

Deutscher Ethikrat 2012: Unterfunktion der Androgene

- ▶ Beachte: Chirurgische Interventionen wären hier geschlechtszuordnend, die möglichst zu vermeiden sind
- ▶ Ggfs. zwingende medizinische Indikation (Gonadentumoren)
- ▶ Sonst aufzuschieben bis zur Urteils-, Einsichts-, Selbstbestimmungsfähigkeit des Kindes

Kommentar: Das Alter, in dem die Kinder die genannten Fähigkeiten haben, ist durchaus nicht sicher zu bestimmen. Deshalb ergibt sich daraus keine juristische Handhabe.

Deutscher Ethikrat 2012 Empfehlungen 1-10 bzgl. Therapie

- ▶ 1. Team im Kompetenzzentrum!
- ▶ 2. räumlich nahe Betreuungszentren
- ▶ 3. Einbeziehung Selbsthilfegruppen
- ▶ 4.-5. Aus-, Weiter- und Fortbildung
- ▶ 6.-7. Operationsindikationen
- ▶ 8.-10. Aufklärung Eltern und Kind

Kommentar: Die hier aufgelisteten Fakten sind im Konsensuspapier und der Leitlinie bereits ausführlich und ausdrücklich enthalten.

Aber der Deutsche Ethikrat 2012 sagt:

- ▶ Consensus Statement und Leitlinie geben der individuellen Selbstbestimmung zu wenig Raum
- ▶ Mögliche zukünftige Handlungsoptionen müssen mehr offen gehalten werden

Zum therapeutischen Team sollen gehören

- ▶ Kinderendokrinologe
- ▶ Kinderchirurg oder –urologe
- ▶ Klinischer Psychologe oder
Kinder- und Jugendpsychiater
- ▶ Gynäkologe
- ▶ Genetiker
- ▶ Neonatologe
- ▶ Sozialarbeiter
- ▶ Ethiker

Kommentare:

- ▶ Teammitglieder äußern sich den Eltern gegenüber mit unterschiedlicher Meinung
- ▶ Teammitglieder wechseln in relativ kurzen Zeitabständen
- ▶ Lösung: Nur eine Bezugsperson über viele Jahre, am besten der Pädiker

Deutscher Ethikrat 2012 Weitere Empfehlungen 11-18

- ▶ 11. Familiengerichtsentscheidung (?!)
- ▶ 12.-13. Dokumentation
- ▶ 14. Paragraphen im StGB und BGB
- ▶ 15. Entschädigungsfond
- ▶ 16. Ombudsperson
- ▶ 17. Finanzielle Förderung der Selbsthilfegruppen
- ▶ 18. Europaweite anonymisierte Datenbank

Deutscher Ethikrat 2012 Zum Personenstandsrecht

Eintrag männlich - weiblich - anderes

- ▶ Ergänzung zu § 47 PStG
- ▶ Bei „anderes“ eingetragene Lebenspartnerschaft ermöglichen
- ▶ Evtl. Eintragung des Geschlechts überhaupt weglassen

Kommentar: Die beiden Tabellen enthalten nichtärztliche Aspekte, die hier nicht erörtert werden.

Schlussfolgerung

- ▶ Wir werden es zunehmend mit Familien zu tun bekommen, die ihre Kinder in unsicherer Geschlechtsrolle lassen wollen
- ▶ Besonders sie erfordern unsere fortlaufende ärztliche Betreuung
- ▶ Dafür kommen ausschließlich einschlägig erfahrene Betreuungszentren infrage

Disorders of sex development: Geschlechternormen, Geschlechterbilder und ihre Implikationen für die Medizin

Debora Frommeld und Heiner Fangerau
(Institut für Geschichte, Theorie und Ethik, Universität Ulm)

1. Einleitung

Fragen des Geschlechts spielen in unseren Gesellschaften eine nicht unbedeutende Rolle. Die Antworten auf diese Fragen werden - und das versteht sich von selbst - aus unterschiedlichen disziplinären Perspektiven, mit sich unterscheidenden Vorannahmen und verschiedenen methodischen Herangehensweisen, gegeben.

Auch die Medizin beschäftigt sich naturgemäß mit Fragen des Geschlechts. Es gibt Krankheiten, die aus anatomischen Gründen nur Frauen oder nur Männer betreffen, andere Erkrankungen wirken sich in ihrer epidemiologischen Verteilung geschlechtsspezifisch aus, wieder andere Erkrankungen werden aufgrund unterschiedlicher symptomatischer Präsentation geschlechtsbezogen gedeutet.

Aufgrund ihrer besonderen Position im Kanon der Wissenschaften als eine naturwissenschaftlich orientierte Disziplin, die sich jedoch in letzter Konsequenz auf Individuen, ihre Leiden und ihre Kontexte bezieht, die nicht in jedem Fall allein durch den Körper als Bezugspunkt einer somatischen Medizin determiniert sind, muss die Medizin aber auch kulturelle Aspekte in ihre Behandlung der Geschlechterfrage einbeziehen.

Das **Ziel dieses Beitrags** liegt darin, die *kombinierte kultur- und naturwissenschaftliche Sichtweise*, die die Medizin als eine so verstandene interdisziplinäre Humanwissenschaft auf das Geschlecht einnimmt, zu verdeutlichen und die aus dieser Sichtweise sich ergebenden Spannungsfelder innerhalb der medizini-

schen Behandlung von Fragen des Geschlechts zu illustrieren. Auf Basis bisheriger Arbeiten zur Medizinthorie und zur Genderforschung erfolgt eine kurze Erklärung des kulturtheoretischen Bezugsrahmens der Medizin und der Auswirkungen dieses kulturtheoretischen Rahmens auf das Verständnis des Komplexes von Krankheit, Gesundheit und Geschlecht.

Es sollen verschiedene prominente Wahrnehmungen dessen bzw. Perspektiven auf das, was Geschlecht ist, skizziert werden und zuletzt am Beispiel der Adipositas Auswirkungen dieser Geschlechterwahrnehmungen in der medizinischen Praxis der Deutung und Behandlung von Körpergewicht verdeutlicht werden.

2. Kultur, Medizin und Geschlecht

Abgesehen von einem *klassischen ergologischen Kulturbegriff*, der die materielle Formgebung als Grundlage benutzt und Kultur dadurch definiert, dass menschliche Artefakte von einer scheinbar unberührten Natur abgegrenzt werden, gibt es (neben noch weiteren) auch einen *interpretativen Kulturbegriff*, der die symbolische Sinnggebung in Erklärungsmodellen der Welt in den Mittelpunkt rückt (vgl. Landwehr/Stockhorst 2004).

Dieser zweite Kulturbegriff konzentriert sich auf die Bedeutungen, die vor dem Hintergrund historisch kontingenter Gesellschaften Dingen bzw. der Materie durch Menschen zugeschrieben werden.

In der Medizin erscheint gerade dieser Kulturbegriff relevant, wenn beispielsweise Empfindungen eines Patienten mit physikalisch oder chemisch messbaren Körpermerkmalen korreliert werden. So ist etwa die nach verschiedenen Methoden quantifizierbar zu bestimmende Schmerzempfindung vom Leidempfinden eines Patienten zu unterscheiden, das dieser unter verschiedenen Schmerzgraden erfährt. Auf einen größeren Bezugsrahmen übertragen handelt es sich hier um die wohl bekannte Spannung zwischen dem subjektiv-personalen Befinden

eines Patienten und dem nach einer bestimmten "Ordnung der Dinge" (Foucault 1971) erhobenen Befund eines Arztes (vgl. Wieland 1975).

Aus medizinhistorischer Perspektive sind dabei sowohl das Befinden als auch der Befund kulturell und temporal variabel. Das Raster, das Befunde im Rahmen einer Diagnostik objektiviert, ändert sich im historischen Verlauf ebenso wie die Einordnung bestimmter sensorische Erlebnisse in einen Deutungsrahmen.

Während beispielsweise Diagnosekriterien für die Feststellung eines Diabetes mellitus, einer rheumatischen Erkrankung oder einer Hypertonie sich durch die Einführung neuer technischer Methoden, die Veränderung eines wissenschaftlichen Konzeptes, verschiedene auch interessengetriebene Innovationen verschieben können, so können auch Wahrnehmungen des eigenen Seins als „normal“ oder „deviant“ durch kulturelle Verschiebungen verändern (Bsp. Homosexualität) (vgl. u.a. Niebrój 2006; Ereshefsky 2009; Fangerau/Martin 2011).

Gerade diese neben Befinden (als erste) und Befund (als zweite) nun dritte Dimension von Krankheit und Gesundheit, die wir als *kulturhistorische Dimension* bezeichnen möchten, wollen wir im Folgenden in den Fokus des Interesses rücken, wenn wir uns der Betrachtung des Geschlechtes als medizinische Kategorie zuwenden.

Medizinhistorisch von besonderem Interesse ist der Konnex zwischen Körper, Körperlichkeit und der bipolaren Ordnung von Geschlecht im Hinblick auf Normalität, Devianz und Pathologie, deren Selbstverständlichkeit erst bei einem genaueren Blick in die Geschichte aufweicht.

Wie Schochow (2009) in seiner „Genealogie des Geschlechterbegriffs“ darlegt, handelte es sich bei der klassifizierenden und ordnenden Festlegung des männlichen und

weiblichen Geschlechts vielmehr um eine neuzeitliche, westliche Interpretation einer „normalen“ Geschlechtlichkeit.

Mit der Professionalisierung der Medizin, der naturwissenschaftlichen Perspektive (ergänzend auch die Medizinalstatistik und Anthropometrie) auf den Körper und der Einführung des Begriffs der „Normalität“ oder „Abweichung“ ab Mitte des 19. Jahrhunderts erfuhr das Geschlecht eine eindeutige Zuschreibung, männlich oder weiblich (Frommeld 2012, 2013; Klöppel 2009).

Im historischen, interkulturellen Vergleich dagegen weisen Hermaphroditismus oder die „Nicht-Eindeutigkeit“ von Geschlecht eine flexible Deutung auf. Eine Festlegung war (oder ist) entweder nicht notwendig oder die Uneindeutigkeit war (oder ist) sogar hoch geachtet.

Beispielsweise wurden im westlichen Kulturkreis spätestens seit Mitte des 20. Jahrhunderts Abweichungen von der Normalität als pathologisch begriffen und gleichzeitig therapiert, um eine eindeutige Geschlechtszuschreibung möglich zu machen (Klöppel 2009; Kraus 2011).

Heute wiederum scheint der Diskurs sich von dieser Sichtweise auf das Geschlecht wieder zu entfernen und die Dichotomie in Frage zu stellen.

Aus der Retrospektive kann diese Entwicklung als das Ergebnis eines Prozesses gedeutet werden, der zunächst biologisch argumentierte und dann die These einer rein sozialen Konstruktion von Geschlecht betonte, nach der vor allem Erziehung und soziokulturelles Umfeld über das Geschlecht bestimmten.

Abstrahiert von rein biologischen Vorgängen, die Geschlecht beschreibbar machen, ergänzen sich durch die soziale Komponente sämtliche Vorgänge, die ein Individuum a prima aetate in eine Gesellschaft einpassen. Dazu zählt der ganz spezifische Geschlechterrollenerwerb, der für eine Kultur typisch ist

und der sich mit der Identität einer Person verknüpft (Goffman 1974; Schäfers 2000).

Quasi in jede einzelne Handlung eingebettet, erfolgt ein Aneignungsprozess des Geschlechts, der auch beinhaltet, welches Verhalten oder Handeln erwünscht und dem zugeschriebenen Geschlecht angemessen bzw. „normal“ ist.

Da jede einzelne Handlung im Prinzip eine Reaktion hervorrufen kann, spricht man in diesem Zusammenhang von *positiven und negativen Sanktionen*. Über Jahrhunderte hinweg, so der Gedanke, reproduzierte und bestätigte die nach dem biologischen Geschlecht ausgerichtete, arbeitsteilige Gesellschaft die sozialen Unterschiede zwischen den Geschlechtern quasi als „natürliche“ Gegebenheit (Gildemeister/Wetterer 1995; Joas 2007: 291ff.).

Erst durch die *Einführung der begrifflichen Unterscheidung von sex und gender* in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts wurde es möglich, den Imperativ oder das Postulat der „Natürlichkeit“ der Unterschiede zwischen Mann und Frau in Frage zu stellen.

Die vor allem in den letzten Jahrzehnten hervorgebrachten biotechnischen Innovationen von der Genetik bis hin zur Chirurgie trugen dann dazu bei, dass dem Blick von außen auf den Geschlechtskörper der Blick nach innen gefolgt ist und Geschlecht vielschichtiger gedacht werden musste, als es die bisherige Annahme war.

Zu den rein technisch „messbaren“ Kategorien wie endokrinologischen, genetischen und neurobiologischen Faktoren gesellen sich psychosoziale Komponenten, die das individuelle und gesellschaftliche bzw. kulturelle Erleben von Geschlecht beschreiben.

Deshalb hat sich durchgesetzt, begrifflich zwischen sex und gender, also biologischem von sozialem Geschlecht, zu unterscheiden (Money/Ehrhardt 1972; Gildemeister/ Wetterer 1995).

- sex= biologisches Geschlecht
- gender= soziales Geschlecht

Die Biologin Anne Fausto-Sterling (1993) argumentiert sogar, dass im engeren Sinn mit Bezug auf das biologische Geschlecht und dessen feinen Ausdifferenzierungen von *fünf Geschlechtern* gesprochen werden sollte:

„Chromosomes, hormones, the internal sex structures, the gonads and the external genitalia all vary more than most people realize (Fausto-Sterling 2000: 20)

Die bipolare Geschlechterunterteilung weiblich und männlich sollte also ihrer Ansicht nach um „*herm*“ („echte Hermaphroditen“ mit Eierstöcken und Hoden), „*merm*“ („männliche Pseudo-Hermaphroditen“ mit Hoden, teilweise angelegten weiblichen Genitalien, keine Eierstöcke) und „*ferm*“ („weibliche Pseudo-Hermaphroditen“ mit Eierstöcken, teilweise angelegten männlichen Genitalien, keine Hoden) als drei weitere „normale“ Geschlechter ergänzt werden.

Wörtlich schreibt sie: „(...) I suggest that the **three intersexes**, herm, merm and ferm, deserve to be considered additional sexes each in its own right“ (Fausto-Sterling 1993: 21).

Die Prävalenzrate von Intersexualität und ihren verschiedenen Ausprägungen sei nach Fausto-Sterling (2000: 20) schwierig zu benennen, komme aber häufiger vor, als der erste Blick vermuten lässt: Bei 1000 Neugeborenen könne man von 17 Betroffenen ausgehen.

Diese neue Art der Einteilung der Geschlechter ist nicht unumstritten und in der Praxis immer wieder Gegenstand juristischer Verfahren, da juristisch wie politisch bisher von zwei Geschlechtern ausgegangen wird.

Das momentan geltende Personenstandrecht sieht es zum Beispiel nicht vor, die Frage nach der Geschlechtszugehörigkeit unbeantwortet zu lassen, wenn das Geschlecht biologisch-medi-

zinisch nicht eindeutig ist (§§18 ff. PStG bzw. § 69 Abs. 1 PStG, vgl. Dt. Ethikrat 2012: 123, 172).

So muss innerhalb einer Woche dem Standesamt das Geschlecht – männlich oder weiblich – des neugeborenen Kindes mitgeteilt werden. Gleichzeitig werfen die Einteilung bzw. Zuteilung eines Geschlechts oder die Änderung einer Geschlechtszugehörigkeit juristische bzw. strafrechtliche Fragen auf, wenn sie im Kleinkindalter ohne Einverständnis der Betroffenen erfolgen.

Jüngst hat sich allerdings der **Deutsche Ethikrat** (2012: 177) mit diesen Fragestellungen und der Einführung eines „dritten Geschlechts“ auseinandergesetzt und er kommt (als Spiegel des aktuellen gesellschaftlichen Diskurses) zu dem Schluss, dass „ge-regelt werden“ sollte, „dass bei Personen, deren Geschlecht nicht eindeutig feststellbar ist, neben der Eintragung als ‚weiblich‘ oder ‚männlich‘ auch ‚anderes‘ gewählt werden kann.“

Die Person sollte selbst entscheiden können und qua Gesetz hier lediglich ein bestimmtes Alter bekannt gegeben werden, bis wann der Entschluss zu erfolgen hat.

Abschließend stellt der Deutsche Ethikrat in seiner Stellungnahme einen Eintrag in das Personenstandsregister, der das Geschlecht einer Person festlegt, per se in Frage. Der Verzicht auf diese Eintragung stelle als juristisch-politisches Procedere einen Weg dar, auf diese Weise eine medizinisch diagnostizierte Abweichung bzw. Krankheit¹ in kultureller Hinsicht auszubalancieren. [¹ Nach ICD-10_GM fallen die Ausprägungen des Hermaphroditismus und Störungen in der sexuellen Entwicklung unter behandlungsbedürftige Krankheiten (vgl. Dt. Ethikrat 2012: 35ff)].

3. Geschlechtsidentität (Butler)

Die Frage der Geschlechtsidentität spielt eine zentrale Rolle auch in Fragen des medizinischen Umgangs mit Intersexualität. Allein die scheinbar einfache Frage, welche Geschlechtsidentität intersexuelle Menschen haben, kann mit der Zweigeschlechtlich-

keit, aber auch mit der sex/gender-Unterscheidung nicht beantwortet werden, weil diese wiederum auf der Annahme eines bipolaren Geschlechterverhältnisses beruht (Gildemeister/ Wetterer 1995: 207f.; Joas 2007: 292).

Das Konzept der Unterscheidung von sex und gender ist daher immer wieder kritisiert worden, insbesondere seit Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts. Diese Kritik enthält als Essenz das Argument einer doppelten Konstruktion. Nach ihr ist auch das biologische Geschlecht sozial konstruiert.

Die hierzu formulierte Theorie von Judith Butler hat auch außerhalb der feministischen Forschung und der Gender Studies Beachtung gefunden und wurde in den letzten Jahrzehnten verstärkt diskutiert. Ihre Thesen beinhalten vor allem, dass das Verständnis von Individuen, wie sie Strukturen wahrnehmen, von Normen geprägt ist. Auf diese Weise blickt jede einzelne Person durch eine ganz bestimmte Brille, die von diesen Normen geformt wird (Joas 2007: 293).

Normen also gestalten die „Wahrheit“ und „Wirklichkeit“ einer Zweigeschlechtlichkeit in der individuellen und gesellschaftlichen Wahrnehmung (Butler 2009: 50).

Eine Art normatives Körperwissen regelt die Grenzen, in denen gedacht wird und die z.B. auch den wissenschaftlichen Diskurs steuern (Frommeld 2012, 2013).

Eine ausführliche Analyse dazu legt Cordelia Fine in ihrem Buch „Die Geschlechterlüge“ (2012) vor. Sie zeigt Schritt für Schritt die hetero-normative Prägung der Neurowissenschaften auf, mit der diese sich bemühen Erklärungsansätze für eine biologisch-naturalistische Deutung von Geschlecht zu liefern, um dabei genau diese Sichtweise immer wieder selbst zu bestätigen. Bekannt sind z.B. die geschlechtsspezifischen Unterschiede im räumlichen Vorstellungsvermögen und in der Empathieleistung.

Nach neurowissenschaftlichen Forschungsergebnissen seien sie aus „natürlichen“ Unterschieden von männlichen und weiblichen Gehirnen heraus zu erklären, wobei ungeklärt bleibt, ob die Frage selbst nicht schon eine Geschlechternorm impliziert (Fine 2012: 56, 273, 278). Kulturell und historisch bedingt kann

neues Wissen nur in den Rastern gedacht und produziert werden, die es bereits gibt; neues Wissen reproduziert also altes Wissen, weshalb das Konstrukt der Zweigeschlechtlichkeit ein stabiles Denksystem wurde.

In Bezug auf die Fragen, die Intersexualität und deren juristische, politische und gesellschaftliche Anerkennung aufwirft, können die Gedanken von Butler und Fine nachdenklich stimmen. Man denke nur an den Fall der südafrikanischen Leichtathletin Caster Semenya, deren „echte Weiblichkeit“ nach Gewinn des Weltmeistertitels in Frage gestellt wurde. Medien und Vertreter konkurrierender Ländern forderten, ihre Weiblichkeit zu überprüfen (Klöppel 2009). Zweifel an einer Leistung, die einer bestehenden Ordnung widersprach und damit eine Abweichung von der Norm darstellte, scheinen in diesem Fall eine Unsicherheit ausgelöst zu haben.

Auf individuelle Ebene übertragen wiederum ist Unsicherheit auch in Bezug auf das eigene Selbst ein Zustand, der eher vermieden wird. Butler (2009: 62) schreibt hierzu: „Wenn eine Person den Normen der binären Einteilung der Geschlechter widerspricht, indem sie nicht nur einen kritischen Standpunkt dazu einnimmt, sondern die Normen in kritischer Weise verkörpert, und dieser stilisierte Widerspruch lesbar ist, dann entsteht die Gewalt offenbar genau als das Verlangen, diese Lesbarkeit zu zerstören, ihre Möglichkeit in Frage zu stellen, sie unwirklich oder unmöglich zu machen trotz des gegenteiligen Anscheins.“

Hier klingt eine deutliche Kritik an der fehlenden Offenheit für ein „Mehr an Geschlechtlichkeit“ an. Mehr noch lässt sich das Zitat ohne weiteres als eine Ablehnung einer (zwangsweisen) Anpassung an Geschlechternormen (durch Tests, Operationen etc.) verstehen. Butler ergänzt: „Diesem verkörperten Widerstand mit Gewalt zu begegnen bedeutet praktisch, deutlich zu machen, dass dieser Körper, diese Herausforderung einer akzeptierten Version der Welt undenkbar ist und sein soll.“

Es scheint also auch eine Form von Macht zu sein, die Normen und deren Praktizierung ausüben, dass Menschen sich diesen auch freiwillig unterwerfen und Geschlechtsoperationen

durchführen lassen, weil eine Störung bzw. eine Krankheit diagnostiziert wird.

Als gesellschaftliche Machtverhältnisse scheinen Konstrukte wie die binäre Geschlechterordnung, und das, was als normal, gesund, richtig und schön empfunden wird, in Wissen und schließlich in den Körper überzugehen (Frommeld 2012, 2013).

Butler begreift damit die vorherrschende grundsätzliche Ordnung in Wissenschaft und Gesellschaft als Konstruktion und liefert Anstöße, z.B. den wissenschaftlichen Diskurs um Intersexualität anders zu denken.

Ihre Überlegungen lassen sich zu weiten Teilen aber auch auf weitere Felder der geschlechtsbezogenen Betrachtung von Gesundheit und Krankheit anwenden.

Die kulturhistorische Relevanz von Geschlecht und Norm im Spannungsfeld von ärztlicher Diagnose und Patientenselbstwahrnehmung verdeutlicht im folgenden Abschnitt das Beispiel der Adipositas.

4. Adipositas, Medizin und Geschlecht

Nach der Nationalen Verzehrstudie II ist jeder fünfte deutsche Bürger adipös, d.h. sein Body-Mass-Index (BMI) liegt über dem Wert von 30 (vgl. Max Rubner Institut/ Bundesforschungsinstitut 2008). Damit wird die Adipositas in dieser Studie als ein ernst zu nehmendes gesundheitspolitisches Problem gesehen, weil mit dem körperlichen Übergewicht hohe volkswirtschaftliche Kosten durch Folge- und Begleiterkrankungen verbunden seien. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten werden als für die Betroffenen besonders hoch beschrieben. Dabei allerdings lassen sich Differenzen in Bezug auf die Kategorie des Geschlechts ausmachen.

Medizinische Studien sprechen von stark erhöhten Risiken von Frauen mit Adipositas für metabolische, endokrinologische und kardiovaskuläre Krankheiten wie Diabetes, Fertilitätsstörun-

gen oder Koronararterienverschlüsse (Stengler 2012)². [¹ Der höhere Fettanteil bei Frauen und ein hoher Bauchumfang gelten in diesem Zusammenhang als Risikofaktoren (Pauli/Hornberg 2008: 623; Stengler 2012: 149)]

Diese geschlechterbezogenen Hinweise sind nicht zuletzt einer sich verändernden Wahrnehmung der Geschlechterkategorie in den biomedizinischen Wissenschaften geschuldet. Gendermedizinischen Fragestellungen wurden in den letzten Jahren vermehrt diskutiert, weil zum einen erkannt wurde, dass auch bei einigen bisher nicht auf diese Weise differenzierten Erkrankungen Unterschiede in der Epidemiologie, Ätiologie und/oder Pathologie zwischen den Geschlechtern bestehen können und zum anderen (wissenschafts-)politisch die genderbezogene Betrachtung mehr und mehr Gewicht erhielt.

Mit Bezug auf die Adipositas hat diese geschlechterbezogene Betrachtung allerdings auch eine soziokulturelle Dimension, die wiederum auf das subjektive Leiden an dieser Erkrankung und die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zu ihrer Behandlung (Vorsorgemaßnahmen, bariatrische Chirurgie) zurückwirkt (vgl. Dietrich et al. 2012; Stengler 2012). Ein erhöhter –oft psychiatrisch im Sinne einer Depression fassbarer – Leidensdruck lässt sich höchstwahrscheinlich unter anderem auf das medial trans-portierte Schönheitsideal eines schlanken und jugendlichen Körpers zurückführen, das sich in besonderer Weise an Mädchen und Frauen richtet.

Kulturhistorisch festzuhalten ist, dass diese spezifischen Vorstellungen von Schönheit und idealem Körper einen langen Vorlauf haben (Frommeld 2012, 2013). Dieser spiegelt sich in einem tradierten und über die Zeit normierten Schönheitsbegriff, der ausdrücklich zwischen „dem Schönen“ und dem abweichenden Pendant, „dem Hässlichen“ und „Monströsen“ unterscheidet, der aber auch bestimmte Wertigkeiten und Handlungsanleitungen z.B. in Form eines „richtigen“ oder „normalen“ (Ess-)

Verhaltens impliziert (Bergdolt 2006: 115, 118; Frommeld 2012, 2013).

Schon im 17. Jahrhundert sind die so genannte Fresssucht und die unkontrollierte Zunahme an Gewicht negativ besetzt (vgl. Kleinspehn 1987: 185).

In der medizinischen Literatur ist die Rede vom so genannten „hündischen Hunger“ oder „fames canina“, der differenziert und klar abgegrenzt wird von einem „normalen“ Essverhalten. Heute sprechen Sozial- und Kulturwissenschaftler von einer Leistungs- oder Gesundheitsgesellschaft, in der Schönheit und Gesundheit die Schlüssel zum Erfolg sind (z.B. Alkemeyer 2007; Bergdolt 2006; Kickbusch 2006).

Adipositas gilt in diesem Zusammenhang als abweichendes Verhalten und eine eben durch dieses selbst verschuldete Körperdeformation (Schmidt-Semisch/Schorb 2008). Im gegenwärtigen, oftmals auch medial kritisierten Schönheitskult verdeutlicht sich darüber hinaus ein Verständnis, das Schönheitspflege mit Krankheitsprävention assoziiert, womit ein Bemühen um Schönheit positiv gewertet, während das Versäumnis, einem Schönheitsideal zu folgen, zunehmend geächtet wird (Bergdolt 2006: 122).

Diese Deutung nun wendet sich in doppelter Hinsicht an Frauen mit Adipositas, denn vor dem geschilderten sozialen und kulturellen Hintergrund kann von einer gesellschaftlichen Ausgrenzung und Stigmatisierung Adipöser aufgrund ihres Übergewichts gesprochen werden, ein Prozess, der dadurch noch verstärkt wird, dass Dicksein eben nicht dem gängigen weiblichen Schönheitsideal entspricht (Gard/Wright 2005). Diät zu halten oder zu fasten scheint sich vor diesem Hintergrund nicht nur in einen normalen, gesunden Lebensstil einzuschließen, sondern es scheint die Pflicht zum Fasten zu bestehen, um sich auf diese Weise präventiv gesund zu erhalten und so die Gesundheitskosten für ein Gemeinwesen nicht fahrlässig in die Höhe zu treiben.

Die doppelte Pflicht zur Ästhetik und Gesundheit mündet so in eine kollektive moralische Norm.

Da es aber auch pathologische Essverhalten gibt, die zum Beispiel in Untergewicht oder Zwangsverhalten münden, wird die Grenze zwischen Gesundheit und Krankheit noch fragiler bzw. schwieriger zu bestimmen.

So sind beispielsweise in erster Linie Mädchen und Frauen von Essstörungen wie Bulimie und Magersucht betroffen (z.B. Fichter 2009). Feministische Diskurse sprechen in diesem Zusammenhang davon, dass es für Frauen gesellschaftlich akzeptierter zu sein scheint, an einer dieser beiden Essstörungen zu erkranken als an Adipositas (Gard/Wright 2005). Die genannten sozialen und kulturhistorischen Aspekte können auch den Zusammenhang der erhöhten Raten psychischer und psychosomatischer Erkrankungen bei Frauen mit Adipositas miterklären, wenn man folgert, dass eine fehlende Übereinstimmung des eigenen körperlichen Selbstbildes mit dem Ideal und daraus abgeleitete fehlende Anerkennung und mangelhaftes Selbstbewusstsein bei entsprechender Prädisposition in psychischen Symptomen münden kann (Möller-Leimkühler 2005; Pauli/Hornberg 2008). Der Grad des Einflusses gängiger Geschlechterrollen kann allerdings an dieser Stelle nicht weiter differenziert werden.

Eine zweite, geschlechtsspezifische Besonderheit in Bezug auf Adipositas beschreibt, dass mehr Frauen als Männer bariatrisch-chirurgische Eingriffe durchführen lassen (Dietrich et al. 2012). Erste Ergebnisse von psychologischen und soziologischen Begleitstudien zur bariatrischen Chirurgie weisen daraufhin, dass bei Frauen die schon beschriebenen psychosozialen Umstände die Einwilligung zur Operation begünstigen. Frauen verbinden eine Verbesserung der Lebensqualität und Verminderung des (psychischen) Leidensdrucks mit dem prospektiven Operationsergebnis. Männer hingegen lassen sich von objektiv messbaren Krankheitssymptomen wie Herz-Kreislauferkrankungen von der Sinnhaftigkeit eines Eingriffs überzeugen. Neben der Chirurgie als

kurativem Ansatz zur Behandlung der Adipositas scheinen Frauen im Allgemeinen aber eher präventive Maßnahmen wahrzunehmen (Pauli/Hornberg 2008).

Auch dieses Verhalten lässt sich auf kulturell vermittelte, traditionelle Rollenbilder zurückführen, in denen Frauen eher eine sorgende, bewahrende Rolle einnehmen, wohingegen die „Abwesenheit von Krankheit“ überspitzt als Normalzustand des Männerkörpers wahrgenommen wird, weshalb Männer in ihrem Selbstbild auch auf Prävention verzichten zu können (Möller-Leimkühler 2005: 33). Die sich hier offenbarenden Normen des Geschlechts wirken also mehrfach (Wahrnehmung und Umgang mit medizinischen Angeboten) auf die Medizin.

5. Schluss

Die Wahrnehmung von Krankheit und Gesundheit in ihren biologischen, sozialen und kulturhistorischen Dimensionen spielt, so haben wir versucht zu zeigen, auch bei einer Zuordnung von Phänomenen zur Kategorie des geschlechtlichen eine zentrale Rolle. Dies gilt nicht nur für den therapeutischen Umgang mit Patientinnen und Patienten oder die schnelle auf epidemiologischen Kenntnissen fußende Differentialdiagnose.

