

# Geschlechter, Intersex, DSD – woher, wohin?

Paul Martin Holterhus & Olaf Hiort

Die Wahrnehmung von Geschlecht erfährt zurzeit eine dramatische Änderung sowohl in der Biologie als auch in Medizin und Gesellschaft. Die Erkenntnisse der Genetik und der Molekularbiologie zeigen, dass die Geschlechtsentwicklung in sehr eng definierten zeitlichen und räumlichen Zusammenhängen abläuft und Abweichungen zu einer Vielzahl von Veränderungen des Organismus führen. Letztendlich führt die Wirkungsvermittlung der Geschlechtshormone zu einer sehr individuellen Körperkomposition und geschlechtlichen Ausprägung. Diese wird bereits in großen Teilen pränatal festgelegt und damit ist das biologische Geschlecht eines Menschen unabänderlich geformt. Damit wird ein neuer Ansatz zum Umgang mit Menschen mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung deutlich, denen teilweise eine intersexuelle Geschlechtszugehörigkeit anerkannt wird. Zukünftig werden sich daher die medizinischen Betreuungsstrategien für diese Menschen deutlich verändern und in einen allgemeinen soziokulturellen Diskurs über die Variabilität des Geschlechts münden.

## Einleitung

Seit der Mitte des vorigen Jahrhunderts hat sich die Wahrnehmung der Variabilität von geschlechtlicher Ausprägung sowohl in der Biologie und in der Medizin als auch in der Gesellschaft und Kultur dramatisch gewandelt.

Ein Ausdruck dessen ist der Umgang mit biologischen Abweichungen in der üblichen Geschlechtsentwicklung. Diese Gruppe von Menschen, deren geschlechtlicher Phänotyp zum heutigen Zeitpunkt als Variante oder Besonderheit der Geschlechtsentwicklung bezeichnet wird – im englischen *Variants* oder *Differences of Sex Development*, abgekürzt DSD –, zeigen biologisch eine Diskrepanz zwischen dem chromosomalen Geschlecht, den Keimdrüsen und den äußeren und inneren Geschlechtsmerkmalen. Im folgenden Beitrag wollen wir darauf eingehen, wie sich die grundlagenbiologischen Erkenntnisse zur Geschlechtsentwicklung sowie der Umgang der Medizin, aber auch der Gesellschaft mit Menschen, die von einer Besonderheit der Geschlechtsentwicklung betroffen sind, in den zurückliegenden Jahrzehnten verändert haben. Wir möchten einen Ausblick geben,

wie wir glauben, dass sich die Wahrnehmung der geschlechtlichen Vielfalt in der Biologie und in der Medizin sowie in der Gesellschaft in Zukunft entwickeln kann.

## Historischer Kontext

Menschen mit Besonderheiten der geschlechtlichen Entwicklung hat es anscheinend in der gesamten menschlichen Historie immer gegeben, und sie sind in verschiedenen Kulturen auch entsprechend beschrieben worden. Dies liegt daran, dass die meisten Formen von DSD sehr gut grundsätzlich mit dem Leben vereinbar sind und keinerlei Einfluss auf die psychomotorische Entwicklung des Menschen nehmen. Es gab eine Zeit, wie von Klebs (1876, S. 718) beschrieben, in der die Struktur der Gonaden (Keimdrüsen) bei einer Operation und die Histologie bei der Geschlechtsbestimmung mit zurate gezogen wurden. Schließlich zeigte sich Mitte des letzten Jahrhunderts auch die neue Technik der Chromosomenanalyse, sodass noch ein weiteres Kriterium für die Zuordnung des Menschen zu einem bestimmten Geschlecht zur Verfügung stand.

Die neuere Zeit der Entwicklung beginnt dann eigentlich in den 1950er Jahren, als der Psychologe John Money in den USA seinen Beitrag »Hermaphroditism: Recommendations Concerning Assignment of Sex, Change of Sex and Psychologic Management« veröffentlichte (Money et al., 1955). Money beschreibt hierin sehr kritisch, dass die Frage der geschlechtlichen Zuordnung von Menschen mit einem auffälligen Genital zu subjektiv erfolgt, und zwar nach der Einschätzung der untersuchenden Personen bezüglich des äußeren Genitals.