Die Beispiele der Intersexualität und der Adipositas wurde aufgegriffen, um die Schwierigkeiten einer wissenschaftlichen, therapeutischen und normativen Deutung in der medizinischen Praxis bereits bei einem (scheinbar) eindeutigen bipolaren Geschlechterverhältnis aufzuzeigen.

Nach heutigem Kenntnisstand sind allein schon die Übergänge im hormonellen Geschlecht fließend (Dt. Ethikrat 2012; Gildemeister/Wetterer 1995; Joas 2007: 293) und auch soziokulturell verwischen sich, wie oben aufgeführt, einst klare Grenzen. Die Geschlechterfrage stellt also für die Medizin eine spannende Herausforderung in Forschung und Praxis dar. Das Ziel einer Beschäftigung mit der Geschlechterfrage in der Medizin sollte darin liegen, eine eigene medizinische Position zu definieren, die wie-

derum auf einer wissenschaftstheoretischen Basis, historisch informiert und gesellschaftlich eingebettet argumentiert.

Dieses Ziel erreicht sie unseres Erachtens am besten, wenn sie interdisziplinär und in einem Selbstverständnis als akademische Disziplin agiert, die natur-, kultur- und geisteswissenschaftliches Wissen zu integrieren vermag. Wir hoffen mit dieser Übersicht einen kleinen Impuls in diese Richtung gegeben zu haben.

Literatur:

Alkemeyer Thomas

Aufrecht und biegsam. Eine Geschichte des Körperkults, Politik und Zeitgeschichte,

Bundeszentrale für politische Bildung (Hg.), 2007, 18: 6-18.

Bergdolt Klaus

Ästhetik und Schönheit. Historische und kulturelle Aspekte des Schönheitswahns,

Zeitschrift für medizinische Ethik, 2006, 52, 2: 115-126.

Butler Judith,

Die Macht der Geschlechternormen und die Grenzen des Menschlichen, 2009, Frankfurt am Main, Suhrkamp Verlag

Deutscher Ethikrat (Herausgeber) Intersexualität. Eine Stellungnahme, 2012, Berlin, Pinguin Druck

Ereshefsky Marc

Defining 'health' and 'disease',

Stud Hist Philos Biol Biomed Sci, 2009, 40(3): 221-227.

Fangerau Heiner und **Martin** Michael

Konzepte von Gesundheit und Krankheit: Die Historizität elementarer Lebenserscheinungen zwischen Qualität und Quantität, in Viehöver, Wilhelm; Wehling, Peter (Hg.), Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen?, 2011, Bielefeld, Transcript, Bielefeld: 51-66

Fausto-Sterling Anne

The Five Sexes. Why Male and Female Are Not Enough, The Sciences, 1993, March/April: 20-25.

Fausto-Sterling Anne

The Five Sexes, Revisited,
The Sciences, 2000, 40(4), July/August: 18-23.

Fichter Manfred M.

Magersucht und Bulimie. Mut für Betroffene, Angehörige und
Freunde, 2009, Freiburg/Basel, Karger Verlag.

Fine Cordelia

Die Geschlechterlüge. Die Macht der Vorurteile über Frau und
Mann, 2012, Stuttgart, Klett-Cotta.

Foucault Michel

Die Ordnung der Dinge. Eine Archäologie der Humanwissen-
schaften, 1971, Frankfurt am Main, Suhrkamp.

Frommeld Debora L.

Eine Grammatik des richtigen Gewichts. Der Body-Mass-Index
(BMI) als biopolitisches Instrument,
in Fangerau Heiner und Polianski Igor J.,
Medizin im Spiegel ihrer Geschichte, Theorie und Ethik. Schlüs-
selthemen für ein junges Querschnittsfach, 2012, Stuttgart, Franz
Steiner Verlag: 183-202.

Frommeld Debora L.

„Fit statt fett“: Der Body-Mass-Index als biopolitisches Instru-
ment, Curare (36) 2013, 1: 9-20 (im Erscheinen).

Dietrich Sandra, **Blüher** Matthias und **Stengler** Katarina

Geschlechtsspezifische Analyse der Inanspruchnahme bariatri-
scher Chirurgie, Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen,
Therapie, 2012 (6) 3: 164-167.

Gard Michael und **Wright** Jan,

The Obesity Epidemic. Science, Morality and Ideology, 2005,
London/New York, Routledge.

Gildemeister, Regine, Wetterer, Angelika,

wie Geschlechter gemacht werden. Die soziale Konstruktion der
Zweigeschlechtlichkeit und ihre Reifizierung in der Frauenfor-
schung,

in **Knapp** Gudrun-Axeli, **Wetterer** Angelika,

Traditionen Brüche. Entwicklungen feministischer Theorie,
Freiburg, Kore Verlag.

Goffman, Erving,

Das Individuum im öffentlichen Austausch,
1974, Suhrkamp, Frankfurt am Main.

Joas, Hans,

Geschlecht und Gesellschaft, **Joas** Hans (Hg.), Lehrbuch der Soziologie, Frankfurt am Main, Campus Verlag: 266-292.

Kickbusch, Ilona,

Die Gesundheitsgesellschaft. Megatrends der Gesundheit und deren Konsequenzen für Politik und Gesellschaft,
Werbach, Verlag für Gesundheitsförderung/G. Conrad.

Kleinspehn, Thomas,

Warum sind wir so unersättlich?
Über den Bedeutungswandel des Essens,
1987, Frankfurt am Main, Suhrkamp.

Klöppel, Ulrike,

Zwitter, Zweifel, Zwei-Geschlechter-Norm, Gen-ethischer Informationsdienst (GID) (Hg.), Aus dem Bio-Baukasten – Sexy Gene, 2009, 25. Jg., 197, Dezember, GID Spezial Nr. 9: 5-12.

Kraus, Cynthia,

Am I My Brain or My Genitals? A Nature-Culture Controversy in the Hermaphrodite Debate from the mid 1960s to the late 1990s, *Gesnerus*, 2011, 68: 80-106.

Landwehr, Achim; **Stockhorst**, Stefanie,

Einführung in die europäische Kulturgeschichte, 2004, Paderborn [u.a.], Schöningh [u.a.].

Möller-Leimkühler Anna-Maria

Geschlechtsrolle und psychische Erkrankungen,
J Neurol Neurochir Psychiatr 2005, 6 (3): 29-35.

Money John und **Ehrhardt** Anke A.

Man and Woman, Boy and Girl,
1972, Baltimore, John's Hopkins University Press.

Max Rubner Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (Hg.), Nationale Verzehrstudie, Ergebnisbericht Teil 1, 2008, Karlsruhe.

Niebrój, L. T.,

Defining Health/Illness: Societal and/or Clinical Medicine?,
Journal of Physiology and Pharmacology, 2006, 57, Supp. 4: 251-262.

Pauli Andrea und **Hornberg** Claudia

Umwelt und Gesundheit: Gender-Perspektiven in Forschung und Praxis, in Becker Ruth, Kortendiek Beate (Hg.), Handbuch Frauen- und Geschlechterforschung, Theorie, Methoden, Empirie, 2008, Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften: 623-635.

Schäfers, Bernhard,

Soziales Handeln und seine Grundlagen, in **Korte** Hermann, **Schäfers** Bernhard (Hg.), Einführung in die Hauptbegriffe der Soziologie, 2000, Leske + Budrich, Opladen: 25-43.

Schmidt-Semisch Henning und **Schorb** Friedrich

Kreuzzug gegen Fette, Sozialwissenschaftliche Aspekte des gesellschaftlichen Umgangs mit Übergewicht und Adipositas, 2008, Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften.

Schochow Maximilian

Die Ordnung der Hermaphroditen-Geschlechter. Eine Genealogie des Geschlechtsbegriffs, 2009, Berlin, Akademie Verlag.

Stengler Katarina

Adipositas und Gender, Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie, 2012 (6) 3: 149-150.

Wieland Wolfgang

Diagnose – Überlegungen zur Medizintheorie,
Berlin, de Gruyter, 1975

Die Pubertätsentwicklung, ihre Norm und ihre Abweichungen bei Jungen und Mädchen

Hansjosef Böhles, Frankfurt am Main

Allgemeines zur Pubertät.

Unter emotionalen Aspekten hinterlässt uns die Pubertät nahezu etwas ratlos, obwohl wir sie alle durchlebt haben. Um sich rational mit ihr zu befassen bleibt daher nur, sich zunächst mit den naturwissenschaftlichen Fakten zu befassen. Wir bezeichnen mit Pubertät den Übergang von der sexuellen Unreife zur sexuellen Reife.

1. Auslöser der Pubertät

Für das Auslösen ihrer Entwicklung werden zwei komplementäre **Theorien** herangezogen: 1. Der Verlust der während der Kinderjahre bestehenden zentralen Hemmung des neuronalen GnRH-Netzwerkes. 2. Die Erleichterung der GnRH-Freisetzung durch exzitatorische Impulse, bei Pubertätsbeginn.

GnRH-Neuronen unterliegen inhibitorischen und stimulatorischen Impulsen (Neurotransmitter, Signalpeptide, Wachstumsfaktoren) unterschiedlicher Quellen (1), durch die eine neuronogliale Netzwerkkommunikation erfolgt.

Es besteht eine hypothalamo-hypophysäre-gonadale Achse mit Feedbackhemmung der hypothalamisch-hypophysären LH- und FSH Sekretionsanhebung durch Sexualsteroiden. **Inhibin** hat eine direkt hemmende Wirkung auf die FSH-Sekretion.

2. Das Timing des Pubertätseintritts

In den letzten 200 Jahren ist es vor allem bei Mädchen zu einem um ca. 3-4 Jahre vorverlagerten Pubertätseintritt gekommen (2). Historische Aufzeichnungen aus der Hecker'schen Geburtsklinik in München zeigen bei einer Analyse von 3114 Frau-

en, dass um 1860 das Menarchealter noch bei 16,8 +/- 2,1 Jahren lag (3).

Die Ursache der zwischenzeitlich eingetretenen Entwicklungsbeschleunigung wird in den verbesserten sozioökonomischen Verhältnissen gesehen. Seit den 1950er Jahren erscheinen die Verhältnisse stabilisiert, obwohl seit den 1990er Jahren, vor allem bei Mädchen, wieder eine nochmals früher eintretende körperliche Entwicklung bemerkt wird. Dies gilt vor allem für die USA und die dortige afro-amerikanische Bevölkerung. So wurde im Alter von 7 Jahren bei weißen amerikanischen Mädchen in 5 % und bei afro-amerikanischen Mädchen in 15 % eine beginnende Brustentwicklung festgestellt (4). Dafür werden unterschiedliche Faktoren, von der Körperfettmasse bis hin zu endokrinen Disruptoren angesehen (5). Ein früherer Pubertätsbeginn dieser Mädchen war mit einem erhöhten Body Mass Index (BMI) assoziiert (4). Der Pubertätsbeginn im Allgemeinen wird jedoch überwiegend durch genetisch-konstitutionelle Faktoren bestimmt.

Seit den Untersuchungen von Marshall und Tanner (6, 7), wie auch von Largo und Prader (8, 9) ist es definiert, dass die Pubertätsentwicklung des Mädchens mit der Vergrößerung der Brustdrüse (Thelarche, Stadium B2 nach Tanner) zwischen 8,5 und 13 Jahren beginnt. Die Thelarche ist von der Entwicklung der Pubes- und Axillarbehaarung gefolgt.

Der mittlere Pubertätsbeginn liegt bei 11 Jahren.

In einer großen Querschnittsuntersuchung in den USA (10) wurde festgestellt, dass zwischenzeitlich bei weißen Mädchen die Brustentwicklung um 1 Jahr und bei afro-amerikanischen Mädchen um 2 Jahre früher einsetzt. Das Menarchealter war bei weißen Mädchen identisch, jedoch bei schwarzen Mädchen um 3 Monate beschleunigt.

Der zeitliche Ablauf der Pubertätsentwicklung und seine weltweite geographische Verteilung ist sehr stark durch **Mutationen des LH- β -Gens** und dessen Polymorphismen beeinflusst

(11, 12). Für den LH-, wie auch den FSH-Rezeptor sind aktivierende und inaktivierende Mutationen bekannt, die hauptsächlich den LH-Rezeptor betreffen; dagegen sind nur einige FSH-Rezeptormutationen beschrieben.

Ein **Funktionsverlust des GnRH-Rezeptors** führt ebenfalls zu einer gehemmten Pubertätsentwicklung. Bei familiärem Auftreten eines hypogonadotropen Hypogonadismus wird angenommen, dass in ca. 50 % ein Verlust der GnRH-Rezeptorfunktion vorliegt (13).

2003 wurde das **GPR54-Gen** beschrieben, das zwischenzeitlich als Regulator der Pubertätskontrolle angesehen wird (14).

1971 wurde von Frisch und Revelle (15) beschrieben, dass der weibliche Pubertätseintritt von einem **kritischen Körpergewicht** abhängt. In nachfolgenden Untersuchungen zeigte es sich, dass das Verhältnis von Fett- zu Magermasse für den Pubertätsbeginn ausschlaggebend ist. In den 1970er Jahren waren noch keine Adipokine bekannt, so dass man sich fragte, wie das Gehirn über die Fettmasse des Körpers informiert werden könnte (16). Die Antwort kam mit der Entdeckung des Leptins. Bei Leptinmangel, wie den ob/ob-Mäusen, kommt es nicht nur zur Adipositas, sondern auch zur Infertilität. Leptin vermittelt seine Wirkung über das NPY-System. Im Nüchternzustand fallen die Leptinspiegel ab und die Gonadotropinfreisetzung ist supprimiert. **Leptin** wird heute als permissives Signal für den Pubertätsbeginn angesehen (17).

Das Verhältnis von Körpermagermasse („lean body mass“), Skelettmasse und Körperfett ist vor der Pubertät bei Jungen und Mädchen gleich. Nach der Pubertät haben Jungen die 1,5-fache Körpermagermasse und 1,5-fache Skelettmasse von Mädchen. Mädchen besitzen dagegen die doppelte Fettmasse von Knaben.

3. Adrenarche

Der Reifungsbeginn der Nebenniere (Adrenarche), geht der eigentlichen Pubertätsentwicklung (Gonadarche) um ca. 2 Jahre

voraus und ist vor allem durch die Reifung der Zona reticularis der Nebennierenrinde gekennzeichnet. Die Zona reticularis beginnt sich ab einem Alter von ca. 3 Jahren auszubilden und eine Adrenarche ist normalerweise ab einem Alter von 6-8 Jahren feststellbar. Die Sekretion adrenaler Androgene führt zu einer vorübergehenden Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit („mid-childhood growth spurt“) und zu einer Stimulation apokriner Schweißdrüsen.

Adrenarche und Gonadarche laufen voneinander unabhängig ab. Endokrinologisch stellt die Adrenarche ein verändertes Reaktionsmuster auf eine Stimulation der Nebenniere durch ACTH dar. Chemisch ist sie am Anstieg der Androgene Dehydroepiandrosteronacetat (DHEAS) und Androstendion erkennbar.

Die **Adrenarche** führt vor allem zum Auftreten der Schambehaarung (**Pubarche**), zu leichter Akne und zu einer Veränderung des Körpergeruches, da die Terminalhaarbildung, die Talg- und Schweißdrüsen durch die Nebennierenandrogene stimuliert werden.

4. Physiologie der hormonellen Veränderungen und ihre somatischen Auswirkungen beim Mädchen.

4.1 Intrauterine Einflüsse.

In den vergangenen über 20 Jahren entstand zunehmende Evidenz für den Einfluss der fötalen Umgebungsverhältnisse auf nicht nur die Geburtsmaße sondern auf Erkrankungsrisiken im späteren Leben. Die Wissenschaft spricht zwischenzeitlich von der **fötalen Prägung**. Eine intrauterine Wachstumsretardierung (**IUGR**) wirkt sich jedoch offensichtlich unterschiedlich auf den Pubertätseintritt bei Knaben und Mädchen aus. Während eine IUGR bei Jungen eher zu einer verzögerten Pubertätsentwicklung mit nachfolgenden Fertilitätsproblemen führt, ist der GnRH vermittelte Pubertätsbeginn bei Mädchen eher beschleunigt (18). IUGR wird auch mit einer früher einsetzenden Pubarche, also

dem Auftreten von Pubesbehaarung in Zusammenhang gebracht. Die Pubarche wiederum steht mit der Adrenarche und dem Konzentrationsanstieg von Nebennierenandrogenen in Beziehung (19).

Fötale Entwicklung:

11.SSW

Nach der um die 11. Schwangerschaftswoche erfolgenden Einwanderung von GnRH-Neuronen aus der olphactorischen Placode in den mediobasalen Hypothalamus, nimmt die Menge des hypothalamischen GnRH parallel mit der fötalen Hypophyse und den Serum-LH- und FSH-Konzentrationen zu.

20.-24.SSW

Ein Maximum wird in der 20.-24. SSW erreicht. Diese Konzentrationen wird man dann erst wieder bei der geschlechtsreifen Frau finden. Die fötoplacentare Einheit generiert fötale Serumöstrogenkonzentrationen, die solche in der weiblichen Pubertät übersteigen.

Neugeborene

Neugeborene zeigen daher einige Zeichen hormoneller Stimulation, wie z.B. hypertrophische Labia minora oder Superficialzellen im Vaginalepithel. Der Brustdrüsenkörper ist bei jedem dritten Neugeborenen tastbar. Mit dem erfolgenden Östrogenentzug kann es durchaus zu Vaginalblutungen und zur Milchproduktion (Hexenmilch !) kommen.

Androgeneinfluss führt zur Talgdrüsenhypertrophie und der Klitorisschaft kann sehr prominent imponieren. Die Serumöstradiol-konzentrationen erreichen meistens mit ca. 4 Monaten ihr Maximum. Sie reichen aus, um über die Säuglingszeit hinweg eine prominente Brustdrüse zu unterhalten. Bis zum Ende des zweiten Lebensjahres stellt sich dann meistens eine Regression ein.

4.2 Hormonelle Veränderungen im Säuglings- und Kleinkindesalter.

Wie bereits ausgeführt kommt es mit der Unterbrechung der fötoplacentaren Einheit bei der Geburt und dem Abfall der Östrogenkonzentration zu einem unmittelbaren Gonadotropinanstieg auf pubertäre Werte. Die LH-Konzentrationen bleiben einige Wochen erhöht und die FSH-Werte sind über einen großen Teil der Kleinkinderjahre in einem angehobenen Bereich messbar. Dieses Verhalten ist mehr bei Mädchen als bei Jungen ausgeprägt (20) und frühgeborene Mädchen zeigen höhere LH- und FSH-Konzentrationen als reifgeborene (21). Ein Tiefpunkt der Serum-gonadotropinkonzentration wird mit ca. 6 Jahren erreicht und LH und FSH sind durch GnRH nur gering stimulierbar.

Zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr erfahren Mädchen eine Verdoppelung der LH- und einen dazu geringeren Anstieg der FSH-Produktion (22). Somit kann festgestellt werden, dass normalerweise die ersten hormonellen Zeichen der Pubertätsentwicklung gegen Ende des ersten Lebensjahrzehnts erkennbar werden.

4.3 Hormonelle Veränderungen in den Pubertätsjahren.

Das entscheidende Ereignis für die Auslösung der Pubertätsentwicklung ist der Anstieg der hypothalamischen GnRH-Sekretion. Die *pulsatile GnRH-Ausschüttung* erfolgt mit zunehmender Amplitudenfrequenz und -höhe zuerst nur in der Nacht und dann zunehmend auch am Tag.

Bei Mädchen beginnt die Pubertät mit einem zu LH dysproportionalem FSH-Anstieg (23).

Diese frühe FSH-Prädominanz hat bedeutsame biologische Folgen; es führt zu einem selektiven Wachstum des folliculären Anteils des Ovars. Die Pubertät schreitet dann mit einer Zunahme der LH-Konzentration fort.

Während die Serum-FSH-Konzentration um das ca. 2,5-fache zunimmt steigt die LH-Konzentration um ca. den Faktor 25 und mehr an (22). Die Östradiolproduktion steigt im Jahr vor der Menarche stark an. Auf der gonadalen Ebene wirken Androgene durch die FSH- bedingte Stimulation der Aromatase synergistisch.

Die Veränderungen der sekundären Geschlechtsmerkmale im Sinne von Brust- und Schamhaarentwicklung sind durch Tanner systematisiert und in eine Bewertungsskala von 5 Stadien überführt worden (6, 7). Es ist grundsätzlich festzustellen, dass die Brustentwicklung von ovariellen Östrogenen gesteuert wird, während Pubes- und Axillarbehaarung zu einem großen Teil von den Androgenen der Nebenniere abhängen. Die Brustdrüsenentwicklung kann in den ersten Monaten durchaus einseitig erfolgen, was im praktischen Erleben zu Verwirrung und Fragen führen kann.

In ca. 10% der Mädchen ist eine Pubesbehaarung vor der Brustdrüsenentwicklung erkennbar.

Die Axillarbehaarung tritt in den meisten Fällen ca. 1 Jahr nach der Pubesbehaarung auf.

Mit der Thelarche korreliert die Erkennbarkeit des Sesambeins des Daumens auf einer Röntgenaufnahme der Hand.

Den pubertären Wachstumsschub machen Mädchen in der Frühpubertät durch; eine maximale Wachstumsgeschwindigkeit korreliert mit Stadium BII (24) und eine maximale Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase mit Stadium BIII (25).

Die **Menarche** ist nicht notwendigerweise ein Hinweis auf eine ausgereifte neuroendokrine-ovarielle Achse. Die erste Menstruation kann dabei sehr wohl das Ergebnis einer Östrogenentzugsblutung sein. Daran sollte gedacht werden, wenn die ersten Menstruationen noch etwas unregelmäßig ablaufen.

Der hormonelle Status ist sehr sensitiv an der **Zytologie des Vaginalepithels** ablesbar. Im Aufbau des Vaginalgewebes können Basal- und Parabasalzellen von Intermediär- und Superficialzellen unterschieden werden. Letztere sind nur bei Östrogeneinfluss nachweisbar. Die Vagina verlängert sich, die Mukosa von Vulva und Vagina werden dicker und weicher. Der Vaginalschleim wird sauer, während er präpubertär alkalisch oder neutral reagiert.

Bei beiden Geschlechtern zieht sich die Pubertät über ca. 3,5 Jahre hin. Trotz einer erheblichen altersbezogenen Streuung von etwa +/- 2,5 Jahren (= +/- 2 SD) sind die Abläufe jedoch kontinuierlich.

Die Menarche kann als Abschluss der weiblichen Pubertät angesehen werden. Das Längenwachstum ist jedoch bei Eintritt der ersten Menstruation noch nicht abgeschlossen. Im Mittel sind zu diesem Zeitpunkt 95,3 % der Endhöhe erreicht; die Streuung liegt jedoch zwischen 89,2 und 99,2 % (8, 9).

5. Physiologie der hormonellen Veränderungen und ihre somatischen Auswirkungen beim Knaben.

5.1 Intrauterine Einflüsse.

Die intrauterinen Abläufe bei männlichen und weiblichen Föten entsprechen einander.

5.2 Hormonelle Veränderungen im Säuglings- und Kleinkindesalter.

In Analogie zum Mädchen bestehen kommt es auch beim Jungen in den ersten Lebensmonaten zu Serumtestosteronkonzentrationen, wie sie dann erst wieder in der Pubertät erreicht werden.

5.3 Hormonelle Veränderungen in der Pubertät

Auch die pubertäre Entwicklung bei Knaben wird nach Tanner in 5 Stadien eingeteilt. Beurteilt werden das äußere Genitale (G 1-5) und die Pubesbehaarung (P 1-5).

Als erste endokrine Veränderung der männlichen Pubertät ist bereits vor der Erkennbarkeit sekundärer Geschlechtsmerkmale ein Abfall des Sexualhormonbindungsglobulins (SHBG) messbar. Nur ca. 2% der Testosteronkonzentration liegen beim Mann in freier Form vor. Der Rest ist an SHBG gebunden. Der SHBG-Abfall zu Beginn der Pubertät des Knaben signalisiert die Bereitschaft für höhere Wirkkonzentrationen von Testosteron. Östrogene dagegen führen zu einem SHBG-Anstieg.

Als erstes sichtbares Zeichen der männlichen Pubertät vergrößern sich die **Hoden --> Volumina > 3 ml**.

Die Beurteilung erfolgt im Vergleich mit dem **Orchidometer nach Prader**. Diese frühe Volumenzunahme ist hauptsächlich durch eine Vermehrung der Sertoli- und nicht der Leydigzellen bedingt, die erst im Verlauf der Pubertät zunehmen. Eine erste Ejakulation ist in einem mittleren Alter von 13,5 Jahren detektierbar (26). Da dieser diskrete Volumenzuwachs zunächst meist unbemerkt bleibt ist der Pubertätsbeginn anamnestisch, im Gegensatz zu Mädchen, nur ungenau festzulegen.

Der **puberale Wachstumsschub** erfolgt gegen Ende des 2. Pubertätsjahres. Im 3. Jahr wird Stadium P4 erreicht und Axillarbehaarung wie auch Bartwuchs werden sichtbar. Gegen Ende des Reifungsablaufes, im ca. 4. Jahr, kommt es zum Stimmbruch.

Eine Vergrößerung der Brust ist in 40-60 % der Jungen eine typische Erscheinung der männlichen Frühpubertät (**Pubertäts-gynäkomastie**). Sie bleibt meistens auf den submamillären Bereich beschränkt und ist häufig seitenunterschiedlich oder sogar nur einseitig. Sie ist durch eine verstärkte Aromatisierung von Androgenen zu Östrogenen bedingt. In den meisten Fällen bildet sie sich im Verlauf einiger Jahre zurück. In einigen Fällen jedoch

persistiert die Gynäkomastie und eine operative Entfernung kann dann aus psychologischen Gründen indiziert sein, da sich die vorstellbaren medikamentösen Behandlungsversuche als nicht erfolgreich erwiesen haben.

6. Pathologie hormoneller Veränderungen und ihre somatischen Auswirkungen bei Mädchen und Knaben.

6.1 Vorzeitige Pubertätsentwicklung (Pubertas praecox).

Eine vorzeitige Pubertätsentwicklung kann in verschiedenen Intensitäten und zeitlichen Abläufen erfolgen. Eine komplette Pubertas praecox kann von einer inkompletten und eine transiente von einer persistierenden Form unterschieden werden.

6.1.1 Komplette Formen der Pubertas praecox.

Die Ätiologie einer Pubertas praecox ist unterschiedlich. Grundsätzlich ist die zentrale von GnRH abhängige Pubertas **praecox vera** von der von GnRH unabhängigen **Pseudopubertas praecox** zu unterscheiden (27).

Die klassische Pubertas praecox ist ein eher seltenes Problembild mit einer Prävalenz von ca. 1:5000 bis 1:10 000 Kindern (28). Ca. 50% der Fälle bei Knaben und über 70% bei Mädchen bleiben ätiologisch ungeklärt und fallen in die Gruppe der idiopathischen Pubertas praecox.

Definition der Pubertas Praecox:

In **Europa** ist die vorzeitige Pubertätsentwicklung bei Mädchen als Beginn der Brustdrüsenentwicklung vor einem Alter von 8 Jahren und bei Knaben als Beginn der Hodenvergrößerung über 4 ml (G2) vor dem 9. Lebensjahr definiert (29).

Jedoch gerade **in den USA** werden, wegen der erkennbaren rassischen Unterschiede z.B. zwischen weißen und schwarzen Mädchen, diese reinen Altersgrenzen diskutiert und eine Vorver-

lagerung der Definition von Vorzeitigkeit auf **7 Jahre** bei kaukasischen und **6 Jahre** bei Mädchen afrikanischer Herkunft empfohlen (30).

Bei 233 Mädchen mit Brustentwicklung vor dem 8. Lebensjahr lag in 1/3 ein stark beschleunigtes Skeletalter vor und bei 12 % der Mädchen bestand eine definierbare Pathologie (31).

Ein verfrühter Eintritt der Geschlechtsentwicklung ist häufiger bei Mädchen als bei Jungen zu finden. Die Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale bei der zentralen Pubertas praecox ist durch ein zu frühes Einsetzen des GnRH-Pulsgenerators bedingt. Dieser Zustand zeigt sich an zunehmenden LH-Pulsen in den Nachtstunden. Der Unterschied zur zeitlich normal ablaufenden Pubertät ist die durch GnRH gesteigerte Stimulierbarkeit der Gonadotropine, insbesondere von LH. Daraus resultierend wird bei zentraler Pubertas praecox ein schnelleres Fortschreiten der körperlichen Entwicklung festgestellt (32).

Ursachen der Pubertas Praecox

Eine breite Vielfalt organischer Läsionen, einschließlich Tumore, Bestrahlung, Infektionen, Traumata oder Hydrocephalus, ist in der Lage, eine sexuelle Frühentwicklung zu induzieren (33). Diese Ursachenvielfalt lässt vermuten, dass die Pubertätsentwicklung nicht durch die Produktion einer „bioaktiven“ Substanz, sondern durch eine unspezifische Aktivierung des GnRH produzierenden neuronalen Netzwerkes umgebenden hypothalamischen Gewebes bedingt ist.

Ein vermehrtes Auftreten einer frühzeitigen Pubertätsentwicklung findet sich vor allem bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 (34), McCune-Albright Syndrom (48), Hydrocephalus (35), Meningomyelocele (36), Craniopharyngeom (37) niedrig dosierter kranialer Bestrahlung (38). bei Patienten mit Williams-Beuren Syndrom (39) und interessanterweise bei Kindern, die aus Ländern der dritten Welt adoptiert wurden (40).

6.1.2 Hypothalamische Hamartome (HH) und vorzeitige Pubertätsentwicklung.

HH sind eine häufige Ursache einer zentralen Pubertas praecox, die meistens früher auftritt als die idiopathische Pubertas praecox (41, 42). Eine vor dem 4. Lebensjahr auftretende Reifung ist dafür typisch (43). Das gleichzeitige Auftreten von gelastischen Krampfanfällen ist beschrieben (44). HH, die mit einer ausschließlichen vorzeitigen Pubertätsentwicklung einhergehen, sind im Gegensatz zu Jenen mit Krampfanfällen häufig gestielt (45).

Hamartome des Nervengewebes enthalten ausgereiftes Gewebe in heterotoper Lokalisation. Sie sind fast ausschließlich an der Basis des Hypothalamus lokalisiert, wo sie sich als Auswuchs des Bodens des 3. Ventrikels darstellen. In den meisten Fällen enthalten HH normale Neuronen und Astrogliazellen. HH werden als congenitale Malformationen des Hypothalamus ohne Wiederholungsrisiko angesehen.

HH werden auch bei einigen pleiotropen Syndromen gesehen. Beim Pallister-Hall Syndrom (HH, Plethora, Polydaktylie, dysplastische Fingernägel, Anus imperforatus, Epiglottis bifida, Hypophysenhypoplasie) treten HH immer auf und haben diagnostischen Wert (46).

6.1.3 Iatrogene Formen einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung

Eine längerfristige Exposition gegenüber Sexualsteroiden führt zu einer Reifung der für die Pubertätsinduktion wichtigen Zentren. Bei verzögerter Pubertätsentwicklung, vor allem bei Jungen, kann dieser Effekt durch die Applikation kleiner Testosteronmengen genutzt werden. Aber auch der Abfall der Sexualsteroiden im Verlauf der Behandlung einer primären Erkrankung führt über feedback-Mechanismen zur Aktivierung des vorzeitig gereiften hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators; dieser Ablauf wird als „**sekundäre zentrale Pubertas praecox**“ bezeichnet (47).

Eine derartige sekundäre zentrale Pubertas praecox ist mit diesem Pathomechanismus bekannt bei erfolgreicher Therapie von Kindern mit Adrenogenitalem Syndrom (40) oder McCune-Albright Syndrom (48) sowie nach Entfernung eines Sexualsteroid-produzierenden Tumors (55).

6.1.4 Pubertät und Fertilität bei AGS.

Bei Patientinnen und Patienten mit AGS ist gehäuft das Auftreten einer zentralen Pubertas praecox beschrieben. Als Ursache wird die ausreifende Wirkung der Androgene auf den Hypothalamus angesehen (50).

6.1.5 Inkomplette Formen der Pubertas praecox.

Prämatüre Thelarche

In den Kleinkinderjahren kann es bei Mädchen zu einer alleinigen Brustdrüsenanschwellung ohne weitere Pubertätsmerkmale kommen. Sie kann einseitig oder auch doppelseitig ausgebildet sein kann. Sie ist die Folge einer vermehrten Östrogenfreisetzung aus den Ovarien. Diese harmlose Variante ist auf stärkere und häufigere FSH-Pulse zurück-zuführen.

Die Serum-FSH-Konzentrationen dieser Mädchen finden sich im oberen Normbereich. Die LH-Konzentrationen sind dagegen vollkommen unauffällig. Bei der Sonographie der Ovarien werden dagegen häufiger „Mikrozysten“ gefunden.

Die Diagnose kann durch einen LHRH-Test gesichert werden. 30 Minuten nach LHRH ist der LH/FSH-Quotient typischerweise < 1 während er bei einer Pubertas praecox vera > 1 liegt.

Eine Schilddrüsenunterfunktion kann im Rahmen der TSH-Anhebung auch zu einer vermehrten FSH-Sekretion und damit letzten Endes zur Ausbildung einer Thelarche führen.

Eine prämatüre Thelarche sollte jedoch langfristig überwacht werden, da dieser Zustand auch der erste Hinweis auf eine

autonom funktionierende Ovarialzyste oder ein sich entwickelndes polyzystisches Ovar sein kann.

Praemature Pubarche.

Eine praemature Pubarche ist durch das vorzeitige Auftreten von Pubesbehaarung und auch Axillarbehaarung gekennzeichnet. Klinisch chemisch ist vor allem ein vorzeitiger Anstieg der DHEAS-Konzentration, dem wesentlichen Nebennierenandrogen, charakteristisch.

Offensichtlich besteht eine direkte Beziehung einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR, SGA), zur praematuren Pubarche und in der Folge zum Syndrom polyzystischer Ovarien (51). Bei der prämaturnen Pubarche ist im Gegensatz zur prämaturnen Thelarche auch häufig das Skeletalter beschleunigt. Es ist nicht selten, dass sich an eine prämaturne Pubarche auch ein verfrühter Pubertätsbeginn anschließt.

Eine **prämaturne Adrenarche** wird häufiger bei Kindern mediterraner, indischer oder afrikanischer Herkunft gesehen. Ebenfalls wurde ein gleichzeitig gehäuftes Vorliegen von Störungen der adrenalen Steroidsynthese, wie z.B. eines late-onset adrenogenitalen Syndroms beschrieben (52).

6.2 Verzögerte Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda).

97% der Mädchen weisen mit 13,2 Jahren und 97% der Jungen mit 14,2 Jahren erste Pubertätszeichen auf (53). Bei den meisten der 3% ohne Pubertätsmerkmale liegt eine verzögerte Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse vor.

Eine Verzögerung der Pubertätsentwicklung ist häufiger bei Jungen als bei Mädchen zu beobachten. Diese Verteilung reflektiert die relative Insensitivität der männlichen Hypophyse gegenüber GnRH und steht gegensätzlich zum vermehrten Auftreten einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung bei Mädchen (53).

Die Ursache ist in den meisten Fällen konstitutionell und kann durch eine sorgfältige Anamnese und Dokumentation des Wachstumsverlaufes diagnostiziert werden. Für betroffene Knaben stellt sie hauptsächlich ein psychologisches Problem dar.

Ursachen der Pubertas Tarda

Massives körperliches Training bei Leistungssportlerinnen ist eine bekannte Ursache einer Pubertas tarda. Am häufigsten wird dies bei Turnerinnen und am seltensten bei Schwimmerinnen gesehen.

Unterschiedliche **somatische Erkrankungen** können mit einer Pubertätsverzögerung einhergehen, wie z.B. entzündliche Darmerkrankungen, Cystische Fibrose und Nierenerkrankungen.

Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH) und Kallmann Syndrom.

Der isolierte hypogonadotrope Hypogonadismus ist durch einen teilweisen oder vollständigen Ausfall der Pubertätsentwicklung, bedingt durch eine ungenügende LH- und FSH-Sekretion gekennzeichnet.

Die molekulare Pathogenese ist um den GnRH-Rezeptor und seine Proteine zentriert. 2003 wurden Mutationen des KiSS-1-abhängigen Peptidrezeptors GPR54 bei Patienten mit IHH festgestellt (54). Die hypothalamische GnRH-Sekretion wird durch den KiSS-1-abhängigen Peptidrezeptor GPR54 reguliert.

IHH mit Störung der Geruchsempfindung (Kallmann Syndrom) ist durch Mutationen des x-chromosomalen KAL1 Gens, welches Anosmin oder Fibroblast Growth Factor Rezeptor 1 (FGFR1) codiert. Störungen beider Genexpressionen führen zu Agnese olfaktorischer bzw. GnRH sezernierender Neurone.

Die Entdeckung neuer GnRH-Synthesewege hat zusätzlichen Aufschluss bezüglich der Pubertätsentwicklung und ihrer Störungen erbracht.

Hypergonadotroper Hypogonadismus.

Ein Ausfall der Gonadenfunktion führt zu einer fehlenden Rückkoppelung auf Hypothalamus und Hypophyse und damit zu einer Anhebung der LH- und FSH-Konzentrationen.

Die häufigste Ursache bei Mädchen ist das **Ullrich-Turner Syndrom (X0)**. Es wäre jedoch falsch, bei erkennbaren Pubertätszeichen diese Problematik auszuschließen. Ca. 20% der Patientinnen haben noch eine ausreichende Ovarialfunktion, um eine Pubertätsentwicklung anzustoßen. Mit zunehmender Ovarialinsuffizienz bricht diese Entwicklung jedoch ab.

Bei Jungen wird ein hypergonadotroper Hypogonadismus vor allem beim „**vanishing testis**“-**Syndrom** gesehen, bei dem nach einer noch erfolgten regelrechten sexuellen Differenzierung, nach der Geburt kein Hodengewebe mehr nachweisbar ist. Die Anwesenheit von funktionierendem Hodengewebe kann durch die Messung von Testosteron und seinen eventuellen Anstieg nach 4 tägiger i.m. Applikation von 3000 I.E. hCG überprüft werden.

Literatur

- 01 DeFazio RA, Heger S, Ojeda SR, Moenter SM (2002)
Activation of A-type gamma-aminobutyric acid receptors excites gonadotropin-releasing hormone neurons.
Mol.Endocrinol. 2002, 16: 2872
- 02 Land C Vorzeitiger, verspäteter und ausbleibender Pubertätsbeginn. Monatsschr. Kinderheilk. 2012, 160: 626
- 03 Tanner JM A history of the study of human growth.
Cambridge University Press, 1981, S. 293
- 04 Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME Earlier onset of puberty in girls: Relation to increased body mass index and race. Pediatrics 2001, 108: 347

- 05 Bordini B, Rosenfield RL Normal pubertal development: part I: the endocrine basis of puberty. *Pediatr. Rev.* 2011, 32: 223
- 06 Marshall WA, Tanner JM Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch.Dis.Child.* 1969, 44: 291
- 07 Marshall WA, Tanner JM Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch.Dis.Child.* 1970, 45: 13
- 08 Largo RH, Prader A Pubertal development in Swiss girls. *Helv.Paediatr.Acta* 1983, 38: 229
- 09 Largo RH, Prader A (1983) Pubertal development in Swiss boys. *Helv.Paediatr.Acta* 1983, 38: 211
- 10 Herman-Giddens ME, Slora EJ, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics* 1997, 99: 505
- 11 Nilsson C, Pettersson K, Millar RP, Coerver KA, Matzuk MM, Huhtaniemi IT Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: An international collaborative research. *Fertil. Steril.* 1997, 67: 998-1004
- 12 Raivio T, Huhtaniemi I, Anttila R, Siimes MA, Hagenas L, Nilsson C The role of luteinizing hormone-beta gene polymorphism in the onset and progression of puberty in healthy boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81: 3278-3282
- 13 Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2001, 86: 1580
- 14 Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK The GRP 54 gene as a regulator of puberty. *New Engl.J.Med.* 2003, 349: 1614

- 15 Frisch RE, Revelle R Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. Arch.Dis.Child. 1971, 46: 695
- 16 Ruf KB How does the brain control the process of puberty ? Z. Neurol. 1973, 204: 96
- 17 Cheung CC, Thornton JE, Nurani SD, Clifton DK, Steiner RA A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. Neuroendocrinology 2001, 74: 12
- 18 van Weissenbruch MM, Engelbregt MJT, Veening MA, Delemarre-van de Waal HA Fetal Nutrition and timing of puberty. in Delemarre-van de Waal HA (Hrsg.) Abnormalities in Puberty. Scientific Dev. Basel, Karger 2005, Vol 8, pp 15-33
- 19 Ibanez L, Potau N, Francois I, DeZegher F Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls : Relation to reduced fetal growth. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1998, 83: 3558
- 20 Penny R, Olambiwonnu N, Frasier S Serum gonadotropin concentrations during the first four years of life. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1974, 38: 320
- 21 Tapanainen J, Koivisto M, Vihko R Enhanced activity of the pituitary-gonadal axis in premature human infants. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1981, 52: 235
- 22 Mitamura R, Yano K, Suzuki N Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children. J.Clin.Endocrinol.Metab. 2000, 85: 1074
- 23 Kulin H, Reiter E Gonadotropins during childhood and adolescence: A review. Pediatrics 1973, 51: 260
- 24 Tanner JM, Davies PS Clinical longitudinal standards for height and height velocity for

North American children.

J.Pediatr. 1985, 107: 317

25 Bennett D, Ward M, Daniel WJ (1976)

The relationship of serum alkaline phosphatase concentrations to sex maturity ratings in adolescents.

J.Pediatr. 1976, 88: 633

26 Nielsen CT, Skakkebaeck NE, Darling JA

Longitudinal study of testosterone and luteinizing hormone (LH) in relation to spermatarche, pubic hair, height and sitting height in normal boys. Acta Endocrinol. Suppl. 1986, 279: 98

27 Partsch CJ, Sippell WG

Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. Hum.Reprod.Update 2001, 7: 292

28 Gonzalez ER

For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. JAMA 1982, 248: 1149

29 Lebrethon MC, Bourguignon JP

Management of central isosexual precocity: Diagnosis, treatment, outcome.

Curr.Opin.Pediatr. 2000, 12: 394

30 Kaplowitz PB, Oberfield SE

Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States. Implications for evaluation and treatment.

Pediatrics 1999, 104: 936

31 Midyett LK, Moore WV, Jacobson JD

Are pubertal changes in girls before age 8 benign ?

Pediatrics 2003, 111: 47

32 Mul D, Fredriks AM, van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM

Pubertal development in The Netherlands 1965-1997.

Pediatr.Res. 2001, 50: 479

- 33 Grumbach MM, Kaplan SL
Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity.
Acta Paediatr.Jpn. 1988, 30: 155
- 34 Viridis R, Sigorini M, Laiolo A, Lorenzetti E, Street ME, Villani AR
Neurofibromatosis type I and precocious puberty.
J.Pediatr.Endocrinol.Metab. 2000, 13: 844
- 35 DeLuca F, Muritano M, Rizzo G, Pandullo E, Cardia E
A long-term complication in children with shunted non-tumoral hydrocephalus.
Helv.Paediatr.Acta 1985, 40: 467
- 36 Meyer S, Landau H
Precocious puberty in myelomeningocele patients.
J.Pediatr.Orthop. 1984, 4:28
- 37 de Vries L, Lazar L, Phillip M
Craniopharyngeoma: Presentation and endocrine sequelae in 36 children. J.Pediatr.Endocrinol.Metab. 2003, 16: 703
- 38 Brauner R, Czernikow P, Rappaport R
Precocious puberty after hypothalamic and pituitary irradiation in young children. N.Engl.J.Med. 1984, 311: 920
- 39 Cherniske EM, Sadler LS, Schwartz D, Carpenter TO, Pober BR
Early puberty in Williams syndrome.
Clin.Dymorphol. 1999, 8: 117
- 40 Viridis R, Street ME, Zampolli M, Radetti G, Pezzini B, Benelli M
Precocious puberty in girls adopted from developing countries. Arch.Dis.Child. 1998, 78: 152
- 41 Richter RB
True hamartoma of the hypothalamus associated with pubertas praecox.
J.Neuropathol.Exp.Neurol. 1951, 10: 368

- 42 Hibi I, Fujiware K
Precocious puberty of central origin: A cooperative study in Japan. *Prog.Exp.Tumor.Res.* 1987, 30: 224
- 43 Cisternino M, Arrigo T, Pasquino AM, Tinelli C, Antoniazzi F, Beduschi L
Etiology and age incidence of precocious puberty in girls : A multicentric study.*J.Pediatr.Endocrinol.Metab.* 2000, 13: 695
- 44 Dammann O, Commentz JC, Valdueza JM, Christante L, Bentele KH
Gelastie epilepsy and precocious puberty in hamartoma of the hypothalamus. *Klin.Paediatr.* 1991, 203: 439
- 45 Jung H, Probst EN, Hauffa BP, Partsch C-J, Dammann O
Association of morphological characteristics with precocious puberty and/or gelastic seizures in hypothalamic hamartoma. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2003, 88: 4590.
- 46 Biesecker LG, Abbott M, Allen J, Clericuzio C, Feuillan P, Graham JM Jr, Hall J, Kang S, Olney AH, Lefton D, Neri G, Peters K, Verloes A
Report from the workshop on Pallister-Hall syndrome and related phenotypes. *Am.J.Med.Genet.* 1996, 65: 76
- 47 Heger S, Sippell WG, Partsch C-J
Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Treatment for Precocious Puberty.
In: Delemarre-van de Waal HA (Hrsg.): *Abnormalities in Puberty. Scientific and Clinical Advances Endocr.Dev.* Basel, Karger 2005, Vol. 8: 94
- 48 Schmidt H, Kiess W
Secondary central precocious puberty in a girl with McCune-Albright syndrome responds to treatment with GnRH analogue. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab.* 1998, 11: 77
- 49 Penny R, Olambiwonnu NO, Frasier DS
Precocious puberty following treatment in a 6-year old male with

congenital adrenal hyperplasia: Studies of serum luteinizing hormone (LH), serum follicle stimulating hormone (FSH) and plasma testosterone.

J.Clin.Endocrinol.Metab. 1973, 36: 920

50. Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F

True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a LHRH analogue.

J.Clin.Endocrinol.Metab. 1984, 58: 857

51 Ibanez L, Potau N, Francois I, De Zegher F

Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls : Relation to reduced fetal growth.

J.Clin.Endocrinol.Metab. 1998, 83: 3558

52 Del Balzo P, Borelli P, Cambiaso P, Danielli E, Cappa M

Adrenal steroidogenic defects in children with precocious pubarche. Horm.Res. 1992, 37: 180

53 Stanhope R, Brook CGD, Pringle PJ, Adams J, Jacobs HS

Induction of puberty by pulsatile GnRH.

Lancet 1987, 2: 522

54 Massin N, Pecheux C, Eloit C, Bensimon JL, Galey J, Kuttenn F,

Hardelin JP, Dode C, Touraine P X-chromosome-linked Kallmann syndrome: Clinical heterogeneity in three siblings carrying an intragenic deletion of the KAL-1 gene.

J.Clin.Endocrinol.Metab. 2003, 88: 2003

55 Rashaud A, Najafizadeh M

True precocious puberty following removal of virilising adrenal tumor. Int.J.Endocrinol.Metab. 2003, 2: 97

für Sie gelesen -SZ

**Auxologische Daten zu:
Penislänge, Uterus- und Ovarvolumina**

Penislänge (gestreckt):

Longitudinalstudie Zürich, n=30;

Alter	Mittel (cm)	+/- 2.5 SD (cm)	Streubreite (cm)
30. SSW	2,5	1,5	1,0 - 4,0
34. SSW	3,0	2,0	1,0 - 5,0
Termin	3,5	2,5	1,0 - 6,0
0-5 Monate	3,9	1,9	2,0 - 5,8
6-12 Mon.	4,3	2,3	2,0 - 6,2
1-2 Jahre	4,7	2,7	2,0 - 7,4
2-3 Jahre	5,1	2,9	2,2 - 8,0
3-4	5,5	3,3	2,2 - 8,8
4-5	5,7	3,5	2,2 - 9,2
5-6	6,0	3,8	2,2 - 9,8
6-7	6,1	3,9	2,2 - 10,0
7-8	6,2	3,7	2,5 - 9,9
8-10 Jahre	6,3	3,8	2,6 - 10,1
10-11 J.	6,4	3,7	2,7 - 10,1
Erwachsene	13,3	9,3	4,0 - 22,6

[Zachmann M, Prader A, Kind HP, Hafliger H, Budliger H
Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and
longitudinal studies. Helv Paediatr Acta 1974, 29: 61-72]

Penislänge (cm)

(Gil Guerra-Junior, Andrea T. Maciel-Guerra

Journal de Pediatria 2007, Suppl., S.184-191; Brasilien

Alter	Mean +/- SD	Mean - 2,5 SD
Neugeborene 30.SSW	2,5 (0,4)	1,5
Neugeborene 34.SSW	3,0 (0,4)	2,0
Neugeborene 40.SSW	3,5 (0,4)	2,5
0 - 5 Monate	3,9 (0,8)	1,9
6 -12 Monate	4,3 (0,8)	2,3
1-2 Jahre	4,7 (0,8)	2,6
2-3 Jahre	5,1 (0,9)	2,9
3-4 Jahre	5,5 (0,9)	3,3
4-5 Jahre	5,7 (0,9)	3,5
5-6 Jahre	6,0 (0,9)	3,8
6-7 Jahre	6,1 (0,9)	3,9
7-8 Jahre	6,2 (1,0)	3,7
8-9 Jahre	6,3 (1,0)	3,8
9-10 Jahre	6,3 (1,0)	3,8
10-11 Jahre	6,4 (1,1)	3,7
Erwachsene	13,3 (1,6)	9,3

Studiendaten aus verschiedenen Ländern

[Consensus statement on management of intersex disorders
I A Hughes, C Houk, S F Ahmed, P A Lee, PWPE/ESPE Consensus
Group Arch Dis Child 2006,91: 554-563, Tabelle 3

Jungen:

Penis-/Clitorislänge(cm), - dicke (cm), Hodenvolumina (ml)

Population	Alter	Gestreckte Penislänge	Penisdicke	Hoden- volumen
USA	30SSW	2,5		
USA	40SSW	3,5 (0,4)	1,1(0,1)	
Japan	Geburt-14 Jahre	2,9(0,4) - 8,3(0,8)		
Australien	24-36SSW	2,27		
China	termingeboren	3,1(0,3)	1,07(0,09)	
Indien	termingeboren	3,6(0,4)	1,14(0,07)	
Nord- amerika	termingeboren	3,4(0,3)	1,13(0,08)	
Europa	10 Jahre	6,4(0,4)		0,95-1,2
Europa	Erwachsene	13,3(1,6)		16,5-18,2

Mädchen: Clitorislänge (mm), -dicke (mm), Dammlänge (mm)

Population	Alter	Clitorislänge	Cl. dicke	Dammlänge*
USA	termingeboren	4,4(1,24)	3,32(0,78)	
USA	Erwachsene (Nullipara)	15,4(4,3)		
USA	Erwachsene	19,1(8,7)	5,5(1,7)	31,3(8,5)

* Entfernung hintere Fourchette bis vordere Analregion

Volumen von Uterus und Ovar

[nach Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Bovicelli L, Tassoni P, Reggiani A
Pelvic ultrasonography in premenarcheal girls: relation to puberty
and sex hormone concentrations. Arch Dis Child 1985, 60: 120-125]

Uterusvolumen (ml)						
Alter (J.)	präpubertär			pubertär		
	Mittel	SD	Range (+/- 1SD)	Mittel	SD	range
2	1,98	1,58	0,40-3,56			
3	1,64	0,81	0,83-2,45			
4	2,10	0,57	1,53-2,67			
5	2,36	1,39	0,97-3,75			
6	1,80	1,57	0,23-3,37			
7	2,30	1,07	1,23-3,37			
8	3,11	1,69	1,42-4,80	3,19	0,37	2,82-3,56
9	3,18	1,24	1,94-4,42	4,60	1,99	2,61-3,56
10	4,95	3,00	1,95-7,95	8,39	3,98	4,41-12,37
11	6,71	1,72	4,99-8,43	6,66	3,20	2,68- 9,86
12-13				14,82	7,57	7,25-22,39
Ovarvolumen (ml)						
Alter (J.)	präpubertär			pubertär		
	Mittel	SD	Range (+/- 1SD)	Mittel	SD	range
2	0,75	0,41	0,34-1,16			
3	0,66	0,17	0,49-0,83			
4	0,82	0,36	0,46-1,18			
5	0,86	0,03	0,56-1,16			
6	1,19	0,36	0,83-1,55			
7	1,26	0,59	0,67-1,85			
8	0,90	0,27	0,63-1,17	1,68	0,87	0,81-2,55
9	2,15	0,92	1,23-3,07	1,69	0,27	1,42-1,96
10	2,23	0,85	1,38-3,08	2,20	0,47	1,73-2,67
11	2,32	0,39	1,93-2,71	2,36	1,43	0,93-3,79
12-13				3,95	1,70	2,25-5,65

Medikamentöse Therapie der zentralen Pubertas praecox

1. **Depot-GnRH-Agonisten** supprimieren die Freisetzung von LH und FSH nach anfänglicher Stimulierung

Triptorelinacetat-Depot 3,75 mg s.c. oder i.m. alle 28 Tage (Decapeptiyl N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel).

- Kinder mit einem Gewicht bis 20kg: 1,875 mg (halbe Dosis),
- KG 20-30 kg: 2,5 mg (2/3 Dosis),
- KG ab 30 kg 3,75 mg (gesamte Dosis)

oder **Leuprorelinacetat-Depot** 3,75 mg s.c. alle 28 Tage

- Bei Kindern <20kg KG 1,88 mg (halbe Dosis),
- KG > 20 kg KG 3,75 mg (gesamte Dosis)

Nebenwirkungen (flare-up Phase): bei Therapiebeginn zunächst stimulierende, dann erst hemmende Wirkung auf die Gn-Sekretion nach 3 Monaten):

- **Abbruchsblutungen** bei Mädchen In den ersten 2 Wochen nach Beginn der Therapie infolge der kurzzeitigen Anstiege von LH und FSH
- **Ovarialzysten** evt. mit Ovar torsion (Bauchschmerzen!)
- kurzzeitig **Kopfschmerzen oder Hitzewallungen**
- lokal: **sterile Abszesse** (10%!)
- selten: anaphylaktische Reaktionen

Therapieerwartung:

- Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit (Längen-SDS)
- Abnahme der Knochenalterakzeleration und damit Verbesserung der Endhöhenprognose

Zugelassene Präparate in anderen Ländern:

- **Frankreich:** 3-Monatsdepotpräparation
- **USA:** 12-Monatsdepot-präparat (Implantation)

2. GnRH-Antagonist: Degarelix:

Die Gn-Sekretion wird sofort bei Beginn der Therapie gehemmt. Eine flare-up Phase wie bei den GnRH-Präparaten wird vermieden. Es liegen aber noch keine ausreichenden klinischen Studien vor.

Therapieende: meist bei einem CA von 11 Jahren und einem SA von 12 Jahren [Heger S et al. J Clin Endocr and Metabolism 1999, 84: 4583-4590]

Langzeitnebenwirkungen werden nicht berichtet. Die Fertilität wird offensichtlich bei Frauen nicht beeinträchtigt. Es zeigte sich auch kein Einfluss auf die Gewichtsentwicklung. Übergewicht wird nicht verstärkt.

Literatur: Therapie der Pubertas praecox vera

Sabine Heger Endokrinologische Therapien, Hrsg. P.M. Holterhus, R. Schmedemann, 2011 [ISBN 978-3-00-034478-7]

Menstruation bei Jugendlichen Normvarianten-Pathologie

Anke Ertan, Leverkusen

Fragen zur Regelblutung sind der zweithäufigste Grund für weibliche Jugendliche eine(n) Gynäkolog(in)en aufzusuchen. (1;5). Ein ungestörter Menstruationszyklus ist grundsätzliche hinweisend auf einen guten, gesunden Allgemeinzustand (Vitalität) der Jugendlichen. (4)

mittleres Menarchealter: 12,43 Jahren. (1,4,5).

mittleres Zyklusintervall im ersten gynäkologischen Jahr:

32,2 Tagen

intermenstruelle Intervalle : 21-45 Tagen. (1,4,5).

Dauer der Menstruation: 7 Tagen oder kürzer

„normale“ **Blutungsstärke** führt zum Verbrauch von 3-6 Binden/Tampons pro Tag. (1,4), dies entspricht ca. 35 ml (10-80 ml) pro Zyklus.

Die ersten Jahre nach dem Eintritt der Menarche ist durch häufige anovulatorische Zyklen mit Östrogendominanz charakterisiert (1,4,5). Die Häufigkeit der Ovulationen ist abhängig von der verstrichenen Zeit nach Menarche und dem Alter der Jugendlichen. (4)

Die Blutungsstörungen in der Adoleszenz (Hypermenorrhoe, Polymenorrhoe, Menorrhagie und Oligomenorrhoe) entstehen meist aufgrund der noch instabilen Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse mit insuffizienter Ausschüttung von GnRH und LH.(2,5) Daraus resultiert ein gestörtes Östrogen-Gestagen-Gleichgewicht und eine Insuffizienz des Corpus luteum.

Die verlängerte Östrogenwirkung führt zur erhöhten Produktion von Prostaglandinen, die durch Vasokonstriktion und Nekrosen eine Dysmenorrhoe verursachen kann. (2,4,5)

Zur Nomenklatur nach Robert Schröder(6):

Klassifizierung	Definition
Amenorrhoe	Fehlen der Menstruation
Anovulatorischer Zyklus (Pseudoregelblutung)	Ohne Ovulation und Corpus-luteum-Bildung
Azyklische und Dauer - blutung (Metrorrha- gie)	Völlig unregelmäßige, > 10 Ta- ge dauernde Blutung ohne er- kennbaren Zyklus
Zusatzblutung, Schmierblutung (spottings), Durch- bruchblutung	Zusätzlich zur Regel auftretende Blutung, Dauer 3 Tage, in Regelstärke
Regeltempo-Störungen: (Tempoanomalie) Polymenorrhoe Oligomenorrhoe	Störung des Blutungs- rhythmus, zu häufig (<21 Tage) zu selten (> 35 Tage)
Regeltypus-Störungen: Hypermenorrhoe Hypomenorrhoe Menorrhagie	Störungen der Blutungsstärke: Zu starke Blutung Zu schwache Blutung Zu lange andauernde Bl.
Dysmenorrhoe	Schmerzhafte Blutung
PMS	Beschwerdekomplex während der prämenstruellen Phase

Als abklärungsbedürftig gelten(1;4;5):

1. Ausbleiben der Menarche > 2,5 Jahre nach Thelarche
2. Ausbleiben der Menarche bis 16 Jahre
3. Stillstand einer begonnenen Entwicklung > 18 Monate
4. Abnorme Menstruationszyklen > 90 Tage
5. Zu starke Blutungen > 7 Tage, Wechseln der Binden/Tampons alle 1-2 Stunden
(an Gerinnungsstörungen denken (3))
6. schmerzhafte Blutungen.

Therapieoptionen

Bei leichten Unregelmäßigkeiten in den ersten beiden Jahren reicht häufig die Aufklärung über die physiologischen Vorgänge im Körper aus, um Jugendliche und Mütter zu beruhigen.

In Abhängigkeit der Schwere der Beschwerden und oder der Blutungsmuster/Blutungsstärke stehen

- Phytotherapie,
- NSAR,
- Gestagene,
- Minipille,
- kombinierte orale Kontrazeptiva,
- Levonogestrel-haltige IUP oder auch
- Tranexamsäure als Antifibrinolytikum
(ausgeprägte Hypermenorrhoe) zur Verfügung.(2, 5)

Literatur:

1. Menstrual disorders in adolescents,
J.S.M. Montaya et.al.,
Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69(1): 60-72
2. Menstrual Disorders in Adolescents,
C.E.Williams et al.,
Horm Res Paediatr 2012; 78: 135-143
3. Menorrhagia and bleeding disorders in adolescent females
S.Halimeh,
Hämostasiologie 2012; 32: 45-50
4. ACOG Committee Opinion Nr. 349 , November 2006 in
Frauenarzt, 48(2007), 5:476-485
5. Störungen der Regelblutung , I.Voß-Heine,
Frauenarzt 53(2012), 9:852-855
6. Zur Nomenklatur der Zyklusstörungen,
G.Göretzlehner et al,
Frauenarzt, 46(2005), 1: 34-37

Sonographie zystischer Raumforderungen des kindlichen Ovars

T. Rohrer, S. Lehmann-Kannt

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Einleitung: Ovarielle Raumforderungen können in jedem Alter auf-treten. Sie manifestieren sich durch Tastbefunde, abdominelle Schmerzen, endokrine Symptome oder in vielen Fällen als asymptomatische sonographische Zufallsbefunde. Die meisten Ovarialtumoren im Kindesalter sind benigne. Dennoch ist eine frühe Diagnosestellung zur Intervention bei drohender Torsion und zur Verbesserung der Prognose potentiell maligner Prozesse anzustreben. Dabei spielt die Sonographie eine zentrale Rolle.

Wesentliches für die Praxis

1. Zystische ovarielle Raumforderungen eröffnen ein weites Feld an Differentialdiagnosen.
2. Mikrozysten bis zu einem Durchmesser von 9 mm sind in jedem Alter physiologisch.
3. Größere Zysten kommen vor allem im Neugeborenenalter und in der Adoleszenz vor. Meist handelt es sich um benigne funktionelle Zysten, die zunächst unter sonographischer Kontrolle beobachtet werden können.
4. Indikationen zur operativen Intervention: komplexe Echotextur, Durchmesser > 5 cm (NG) bzw. > 10 cm (Adoleszenz), Persistenz über 3-6 Monate, Klinische Symptome.
5. Bei Verdacht auf Ovarialtorsion, der gefürchtetsten Komplikation von Ovarialzysten, kann durch eine rasche operative Detorquierung organ- und damit fertilitätserhaltend vorgegangen werden.

Untersuchungstechnik

Die Sonographie des inneren weiblichen Genitale erfolgt im Kindes- und Jugendalter ausschließlich transabdominell in Rückenlage. Verwendet werden Sektor-oder Curved-array-Schallköpfe mit 5 - 7,5 MHz, bei größeren bzw. adipösen Mädchen 3,5 - 5 MHz. Die Untersuchung beginnt mit einem suprapubischen Längsschnitt, in dem sich der **Uterus** meist median hinter der Blase in je nach Entwicklungsstufe unterschiedlichen Formvarianten darstellt. Die **Ovarien** liegen meist lateral des Uterus. In einem suprapubischen Schrägschnitt sind sie im Neugeborenenalter und nach Einsetzen der Pubertät aufgrund ihrer zystischen Struktur meist beidseits abgrenzbar, in der hormonellen Ruheperiode des Kindesalters gelingt dies nicht immer [10,23].