Money beschreibt dann allerdings, dass er es bei 65 Menschen mit einer ambivalenten Genitalstruktur sehr unglücklich fand, aufgrund einzelner Kriterien und biologischer Merkmale eine geschlechtliche Zuordnung vorzunehmen. Vielmehr weist er darauf hin, dass neben der genitalen Morphologie und dem hormonellen Geschlecht auch die Frage der geschlechtlichen Zuordnung durch den betroffenen Menschen selbst (*gender role*) und die persönliche Wahrnehmung von Geschlecht eine erhebliche Rolle spielen würde. Zu diesem Zeitpunkt wurde jedoch davon ausgegangen, dass einem Kind eine klare Vorgabe für die geschlechtliche Rolle gegeben werden müsse. Insofern hat Money in seinem Artikel und in seinen folgenden Berichten immer wieder darauf hingewiesen, dass die geschlechtliche

Zuordnung klar einem Geschlecht wie männlich oder weiblich folgen sollte und dass damit eine Stabilität für die betroffene Person erreicht werden würde. Money unterscheidet bereits in seinem ersten Bericht sieben verschiedene Gruppen von Menschen mit DSD und gibt letztendlich zu, dass hier unterschiedlich verfahren werden sollte. Er schreibt weiterhin, dass in der Öffentlichkeit die Wahrnehmung eines intersexuellen Kindes meist als »halb Junge, halb Mädchen« erfolge und sich daraus eine erhebliche Unsicherheit und eine Stigmatisierung betroffener Personen ergeben könne.

Money und seine Darstellungen wurden ab den 1980er Jahren zunehmend angefeindet, insbesondere weil sich in einigen der Fälle gezeigt hatte, dass die binäre Zuordnung zu einem bestimmten Geschlecht für die Betroffenen falsch gewesen war und dadurch ein erhebliches Trauma ausgelöst wurde. Zudem zeigten Milton Diamond und Kollegen, dass die biologische Grundlage von Geschlecht und die intrauterine Prägung bereits eine wesentliche Rolle spielen könnten und dass mit der zunehmenden Kenntnis der Biologie über verschiedene Ursachen von DSD-Formen auch eine wesentlich differenziertere Zugangsweise gefunden werden müsste (Diamond & Sigmundson, 1997a, 1997b; Diamond, 1997). Daraus entstand eine erhebliche Unsicherheit bezüglich des Umgangs mit betroffenen Menschen, sodass Milton Diamond und andere auch dazu übergingen, die Einverständnishaftigkeit der Betroffenen vorauszusetzen, bevor irgendwelche Prozeduren im medizinischen Kontext verantwortet wurden, die eine einseitige binäre Geschlechtszuweisung verbindlich machten.

## **Biologische Kenntnisse zur Geschlechtsentwicklung im 20. und 21. Jahrhundert**

Aus biomedizinischer Perspektive stellen die Aufdeckung von Schlüsselmechanismen der geschlechtlichen Determinierung, also der geschlechtsspezifischen Entwicklung der Gonaden einerseits und der geschlechtlichen Differenzierung, das heißt der hormonellen Kontrolle der geschlechtsspezifischen Entwicklung der inneren und äußeren Genitalien, andererseits, zwei Meilensteine der Erkenntnis auf dem Forschungsgebiet der biologischen Geschlechtsentwicklung im 20. Jahrhundert dar. Zu den faszinierendsten Mechanismen zählt die phänotypische geschlechtliche Differenzierung des Menschen unter Kontrolle der gonadalen Hormone. Letztlich sind es Peptidhormone und insbesondere die Sexualsteroid,

deren embryonale und später pubertäre Wirkungen die körperlichen Ausprägungen des Geschlechts des Menschen, also des inneren Genitals, des äußeren Genitals und extragenitale geschlechtliche Attribute hervorbringen. Ein individuell vermehrtes oder vermindertes Ausmaß ihrer Wirkungen ist nicht zuletzt verantwortlich für die körperlichen Eigenschaften geschlechtlich diverser Entwicklungen bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung. Sexualhormone sind schließlich wichtige Modulationsfaktoren des psychischen Geschlechts des Menschen (Hines & Kaufman, 1994; Berenbaum, 1999; Jürgensen et al., 2007). Im Folgenden möchten wir uns überwiegend auf die Mechanismen der hormonellen Kontrolle der sexuellen Differenzierung des Menschen fokussieren, ohne jedoch die wichtigsten Erkenntnisse der Gonadendeterminierung außer Acht zu lassen, die wir entsprechend der ontogenetischen Reihenfolge voranstellen.