Normalbefund

Die Ovarien können sich prinzipiell überall auf dem Weg vom unteren Nierenpol bis zum Ligamentum latum befinden. Im Gegensatz zum Uterus zeigen sie eine kontinuierliche Größenzunahme: im ersten Lebensjahr liegt ihr Volumen durch die mütterliche Stimulation oft etwas über 1 ml, in der hormonellen Ruheperiode zwischen 2. und 8. Lebensjahr in der Regel unter 1 ml, um dann in der Pubertät kontinuierlich auf 3-6 ml anzuwachsen. Postmenarchale Ovarien haben ein mittleres Volumen von 8 ml [14,33].

Das Ovar ist mit Ausnahme der hormonellen Ruheperiode ein zystisches Organ.

Sonographisch unterscheidet man nach Durchmesser zwischen Mikrozysten und Makrozysten, nach Anzahl zwischen multizystischen und polyzystischen Ovarien sowie nach Echotextur zwischen einfachen (unkomplizierten) Zysten und komplexen (komplizierten) Zysten (Tab. 1). Dabei stellen Mikrozysten mit einem Durchmesser von bis zu 9 mm in jedem Alter einen Normalbefund dar (Abb. 1).

In der Neonatalperiode und nach Eintritt in die Pubertätsentwicklung sind Follikelzysten bei fast allen Mädchen zu finden, passager kann es zu größeren Zystenbildungen kommen.

Funktionelle Zysten entstehen aus Follikelzysten bei ausbleibender Ovulation bzw. fehlender Regression des Corpus luteum.

Fetale und neonatale Ovarialzysten

Funktionelle Zysten infolge der Sekretion fetaler Gonadotropine, mütterlicher Östrogene und plazentaren hCGs [17] sind ein häufiger Befund in der Fetal- und Neonatalzeit. Man findet sie bei bis zu 30% der Neugeborenen, die Inzidenz klinisch relevanter Befunde liegt bei 1: 2.500 [9,36]. Simple Zysten unter 2 cm Durchmesser werden als physiologisch eingestuft. In den meisten Fällen handelt es sich um einseitige Zysten, wenngleich auch beide Ovarien betroffen sein können. Die Diagnosestellung erfolgt meist als Zufallsbefund im Rahmen von Routine-Fetal- bzw. Neonatalsonographien, seltener als Tastbefund eines (Ober)-Bauchtumors.

Differentialdiagnostisch müssen zystische Raumforderungen des Urogenital- und Gastrointestinaltraktes (z.B. Hydronephrose, Urachuszyste, Mesenterialzyste, Volvulus, Colonatresie) sowie selten Neoplasien in Betracht gezogen werden.

Typische sonographische Kriterien Neonataler Ovarialzysten:

- echofrei, scharf begrenzt
- spontane Änderung des Zysteninhalts durch Einblutung
- Lokalisation intraabdominal bis zum Oberbauch; oft wechselnde Positionen
- Größe zwischen 1-10 cm Durchmesser; pränatal gleich bleibend; postpartal oft spontane Regression [23].

Selbst große Ovarialzysten involutieren in 50% innerhalb der ersten 3 Monate (Abb. 2), in 30-40% kommt es jedoch zu Komplikationen wie Torsion, Ruptur, Kompression umgebender Gewebe oder Inkarzeration als Leistenhernie [15,21]. Als kriti-

sche Größe werden je nach Literatur Durchmesser größer 4 [3,9,17,29] bzw. 5 cm [25,40] angesehen.

Wenngleich kontrovers diskutiert gelten folgende **Empfehlungen zur operativen Intervention** [13,29,30]:

- Zysten mit einem Durchmesser > 5 cm und häufigem Wechsel ihrer Position (auf die Gegenseite)
- komplexe Echotextur
- keine Rückbildungstendenz nach kurzfristiger Kontrolle
- Persistenz über 3(-6) Monate
- klinische Symptome (akutes Abdomen)

Alle übrigen Zysten können unter ca. 4-wöchentlichen sonographischen Kontrollen beobachtet werden.

Operative Intervention bedeutet (wenn möglich laparoskopische) Zystenresektion unter Ovarerhaltung.

Bei großen echofreien Zysten stellt dagegen die postpartale ultraschallgesteuert Punktion und Aspiration die Therapie der Wahl dar. Eine pränatale Punktion ist nicht indiziert [9,26,36].

Ovarialzysten im Kindesalter

Funktionelle Ovarialzysten sind in der hormonellen Ruheperiode des Kindesalters selten. In den meisten Fällen handelt es sich um vergrößerte Follikelzysten, meistens Mikrozysten ohne pathologische Signifikanz.

Infolge autonomer Östrogenproduktion kann es bei größeren Zysten zu einer Pseudopubertas praecox kommen (Abb. 3)

Im umgekehrten Falle können bei Patienten mit Pubertas praecox vera beidseitige Ovarialzysten Folge einer vorzeitigen Gonadotropinstimulation sein [5]. Bereits bei einer prämaturnen

Thelarche führen prämatüre FSH-Pulse zu einer 2-3-fach höheren Prävalenz an Mikrozysten [18].

Eine rein zystische Struktur ist mit hoher Wahrscheinlichkeit benigne und sollte in 4-8-wöchigen Abständen sonographisch kontrolliert werden, solange das Kind asymptomatisch ist. In den meisten Fällen kommt es zur spontanen Regression [45].

Bei einer akuten Ruptur mit Blutung hängt das weitere Vorgehen davon ab, ob die Blutung selbstlimitierend ist oder das Kind hämodynamisch instabil wird. In letzterem Fall, bei jedem Verdacht auf Ovarialtorsion sowie bei sonographisch suspekt komplexer Struktur ist ein operatives Vorgehen indiziert.

Ovarialzysten in der Adoleszenz

Adoleszente Ovarien tragen Follikel in unterschiedlichen Entwicklungsstadien. Die meisten größeren Zysten entstehen durch Follikelpersistenz (funktionelle Zysten). Sie können asymptomatisch bleiben oder zu Menstruationsstörungen, Schmerzen und – bei entsprechender Größe – zu Verdrängungssymptomen führen (Abb. 4a).

Im Gegensatz zum Neugeborenenalter verschwinden selbst monströse Follikelzysten meist innerhalb von Tagen bis Monaten und werden deshalb oft gar nicht entdeckt.

In einer Studie mit 139 adoleszenten asymptomatischen Mädchen fanden sich bei 12% Ovarialzysten in der Routinesonographie [34]. Daher ist es gerechtfertigt, bei asymptomatischen echofreien Zysten bis maximal 10 cm Durchmesser unter ca. 4-wöchentlicher Ultraschall-Kontrolle 3 Monate abzuwarten. Die vielfach praktizierte Gabe oraler Kontrazeptiva zur Suppression der Hypophysen-Ovar-Achse soll die Neuentstehung funktioneller Zysten verhindern, wenngleich dieser Effekt zumindest für die üblichen niedrig dosierten Mikropillen gering ist [24].

Unter hoch dosierter Östrogentherapie z.B. im Rahmen einer Therapie bei familiärem Hochwuchs ist sogar eine besondere Überwachung der Ovarien angezeigt. Hier sind in der Literatur die Entstehung von Follikelzysten [42], Parovarialzysten und Zystadenomen [46] beschrieben. Komplexe Zysten, progrediente oder persistierende Zysten > 10 cm sowie das Auftreten von Symptomen indizieren eine operative Intervention, wobei die Zystektomie gegenüber einer Zystenpunktion und Aspiration mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit behaftet ist [28]. Differentialdiagnostisch müssen immer primäre und sekundäre Ovarialtumoren (v.a. benigne Zystadenome), Parovarialzysten, Adnexitiden sowie uterine und gastrointestinale Prozesse (z.B. Appendizitis) in Betracht gezogen werden. Bei 10% der regelmäßig menstruierenden Jugendlichen finden sich polyzystische Ovarien (Abb. 5). Ihre Inzidenz steigt bei Menstruationsstörungen.

Definition des **Syndrom der Polyzystischen Ovarien (PCOS)** nach dem Consensus von Rotterdam 2003 [1] durch das Vorliegen von 2 der 3 folgenden Kriterien:

1. klinische u./o. biochemische Hyperandrogenämie.
2. Oligo-/Anovulation,
3. Sonographie: Ovarvergrößerung (> 3,5 cm Länge bzw. > 10 ml Volumen) und/oder mindestens 12 mikrozystische randständige Follikel < 10 mm.

Nur wenige der adoleszenten Mädchen mit einem solchen Ovarbefund haben ein klassisches PCOS mit Hyperandrogenämie, aber fast 50% eine subklinische ovarielle Dysfunktion, deren Prognose unklar ist. Ein vor der Menarche auftretendes polyzystisches Ovar ist selten und stellt dann möglicherweise einen besonders hohen Risikofaktor dar [35].

Sämtliche Ovarialzysten können ihre Echotextur durch **Einblutung** (Abb. 6) verändern. Sie weisen dann eine mehr oder weniger echoreiche Binnenstruktur auf, ältere in Organisation begriffene Blutungen können septiert erscheinen.

Bei Neugeborenen findet sich beim Auftreten von Binnenechos in 50-70% nur eine Einblutung und keine differentialdiagnostisch immer in Betracht zu ziehende Torsion [31]. In der Adoleszenz kann eine eingeblutete Ovarialzyste sonographisch u.U. schwer von einer Schokoladenzyste bei Endometriose unterschieden werden. Hier ist der histologische Nachweis von Endometrium entscheidend. Insgesamt sind solche Endometriome im Jugendalter jedoch sehr selten.

Ovarielle Neoplasien

Insbesondere bei komplexen Ovarialzysten müssen Neoplasien ausgeschlossen werden, auch wenn sie im Kindesalter selten (jährliche Inzidenz 2-3/100.000 Mädchen) und meistens benigne sind. In der Gruppe der unter 9-jährigen Mädchen sind allerdings etwa 80% der Ovarialneoplasien maligne.

Aufgabe der Sonographie ist es, die Größe der Raumforderung, ihre Binnenstruktur (einfach zystisch/ komplex/ solide) und Organzugehörigkeit bzw. Abgrenzung zu Nachbarstrukturen (glatt begrenzt/ infiltrierend, begleitet von Aszites) zu evaluieren.

Die Blutversorgung des Tumors kann dopplersonografisch dargestellt werden. Diese Informationen erlauben in Kombination mit der Anamnese, dem Alters des Kindes sowie dem eventuellen Vorhandensein von Tumormarkern eine differentialdiagnostische Einordnung, eine Abschätzung von Benignität versus Malignität, nicht jedoch eine histologische Diagnose.[8,41]

Sonographische Charakteristika benigner Raumforderungen:

- Echofreie Zysten mit dünner, glatt begrenzter Wand und distaler Schallverstärkung sprechen am ehesten für funktionelle Zysten.
- Dünne lineare bzw. retikuläre Binnenechos, die die Zyste inkomplett (und nicht komplett wie Septen) durchziehen lenken den Verdacht auf hämorrhagische Zysten.

- Eingeblutete Zysten zeigen keinen dopplersonographisch nachweisbaren Blutfluss.
- Schallschattengebende hyperechogene Kalzifikationen sind typisch (aber nicht beweisend) für Teratome

Sonographische Malignitätskriterien [8,47]:

- Mit der prozentualen Zunahme echogener Strukturen nimmt die Wahrscheinlichkeit von Bösartigkeit zu. Jede solide Vergrößerung des Ovars mit komplexem Echomuster muss bis zum Beweis des Gegenteils als maligne betrachtet werden.
- Septierungen kommen in benignen und malignen Prozessen vor, wobei dicke Septen eher malignomverdächtig sind.
- Dopplersonographischer Nachweis eines zentralen Gefäßes in den soliden Anteilen
- Aszites
- Vergrößerte Lymphknoten.

Die WHO-Klassifikation der Ovarialtumoren erfolgt nach ihrem zellulären Ursprung in Keimzell-, Keimstrang-Stroma- und Epitheliale Tumore.

Die benignen Keimzelltumoren (Dermoide und reife Teratome) machen fast die Hälfte aller benignen Ovarialneubildungen aus.

Keimzelltumoren werden in bis zu 20% der Fälle beidseitig gesehen, sodass nach erfolgter Operation das andere Ovar engmaschig sonographisch kontrolliert werden sollten. Es handelt sich typischerweise um scharf begrenzte mehr oder weniger solide Tumoren mit inhomogener Echotextur von zystisch bis verkalkt, je nach Anteil an serösen, knöchernen und talgähnlichen Substanzen. Die soliden, echoreichen Areale sind variabel und reichen von einzelnen randständigen Knoten bis zu ausgedehnten, die Zyste ausfüllenden Gewebemassen (Abb. 7a-b).

Unter den malignen Ovarialtumoren im Kindesalter sind mit 60–90% ebenfalls die Keimzelltumoren am häufigsten. Zu den Keimzell-Stroma-Tumoren zählen benigne Fibrome bzw. maligne Granulosa-Theka-Zelltumore (Abb. 7 c-d). Zu den Epithelialen Tumoren zählen benigne Zystadenome und maligne Adenokarzinome. Neben primären Ovarialtumoren gibt es auch sekundäre maligne Infiltrationen der Ovarien z.B. im Rahmen von Leukämien und Lymphomen.

Ovarialtorsion

Die Adnextorsion ist die häufigste Komplikation ovarieller Raumforderungen. Sie kann in jedem Alter – selbst intrauterin – auftreten.

Während im Erwachsenenalter größtenteils Zysten und Neoplasien ursächlich für eine Torsion sind, findet man bei Kindern unter 15 Jahren in über 50 Prozent Torsionen von anatomisch normal erscheinenden Ovarien [4,37]. Auch Torsionen beider gesunder Ovarien (synchron oder asynchron) sind beschrieben [6,16].

Ovarialtumoren, die sich mit einer Torsion manifestieren, sind meistens benigne [12]. Gesunde Ovarien torquieren wahrscheinlich aufgrund kongenital zu langer Ligamente mit entsprechend großer Mobilität [16].

Das rechte Ovar torquiert häufiger als das linke – möglicherweise wirkt das Sigmoid hier präventiv [6,38]. Die Wahrscheinlichkeit einer Torsion korreliert nicht sicher mit der Größe des Ovarialtumors.

Das klinische Erscheinungsbild ist unspezifisch. Mögliche Symptome sind akute heftige Unterbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Blässe und Leukozytose oft gefolgt von weniger starken lokalisierten Schmerzen. Bei Neugeborenen mit bekannten Ovarialzysten sollten die Eltern bei Auftreten von Unruhe, Nahrungsverweigerung und Irritabilität einen Arzt konsultieren. Partielle oder intermittierende Torsionen können zu periodischen

Schmerzen führen, die ohne Therapie verschwinden, immer aber Warnsignal für eine drohende komplette Torsion und damit Indikation für eine sofortige chirurgische Intervention darstellen.

Sonografische Kriterien einer Ovarialtorsion (Abb. 8):

- deutlich im Sinne eines „Tumors“ vergrößertes, meist median und nahe der Bauchdecke gelegenes Ovar mit komplexer Echogenität [22,43].
- Flüssigkeitsansammlung im Ovarbereich. Freie Flüssigkeit im Douglasraum stellt bereits ein Spätzeichen dar.
- typische peripher und radiär angeordnete zystische Follikel mit dazwischen gelegentlichem verdicktem Stroma infolge venöser Kongestion [19,20].
- Der torquierte Gefäßstil ist möglicherweise in Form eines Target- oder Whirlpool-Zeichens darstellbar [27,44].
- Es findet sich meist (jedoch nicht immer) ein verminderter venöser und arterieller Flow bis hin zu einer komplett fehlenden Durchblutung [7].

Bei rechtzeitiger Intervention kann das torquierte Ovar u.U. durch Detorsion erhalten werden. Bei Detorsion innerhalb der ersten 4-24 Stunden erholen sich die meisten dieser Ovarien zu normaler Form und Funktion, selbst wenn sie intraoperativ ischämisch anmuteten [32,39].

Da gleich- und mehrzeitige Ovarialtorsionen vorkommen, stellt sich die Frage nach Möglichkeiten der Prävention.

Höher dosierte orale Kontrazeptiva (mindestens 50 µg Östrogenanteil) reduzieren das Risiko ovarieller Zystenbildung [11]. Es konnte jedoch bislang nicht gezeigt werden, dass damit auch das Torsionsrisiko gesenkt wird.

Ob das detorquierte Ovar und gegebenenfalls auch die gesunde Gegenseite prophylaktisch pexiert werden sollte wird kontrovers diskutiert, bei Torsion anatomisch unauffälliger Ovarien jedoch von den meisten Autoren empfohlen [2,6,16].

Literatur

1. (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 19: 41-47
2. Abes M, Sarihan H. (2004) Oophoropexy in children with ovarian torsion. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 14: 168-171
3. Alrabeeah A, Galliani CA, Giacomantonio M, Heifetz SA, Lau H. (1988) Neonatal ovarian torsion: report of three cases and review of the literature. *Pediatr. Pathol.* 8: 143-149
4. Anders JF, Powell EC. (2005) Urgency of evaluation and outcome of acute ovarian torsion in pediatric patients. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 159: 532-535
5. Arisaka O, Shimura N, Nakayama Y, Yabuta K, Yoshizawa Y, Hirai Y, Yoshimine T, Kuwabara N. (1989) Ovarian cysts in precocious puberty. *Clin. Pediatr. (Phila)* 28: 44-47
6. Beaunoyer M, Chapdelaine J, Bouchard S, Ouimet A. (2004) Asynchronous bilateral ovarian torsion. *J. Pediatr. Surg.* 39: 746-749
7. Ben-Ami M, Perlitz Y, Haddad S. (2002) The effectiveness of spectral and color Doppler in predicting ovarian torsion. A prospective study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 104: 64-66
8. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, Benson CB, Lerner MH. (1998) Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 208: 103-110
9. Bryant AE, Laufer MR. (2004) Fetal ovarian cysts: incidence, diagnosis and management. *J. Reprod. Med.* 49: 329-337
10. Bundscherer, F. (1997). Weibliches Genitale. In 'Die Ultraschalluntersuchung des Kindes'. (Eds K. H. Deeg, H. Peters, R.

Schumacher, and D. Weitzel.) pp. 325-334.(Springer: Berlin Heidelberg New York).

11. Caillouette JC, Koehler AL. (1987) Phasic contraceptive pills and functional ovarian cysts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 156: 1538-1542
12. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, Chintagumpala M, Bloss RS, Milewicz AL, Minifee PK, Wesson DE, Nuchtern JG. (2001) Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J. Pediatr. Surg.* 36: 693-699
13. Chiaramonte C, Piscopo A, Cataliotti F. (2001) Ovarian cysts in newborns. *Pediatr. Surg. Int.* 17: 171-174
14. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS, Shapiro ML. (1993) Normal ovaries in neonates and infants: a sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *AJR Am. J. Roentgenol.* 160: 583-586
15. Crombleholme TM, Craigo SD, Garmel S, D'Alton ME. (1997) Fetal ovarian cyst decompression to prevent torsion. *J. Pediatr. Surg.* 32: 1447-1449
16. Davis AJ, Feins NR. (1990) Subsequent asynchronous torsion of normal adnexa in children. *J. Pediatr. Surg.* 25: 687-689
17. Deeg KH, Hübner S. (1999) Große Follikelzysten bei neugeborenen Mädchen. *Geburtsh Frauenheilkunde* 59: M25-M28
18. Freedman SM, Kreitzer PM, Elkowitz SS, Soberman N, Leonidas JC. (1993) Ovarian microcysts in girls with isolated premature thelarche. *J. Pediatr.* 122: 246-249
19. Graif M, Itzchak Y. (1988) Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. *AJR Am. J. Roentgenol.* 150: 647-649

20. Graif M, Shalev J, Strauss S, Engelberg S, Mashiach S, Itzhak Y. (1984) Torsion of the ovary: sonographic features. *AJR Am. J. Roentgenol.* 143: 1331-1334
21. Heling KS, Chaoui R, Kirchmair F, Stadie S, Bollmann R. (2002) Fetal ovarian cysts: prenatal diagnosis, management and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 20: 47-50
22. Helvie MA, Silver TM. (1989) Ovarian torsion: sonographic evaluation. *J. Clin. Ultrasound* 17: 327-332
23. Hofman, V. (1996). Kleines Becken. In 'Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie'. (Eds V. Hofman, K. H. Deeg, and P. F. Hoyer.) pp. 439-460.(Thieme: Stuttgart).
24. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. (2003) Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet. Gynecol.* 102: 252-258
25. Ikeda K, Suita S, Nakano H. (1988) Management of ovarian cyst detected antenatally. *J. Pediatr. Surg.* 23: 432-435
26. Kessler A, Nagar H, Graif M, Ben-Sira L, Miller E, Fisher D, Hadas-Halperin I. (2006) Percutaneous drainage as the treatment of choice for neonatal ovarian cysts. *Pediatr. Radiol.* 36: 954-958
27. Lee EJ, Kwon HC, Joo HJ, Suh JH, Fleischer AC. (1998) Diagnosis of ovarian torsion with color Doppler sonography: depiction of twisted vascular pedicle. *J. Ultrasound Med.* 17: 83-89
28. Lipitz S, Seidman DS, Menczer J, Bider D, Oelsner G, Moran O, Shalev J. (1992) Recurrence rate after fluid aspiration from sonographically benign-appearing ovarian cysts. *J. Reprod. Med.* 37: 845-848
29. Luzzatto C, Midrio P, Toffolutti T, Suma V. (2000) Neonatal ovarian cysts: management and follow-up. *Pediatr. Surg. Int.* 16: 56-59

30. Mizuno M, Kato T, Hebiguchi T, Yoshino H. (1998) Surgical indications for neonatal ovarian cysts. *Tohoku J. Exp. Med.* 186: 27-32
31. Muller-Leisse C, Bick U, Paulussen K, Troger J, Zachariou Z, Holzgreve W, Schuhmacher R, Horvitz A. (1992) Ovarian cysts in the fetus and neonate--changes in sonographic pattern in the follow-up and their management. *Pediatr. Radiol.* 22: 395-400
32. Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, Mashiach S, Carp H. (2003) Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum. Reprod.* 18: 2599-2602
33. Orsini LF, Salardi S, Pilu G, Bovicelli L, Cacciari E. (1984) Pelvic organs in premenarcheal girls: real-time ultrasonography. *Radiology* 153: 113-116
34. Porcu E, Venturoli S, Dal PL, Fabbri R, Paradisi R, Flaminio C. (1994) Frequency and treatment of ovarian cysts in adolescence. *Arch. Gynecol. Obstet.* 255: 69-72
35. Rosenfield RL. (2007) Identifying Children at Risk for Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 92: 787-796
36. Sakala EP, Leon ZA, Rouse GA. (1991) Management of antenatally diagnosed fetal ovarian cysts. *Obstet. Gynecol. Surv.* 46: 407-414
37. SCHULTZ LR, NEWTON WA, Jr., CLATWORTHY HW, Jr. (1963) Torsion of previously normal tube and ovary in children. *N. Engl. J. Med.* 268: 343-346
38. Servaes S, Zurakowski D, Laufer MR, Feins N, Chow JS. (2007) Sonographic findings of ovarian torsion in children. *Pediatr. Radiol.* 37: 446-451

39. Shalev E, Bustan M, Yarom I, Peleg D. (1995) Recovery of ovarian function after laparoscopic detorsion. *Hum. Reprod.* 10: 2965-2966
40. Suita S, Sakaguchi T, Ikeda K, Nakano H. (1990) Therapeutic dilemmas associated with antenatally detected ovarian cysts. *Surg. Gynecol. Obstet.* 171: 502-508
41. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. (1997) Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 10: 41-47
42. Trygstad O. (1986) Oestrogen treatment of adolescent tall girls; short term side effects. *Acta Endocrinol. Suppl (Copenh)* 279: 170-173
43. Varras M, Tsikini A, Polyzos D, Samara C, Hadjopoulos G, Akrivis C. (2004) Uterine adnexal torsion: pathologic and gray-scale ultrasonographic findings. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 31: 34-38
44. Vijayaraghavan SB. (2004) Sonographic whirlpool sign in ovarian torsion. *J. Ultrasound Med.* 23: 1643-1649
45. Warner BW, Kuhn JC, Barr LL. (1992) Conservative management of large ovarian cysts in children: the value of serial pelvic ultrasonography. *Surgery* 112: 749-755
46. Wettenhall HN, Cahill C, Roche AF. (1975) Tall girls: a survey of 15 years of management and treatment. *J. Pediatr.* 86: 602-610.
47. Witczak K, Szpurek D, Moszynski R, Sroka L, Sajdak S. (2007) [Clinical assessment of selected vascularization attributes of adnexal masses in preoperative prediction of tumor malignancy]. *Ginekol. Pol.* 78: 373-377

Epigenetics and next generation sequencing

Thomas Eggermann, Humangenetik Aachen

Introduction

The cellular differentiation in multicellular organisms is based on the fine-tuned expression of thousands of genes. As nearly all cells in an organism carry the same genetic content but different functional cellular functions are displayed, cell specific regulation mechanisms of gene expression is needed. Epigenetic processes play a key role in these complex mechanisms, as they control packaging and function of chromatin and regulate gene expression without changing the DNA sequence itself.

Besides histon modification and non-coding RNAs (ncRNAs), DNA methylation is one major form of epigenetic modification. DNA methylation refers to the covalent addition of a methyl group to the C-5 atom of cytosine. This methylation is catalyzed by several DNA methyltransferases which establish methylation marks in development and maintain it during later cell divisions. Cytosine methylation preponderantly occur in so-called CpG islands (CGIs): These CpG-rich DNA sequences are often found at the transcription start site of genes (Cooper et al., 1983; Bird et al., 1985) where they coincide with promotor regions of 70% of the human genes (Saxonov et al., 2006). The methylation of CGIs imposes transcriptional silencing which is transmitted by clonal inheritance in somatic cells. In general, the methylation of promotor-related CGIs causes gene silencing.

In mammals, DNA methylation stably alters the gene expression patterns in cells as the basis for a proper and orchestrated realization of genetic information during development and cell differentiation. Furthermore, it contributes to the stability of genome stability, parent-of-origin specific expression of imprinted genes and X chromosome inactivation in female organisms.

As a result, studying the methylation status of CGIs in a mammalian genome is of major interest for deciphering the reg-

ulation mechanisms of gene expression. However, a major challenge is that there is only one genome in one individual, but hundreds of epigenomes as DNA methylation changes during development and is influenced by disease processes and environment (for review: Zhang et al., 2010).

Analysis of DNA methylation

In principle, DNA methylation can be analyzed by the standard molecular methods, e.g. PCR, restriction digestion, MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) or Sanger sequencing. However, to obtain the DNA methylation information, methylation-specific (MS) modifications are required. These can either be performed by the use of MS sensitive restriction enzymes (e.g. in case of MS restriction digests or MS-MLPA), or by a bisulfite conversion of DNA. The latter conversion is based on the selective deamination but not 5-methylcytosine by sodium bisulfite treatment (Frommer et al., 1992)(fig. 1). This selective deamination leads to a conversion to uracil, whereas the methylated cytosine residues are not affected. In subsequent amplification reactions, the converted uracil will be amplified as thymine. In conclusion, by bisulfite treatment the methylated and the non-methylated cytosines can be distinguished according to sequence changes (fig. 1). After bisulfite conversion, the modified DNA can be analyzed by DNA sequencing or methylation-specific PCR (for review: Frommer et al., 1992; Herman et al., 1996). In particular the sequencing of subcloned individual DNA has been used to determine the methylation status for every single CGI as it provides information in a qualitative and quantitative manner. However, these techniques are restricted to single CpGs or regions and do not allow the analysis of long CGI stretches. Furthermore, the sensitivity of bisulfite Sanger sequencing depends on the number of sequenced subclones and might therefore become laborious.

Application of next generation sequencing (NGS) for DNA methylation analysis

With the introduction of next generation sequencing (NGS) of bisulfite converted DNA, thousands of CGIs can be analyzed in parallel, and thousands to millions copies of the same fragment can be obtained (“ultra-deep sequencing”). This methodological improvement impressively decreases the sequencing costs per base and allows the generation of genome wide methylation data at single base resolution in a short time.

However, despite the considerable power of methylation NGS several issues have to be considered in the course of data generation and interpretation (for review: Zhang et al., 2010):

- the possibility of amplifying single converted DNA molecules which might give rise to numerous identical sequences biasing the result.

- the incomplete conversion of cytosine during the bisulfite conversion cannot be discriminated from methylation and thereby influences the result.

- the influence of the comprehensive statistical analysis significantly influences accuracy of the estimation of the genomic methylation level.

- the currently available software tools and algorithms still need to be optimized.

The increasing relevance of methylation analyses by NGS in research and diagnostics can be illustrated by two examples:

- 1) In congenital disorders (IDs) like Prader-Willi or Angelman syndrome, one major class of molecular defects consists of aberrant methylation patterns (“epimutation”) at specific imprinted loci in the human genome. Indeed, in the majority of patients disease-specific imprinted gene loci (e.g. 15q11q13 in Prader-Willi/Angelman syndrome) are affected, but a growing number of patients show a general hypomethylation affecting further loci than the disease-specific ones (Multilocus methylation, MLMD). However, the exact number of MLMD carriers among ID patients is unclear as epimutations are mainly present in mosaicism, and low-level mosaicisms escape conventional

methylation tests. With methylation NGS, these two major limitations of single locus tests are circumvented because (a) genome-wide methylation analyses become possible leading to a comprehensive overview on affected loci in IDs, and (b) ultra-deep sequencing allows the detection of low-level mosaicism. It can be assumed that the application of methylation NGS will increase the diagnostic yield and provide further insights in the complex molecular basis of IDs.

2) Aberrant methylation patterns are a well-established cause of cancer (Esteller, 2008): hypermethylation of CGIs localized in tumor suppressor genes result in silencing of these genes, whereas hypomethylation leads to activation of oncogenes. Thus, epigenetic mechanisms control cell fate by maintaining a delicate balance between stability and susceptibility to developmental and environmental stimuli. These characteristics make them highly promising targets for molecular diagnostics and drug discovery: epigenetic biomarkers are highly compatible with clinical diagnostic procedures, and they are increasingly used for informing therapeutic decision-making as well as for suitable and personalized therapies for individual patients (Bock, 2009). The improved sensitivity of NGS will be used for biomarker analyses and might enable non-invasive strategies such as early detection of relapse-determining disturbances in blood or plasma samples from patients under treatment (for review: Yoo et al., 2006).

In conclusion, the implementation of NGS methods in research and diagnostics allow the ascertainment of quantitative DNA methylation data at single basepair resolution over the whole genome. Thereby they significantly facilitate the profiling of DNA methylation in single individuals and cell types, both under healthy and disease conditions.

References

- Bird A, Taggart M, Frommer M, Miller OJ, Macleod D. A fraction of the mouse genome that is derived from islands of nonmethylated, CpG-rich DNA. *Cell* 1985; 40: 91-99.
- Bock C. Epigenetic biomarker development. *Epigenomics* 2009; 1: 99-110.
- Cooper DN, Taggart MH, Bird AP. Unmethylated domains in vertebrate DNA. *Nucleic Acids Res* 1983; 11: 647-58.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1148-1159.
- Frommer M, McDonald LE, Millar DS, Collis CM, Watt F, Grigg GW, Molloy PL, Paul CL. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 1827-1831.
- Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, Nelkin BD, Baylin SB. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 9821-9826.
- Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1412-1417.
- Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 37-50.
- Zhang Y, Jelsch A. The application of next generation sequencing in DNA methylation analysis. *Genes* 2010; 1; 85-10.1

Entwicklung der Geburtsgewichte und der Körperlängen bei gesunden Neugeborenen in den Jahren 2001-2011 im Perinatalzentrum Reutlingen

Ann-Katrin Flakowski und Fritz Trefz, Reutlingen

Angesichts der in Deutschland steigenden Prävalenzen von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ II im Kindes -und Jugendalter¹³ stellt sich die Frage, ob neben genetischen^{1,2} auch prä- und perinatale¹⁸ Faktoren hierzu beitragen.

In der vorliegenden Untersuchung gehen wir der Frage nach, ob sich in einem Zeitraum von 10 Jahren bei gesunden Neugeborenen die Geburtsparameter Körperlänge und Geburtsgewicht veränderten und wenn ja, inwieweit sich eine Korrelation zu mütterlichen Parametern wie Alter, Körpergewicht, Gewichtszunahme in der Schwangerschaft und BMI der Mutter aufzeigen.

Ziel der Studie und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer Beobachtungsstudie zu prüfen, inwiefern sich die bestehenden Erkenntnisse zum Thema Veränderung von perinatalen und mütterlichen Parametern bei einer gut untersuchten Stichprobe gesunder Neugeborener nachweisen lassen.

Im Gegensatz zu Daten aus der Neugeborenenenerhebung und des statistischen Landesamtes werden bei der vorliegenden Untersuchung nur gesunde Neugeborene und Schwangerschaften ohne Komplikationen berücksichtigt.

Fragestellungen:

Lässt sich beim Vergleich der Geburtsjahrgänge 1998/1999 und 2010/11 ein Unterschied bezüglich der Verteilung der Para-

meter: Geburtsgewicht (GG), Körperlänge (KL), BMI und Kopfumfang (KU) feststellen?

Bleiben diese Unterschiede bezüglich der perinatalen Daten (Geburtsgewicht, Körperlänge, BMI, Kopfumfang, usw.) bei geschlechtsspezifischer Auswertung bestehen?

Gibt es, vergleicht man 1998/99 und 2010/11, einen Unterschied im Alter, der Körperhöhe (mKH), dem Körpergewicht (mKG), dem BMI vor der SS (PBMI), der Gewichtszunahme während der SS (GWG) sowie der Parität der Mütter?

Methodik

Die Untersuchungen wurden in den Abteilungen Frauenklinik bzw. Kinder- und Jugendmedizin der Kreiskliniken Reutlingen GmbH, Klinikum am Steinenberg, durchgeführt. Das Klinikum Reutlingen ist ein Haus der Zentralversorgung mit einem perinatalen Schwerpunkt Level I. Es wurden die Daten, der während eines Jahres geborenen Neugeborenen, im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U2 erfasst. Dokumentiert wurden für die Fragestellung relevante anthropometrische Daten des Neugeborenen und der Mutter. Ein Vergleich im Zeitraum von 10 Jahren wurde dadurch möglich, dass vergleichbare Daten aus einer anderen Studie in den Jahren 1999/2000 verfügbar waren (Morgenthaler¹⁶ (1999)).

Zur Beschreibung der Kollektive gesunder neugeborener Einlinge wurde der Median, sowie die Perzentilen (10., 25., 75., 90. Perzentile) herangezogen.

Da die Daten nicht aus einer Normalverteilung stammen, wurde für die Auswertung der Wilcoxon-Rang-Summentest herangezogen. Die Anpassung des Signifikanzniveaus erfolgte mittels der Bonferroni-Methode. Das Signifikanzniveau für die vorliegende Untersuchung wurde auf $\alpha/n = 0,05/11 = 0,0045$ festgelegt.

Zur Ermittlung von Korrelationen zwischen mütterlichen und kindlichen Parametern wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient (*Spearman's Rho*) angewandt.

Zur Erfassung einer Stichprobe gesunder Neugeborener wurde ein Algorithmus entwickelt um eine Stichprobe von Kindern mit einem Gestationsalter von >37 und <41 Schwangerschaftswochen zu erhalten (Abb.1)

Ergebnisse und Diskussion

1. Gesunde Neugeborene

Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 und Tabelle 1 zusammengefasst. Es zeigt sich kein Unterschied im Geburtsgewicht der Kinder in den Jahren 1998/99 und 2010/11. Im Gegensatz dazu unterscheidet sich die Körperlänge. Hier zeigt sich eine Zunahme von 1 cm. Entsprechend kommt es zu einer Abnahme des BMI. Demnach sind gesunde, reifgeborene Einlinge im Jahr 2010/11 größer, aber nicht schwerer als Neugeborene des Jahres 1998/99. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit Beobachtungen an Neugeborenen aus Litauen der Jahre 1974 und 1998-2004²³.

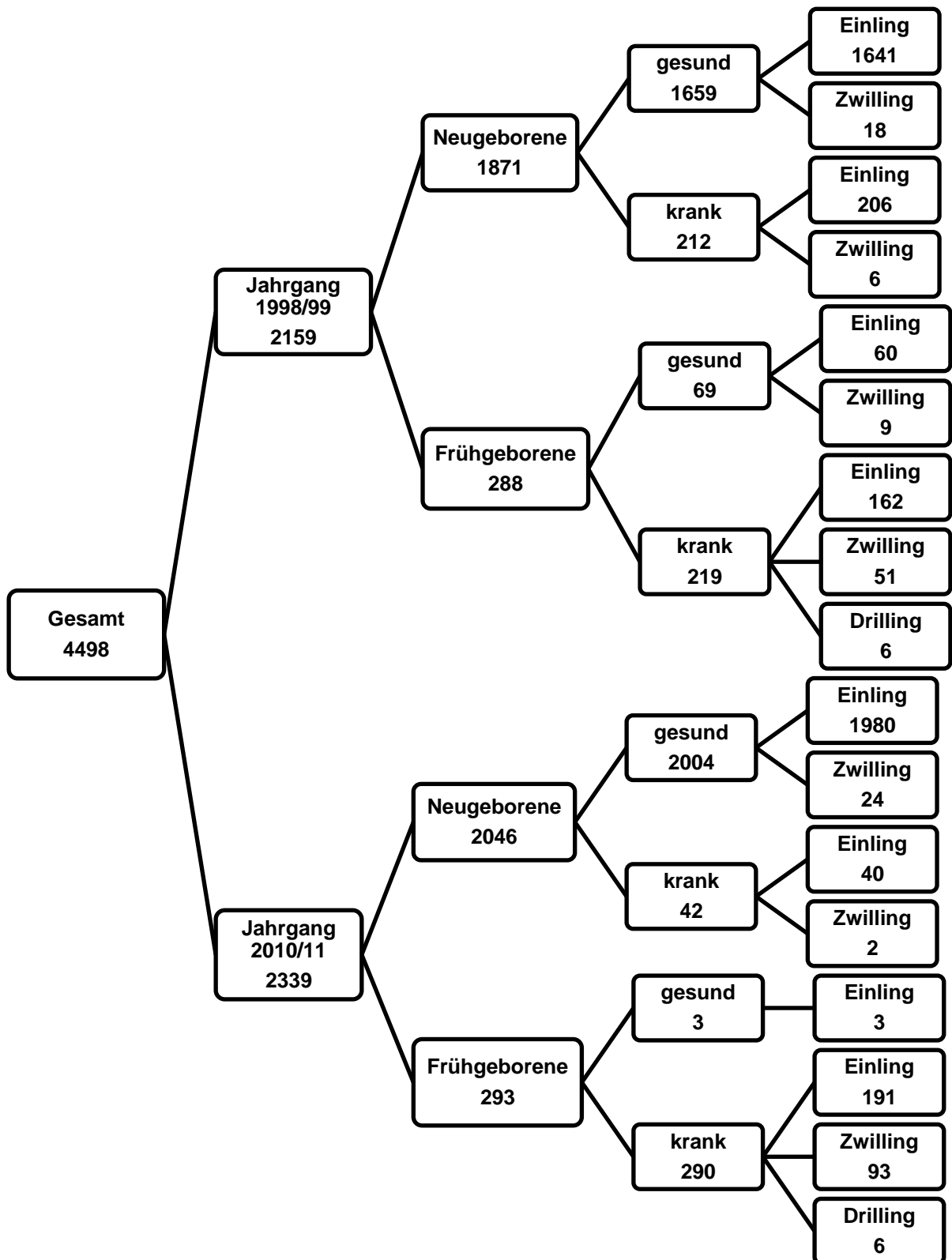


Abb. 1 Organigramm Gesamtkollektiv: Angabe der absoluten Häufigkeiten (N)

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse bei gesunden Neugeborenen

Variable		N	10. (25.)	50.	90. (75.)	p	*
GG (g)	1998/99	1286	2810	3380	3960		
	2010/11	1683	2857	3390	3930		
Jungen	1998/99	624	2895	3450	4070	0,5211	
	2010/11	901	2910	3430	3950		
Mädchen	1998/99	662	2780	3320	3827	0,2601	
	2010/11	782	2820	3327,5	3900		
KL (cm)	1998/99	1277	49 (50)	52	55 (53)		
	2010/11	1683	49 (51)	52	55 (54)		
Jungen	1998/99	620	49	52	55	0,0037	*
	2010/11	901	50	52	56		
Mädchen	1998/99	657	48	51	54	0,0001	*
	2010/11	782	49	52	55		
BMI (kg/m²)	1998/99	1277	11,21	12,57	14,07		
	2010/11	1683	11,02	12,43	13,83		
Jungen	1998/99	620	11,33	12,66	14,2	0,0001	*
	2010/11	901	11,11	12,46	13,83		
Mädchen	1998/99	657	11,15	12,5	13,99	0,0189	
	2010/11	782	10,94	12,42	13,86		

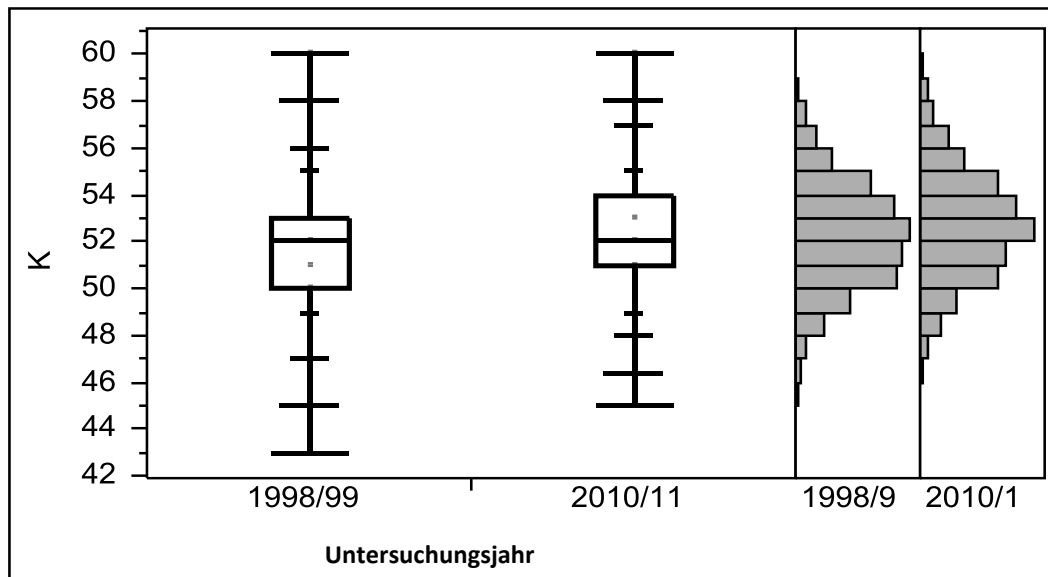


Abb. 2 Vergleich der Körperlänge 1998/99 und 2010/11 gesunder neugeborenen Einlinge:

Wilcoxon Rangsummentest: $p=0,0001^*$, 1998/99 betrug $N=1277$, 2010/11 betrug $N=1683$.

2. Ergebnisse mütterlicher Parameter

Die Ergebnisse der Mütter sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es zeigt sich ein deutlicher Altersunterschied. So lag die Körperhöhe der Mütter 2010/11 bezogen auf Median und die 90. Perzentile 1cm über den 1998/99 gemessenen Werten. Der Unterschied war signifikant. Im Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied bei der Gewichtszunahme während der SS zwischen den beiden untersuchten Kollektiven. Hier lagen die Werte 2010/11 in allen Perzentilen 1kg über den 1998/99 gemessenen Werten. Schwangere mit einem BMI < 30 nahmen häufiger zwischen 10 und 20kg an Gewicht zu, als Frauen mit einem höheren Ausgangs-BMI.

Das Körpergewicht der Mütter zu Beginn der SS unterschied sich in den beiden Untersuchungsjahren nicht signifikant voneinander, zeigte jedoch einen Trend: im Jahr 2010/11 lag es bezogen auf die Perzentilen 1-4kg höher als 1998/99. Auch die Verteilung des BMI vor der SS erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kollektiven, obwohl, bezogen auf die

Perzentilen 2010/11 höhere Werte vorlagen. In beiden Jahren waren etwa 34% der Frauen übergewichtig (BMI ≥ 25) und davon etwa 10-12% (2010/11:11,62%, 1998/99: 9,87%) adipös (BMI ≥ 30).

Tabelle 2 Ergebnisse mütterliche Parameter

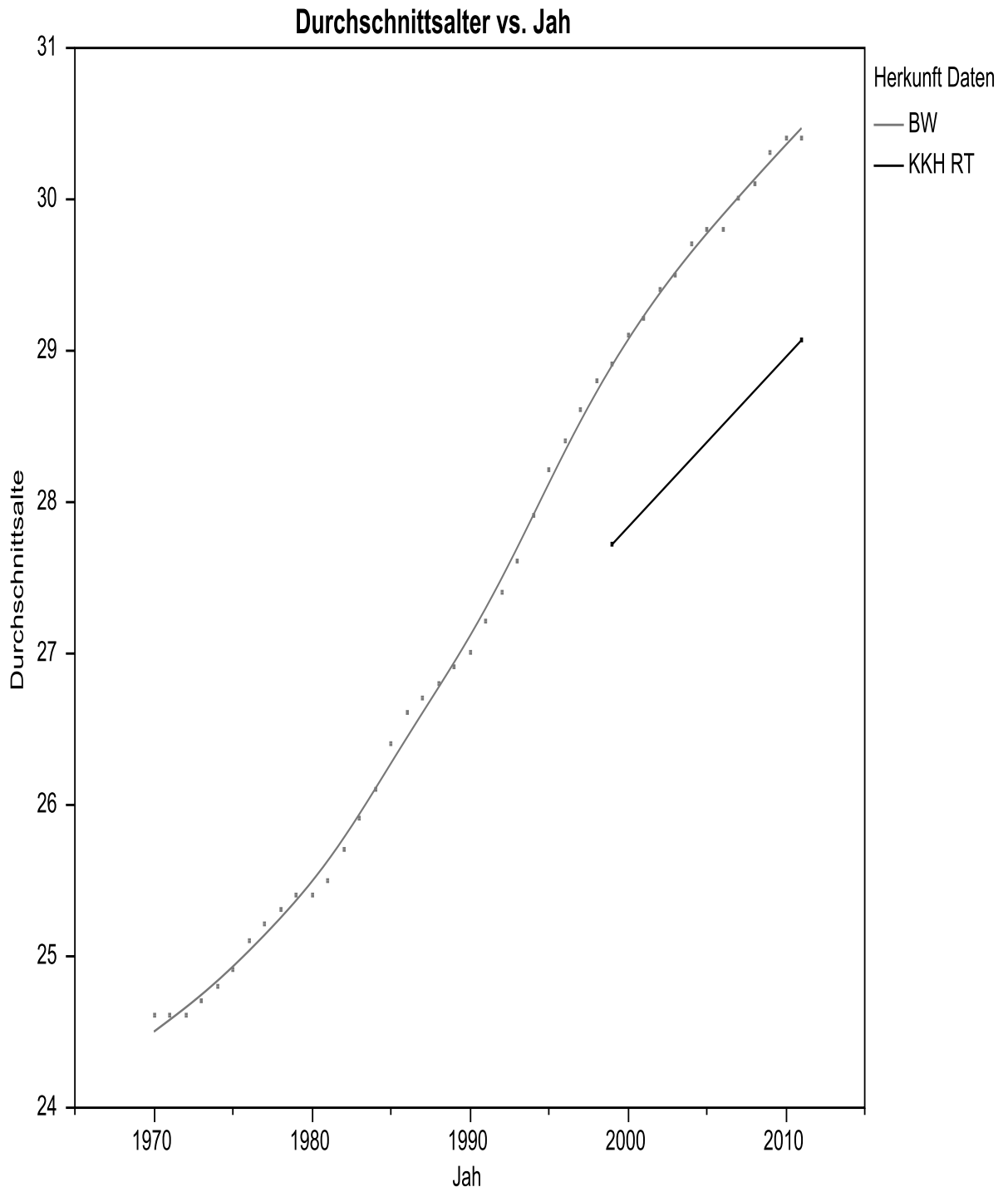
Variable		N	10.	50.	90.	p	*
MAI- ter: (a)	1998/ 99	12 81	22	29	35	0,00 01	*
	2010/ 11	16 83	24	30	37		
MPar a (n)	1998/ 99	12 80	1	2	3		
	2010/ 11	16 83	1	2	3		
MKH (cm)	1998/ 99	12 75	158	165	173	0,00 01	*
	2010/ 11	16 74	159	166	174		
MKG (kg)	1998/ 99	12 72	52	63	82	0,00 66	
	2010/ 11	16 70	53	64	85		
PBMI (kg/m ²)	1998/ 99	12 72	19, 47	22, 84	29, 75	0,18 21	
	2010/ 11	16 70	19, 53	23, 18	30, 48		
GWG (kg)	1998/ 99	12 68	7	13	20	0,00 01	*
	2010/ 11	16 62	8	14	21		

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den weltweit nachgewiesenen Prävalenzen von ÜG bei Schwangeren^{11,14,22} und den in Deutschland vorherrschenden Prävalenzen von adipösen Schwangeren²⁴. Unsere Ergebnisse zeigen, wie schon von Lu et al¹⁴ und Surkan et al²² beobachtet wurde, dass der BMI und das KG von Schwangeren zum Beginn der Schwangerschaft im Laufe

der Jahre ansteigt, ebenso wie der Anteil übergewichtiger und adipöser Frauen²⁴. Epidemiologische Daten²¹ zeigen in Übereinstimmung mit unseren Daten eine stetige Zunahme des Alters von Erstgebärenden. Mit dem Alter ergibt sich jedoch auch eine Zunahme des Körpergewichtes²¹ (Abb.3). Dies legt den Schluss nahe, dass die Zunahme von KG und BMI bei Schwangeren auf das steigende Alter zurückzuführen ist.

Die Spearman Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen Körpergröße, Körpergewicht, PBMI und Alter deuten zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern (s. Tab.3). Es zeigt sich, dass die Körperlänge und das Körpergewicht des Kindes mit der Körperhöhe, dem Körpergewicht (sowie BMI) der Mutter und der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft am stärksten positiv korrelieren. Beim Geburtsgewicht und dem BMI des Neugeborenen spielt zusätzlich die Parität der Mutter eine tragende Rolle (s.a. (3,15,17)).

Alle Zusammenhänge zwischen mütterlichen Parametern und Körperlänge, Geburtsgewicht sowie BMI von Neugeborenen konnten auch in anderen Studien anhand des GG gezeigt werden. Als Faktoren mit Einwirkung auf Geburtsparameter gelten der BMI vor der SS (PBMI)^{15,17}, die Gewichtszunahme während der SS (GWG)²⁵, sowie das Vorliegen eines Gestationsdiabetes (PDM)³ und natürlich exogene Faktoren wie z.B. ein Nikotinabusus¹⁰ der Mutter während der SS. Weitere relevante Faktoren sind die Körpergröße der Mutter (mKH)^{7,10}, das Alter⁸ und die Parität^{7,10} der werdenden Mutter, sowie ihr sozioökonomische Status⁷ und ihr Bildungsniveau¹².



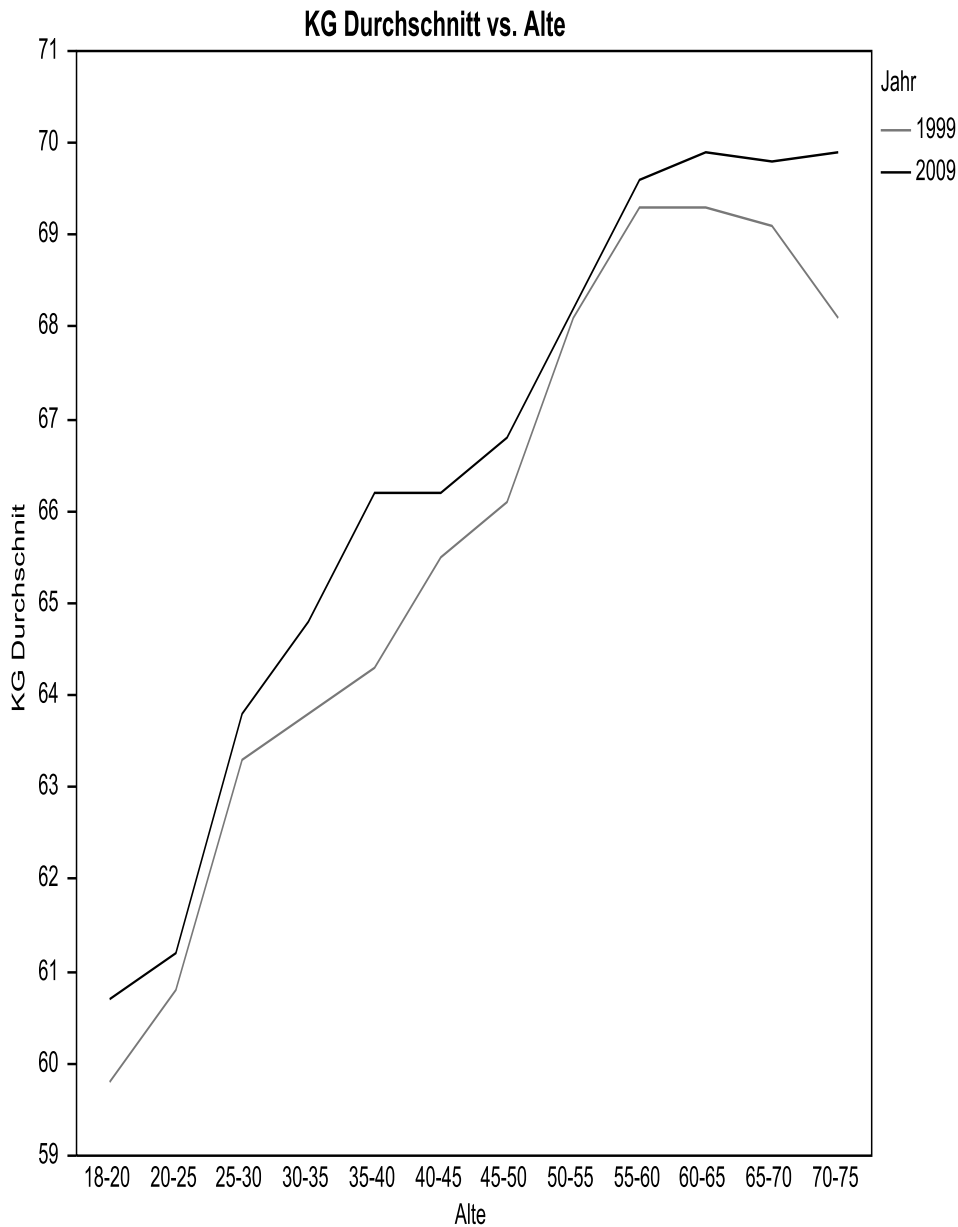


Abb. 3: a) Durchschnittsalter Erstgebärender 1970 bis 2010 in Baden Württemberg (Quelle: statistisches Landesamt BW) im Vergleich zu mittlerem Alter der Erstgebärenden des Klinikums am Steinenberg (1998/99 N=998, 2010/11 N=1134). **b)** Zunahme des Körpergewichtes von Frauen in Abhängigkeit vom Alter für die Jahre 1999 und 2010 (Quelle: statistisches Landesamt BW))

Die Korrelationen zwischen der Körperlänge und dem BMI des Kindes und den anthropometrischen Daten der Mutter ist wenig untersucht.

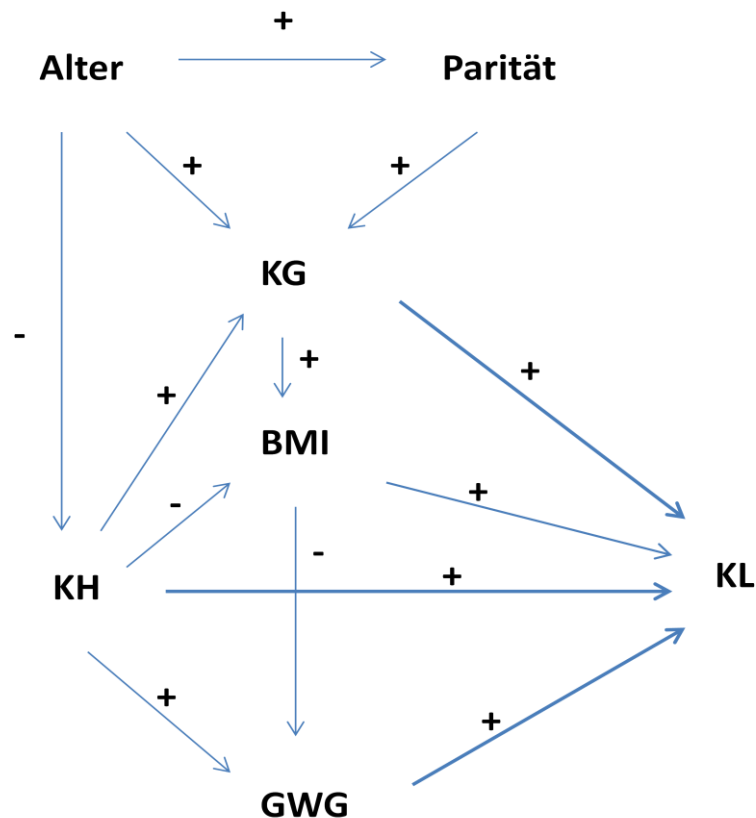


Abb. 4 Mögliche Zusammenhänge zwischen der Körperlänge des Kindes und mütterlichen Parametern: die Größe des Kindes wird durch eine Vielzahl von Faktoren wie Körperhöhe der Mutter (KH), Körpergewicht (KG) und Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (GWG) und indirekt auch durch das Alter bestimmt („+“ zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Parameterpaar, für „-“ ist der Zusammenhang negativ)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der in unserer Studie an Neugeborenen der Jahrgänge 1998/99 und 2010/11 im Klinikum am Steinenberg in Reutlingen ermittelte signifikant niedrigere BMI der Neugeborenen im Jahr 2010/11 auf ihre signifikant höhere Körperlänge zurückzuführen ist. Letztere wiederum, ist vermutlich als Folge des höheren Alters der Mütter und der daraus hauptsächlich resultierenden höheren Körpergröße sowie Gewichtszunahme während der SS zu deuten. Ebenfalls spielen das höhere Körpergewicht und der höhere BMI vermutlich eine tragende Rolle bei den beobachteten Veränderungen der Körpermaße der Neugeborenen, auch wenn sich nur ein Trend ohne statistische Signifikanz ergab.

Tab. 3: Zusammenhang anthropometrische Daten der Mutter und Körpermaßen des NGB

	Parität	mKH	mKG	PBMI	GWG	KL NGB	GG NGB	BMI NGB
Alter	.2934	.0712	.0905	.0617	- .0789	.0536	.0633	.0442
Parität	-		.058	.0846	- .1632	.077	.1424	.1366
mKH		-	.3429	-	.1275 .0599	.1655	.1738	.0805
mKG			-	.8996	- .0568	.1671	.2489	.1892
PBMI				-	- .1109	.1024	.1893	.1709
GWG					-	.1345	.1664	.0955

Spearman Korrelationskoeffizienten zwischen mütterlichen und kindlichen Parametern des am Klinikum am Steinenberg untersuchten Gesamtkollektivs gesunder neugeborener Einlinge der Jahre 1998/99 und 2010/11 (N=2696).

Abkürzungen: maternale Körperhöhe (mKH), maternales Körpergewicht (mKG), maternaler BMI vor der SS (PBMI), maternale Gewichtszunahme während der SS (GWG), Körperlänge des Neugeborenen (KL NGB), Geburtsgewicht des Neugeborenen (GG NGB), BMI des Neugeborenen (BMI NGB)

Sollte sich der auch von uns beobachtete Trend in den weiteren Jahren fortsetzen, wäre daraus ein zunehmendes Geburtsrisiko herzuleiten: immer ältere Frauen hätten ein höheres Gewicht und würden größere Kinder mit einem erniedrigten BMI zur Welt bringen. Vermehrt interventionelle Geburten wären die Folge, ein Trend, der auch aus anderen Gründen weltweit in den OECD Ländern zu beobachten ist^{3,6}. Ebenso gelten Körpermaße bei einem Neugeborenen, die bezogen auf das Reifealter im un-

teren und oberen Bereich der statistischen Normalverteilung liegen, als nachteilig bezüglich der späteren gesundheitlichen Entwicklung und ihrer Folgen⁹, im Sinne von Risikofaktoren für späteres Übergewicht und die Entwicklung eines metabolischen Syndroms^{4,5,19,20}. Es ist zu hoffen, dass der, auch hier nachgewiesene, Trend zu größeren Kindern mit niedrigerem BMI und älteren Erstgebärenden sich nicht weiter fortsetzt.

Literatur

1. Brooks, A.A.; Johnson, M.R.; Steer, P.J.; Pawson, M.E.; Abdalla, H.I. (1995): Birth weight: nature or nurture? In: *Early Hum. Dev.* 42 (1), S. 29–35.
2. Carr-Hill, R.; Campbell, D.M.; Hall, M.H.; Meredith, A. (1987): Is birth weight determined genetically? In: *Br Med J (Clin Res Ed)* 295 (6600), S. 687–689.
3. Casey, B.M.; Lucas, M.J.; McIntire, D.D.; Leveno, K.J. (1997): Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. In: *Obstet Gynecol* 90 (6), S. 869–873.
4. Curhan, G.C.; Willett, W.C.; Rimm, E.B.; Spiegelman, D.; Ascherio, A.L.; Stampfer, M.J. (1996): Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. In: *Circulation* 94 (12), S. 3246–3250.
5. Dörner, G.; Plagemann, A. (1994): Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. In: *Horm. Metab. Res.* 26 (5), S. 213–221.
6. Ehrenberg, H.M.; Durnwald, C.P.; Catalano, P.; Mercer, B.M. (2004): The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191 (3), S. 969–974.
7. Elshibly, E.M.; Schmalisch, G. (2008): The effect of maternal anthropometric characteristics and social factors on gestational

age and birth weight in Sudanese newborn infants. In: *BMC Public Health* 8 (1), S. 244.

8. Feleke, Y.; Enquoselassie, F. (1999): Maternal age, parity and gestational age on the size of the newborn in Addis Ababa. In: *East Afr Med J* 76 (8), S. 468–471.

9. Harder, T.; Rodekamp, E.; Schellong, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A. (2007): Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. In: *Am J Epidemiol* 165 (8), S. 849–857.