## **Geschlechtliche Entwicklung der Keimdrüsen**

Die Entdeckung von SRY (Sex Determining Region on the Y-Chromosome) (Sinclair et al., 1990) stellt sicher einen der markantesten Meilensteine im Verständnis der geschlechtsspezifischen Gonadenentwicklung dar. Weil SRY auf dem Y-Chromosom lokalisiert ist, wird deutlich, warum ein Chromosomensatz 46,XY in der Regel mit einer männlichen und ein Chromosomensatz 46,XX in der Regel mit einer weiblichen körperlichen Entwicklung assoziiert ist. Durch die Ableseung des SRY-Gens wird im Embryo unter anderem die Bildung eines ontogenetisch nachgeschalteten Gens, SOX9, bewirkt, das über die Entstehung der Sertolizellen die Entwicklungsrichtung der biopotenten Gonadenanlage zum Hoden einleitet. Viele weitere Gene sind in einem sorgfältig regulierten Netzwerk an der Gonadenentwicklung beteiligt. Ein weiterer wichtiger Meilenstein auf dem Gebiet der Gonadendeterminierung ist unseres Erachtens die Erkenntnis, dass die Entwicklung zum weiblichen Ovar keineswegs ein rein passiver Prozess ist, für den die Abwesenheit von SRY ausreichend wäre. Tatsächlich sind diverse Komponenten der ovariellen Entwicklungskaskade bekannt, die im 20. und insbesondere 21. Jahrhundert aufgedeckt wurden, zum Beispiel RSPO1, WNT4- $\beta$ -catenin und FOXL2 (Harris et al., 2018). Sie sind essenziell für eine aktive und ungestörte weibliche Gonadenentwicklung und inhibieren

konkurrierende molekulare Mechanismen, die zur Hodenentwicklung führen würden. Die Bedeutung einzelner Entwicklungsgene der männlichen und weiblichen Gonaden wird unterstrichen durch Genmutationen, Gendelektionen oder Genduplikationen, die zu einer abweichenden Gonadenentwicklung bzw. zu einer Gonadendysgenese führen, eine veränderte gonadale Hormonbildung nach sich ziehen und damit zu Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung führen können (Bashamboo et al., 2017).

## **Hormonelle Kontrolle der Geschlechtsentwicklung**

Die klassische Lehrbuchdidaktik der geschlechtlichen Differenzierung geht im 20. Jahrhundert und im bisherigen 21. Jahrhundert nach unserer Kenntnis sprachlich ohne Ausnahme von der Perspektive der männlichen Entwicklung aus, von der die weibliche Entwicklung an unterschiedlichen Punkten quasi passiv abweicht, wenn männlich differenzierende hormonelle Faktoren nicht vorhanden sind. In einer Zeit erheblichen kulturellen Wandels in Bezug auf Geschlecht und zunehmend gendersensibler Sprache in vielen Lebensbereichen könnte diese aus der historischen Retrospektive arbiträre Herangehensweise zukünftig Änderungen unterliegen, aus denen sich neue Chancen für naturwissenschaftlichen Erkenntnisgewinn eröffnen. Wir möchten aus Gründen der allgemeinen Verständlichkeit unseres Artikels dennoch überwiegend der klassischen Systematik folgen, behalten uns am Ende unseres Artikels jedoch ein kleines sprachliches Experiment vor. Wir beginnen mit der Entwicklung des männlichen inneren und äußeren Genitals, für die es entscheidend ist, dass funktionsfähige Hoden mit Bildung von Testosteron in den Leydigzellen (Wilson et al., 1981) und von Anti-Müller-Hormon (AMH) in den Sertolizellen (Lee & Donahoe, 1993) existieren und dass diese Hormone ihre physiologischen Wirkungen in den embryonalen Zielgeweben entfalten können. Dieser Prozess findet ab der siebenten Schwangerschaftswoche statt, wenn die Gonadendeterminierung so weit fortgeschritten ist, dass der Hoden endokrin aktiv wird. Wenn keine Hoden vorhanden sind und die beiden genannten Hormone nicht in der jeweils notwendig hohen Konzentration gebildet werden – also unter Abwesenheit männlich differenzierender Faktoren –, entwickeln sich innere und äußere Genitalien im Verlauf (sekundär) weiblich.