10. Hindmarsh, P.C.; Geary, M.P.P.; Rodeck, C.H.; Kingdom, J.C.P.; Cole, T.J. (2002): Intrauterine Growth and its Relationship to Size and Shape at Birth. In: *Pediatr Res* 52 (2), S. 263–268.

11. King, J.C. (2006): Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. In: *Annu. Rev. Nutr.* 26, S. 271–291.

12. Koller, D.; Lack, N.; Mielck, A. (2009): Soziale Unterschiede bei der Inanspruchnahme der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen, beim Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und beim Geburtsgewicht des Neugeborenen. Empirische Analyse auf Basis der Bayerischen Perinatalstudie. In: *Gesundheitswesen* 71 (1), S. 10–18.

13. Kurth, B.-M.; Schaffrath R.A. (2007): Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsbl.* 50 (5-6), S. 736–743.

14. Lu, G.C.; Rouse, D.J.; DuBard, M.; Cliver, S.; Kimberlin, D.; Hauth, J.C. (2001): The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. In: *Am J Obstet Gynecol* 185 (4), S. 845–849.

15. Mesman, I.; Roseboom, T.J.; Bonsel, G.J.; Gemke, R.J.; van der Wal, M.F.; Vrijkotte, T.G.M. (2009): Maternal pre-pregnancy body mass index explains infant's weight and BMI at 14 months: results from a multi-ethnic birth cohort study. In: *Archives of Disease in Childhood* 94 (8), S. 587–595.

16. Morgenthaler, J. (2004): Bestimmung von Referenzwerten für krankheitsrelevante Aminosäurenkonzentrationen im Trocken-

blut mittels Tandem-Massenspektrometrie in einem Normalkollektiv gesunder Neugeborener. Dissertation. Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen. Medizinische Fakultät.

17. Naeye, R.L.; Blanc, W.; Paul, C. (1973): Effects of maternal nutrition on the human fetus. In: *Pediatrics* 52 (4), S. 494–503.

18. Plagemann, A. (2008): A matter of insulin: Developmental programming of body weight regulation. In: *J Matern Fetal Neonatal Med* 21 (3), S. 143–148.

19. Silverman, B.L.; Metzger, B.E.; Cho, N.H.; Loeb, C.A. (1995): Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. In: *Diabetes Care* 18 (5), S. 611–617.

20. Sørensen, H.T.; Sabroe, S.; Rothman, K.J.; Gillman, M.; Fischer, P.; Sørensen, T.I. (1997): Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. In: *BMJ* 315 (7116), S. 1137.

21. Statistisches Landesamt Baden-Württemberg, Stuttgart, Mikrozensus Berichte der Jahre 1999 und 2009.

<http://www.statistik.baden-wuerttemberg.de/>

22. Surkan, P.J.; Hsieh, C.-C.; Johansson, A.L.V.; Dickman, P.W.; Cnattingius, S. (2004): Reasons for increasing trends in large for gestational age births. In: *Obstet Gynecol* 104 (4), S. 720–726.

23. Tutkuvienė, J.; Jakimaviciene, E.M.; Drazdiene, N.; Blaziene, I.; Drasutiene, G. (2007): Changes in body size of newborns in Lithuania, 1974-2004. In: *Coll Antropol* 31 (1), S. 69–77.

24. Voigt, M.; Straube, S.; Zygmunt, M.; Krafczyk, B.; Schneider, K.; Briese, V. (2008): Obesity and Pregnancy – A Risk Profile. In: *Z Geburtshilfe Neonatol* 133 (6), S. 201–205.

25. Voigt, M.; Heineck, G.; Hesse, V. (2004): The relationship between maternal characteristics, birth weight and pre-term delivery: evidence from Germany at the end of the 20th century. In: *Economics & Human Biology* 2 (2), S. 265–280.

Zustand nach Sektio: Neonatale Morbidität nach Uterusruptur

Andreas K. Luttkus¹, Ali E. Alali¹, Bela Veszpremi³;
¹Frauenklinik Detmold, ³Universitätsfrauenklinik Pecs

Zusammenfassung:

Fragestellung: Mit der steigenden Rate an Schnittentbindungen wird die Entbindungsklinik mit einer erhöhten Risikokonstellation in den folgenden Schwangerschaften konfrontiert. Wie sind Risiken, die in besonderem Maße von einer Uterusruptur ausgehen, bei der Geburtsleitung von Schwangeren, die eine Schnittentbindung in der Anamnese haben, für Mutter und Kind einzuschätzen? Ist die Gefährdung für das Kind und die Schwangere durch eine Uterusruptur im Rahmen der Geburtswehen am Termin am größten? Hat die uterine Narbe Auswirkungen auf die Betreuung von Schwangeren mit drohender Frühgeburt?

Methode: Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie an insgesamt 6010 Entbindungen innerhalb von viereinhalb Jahren wurden 660 Frauen mit Uterusnarbe identifiziert. (11 Myomenukleationen, 649 Schnittentbindungen davon 74 höhergradige Sektionen). In 435 Fällen wurde eine Vaginalgeburt angestrebt. In der großen Mehrzahl dieser Fälle trat ein spontaner Wehenbeginn ein. Allerdings wurde auch mit folgenden Medikamenten die Zervixreifung induziert: Misoprostol 80, Dinoproston 23 und Oxytocin 22 Fälle. Akribisch wurde jede Entbindungsakte besonders die Operationsberichte und Partogramme hinsichtlich Zeichen einer gedeckten oder ungedeckten Ruptur durchforstet.

Ergebnisse: Die Rate der Frauen, die einen Zustand nach Sektio aufwiesen lag mit 660 v. 6010 bei 11%. Sieben Fälle von kompletter Uterusruptur und ebenfalls sieben Fälle von gedeckter Ruptur wurden beobachtet. Damit lag die Gesamtrupturrate alle Schwangeren mit Uterusnarbe bei 2,12%. Fünf der sieben in-

kompletten Rupturen traten nach spontanem Wehenbeginn ein. Eine inkomplette Ruptur wurde in der Gruppe von 23 Einleitungsversuchen mit Dinoproston zufällig bei einer Sonographie am ersten Tag post partum festgestellt.

In den meisten Fällen war die klinische Symptomatik sehr blande. Der Verdacht einer Uterusruptur im Geburtsverlauf wurde in den meisten Fällen klinisch gestellt. Sonographisch ließ sich der Verdacht der Ruptur erst belegen, wenn kleine Teile außerhalb des Cavums gesehen werden konnten. Veränderungen im Kardiotokogramm waren bei der Hälfte der von uns beobachteten Rupturen nachweisbar. Sechs der vierzehn Kinder zeigten eine anhaltende Bradykardie im Kardiotokogramm.

In unserem Untersuchungskollektiv traten von den sieben kompletten Rupturen drei unterhalb von 36 vollendeten Schwangerschaftswochen auf (24+4 bis 35+4 SSW). Diese Frühgeborenen konnten ohne Azidose mit guten Apgar-Werten geboren werden.

Fazit: Die moderne Geburtshilfe nimmt mit einer hohen Sektiorate Komplikationen in Kauf. Dies macht eine sehr umsichtige Geburtsleitung bei den auf eine Schnittentbindung folgenden Schwangerschaften erforderlich, um im Falle einer Uterusruptur den hypoxiebedingten Schaden des Kindes zu vermeiden.

Fragestellung:

In den letzten Jahrzehnten ist die Rate von Schnittentbindungen weltweit angestiegen. In der Bertelsmannstudie, die im Dezember 2012 veröffentlicht wurde, wurden Daten zur Sektiofrequenz in Deutschland zwischen 17 und 51% veröffentlicht. Ein besonderes Augenmerk soll in dieser Arbeit auf die Morbidität der Neu- und Frühgeborenen gelegt werden. Zwar ist die Datenbasis in nur einer Klinik gewonnen worden, die Problematik für die Mütter und Kinder bleibt jedoch auf viele andere Kliniken übertragbar.

Material und Methode: Insgesamt wurden über das Krankenhausdokumentationssystem und über Recherche im Geburtenbuch 660 Frauen, die entweder eine oder mehrere Schnittentbindungen oder eine Myomenukleation in ihrer Anamnese hatten, identifiziert. Über die Krankenakten wurden die Daten der Anamnese, des Schwangerschaftsverlaufs, der Entbindung und der Zustandsdiagnostik beim Kind erfasst. Von den 660 Frauen des Untersuchungskollektivs mit erhöhtem Rupturrisiko wurde bei 435 ein vaginaler Entbindungsweg angestrebt (65,3%). In dem Gesamtzeitraum wurden 6010 Geburten in unserer Klinik betreut. Somit lag der Anteil der Frauen mit Uterusnarbe bei 11% (660 von 6010).

Seit dem Jahre 2004 bis zum Sommer 2011 wurde an unserer Klinik die Zervixreifung mit Misoprostol auch bei vorangegangener Schnittentbindung nach Aufklärung und schriftlichem Einverständnis eingesetzt. In dieser Zeit wurden neben dem Misoprostol keine anderen Prostaglandin-Präparate zur Einleitung verwendet. Um eine Vergleichsgruppe von Einleitungen mit Dinoproston zu bilden, wurde der gesamte Jahrgang 2003, aber auch das zweite Halbjahr 2011 in die Untersuchung eingeschlossen. Somit wurden aus den Jahrgängen 2003, 2007, 2008, 2009 und aus dem zweiten Halbjahr 2011 alle Entbindungen von Frauen, die eine oder mehrere Schnittentbindungen oder Entfernungen von Myomen (n=11) in ihrer Anamnese hatten, erfasst. Aus rein formalen Gründen war mit dem Sommer 2011 der Zustand nach Sektio als Kontraindikation zum Einsatz von Misoprostol gewählt worden.

Jeder einzelne Operationsbericht der vaginal oder abdominal beendeten Entbindungen wurde hinsichtlich sämtlicher Hinweise auf Uterusrupturen bewertet. Eine komplette Ruptur wurde durch die Zerreißung aller Wandschichten definiert. Bei intaktem Peritoneum viszerale wurde eine gedeckte Ruptur definiert. Eine systematische Sonographie aller vaginal entbundenen Frauen fand nicht statt.

Alle hier untersuchten Schnittentbindungen wurden durch einen tiefen isthmische Querschnitt durchgeführt. Alle Myomenukleationen (n=11) waren laparoskopisch durchgeführt worden. Falls im Operationsbericht eine Eröffnung des Uteruscavums ausdrücklich erwähnt wurde, erfolgte die primäre Schnittentbindung. Somit wurden nur Patientinnen ohne Cavumeröffnung zur vaginalen Entbindung zugelassen.

Der erfahrene Geburtshelfer weiß, dass im Geburtsverlauf das Rupturrisiko besonders bei protrahierten Verläufen hoch ist. Mit unserer Datenanalyse wird jedoch deutlich, dass dieser Focus in gewisser Weise den Blick auf das Risiko der Frühgeborenen verstellt und der tatsächlichen Gefährdung der Schwangeren beispielsweise während vorzeitiger Wehen übersehen werden könnte. Andererseits ist in der täglichen Routine die Betreuung Schwangerer bei Übertragung ein tägliches Problem, da alle Medikamente (Prostglandine) für den Einsatz bei status post sectionem nicht zugelassen sind.

Dosis Misoprostol:

Da die Dosis eines zur Geburtseinleitung verwendeten Medikamentes sowohl für den Erfolg der Einleitung, aber auch im Zusammenhang mit möglichen Komplikationen gesehen werden sollte, wird hier das verwendete Dosisschema von Misoprostol beschrieben. Bei Zustand nach Sektio wurde die Zervixreifung mit einer Dosis von 25µg Misoprostol begonnen. Es folgen zwei Gaben von 50 µg am selben Tag, am zweiten Einleitungstag wird eine Dosis von 50µg, 100µg und nochmals 100µg gegeben. Zwischen den Misoprostolgaben liegen mindestens vier Stunden. Am Ende des zweiten Tages der Einleitung findet eine oberärztliche Reevaluation statt. Maximal wurde in einem Fall 1,3mg Misoprostol verabreicht.

Ergebnisse:

Von den sieben kompletten Uterusrupturen traten drei Rupturen bei Schwangeren unterhalb von 36 vollendeten Schwangerschaftswochen auf. Ein extrem unreifes Frühgebore-

nes von 24+4SSW lag mit dem Rumpf und den Füßen in seiner Fruchtblase außerhalb des Uterusfundus. Die Schwangere, die wegen leichter Schmerzen die Klinik aufgesucht hatte, hatte eine Myomenukleation im Fundusbereich in ihrer Anamnese. Da im Kardiotokogramm Zeichen der Hypoxie auftraten, wurde die Schnittentbindung durch-geführt, ohne die Lungenreifeinduktion abzuwarten. Dieses Frühgeborene und zwei weitere späte Frühgeborene von 34+3 und 35+4 SSW wurden nach kompletter Uterusruptur geboren. Auf die Gesamtzahl der Frauen mit Z. n. Sektio bezogen liegt die Rate der Rupturen bei Frühgeburten bei 0,45% (3 von 660). Richtiger wäre die Beziehung zu der Gesamtzahl der angestrebten Vaginalgeburten herzustellen (3 von 435 dies entspricht 0,68%). Erschreckend hoch ist die Zahl bezogen auf alle kompletten Rupturen (3 von 7). Damit würde der Anteil von Frühgeborenen unter 36 Schwangerschaftswochen in der Gruppe der kompletten Uterusrupturen bei 42,8%. Dies bedeutet, dass in unserem Kollektiv Frühgeborenen viel häufiger von dieser geburtshilflichen Komplikation betroffen sind, als man erwarten müsste. Darüber hinaus trat eine inkomplette Ruptur bei 34+5 SSW auf.

Gedekte Uterusruptur nach Misoprostol

Eine 33-jährige Ilg., Ilp, hatte eine Schnittentbindung aufgrund eines Geburtstillstandes in der Anamnese. Sie wünschte explizit einen vaginalen Entbindungsversuch. Erst bei einer Übertragung von zehn Tagen wurde ein aktives Vorgehen angeboten. Nach Aufklärung über den Einsatz von Misoprostol nach dem kliniküblichen Dosierungsschema stimmte sie schriftlich zu. Bei einer Muttermundweite von 6 cm musste wegen eines hypoxieverdächtigen Kardiotokogramms eine Fetalblutanalyse durchgeführt werden. Da der pH-Wert 7,1 betrug ergab sich die Indikation zur Schnittentbindung unter cito-Bedingungen. Zwischen der Fetalblutanalyse und der Entwicklung des Kindes lagen 24 Minuten. Nach Eröffnung des parietalen Peritoneums zeigte sich eine von viszeralem Peritoneum gedekte Ruptur von ca. zwei Zentimetern Länge. Das Kind war lebensfrisch und erhielt die Apgar-

Werte 9/10/10 nach einer, fünf und zehn Minuten. Der Blutgasstatus zeigte eine mittelgradige Azidose mit pH-Werten von 7,13 in der Nabelarterie und 7,16 in der Nabelvene. Das Kind adaptierte sich schnell, konnte bei seiner Mutter verbleiben und wurde zusammen mit ihr gut gedeihend entlassen.

Es lässt sich resümieren, dass die Ruptur klinisch asymptomatisch verlief. Eine Periduralanästhesie, die eine mögliche Schmerzsymptomatik kaschieren würde, war nicht gelegt worden. Letztendlich war die fetale Bradykardie richtungsweisend. Eine Fetalblutanalyse lieferte die Indikation zur Cito-Sektio. Dieser Ablauf ist recht typisch. Vielfach werden Narbendehiszenzen bei Re-Sektionen beobachtet, ohne die Diagnose einer gedeckten oder inkompletten Ruptur zu stellen, wie aus einigen Kliniken berichtet wurde. Dies entspricht der eigenen Erfahrung aus einem großen Perinatalzentrum.

Gerade in Hinblick auf die erhöhte Morbidität später Frühgeborener ist es sinnvoll, bei der Einordnung von elektiven Sektioindikationen, zu unterscheiden zwischen der Art der Sektioplanung und der Art der Sektiodurchführung. Von den 31 primär geplanten Schnittentbindungen beispielsweise aufgrund von schwerwiegenden mütterlichen Indikationen oder Geminischwangerschaften mit vorangehendem Kind in Beckenendlage mussten fünfzehn dringlich durchgeführt, also vorgezogen werden. Bei diesen Entscheidungen war die Uterusnarbe immer ein agravierender Befund.

Nimmt man diese Sektionen zusammen, stellt man fest, dass in 16% vorzeitige Wehen oder vorzeitiger Blasensprung unterhalb von 34 vollendeten Schwangerschaftswochen eingetreten sind (Min. 26+2. 10. Perzentil, 28+5, Median 31+1). In diesen Fällen war die aktuelle Sektioindikation durch ein pathologisches CTG oder durch ein Amnioninfektionssyndrom in Kombination mit geburtsunreifer Cervix gegeben.

Wenn man das Risiko einer Schnittentbindung für Mutter und Kind anerkennt, sollte man bemüht sein, ein Sektio wann

immer möglich zu vermeiden. Es stellte sich die Frage nach Handlungsempfehlungen. Wie hoch ist das Potential bei Zustand nach Sektio, eine vaginale Geburt erreichen zu können? In unserem Untersuchungskollektiv zeigte sich bei den Schwangeren mit Narbe bei 17% die Ablehnung der vaginalen Geburt, obgleich keine weiteren Indikationen zur Schnittentbindung vorgelegen hatten.

Bei 38% der Frauen bestanden weitere harte Indikationen, die die Indikation zur primären oder im Einzelfall auch sekundären Schnittentbindung lieferten, wenngleich die Patientinnen durchaus eine vaginale Geburt gewünscht hätten. Sieben Fälle von maternaler Indikation wie z.B. dilatative Kardiomyopathien oder Zustand nach Cervixkarzinom und Trachelektomie waren darunter. In sieben Prozent bestand eine ausgeprägte Präeklampsiesymptomatik. In zwei Prozent der Fälle wurde die Sektioindikation durch eine Plazenta prävia oder Vasa prävia geliefert. In etwa drei Prozent der Fälle kam es zu einem sehr ausgeprägten Narbenschmerz, der die Sektioindikation bei drohender Ruptur begründete. Acht Prozent der Kinder lagen in Beckenendlage, in sechs Fällen handelte es sich um Geminigraviditäten. Zwei Fälle von fetalem Fehlbildungssyndrom lieferten die Sektioindikation. Dies macht erklärlich, dass in der Summe 50% der Schwangeren mit Zustand nach Sektio primär nicht für eine vaginale Geburt in Frage gekommen waren.

Mütterliche Morbidität

Eine komplette Ruptur war in der Gruppe der Einleitungen mit Dinoproston aufgetreten. Bei einer 42-jährigen Patientin wurde mit 1mg Dinoproston eingeleitet. Der Muttermund eröffnete sich bis auf Vollständigkeit unter Oxytocinunterstützung nach 26 Stunden, jedoch kam es zu einer anhaltenden Bradykardie. Daher wurde unter Cito-Bedingungen das Kind per Sektio entwickelt. Der NapH lag bei 7,08, die Apgar-Werte betragen 7/9/10 nach 1/5/10 Minuten. Das Kind wurde auf die neonatologische Intensivstation zur Beobachtung für die Dauer

von 24 Stunden verlegt. Der Uterus wies linkslateral einen Längsrisse auf, der in die Blase weitergerissen war. Die Blasenläsion wurde mühelos versorgt, jedoch konnte aufgrund einer ausgeprägten Atonie der Uterus nicht erhalten werden. Die Patientin erhielt vier Erythrozytenkonzentrate und vier frisch gefrorene Plasmakonzentrate.

Neonatale Morbidität

Die Überwachung der Kreißenden bei Zustand nach Sektio erfolgt in unserer Klinik nach besonderen Kautelen. Dazu gehören ein kontinuierliches Kardiotokogramm sub partu, die Vermeidung von Geburtsstillständen von mehr als zwei Stunden, Oberarzhinzuziehung bei protrahiertem Geburtsverlauf und ein gezieltes Training zum Umgang mit der Symptomatik einer Uterusruptur. Alle vierzehn Kinder, die nach Uterusruptur geboren wurden waren lebensfrisch. In der Gruppe der kompletten Rupturen lag der Median des pH (Na) bei 7,24 (Minimum 7,08). Die Gruppe der inkompletten Rupturen unterschied sich nicht relevant von der Gruppe der kompletten Rupturen. Insgesamt mussten vier Kinder auf die neonatologische Intensivstation verlegt werden (3 nach kompletter 1 nach inkompletter Ruptur). Zwei Kinder (24+4 und 34+5 SSW) wurden beatmet. Bisher entwickelte keines der Kinder Zeichen einer geburtsbedingten Entwicklungsstörung.

Diskussion:

Der Versuch einer vaginalen Entbindung nach vorangegangener Schnittentbindung ist im Vergleich zur primären Re-Sektio mit vor allem für das Kind erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Während in der Gruppe der geplanten Schnittentbindung (n=15801) keine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) beobachtet wurde, traten in der Gruppe vaginaler Entbindungen (n=17898) zwölf Fälle dieses Geburtstraumas auf. Es ließ sich eine Häufigkeit von 0,46 Fällen von HIE oder Versterben

berechnen. Die Daten wurden in einer Beobachtungsstudie an 19 amerikanischen Kliniken innerhalb von vier Jahren ermittelt³.

Die Angaben der verschiedensten Publikationen zum Thema Rupturrisiko schwanken zwischen einer Ruptur-wahrscheinlichkeit von 0,5% beim Einsatz von Prostaglandin E₂ und 2,9%. Die Literatur ist uneinheitlich beim Vergleich zwischen spontanem Wehenbeginn und medikamentöser Einleitung.

Um das Rupturrisiko bei Z. nach Sektio zu bewerten zu bewerten, ist es sinnvoll, nicht nur nach den symptomatischen Rupturen mit möglicherweise Gefährdung des Kindes oder gar Fällen von hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie zu suchen, sondern ebenfalls die Fälle von gedeckter Ruptur oder auch asymptomatischer Ruptur zu bewerten. Die Mehrzahl der Arbeiten in der Literatur berücksichtigt jedoch die gedeckten Perforationen bzw. die Perforationen, die zufällig im Rahmen der primären Re-Sektio aufgefallen sind, nicht. Wenn die sieben kompletten Rupturen unseres Untersuchungs-kollektives auf die 660 Frauen mit Uterusnarbe berechnet wird, liegt die Häufigkeit bei etwa einen Fall auf 100. Bezogen auf die 435 Frauen die Möglichkeit zur Vaginalgeburt hatten, ergibt sich eine Häufigkeit von 1,6%.

Retrospektive Datenanalyse

Die meisten vorliegenden Studien der letzten Jahre sind retrospektive Analysen aus klinischen Dateninformationssystemen, die die Gefahr unvollständiger Dokumentation und Fehlklassifikation beinhalten. Da Dokumentationen gelegentlich nicht ganz vollständig sein können und beispielsweise inkomplette Rupturen, die bei primären Sektionen entdeckt werden undokumentiert bleiben können, wurde in der vorliegenden Untersuchung akribisch auf jede Form kompletter und inkompletter Uterusrupturen geachtet.

Frühgeburtenrate

Da der Anteil der Frühgeborenen unterhalb von 37 Schwangerschaftswochen in der Gruppe der Frauen mit Zustand nach Sektio größer als erwartet ausfiel, muss der Zustand nach Sektio als eigenständiger Risikofaktor für eine Frühgeburt angesehen werden. Dies ist nicht anders zu erwarten, da sämtliche elektiven Schnittentbindungen vor 39 + 0 SSW indiziert worden sind. Andererseits ist die Häufigkeit von vorzeitigem frühen Blasensprung, vorzeitigem Wehen in der untersuchten Gruppe von 660 Frauen im Vergleich zum restlichen Normalkollektiv erhöht.

Es wird deutlich, dass auch die geplante Re-Sektio nicht alle Probleme löst. In einem Teil der Fälle (25%) kommt es unterhalb von 37 + 0 SSW zu vorzeitigem Wehen, vorzeitigem Blasensprung oder mütterlichen Erkrankungen (Präeklampsie), die ein Vorziehen der primär geplanten Schnittentbindung notwendig machen, so dass für diese Gruppe der Fälle die Bezeichnung „primär geplante, jedoch sekundär durchgeführte Schnittentbindung“ zutreffend ist. Zum Beispiel bei Geminischwangerschaft und führendem Geminus in Steißlage wird im Falle des vorzeitigen Blasensprunges bei 35+ Schwangerschaftswochen das Vorsehen der primär geplanten Schnittentbindung als akzeptabel anzusehen sein.

Der Befund der gedeckten Uterusruptur ist geeignet, den Zeitpunkt der geplanten Schnittentbindung vor 39+0 SSW zu legen, um im Falle einer manifesten Ruptur bei beginnender Wehentätigkeit die steigende neonatale und maternale Morbidität gering zu halten. Damit wird allerdings wiederum die Erhöhung der neonatalen Morbidität in Kauf genommen⁴.

Durch die individuelle Fallanalyse werden diese Besonderheiten in der Behandlung der Frauen mit Zustand nach Sektio deutlich. Bei allen vorliegenden Publikationen handelt es sich um

große, populationsbasierte Kohortenstudien. In diesen Fällen ist eine detaillierte Einzelfallauswertung nicht möglich. Man muss auch davon ausgehen, dass gedeckte Rupturen in diesen populationsbasierten Studien nicht separat aufgeführt worden sind und somit ist zu erklären, dass in einigen hier exemplarisch ausgewählten Arbeiten⁵ die Rate der kompletten Rupturen ohne Wehen mit 0,01% deutlich niedriger liegt als in unserem eigenen Kollektiv. Bei Unterstützung der Wehentätigkeit lag die Rupturrate bei 1,9%. Bei Einleitungen mit Prostaglandinen allein lag die Rupturrate bei 0,68% und bei Kombination von Prostaglandinen und Oxytocin bei 0,88%. Vaginales Dinoproston wurde in einer anderen Untersuchung⁶ an 247 Frauen mit Zustand nach Sektio getestet. Eine gleichgroße Kontrollgruppe erhielt Oxytocin zur Einleitung. Es zeigte sich eine Rupturrate von 1,7%, wobei vier Fälle nach Dinoproston vaginal und fünf Fälle nach Einsatz von Oxytocin auftraten. Hinsichtlich des kindlichen Zustandes bestand kein Unterschied. Damit liegt die Rupturrate in dieser prospektiven Untersuchung in einer ähnlichen Größenordnung, wie in der eigenen Untersuchung. In einer französischen populationsbasierten Studie an über 28000 Entbindungen wurden 2128 Frauen mit Zustand nach Sektio eingeschlossen¹. In elf Fällen war es zu asymptomatischen Uterusrupturen gekommen, ebenfalls elf Fälle von Uterusruptur waren klinisch symptomatisch. In 0,3% war es zur Ruptur ohne Wehen gekommen. 1% betrug die Rupturrate bei spontanem Wehenbeginn, 1,4% bei Oxytocin-Einleitung und 2,2% bei Prostaglandin-Einleitung. Im Vergleich zum geplanten repetitiven Kaiserschnitt war die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur vaginal angestrebter Entbindungen auf das vierfache erhöht (OR: 4,0; 95%, KI:0,8 – 42,0). Die Arbeit fand für eine Prostaglandin-Einleitung ein signifikant erhöhtes Rupturrisiko (OR: 8,7; 95%, KI: 1,5 – 97,3, p=0,01). Die hohen Raten an Schnittentbindungen führen zu einer Erhöhung der neonatalen Ge-

fährdung in einer folgenden Schwangerschaft und stellt an die Entbindungsklinik besondere personelle, organisatorische und strukturelle Herausforderungen.

Literatur:

1. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai B, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM, Gabbe SG: **Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery.** N Engl J Med. 2004 Dec 16;351(25):2581-9.
2. Tita AT, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW, Moawad AH, Caritis SN, Meis PJ, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, Carpenter M, Peaceman AM, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Thorp JM, Ramin SM, Mercer BM: **Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes.** N Engl J Med. 2009 Jan 8; 360 (2):111-20.
3. Dekker GA, Chan A, Luke CG, Priest K, Riley M, Halliday J, King JF, Gee V, O'Neill M, Snell M, Cull V, Cornes S.: **Risk of uterine rupture in Australian women attempting vaginal birth after one prior caesarean section: a retrospective population-based cohort study.** BJOG 2010 Oct; 117(11):1358-65.
4. Gómez LR, Burgos J, Cobos P, Melchor JC, Osuna C, Centeno Mdel M, Larrieta R, Fernández-Llebarez L, Martínez-Astorquiza T: **Oxytocin versus dinoprostone vaginal insert for induction of labor after previous cesarean section: a retrospective comparative study.** J Perinat Med. 2011 Jul; 39(4): 397-402.
5. Grossetti E, Vardon D, Creveuil C, Herlicoviez M, Dreyfus M: **Rupture of the scarred uterus.** Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86(5): 572-8.

Extrauterine Wachstumsverzögerung (EUGR) bei sehr kleinen Frühgeborenen

J.C. Möller, Kinderklinik Saarbrücken

Während die Einteilung von SGA, AGA und LGA Neugeborenen nach Geburtsperzentilen also Querschnittsdaten von Kindern bei der Geburt bestimmt wird, ist es als unumstößliche Tatsache lange akzeptiert worden, dass sehr und extrem kleine Frühgeborene (<1500 bzw. < 1000 g Geburtsgewicht), VLBW, ELBW) erheblich langsamer Gewicht zunehmen, als dies intrauterin der Fall ist.

Es gibt dafür Longitudinalperzentilenkurven geborener Kinder, die dann in der 40. Und 41. Gestationswoche nur einen Durchschnitt von 2500 g, also ein Gewichtsdefizit von 1000 g aufweisen.

Dies wurde stillschweigend als unabänderlich akzeptiert. Der erhöhte Grundumsatz, die Limitierung von parenteral zuzuführenden Kalorien, insbesondere aber auch der limitierte enterale Nahrungsaufbau wurden als Ursachen angegeben.

Mehrere Studien und Erkenntnisse der letzten 10 Jahre führen zu einer kritischen Betrachtung:

Neuseeländische Studien zeigten, dass in Follow-up Untersuchungen von ELBW und VLBW die Frühzeichen des metabolischen Syndromes wie Glukoseutilisationsstörung, Hochdruck und Intimadicke unabhängig vom SGA Status waren, sich gewichtsassoziiert entwickelten. Könnten Postnatale Wachstumsstörungen könnten dazu beigetragen haben (6).

Eine amerikanische Untersuchung anhand von Registrydaten zeigte, dass bezüglich früher Veränderungen IUGR und EUGR fast identische Daten zeigten, dies vor allem im Vergleich zu den wenigen Kindern < 1000g Geburtsgewicht, die normal zunehmen (7).

Mehrere Studien zeigten insbesondere eine schlechtere neurologische Entwicklung, einen niedrigeren Kopfumgang und Minderwuchs bei EUGR (2,3,8).

Ein wichtiger Cofounder für EUGR ist die postnatale Steroidgabe. Auch bei jetzt sehr restriktivem Steroideinsatz ist das Kopfumfangswachstum wie das neurologische Outcome der EUGR aber schlechter. Die Einflüsse auf die Nierenfunktion von IUGR und EUGR sind gleich (1). Hypothetisch gibt es auch eine neonatale und frühinfantile Prägung.

Sowohl in skandinavischen wie in belgischen Studien konnte dann belegt werden, dass es durchaus gelingt, die Gewichtszunahme von sehr kleinen Frühgeborenen zu verbessern. Sie können entlang ihrer Perzentile gedeihen und haben bei adäquater früher Nahrungszufuhr, insbesondere enteral am errechneten Termin nur noch ein minimales Gewichtsdefizit (4,5,9).

ESGHAN, die Europäische Kindergastroenterologiegesellschaft hat ihre Kalorienempfehlungen daraufhin modifiziert und, basierend auf den belgischen Studien insbesondere die initiale Kohlenhydratzufuhr erhöht.

Da dies in unsere Erfahrung zu häufigen Indikationen für eine sonst sehr problematische Insulintherapie führt, sollte eher entsprechend den skandinavischen Daten auf eine Eiweissupplementation und frühe Lipidgabe auch parenteral geachtet werden. Welche Art der Kalorienerhöhung am besten EUGR verhindert und vor allem das schlechte neurologische Outcome verbessert, sollte in kontrollierten Studien erfasst werden. Theoretisch bietet eine speziell auf die Bedürfnisse von ELBW und VLBW angepasste Aminosäuresupplementation mit verzweigkettigen Aminosäuren und Glutamin Vorteile. Die neue konfektionierte parenterale Lösung mit Glucose, Fetten und Aminosäuren erfordert in den ersten Lebenstagen die Zugabe von Wasser zur Reduktion des Glukosegehaltes, später eher eine Supplementation mit Aminosäuren und Fetten, um die skandinavischen Empfehlungen zu erreichen. Dieses Problem wird besonders akzentuiert, wenn man auf orale Frühfütterung, vor allem mit Muttermilch plus Fortifier setzt, die z.B. bei uns auch bei Kindern unter 1000 g im Durchschnitt nach 9 Tagen zum vollen Verzicht auf parenterale Ernährung führen kann, und dies bei sehr niedriger Rate an nekrotisierenden Enterokolitiden. Die parenterale Fertigprä-

paration bietet dann vom krankenhaushygienischen Gesichtspunkt nur noch wenige Vorteile, wenn man nicht die Ansprüche an Aminosäure und Fettsupplementation reduziert (4,5,6,8,9).

Zusammenfassend kann durch Optimierung der postnatalen Ernährung eine EUGR in den meisten Fällen verhindert werden. Ein wesentlicher neuer Ansatzpunkt in der Neonatologie extrem und sehr kleiner Frühgeborener ergibt sich so.

Literatur:

1. Baschette J et al. Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very premature. *Kidney Int* 76: 445-452, 2009

2. Clark RH, P Thomas und J Peabody: Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 111:986-990, 2003

3. De Curtis M und Rigo J: Extrauterine growth restriction in very-low-birth-weight infants. *Acta Paediat* 93: 1563-1568, 2004

4. Karagol CS et al.: Randomized controlled trial of slow versus rapid enteral feeding advancements on the clinical outcome or preterm infant. *J Parenter Enteral Nutr* 2012 e-pub

5. Martin CP et al.: Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 124; 649-655, 2009

6. Ruth VA: Extrauterine growth restriction: a review of the literature. *Neonate Netw* 27:177-184, 2008

7. Sakurai M et al.: Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Int* 50: 70-75, 2008

8. Stokes TA et al.: Preterm infants of lower gestational age at birth have greater waist circumference.length ratio and ponderal index at term age than preterm infants of higher gestational ages. *J Pediatr* 161:735-741, 2012

9. Wang DH und die Research Group for the nutrition of premature infants: Multicenter study of the nutritional status of premature infants in neonatal intensive care units in China. *Zhonghua Er Ka Za Zhi* 47:12-17, 2009

Forschungsprojekt „Entwicklungsstand und Wachstumsverhalten von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen“ – Vorstellung erster Longitudinalergebnisse bis 4 Jahre

D.M. Olbertz¹, S. Fricke-Otto², A. Pyper³, J. Otte⁴, P.Gottmann⁵, A. Krebs⁶, M. Scholten⁷, K. Gerstmann⁸, A. Voigt¹

1 Klinikum Sudstadt Rostock, Neonatologie, 2 Klinikum Krefeld, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, 3 Universitätsklinikum Dresden, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, 4 Evang. Krankenhaus Bielefeld, Kinderklinik, 5 Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, 6 Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, 7 Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, 8 Klinikum Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Fragestellung: Die Therapie von Frühgeborenen und hypotrophen Neugeborenen muss auf ein adäquates postnatales Wachstum ausgerichtet sein. Um das Aufholwachstum von Frühgeborenen und SGA-Kindern bis zur Therapieindikation und seine Einflussfaktoren genau zu ermitteln, führten wir mit insgesamt 8 Geburtskliniken die prospektive Erfassung von Wachstumsdaten bis zum Alter von 4 Jahren durch.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine Multicenterstudie im Bundesgebiet mit dem Ziel, den postnatalen Entwicklungsstand und das Wachstumsverhalten von hypotrophen Neugeborenen und Frühgeborenen zu untersuchen. In den 8 teilnehmenden Kliniken wurden über ein Jahr alle Neugeborenen erfasst sowie alle Kinder mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Geburtsgewichtspezentile [Voigt et al. 2006] sowie alle Frühgeborenen eingeschlossen. Zu jedem Kind dieser exponierten Gruppe wurde ein reifgeborenes Kind mit einem Geburtsgewicht oberhalb der 10. Perzentile in eine Vergleichsgruppe eingeschlossen. Die auxologischen Verlaufsuntersuchungen erfolgen einmal jährlich bis zum Alter von vollendet 4 Lebensjahren.

Ergebnisse: Der Körperlängenzuwachs der Kinder der exponierten Gruppe unterschied sich zu den Kindern der Kontrollgruppe im ersten Lebensjahr (27,5 cm vs. 24,3 cm) und im 3. Lebensjahr (9,5 vs. 9,0cm). Den höchsten Längenzuwachs registrierten wir bei den hypotrophen männlichen Frühgeborenen im 1. Lebensjahr (31,5 cm). Im dritten Lebensjahr zeigten die eutroph-frühgeborenen Mädchen den höchsten Längenzuwachs (9,7 cm). Im zweiten und vierten Lebensjahr zeigten sich kaum Unterschiede im Längenzuwachs der verschiedenen Gruppen.

Der Körpermassenzuwachs der Kinder der exponierten Gruppe unterscheidet sich zu den Kindern der Kontrollgruppe im 1. Jahr (6,45 vs. 6,2 kg). Im zweiten Lebensjahr ist dieser Unterschied deutlicher (2,3 vs. 2,75 kg). Den höchsten Körpermassenzuwachs registrierten wir bei den eutrophen männlichen Frühgeborenen im 1. Lebensjahr (7,2 kg). Im dritten Lebensjahr zeigten die eutrophen weiblichen Frühgeborenen den größten Körpermassenzuwachs (2,8 kg). Der Kopfumfangszuwachs war bei den hypotrophen Frühgeborenen mit 17,1 cm im ersten Lebensjahr am höchsten (Vergleichsgruppe: 11,25 cm). Den niedrigsten Kopfumfangszuwachs zeigten mit 2,0 cm die hypotroph-frühgeborenen Mädchen im zweiten Lebensjahr.

Diskussion: Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Aufholwachstum bei Frühgeborenen und bei hypotrophen Neugeborenen vorrangig im ersten Lebensjahr vollzogen und im 3. Lebensjahr komplettiert wird. Innerhalb der ersten 4 Lebensjahre weisen die eutrophen Frühgeborenen das beste Aufhollängenwachstum gefolgt von den hypotrophen Frühgeborenen. Beim Kopfumfangswachstum zeigen die hypotrophen Frühgeborenen gefolgt von den eutrophen Frühgeborenen die höchste Wachstumsgeschwindigkeit. Die Qualität des Aufholwachstums in den ersten vier Lebensjahren ist abhängig vom Startpunkt des Kindes innerhalb des somatischen Klassifikationssystems. Weitere Auswertungen zu Einflussfaktoren auf das Aufholwachstum hypotropher Neugeborener und Frühgeborener sind geplant.

Birth weight percentiles – an international comparison [19]

Niels Rochow¹, Manfred Voigt²,
Sebastian Straube³, Dirk Manfred Olbertz⁴

1. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, McMaster University, 1280 Main Street W, HSC-4H8, Hamilton Ontario L8S 4K1, Canada
 2. German Center for Growth, Development and Health Encouragement during Childhood and Youth, Working Group Rostock-Sievershagen, Kükensteg 13, 18069 Sievershagen, Germany
 3. Department of Occupational, Social and Environmental Medicine, University Medical Center Göttingen, Waldweg 37 B, 37073 Göttingen, Germany
 4. Department of Neonatology, Klinikum Südstadt, Südring 81, 18059 Rostock, Germany
-

Somatic development of neonates

Somatic development at birth is associated with a number of postnatal and later health outcomes. In clinical practice, percentile curves (or tables) of birth weight, length, and head circumference calculated according to gestational age, as well as growth indices derived from these parameters, are used to estimate neonatal somatic development. These percentiles allow an estimation of, for example, the birth weight of a particular neonate compared to other neonates of the same sex who were born after the same duration of pregnancy. A birth weight on the 50th percentile means that 50% of neonates of the same sex and gestational age were smaller (lighter) than the child in question. A birth weight on the 10th or 90th percentile means that 10% or 90% of comparable children were smaller (lighter), respectively.

By convention, neonates are considered appropriate for gestational age (AGA) if they are between the 10th and 90th percentiles, small for gestational age (SGA) if they are smaller than the 10th percentile, and large for gestational age (LGA) if they are larger than the 90th percentile, with regard to the anthropometric parameter or index in question. Importantly, the birth

weight percentile curves describe somatic development at birth; they are not, strictly, intrauterine growth charts. Generally, percentile values are calculated with regard to the week of gestation and the percentile curves illustrated in this chapter were all calculated in this manner. However, week-specific percentiles may suffer from the disadvantage of being less accurate than day-specific ones. When using tabulated percentiles, weekly average values overestimate the SGA rate at the beginning of the week and underestimate the SGA rate at the end of the week, conversely for the LGA rate [1].

Factors influencing birth weight

Anthropometric measurements of the newborn are affected by genetic factors and the intrauterine milieu. Birth weight is influenced mainly by maternal constitution, diseases, nutrition and lifestyle (Fig X.1).

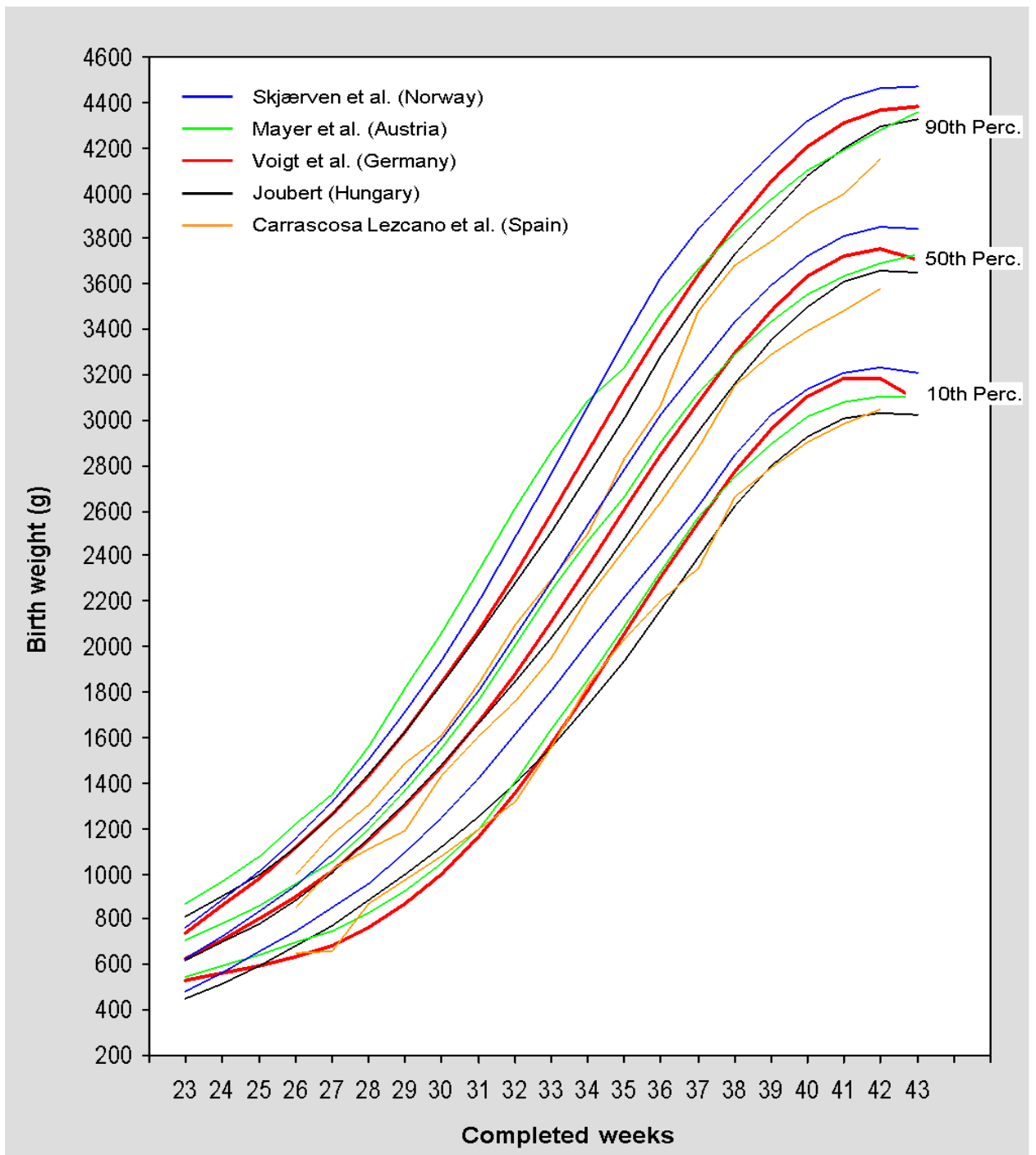
Ethnic background and geographic origin can affect birth weight percentiles. For example, we have previously shown that differences exist in the birth weight percentile curves between neonates born in Germany to mothers from Germany and neonates born in Germany to mothers originating from Asia [2]. The 10th, 50th, and 90th birth weight percentiles of the neonates born in Germany to mothers from Asia were below those of neonates born to mothers from Germany [2]. We also compared data from Taiwanese neonates [3] with the data from the German perinatal survey, finding that the Taiwanese percentiles were even below those of neonates born in Germany to mothers from Asia [2].

Fig X.1. Factors influencing birth weight: Differences between birth weight percentiles from different countries

Table. X.1 International birth weight percentile charts

Country	Reference	Neonatal cohort (years)	Sample size (n)
Austria	Mayer et al., 2008 [4]	1999-2004	454,155
Canada	Kramer et al., 2001 [5]	1994-1996	676,605
Germany	Voigt et al., 2010b [6]	1995-2000	2.3 million
Hungary	Joubert, 2000 [7]	1990-1996	799,688
Israel	Davidson et al., 2008 [8]	1991-2005	82,066
Kuwait	Alshimmiri et al. 2004 [9]	1998-2000	36,493
Norway	Skjaerven et al., 2000 [10]	1967-1998	More than 1.8 million
Spain	Carrascosa Lezcano et al., 2008 [11]	1999-2002	9,362
Taiwan	Hsieh et al., 2010 [3]	1998-2002	1,298,389
United States	Olsen et al., 2010 [12]	1998-2006	257,855

In this chapter, we compare percentiles of birth weight for gestational age from a number of countries. Table X.1 details the sources of the illustrated percentiles with information on the times of data collection and the size of the cohorts. From these sources, we found that considerable between-country differences exist. Percentile curves are illustrated in Figures X.2 and X.3.



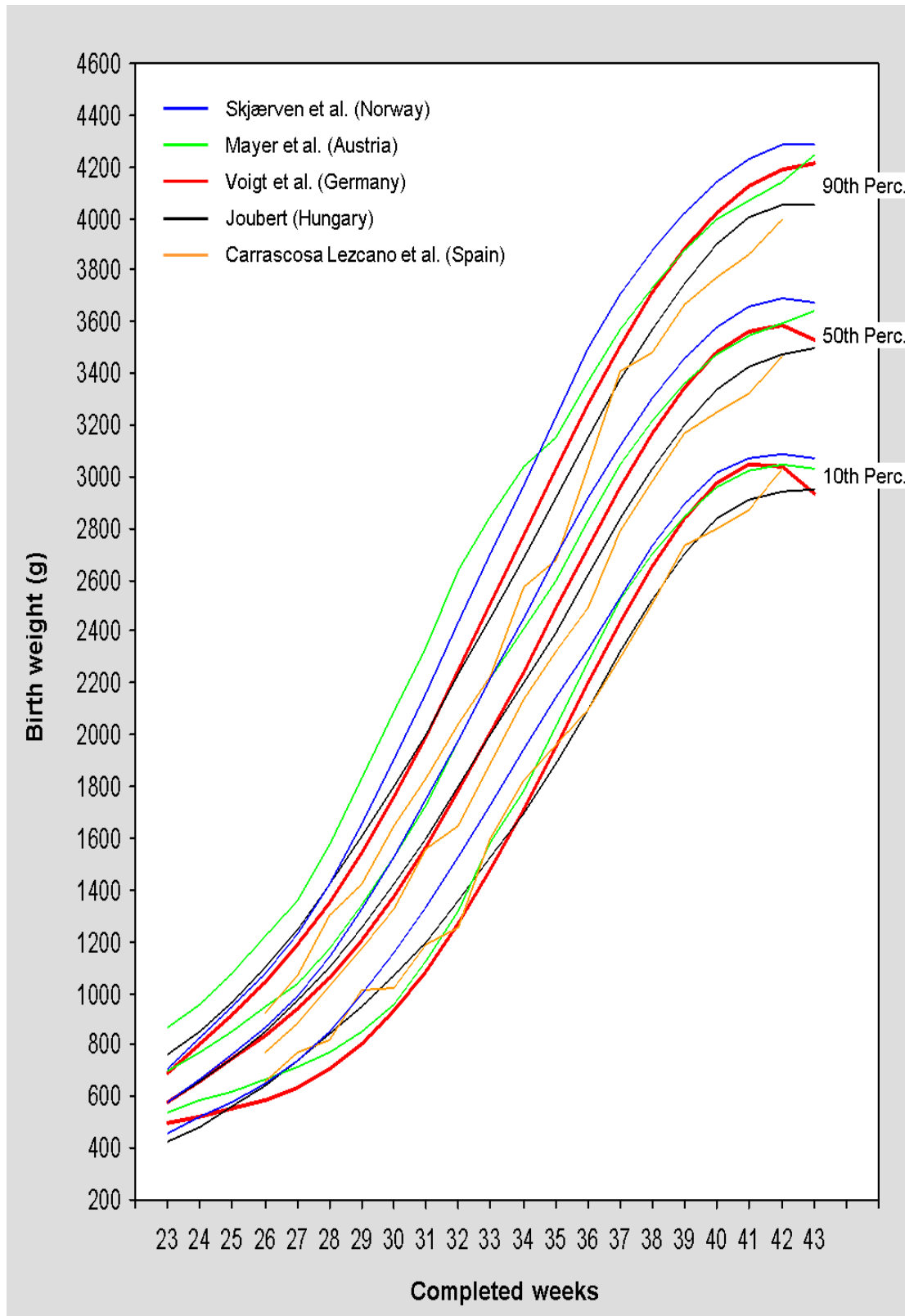
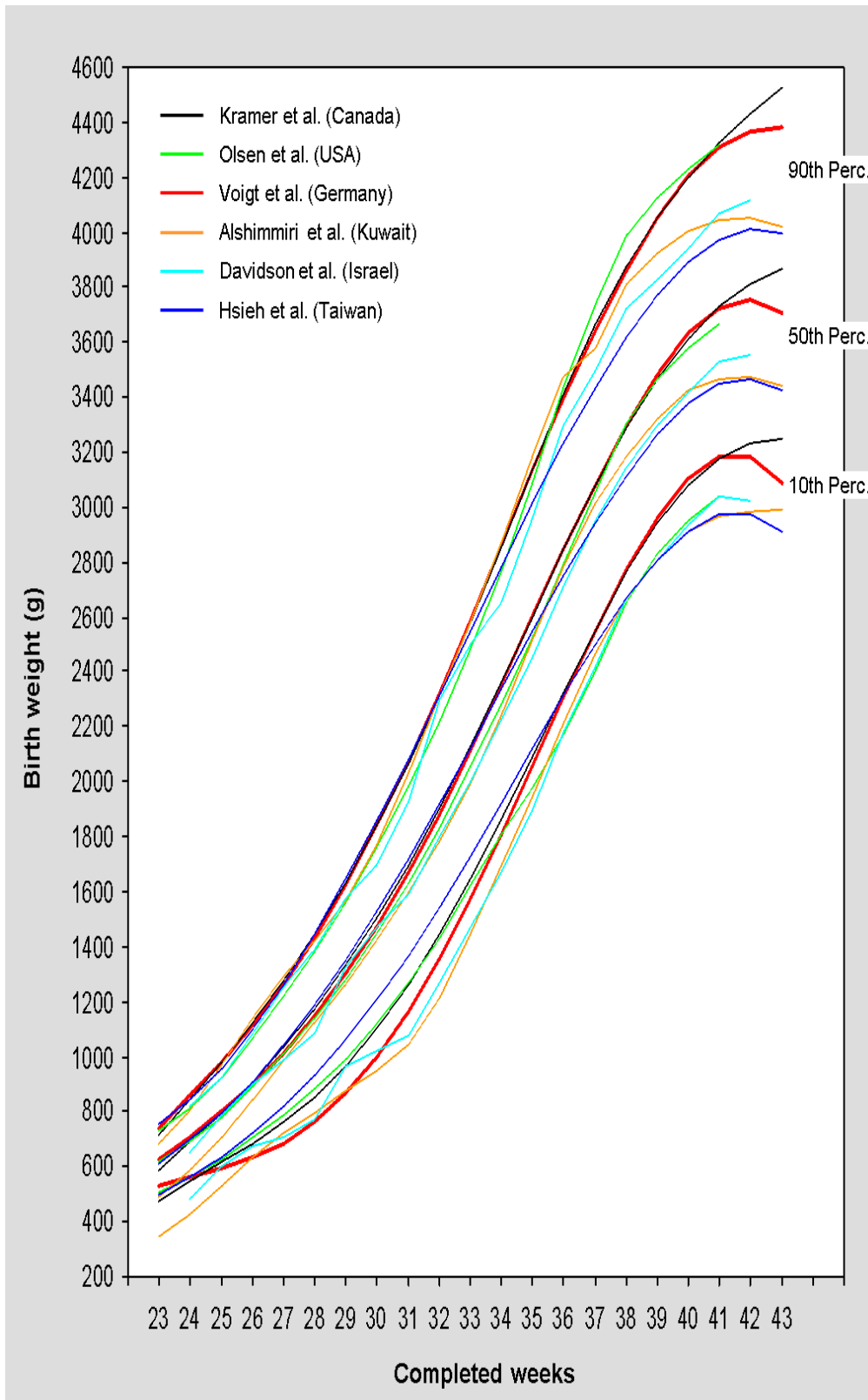


Figure X.2 Birth weight percentile curves from Germany and selected European countries

11. interdisziplinärer SGA-Workshop 28.-29.6.2013



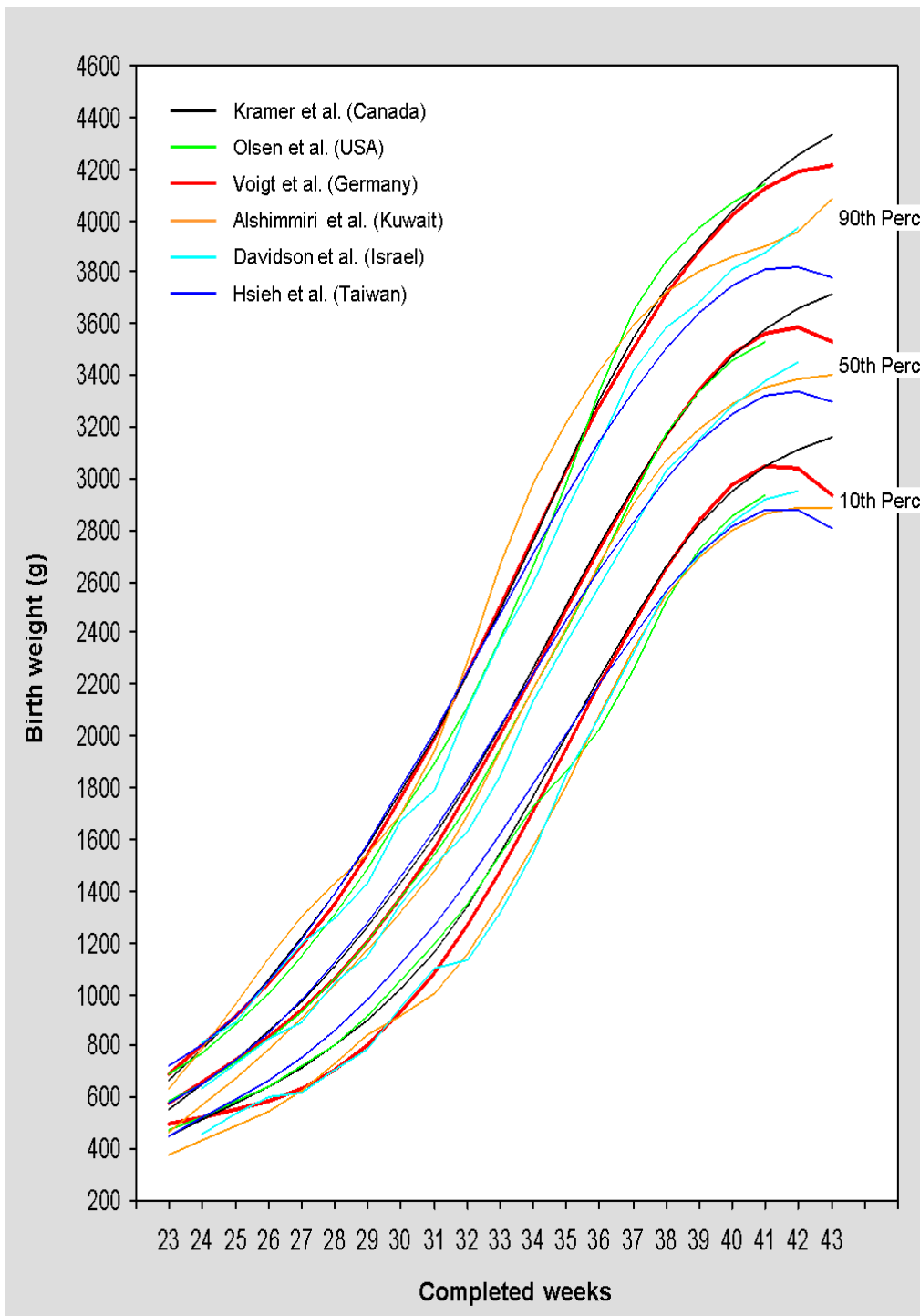


Figure X.3 Birth weight percentile curves from Germany and selected non-European countries

We also show the 10th and 90th percentiles at 40 completed weeks of gestation in tabulated form (Table X.2). Among our examples of international birth weight percentiles, we found differences for the 10th percentile of up to 215g for girls and

235g for boys. For the 90th percentiles the largest differences were 393g for girls and 424g for boys.

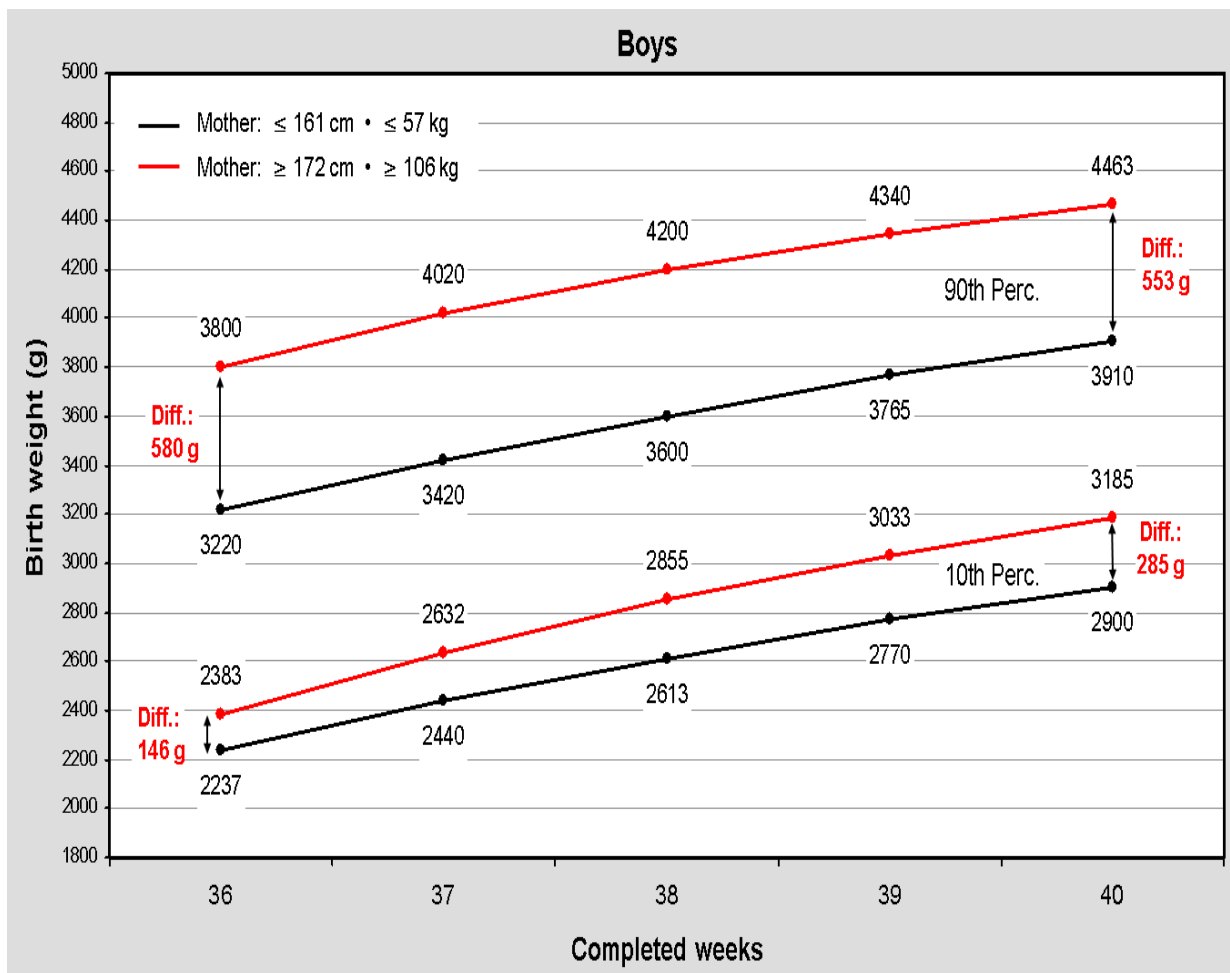
Because of these large differences, using the wrong set of curves can be problematic. For example, if percentile curves with too high cut-off values are used, then AGA newborns may be wrongly classified as SGA, and LGA newborns as AGA. Based on such misclassifications, inappropriate management may be initiated.

Country	Female		Male	
	10th percentile	90th percentile	10th percentile	90th percentile
Norway	3015	4140	3135	4315
Germany	2977	4024	3104	4204
Austria	2956	3994	3013	4099
Canada	2955	4034	3079	4200
USA	2855	4070	2950	4232
Hungary	2835	3900	2925	4075
Israel	2830	3808	2935	3940
Taiwan	2816	3747	2914	3891
Kuwait	2800	3858	2910	4005
Spain	2800	3770	2900	3910

Table X.2 10th and 90th birth weight percentiles for different countries at 40 completed weeks of gestation; data from publications described in Table X.1

Importance of maternal anthropometric measurements

The maternal body dimensions height and weight are key determinants of neonatal anthropometric measurements [13]. These influences likely play an important role in generating the differences between countries and ethnicities [2]. Figure X.4 compares the children of small and light mothers with those of tall and heavy mothers, based on data from the German perinatal survey [14]. Considerable differences exist for the 10th and especially for the 90th percentiles. Ideally, the somatic classification of neonates should take into account parental, especially maternal, anthropometric measurements.



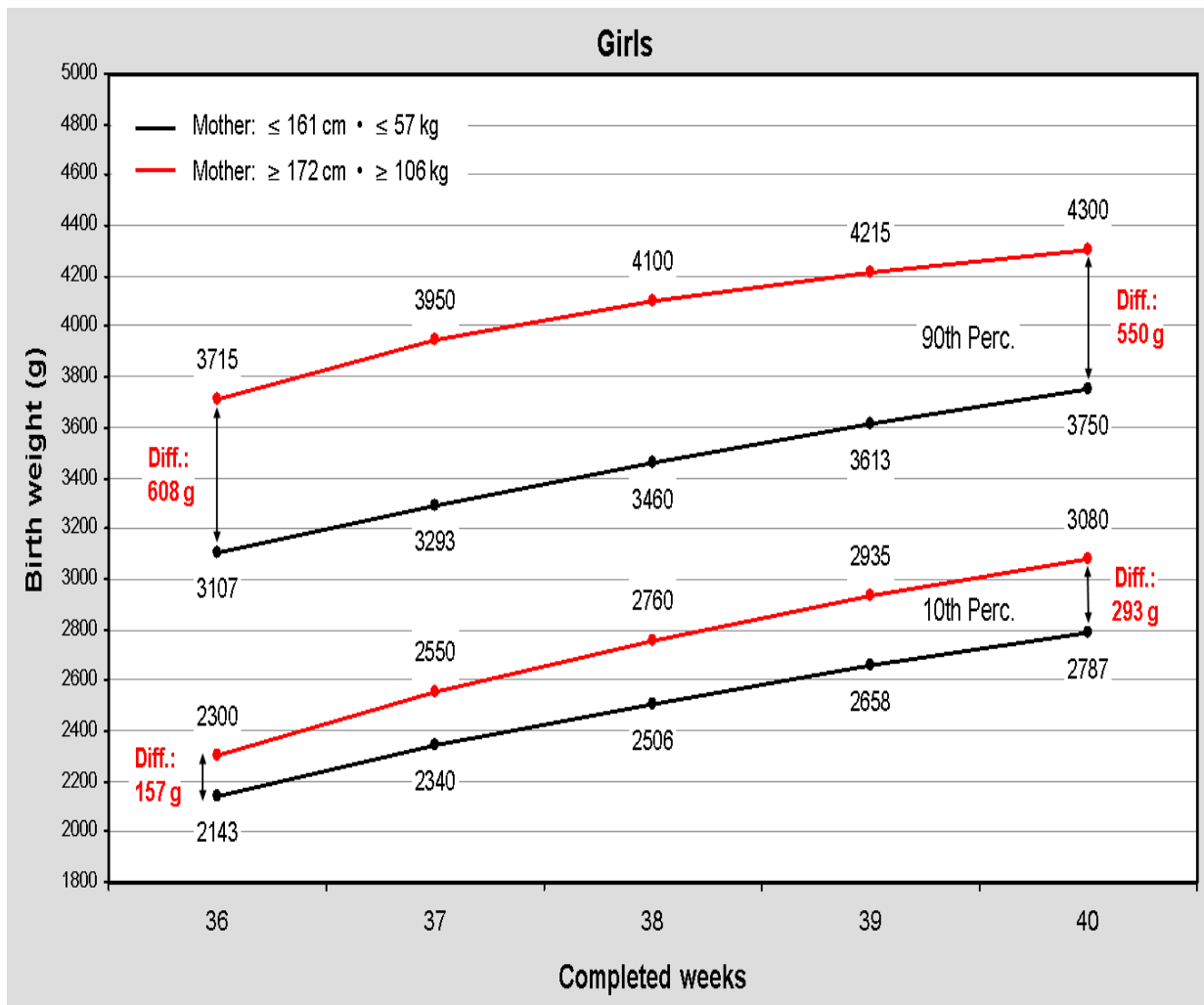


Figure X.4 Differences in the 10th and 90th birth weight percentile curves between neonates of women with different heights and weights. Modified from Voigt et al. 2011 [14].

Limitations of the current percentile curves of birth weight for gestational age

Percentile curves and percentile values for birth weight, gestational age and gender are reference values for a specific population. The precision of these curves and values depends on the size of the population investigated, the inclusion or exclusion of newborns (singleton vs. multiple births, live birth vs. stillbirth, healthy vs. sick newborns), and, if applicable, curve smoothing procedures.

Furthermore, the percentile curves or values for birth weight cannot be used to assess the nutritional status of the in-

fant (amount of body fat and fat-free mass). A recent study showed that the somatic classification of newborns for birth weight, gestational age and gender does not reflect the nutritional status well [15]. Therefore, the nutritional status of newborns should be assessed differently [16-18].

Among the further limitations of current perinatal surveys is that they may not contain data on some important parameters of parental constitution, pregnancy outcome, as well as development and diseases of the fetus and newborn. Such missing parameters may include fetal body size at pre-natal check-up examinations, parental anthropometric measurements, and gestational age at birth specified according to the day. Ideally, surveys should, at least to some extent, be continued postnatally and into adult life to assess the impact of parameters at birth on later development.

References

1. Voigt M, Rochow N, Straube S, Briese V, Olbertz D, Jorch G. Birth weight percentile charts based on daily measurements for very preterm male and female infants at the age of 154-223 days. *J Perinat Med.* 2010;38:289-295.
2. Straube S, Voigt M, Hesse V, et al. Comparison of anthropometric characteristics of German-born vs. Asian-born mothers and their neonates – an analysis of the German perinatal survey (19th communication). *Geburtsh Frauenheilk.* 2010;70:472–477.
3. Hsieh WS, Wu HC, Jeng SF, et al. Nationwide singleton birth weight percentiles by gestational age in Taiwan, 1998-2002. *Acta Paediatr Taiwan.* 2006;47:25-33.
4. Mayer M, Voigt M, Schmitt K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Jahre 1999–2004 der Republik Österreich.
1. Mitteilung: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße Neugeborener (Einlinge). *Monatsschr Kinderheilkd.* 2008;156:49-56.

5. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al; for the Fetal/Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108:E35.
6. Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G. Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2010;214:24-9.
7. Joubert K. Magyar születeskori testtömeg- es testhossz-standardok az 1990 – 1996. évi országos elveszületési adatok alapján. *Magyar nőorvosok lapja*. 2000;63:155-163.
8. Davidson S, Sokolover N, Erlich A, Litwin A, Linder N, Sirota L. New and improved Israeli reference of birth weight, birth length, and head circumference by gestational age: a hospital-based study. *Isr Med Assoc J*. 2008 Feb;10(2):130-4.
9. Alshimmiri MM, Al-Saleh EA, Alsaeid K, Hammoud MS, Al-Harmi JA. Birthweight percentiles by gestational age in Kuwait. *Arch Gynecol Obstet*. 2004;269:111-116.
10. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79: 440-9.
11. Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544-551.
12. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125:e214-e224.
13. Voigt M, Schneider KT, Jährig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 2: Mehrdimensionale Zusammenhänge zwischen Alter, Körpergewicht und Körperhöhe der Mutter und dem Geburtsgewicht. *Geburtsh Frauenheilk*. 1997;57:246-255.

14. Voigt M, Olbertz D, Rochow N, Hesse V, Schleussner E, Schneider KT. Geburtsgewichtszentilwerte für Mädchen und Knaben unter Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mütter (12 Müttergruppen). In: Zabransky S (Ed.). *SGA-Syndrom Small for Gestational Age. IUGR Intrauterine Wachstumsrestriktion*. Interdisziplinärer SGA Workshop. July 1, 2011.: Kloster Schöntal.

15. Schmelzle HR, Quang DN, Fusch G, Fusch C. Birth weight categorization according to gestational age does not reflect percentage body fat in term and preterm newborns. *Eur J Pediatr*. 2007;166:161-7.

16. Sainz RD, Urlando A. Evaluation of a new pediatric air-displacement plethysmograph for body-composition assessment by means of chemical analysis of bovine tissue phantoms. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:364-70.

17. Fusch C, Slotboom J, Fuehrer U, Schumacher R, Keisker A, Zimmermann W, Moessinger A, Boesch C, Blum J. Neonatal body composition: dual-energy X-ray absorptiometry, magnetic resonance imaging, and three-dimensional chemical shift imaging versus chemical analysis in piglets. *Pediatr Res*. 1999;46:465-73.

18. Schmelzle HR, Fusch C. Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov;76(5):1096-100.

19. Nachdruck mit Genehmigung des Herausgebers:

Niels Rochow, Manfred Voigt, Dirk Manfred Olbertz, Sebastian Straube: Birth weight percentiles: an international comparison, in ***Caring for children born small for gestational age***, Hrsg. Siegfried Zabransky, Springer Healthcare, London 2013

One-year data from a long-term phase IV study of Omnitrope[®] (rhGH) in 269 short children born Small for Gestational Age (SGA)

Referent: Markus Zabransky

Autoren: Hans-Peter Schwarz,¹ Dorota Birkholz,² David Metreveli,³ Gerd Horneff,⁴ Corina Galesanu,⁵ Jasmin Khan-Boluki,⁶ Ellen Schuck,⁶

¹University Children's Hospital, Division of Pediatric Endocrinology and Diabetology, Munich, Germany;

²Szpital Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk, Poland;

³Department of Endocrinology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia;

⁴Department of General Paediatrics' Asklepios Klinik St. Augustin, Sankt Augustin, Germany;

⁵Department of Endocrinology, University of Medicine and Pharmacy Gr. T. Popa, Iasi, Romania;

⁶Sandoz Biopharmaceuticals, Hexal AG, Holzkirchen, Germany

BACKGROUND: Children born SGA may be at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM) through a predisposition for metabolic abnormalities. As growth hormone (GH) therapy affects carbohydrate metabolism, there are concerns over the diabetogenic potential of such treatment in these children.

OBJECTIVE AND HYPOTHESES: We present 1-year interim data from an ongoing study assessing safety and efficacy of long-term Omnitrope[®] treatment in short children born SGA, with particular reference to development of diabetes and response to GH treatment.

METHODS: Short children (≥ 4 years) born SGA will be treated with Omnitrope[®] 0.035 mg/kg/day s.c. until final height is reached. Oral glucose tolerance tests were performed at baseline and annually thereafter.

RESULTS:

277 children were included in the study and 269 children have completed their first year of treatment. Consent was withdrawn for 6 children, while one child discontinued due to an unrelated adverse event (AE) and another due to other reasons.

None of these children developed DM within a year of treatment. In 192 (69.3%) children, 649 AEs occurred although most were mild-to-moderate in intensity (98.7%) and unrelated to treatment (96.5%). Two children (0.7%) developed anti-rhGH antibodies.

Overall, treatment was effective as seen by derived height parameters (table). Only 13 (5%) children did not respond adequately after the first year (HV SDS <1) and had to stop treatment.

Parameter Mean (SD)	Timepoint	Male	Female	Total
H SDS	Baseline	-3.38 (0.77)	-3.40 (0.76)	-3.39 (0.76)
	1 year	-2.59 (0.75)	-2.55 (0.80)	-2.57 (0.77)
HV (cm/year)	Baseline	4.09 (1.33)	4.44 (1.26)	4.25 (1.30)
	1 year	8.79 (1.43)	9.22 (1.77)	8.99 (1.60)
HV SDS (Peak-centered)	Baseline	-2.29 (1.88)	-1.94 (1.45)	-2.13 (1.70)
	1 year	4.21 (2.28)	4.10 (2.27)	4.16 (2.27)

CONCLUSIONS: Derived height parameters improved substantially within one year of Omnitrope[®] treatment. No child developed diabetes during this period.

Referenten und Moderatoren Workshop 2013

Bald Rainer, Dr.med.

Ltd. Arzt, Abt. für Pränatale Medizin, Klinikum Leverkusen
Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen
Tel.0214-13-2826, Fax -2827
e-mail: bald@klinikum-lev.de

Böhles Hansjosef, Prof. em. Dr.med.Dr.h.c.,

Professor emeritus der Kinder -und Jugendmedizin,
früherer Direktor des Zentrums f. Kinder-und Jugendmedizin
J.W.Goethe Universität Frankfurt/Main
Auf der Körnerwiese 12, 60322 Frankfurt/Main
Tel.00-0324045; mobile 0049 170 3835769;
eMail: hansboehles@yahoo.de

Boemers Thomas, Prof.Dr.

Chefarzt Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie,
Kinderkrankenhaus Amsterdamer Str. 59, 50735 Köln,
Tel. 0221-8907-5261, Fax -5492
eMail: BoemersT@kliniken-koeln.de

Bosinski Hartmut, Prof.Dr. Sektion für Sexualmedizin

Universitätsklinikum SH Campus Kiel,
Arnold-Heller-Str. 12, 24105 Kiel,
Tel. 0431-597-3650, Fax -3984
eMail: hagbosi@sexmed.uni-kiel.de;
www.uni-kiel.de/sexmed

Dötsch Jörg, Prof.Dr.med.

Direktor der Klinik und Poliklinik für allg. Kinderheilkunde
Klinikum der Universität zu Köln, Geb.6,
Kerpener Str. 62, 50937 Köln,
Tel. 0221-4784635,
eMail: joerg.doetsch@uk-koeln.de

Eggermann Thomas, Prof. Dr. rer.nat.

Leiter des Funktionsbereiches Molekulargenetische Diagnostik, Institut für Humangenetik, RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52074 Aachen, Tel. +49 241 8088008; Fax +49 241 8082394, e-Mail: teggermann@ukaachen.de

Ertan Kubilay A, Prof. Dr. med.

Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Leverkusen Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen Tel. 0214-132159; Mobil 0171-5559992; Fax 0214-13-2230; eMail: kubilay.ertan@ klinikum-lev.de

Ertan Anke, Dr.med. Fachärztin für Gynäkologie

Am Grünen Weiher 3, 5167 Bergisch Gladbach
eMail: dokertan@yahoo.de

Fangerau Heiner, Prof.Dr.,

Direktor des Instituts für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin Universität Ulm, Frauensteige 6, 89075 Ulm
Tel. +49 731 500 39901, Fax -39902,
eMail: heiner.fangerau@uni-ulm.de

Flakowski Ann-Katrin, dipl.biol.,cand med.

Grehenbergstr. 47, 72818 Trochtelfingen
Tel: 0152 337 27181,
eMail: annkatrin@sep-integration.de

Finke Rainer, Prof. Dr. med.

Chefarzt der Kinderchirurgie der Universität Halle, Universitätsklinikum Halle (Saale), Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle
Tel.: 0345 / 557 2240,
eMail: rainer.finke@medizin.uni-halle.de

Frank-Herrmann Petra; Dr.med.

Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen,
Universität Heidelberg, Voßstr. 9 , 69115 Heidelberg
eMail: petra.frank-herrmann@med.uni-heidelberg.de

Fricke Oliver, PD Dr.med.

Ambulanz für Psychosomatik des Kindes- und Jugendalters
Uni-Kinderklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln,
eMail: oliver.fricke@uk-koeln.de

Frommeld, Debora, M.A.

Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Uni-
versität Ulm, Frauensteige 6, D-89075 Ulm
Tel: +49 731 500 39916, Fax: +49 731 500 39902
eMail: Debora.Frommeld@uni-ulm.de,
<http://www.uni-ulm.de/zmg>

Heinrich Udo, Prof.Dr.med.

[em. Uni-Kinderklinik Heidelberg]
Mühlweg 12, 69118 Heidelberg
eMail: udoheinrich@online.de

Hoepffner Wolfgang, Dr.med.

Pölitzstr.29, 04155 Leipzig
Tel. 0341-5903213
e-Mail: wolfgang.hoepffner@web.de

Krege Susanne, Prof.Dr.med.

Chefärztin Klinik für Urologie /Kinderurologie
Alexianer Krefeld GmbH, Postfach 101251, 47712 Krefeld
Tel. 02151-334-2381; Fax -3720
eMail: susanne.krege@alexianer-krefeld.de

Luttkus Andreas, PD Dr.med.

Chefarzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (KLG)
Klinikum Lippe GmbH,

Röntgenstraße 18, 32758 Detmold
Fon +49 5231 72 3140, Fax +49 5231 72 3142
Andreas.Luttkus@klinikum-lippe.de

Martin David, PD Dr.med.

Universitätskinderklinik,
Hoppe-Syler Str.1
72076 Tübingen
eMail: dddm@gmx.net

Meyenburg Bernd, Dr.med.

Leiter der Institutsambulanz für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
Deutschordenstr.50, 60528 Frankfurt/M.
Tel. 069-63015920, Fax -5843
e-Mail: bernd.meyenburg@kgu.de

Möller Jens, Prof.Dr.med.

Ärztl.Direktor Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Klinikum Saarbrücken, Winterberg , 66119 Saarbrücken
Tel. 0681-9632166,
eMail: jmoeller@klinikum-saarbruecken.de

Mohnike Klaus, Prof.Dr.med.

Universitätskinderklinik
Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel.: +49 (0)391 67-24016 , Fax: +49 (0)391 67-24202
e-Mail: klaus.mohnike@med.ovgu.de

Nüsken Kai-Dietrich, PD Dr.med.

Universitätskinderklinik, Kerpener Str. 62, 50937 Köln
Tel 0221-47896875, Fax -6868
e-Mail: kai-dietrich.nuesken@uk-koeln.de

Olbertz Dirk M. Dr.med.

Chefarzt Neonatologie, Klinikum Südstadt,
Südring 81, D-18059 Rostock

Tel. +49 381-4401-5501, Fax. -5599, e- e-Mail: eMail:
dirk.olbertz@kliniksued-rostock.de

Otte Johannes, Prof.Dr.med.

Chefarzt Kinderklinik Ev. Krankenhaus Bielefeld
Grenzwerg 10, 33617 Bielefeld
Tel. 0521-772778059
e-Mail: johannes.otte@evkb.de

Rauh Wolfgang, Prof.Dr.med.

[Chefarzt Kinderklinik Trier, a.D]
Sickingen Str. 17, 54296 Trier,
e-Mail: rauh1@aol.com

Rochow Niels Dr., MD

Division of Neonatology, Department of Pediatrics,
McMaster University, 1280 Main Street W, HSC-4H8,
Hamilton Ontario L8S 4K1, Canada
Tel.: +1 (905) 521 - 2100 ext. 23106, Fax: +1 (905) 521 - 5007
eMail:: rochow@mcmaster.ca

Rohrer Tilman, Prof. Dr.med.,

Geschäftsführender OA, Leiter Sektion Päd.Endokrinologie/
Diabetologie, Universitätskinderklinik
Kirrberger Str. 1, 66421 Homburg
Tel. 06841- 162- 8433
e-Mail: tilman.rohrer@uks.eu

Saenger Paul, Prof.Dr.med.

Montefiore Medical Center, Dept. of Pediatris, Albert Ein-
stein College of Medicine Bronx, New York 10467 USA
111 Est 210th Street
e-Mail: phsaenger@aol.com

Trefz Fritz, Prof.Dr.med.

Kreiskliniken Reutlingen MVZ Gamertingen
Tel. 072121-44038, Fax -44028
e-Mail: friedrich.trefz@gmx.de

Voß Heinz Jürgen, Dr.phil.

LS Sprachwissenschaft und therapeutische Kommunikation

Europa Universität Viadrina

Große Scharnstr. 59

D-15230 Frankfurt/Oder

eMail: voss_heinz@yahoo.de

www.heinzjuergenvoss.de

Zabransky Markus, Dr.med.

Global Medical Manager

Business Unit Biopharmaceuticals

Sandoz International GmbH

Industriestr. 25, D-83607 Holzkirchen

Tel. 08024 476 22 55

eMail: markus.zabransky@sandoz.com

Zabransky Siegfried, Prof.Dr.med.

Institut für Päd.Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP)

Im Fuchstal 8, 66424 Homburg/Saar

Tel. 06841172785

zabransky.siegfried@web.de, www.sga-syndrom.de








11. interdisziplinärer SGA-Workshop 28.-29.6.2013

		
BALD	BÖHLES	BOEMERS
		
BOSINSKI	DÖTSCH	EGGERMANN
		
Kubilay ERTAN	Anke ERTAN	FANGERAU

11. interdisziplinärer SGA-Workshop 28.-29.6.2013

		
FLAKOWSKI	FINKE	FRANK-HERRMAN
		
FRICKE	FROMMELD	HEINRICH
		
HOEPFFNER	KREGE	LUTTKUS

11. interdisziplinärer SGA-Workshop 28.-29.6.2013

		
MARTIN	MEYERBURG	MÖLLER
		
MOHNIKE	NÜSKEN	OLBERTZ
		
OTTE	RAUH	ROCHOW

11. interdisziplinärer SGA-Workshop 28.-29.6.2013

		
ROHRER	SAENGER	TREFZ
		
Voß	Markus ZABRANSKY	Siegfried ZABRANSKY

Abbildungen zu Rohrer, S.159

Abb. 1:
Normales
neonatales
multizysti-
sches Ovar
(Mikrozysten
< 10mm).

Tab. 1: Ovarialsystem: Sonographische Terminologie

Mikrozysten	< 10 mm	Durchmesser
Makrozysten	≥ 10 mm	
Multizystisch	5-10	Anzahl
Polyzystisch	≥ 10	
Einfach (unkompliziert)	echofrei, glatt begrenzt	Echotextur
Komplex (kompliziert)	Septierung, Binnenechos, Sediment-/Spiegelbildung	

Abb.1: normales, multizystisches Ovar (Mikrocysten < 10mm)



Abb. 2: (a) vier Wochen alter Säugling. Große Ovarialzyste rechts.
(b) sechs Wochen später fast vollständige Resorption.



Abb. 3: (a) Fünfjährige Patientin mit Pseudopubertas praecox. (b) Mikrozystisches Ovar rechts mit großer echofreier Zyste.



Abb. 4: Ovarialzysten in der Adoleszenz. **(a)** 16-jährige asymptotische Patientin mit Zufallsbefund einer großen benignen Follikelzyste rechts. **(b–c)** 14-jährige Patientin mit akutem Harnverhalt bei Paratubarer Zyste: **(b)** Retroflektierter Uterus durch raumfordernde Wirkung der Zyste. **(c)** Darstellung des ipsilateralen Ovars.



Abb. 5: PCO-Syndrom (a) 15 jährige Patientin mit Hyperandrogenämie. (b) Acanthosis nigricans am Hals bei Insulinresistenz. (c) Polyzystisches Ovar.



Abb. 6: Eingeblutete Follikelzyste mit inhomogener Echotextur. 13 jährige Patientin mit juveniler Dauerblutung und akuten Bauchschmerzen.

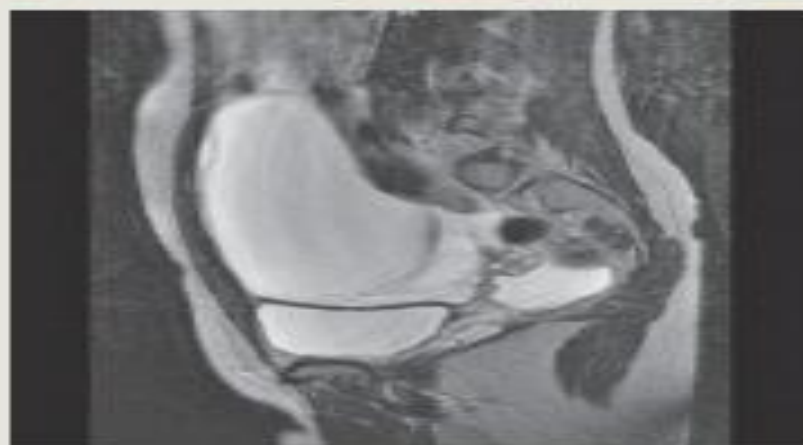
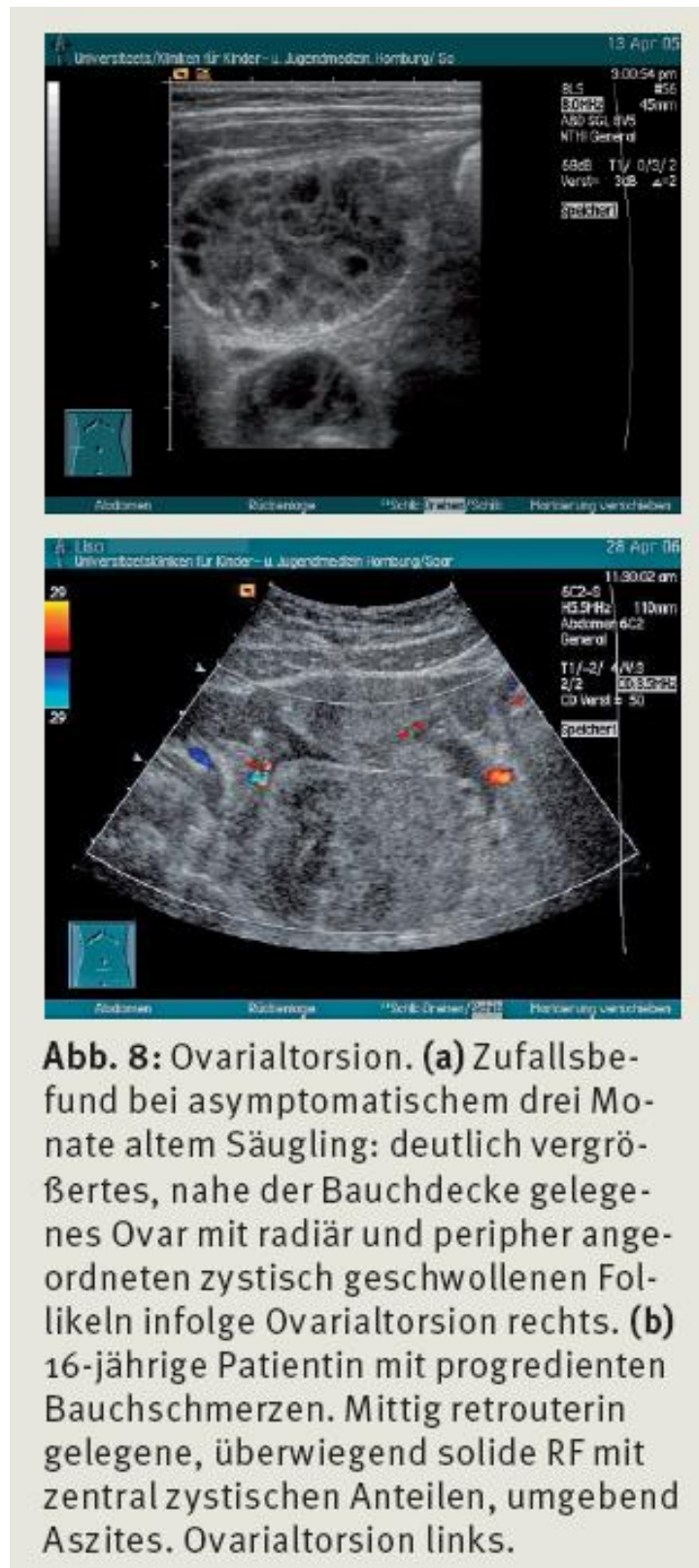


Abb. 7: Neoplasien. (a–b) 10-jährige Patientin mit sonographischem Zufallsbefund: solide Struktur mit kleinem zystischen Anteil im Bereich des linken Ovars und wenig umgebender freier Flüssigkeit: Reifes Teratom (Dermoidzyste). (c–d) 17-jährige asymptotische Patientin mit großem komplexen Tumor (Vol. 580 ml) ausgehend vom linken Ovar. Maligner Granulosazelltumor mit Nachweis von Tumorzellen in der Peritonealflüssigkeit.



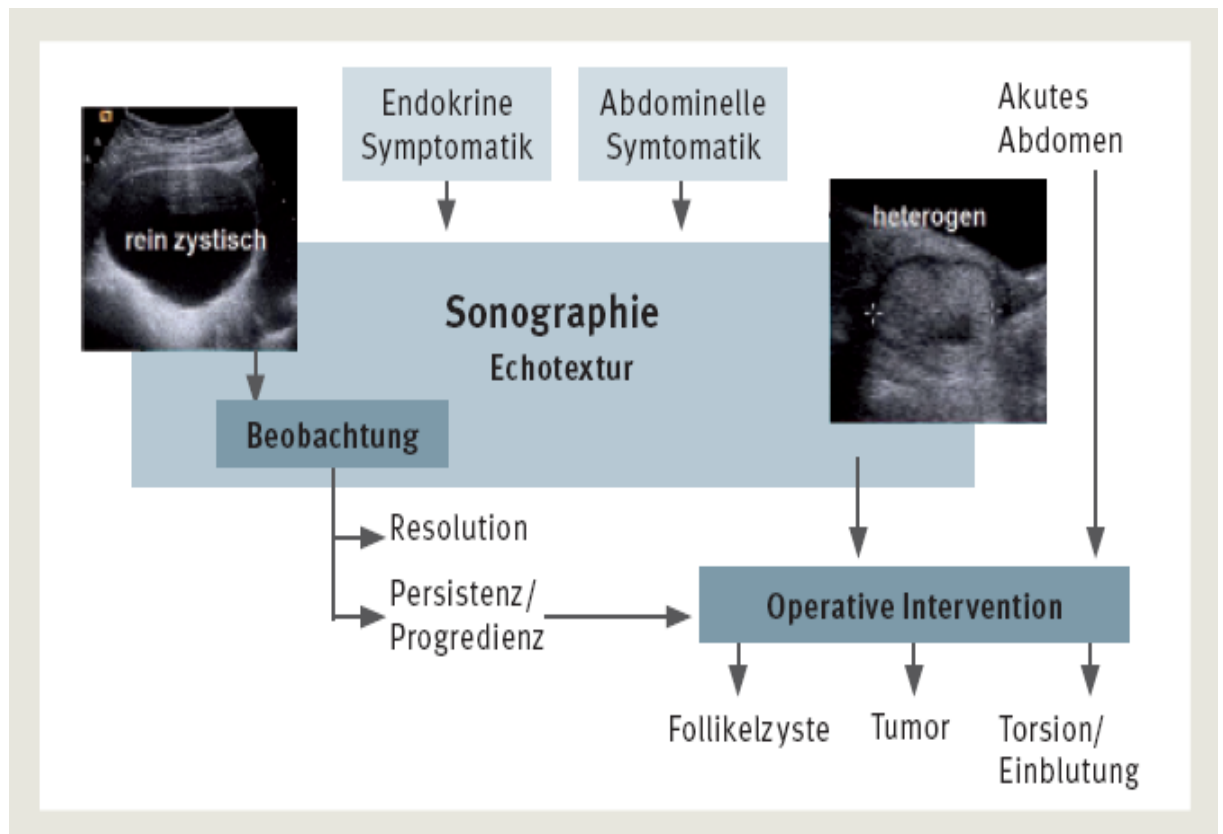


Abb. 9: Management von Ovarialzysten im Kindesalter