## Anti-Müller-Hormon

Die Aufdeckung der Bedeutung von Anti-Müller-Hormon zählt zu den spannendsten Erkenntnissen auf dem Gebiet der Erforschung der sexuellen Differenzierung in den zurückliegenden Jahrzehnten. Anti-Müller-Hormon wird bereits im fetalen Hoden durch die Sertolizellen gebildet. Es handelt sich um ein »Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) Family Member«-Peptid und vermittelt seine Wirkungen über den Anti-Müller-Hormon-Typ2-Rezeptor (Josso et al., 1993, 2006). Die Bildung von Anti-Müller-Hormon im fetalen Hoden wird reguliert durch SRY HMG Box Related Gene 9 (SOX9), also bereits sehr früh zum Zeitpunkt der Determinierung des Hodens aus der bipotenten Gonadenanlage (Rey et al., 2003). Anti-Müller-Hormon führt dazu, dass im männlichen Embryo die Entwicklung der Müller'schen Gänge unterdrückt wird, sodass sich der obere Anteil der Scheidenanlage, die Gebärmutter und die Tuben nicht entwickeln (Rey & Picard, 1998). Wenn Anti-Müller-Hormon nicht in hohen Konzentrationen durch fetale Sertolizellen gebildet wird, entwickeln sich die Müller'schen Gänge zu einem unauffälligen inneren weiblichen Genital (ebd.). Die Schlüsselrolle von Anti-Müller-Hormon in der phänotypischen Differenzierung von Eigenschaften des inneren Genitals ergibt sich aus einer spezifischen Form von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung, die als Persistent Müllerian Duct Syndrome (PMDS) bezeichnet wird. Bei betroffenen Individuen mit 46,XY-Chromosomensatz und unauffälliger äußerlicher männlicher Differenzierung finden sich durch inaktivierende Mutationen entweder des Anti-Müller-Hormon-Gens oder des Anti-Müller-Hormon-Typ2-Rezeptors unterschiedliche Grade persistierender innerer weiblicher Genitalstrukturen. Auch andere Formen von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung zeigen die Bedeutung des Anti-Müller-Hormons für die sexuelle Differenzierung des Menschen. Insofern kann bei unterschiedlichen Formen von Gonadendysgenesien die Entwicklung der Sertolizellen derart beeinträchtigt sein, sodass trotz XY-Chromosomen durch einen Mangel an AMH innere weibliche Genitalstrukturen angelegt sind. Aus dem Gesagten lässt sich ableiten, dass neben dem grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisgewinn das Verständnis der Bildung und Wirkung von Anti-Müller-Hormon ein wesentlicher Baustein für die klinische Einteilung der Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung ist (Hiort et al., 2014).

## Androgene

Testosteron bzw. gonadale Androgene sind entscheidend für die Virilisierung des inneren und äußeren Genitals beim Jungen zwischen der achten und zwölften Schwangerschaftswoche (Siiteri & Wilson, 1974; Wilson et al., 1981; Goto et al., 2006). Nur bei Anwesenheit ausreichend hoher Testosteronspiegel entwickeln sich aus den paarig angelegten embryonalen Wolff'schen Gängen die Nebenhoden, die Samenleiter und die Samenbläschen, und es kommt zur Virilisierung des äußeren Genitals mit Mittellinienfusion und Entstehung des Penis aus dem Genitaltuberkel. Es gehört zu den wichtigen Meilensteinen der entwicklungsbiologischen Forschung im 20. Jahrhundert, dass die endokrinen Mechanismen der Sexualhormonbiosynthese durch die Leydigzellen der Hoden und die molekularen Mechanismen der Wirkungsvermittlung der Androgene im urogenitalen Zielgewebe aufgedeckt werden konnten. Bis heute gehen die klassischen Erklärungskonzepte davon aus, dass allein die Abwesenheit von Testosteron ausreichend ist, eine phänotypisch weibliche Differenzierung des äußeren Genitales zu bewirken (Wilson et al., 1981). Es gibt zwar Hinweise für Östrogenrezeptoren im embryonalen Sinus urogenitalis, der Scheide (Taguchi et al., 1986) und des Uterus (Glatstein, 1995), dennoch spielen Östrogene im Gegensatz zur pubertären Entwicklung des Mädchens keine bisher bekannte aktive gewebedifferenzierende Rolle während der Embryonalzeit. Möglicherweise handelt es sich aber um eine zu stark vereinfachende Erklärung für männliche und weibliche sexuelle Differenzierung im Embryo, da sie zumindest in der Theorie denkbare modulierende Einflüsse ovarieller Faktoren für die ungestörte weibliche Entwicklung außer Acht lässt.

In den 1980er Jahren wurde experimentell festgestellt, dass die Steroidhormonbildung durch den embryonalen Hoden bereits früh zwischen der achten und elften Schwangerschaftswoche beginnt und Spitzenkonzentrationen für Testosteron zwischen der elften und 14. Woche erreicht werden (Tapanainen et al., 1981). Die Testosteronbildung des Hodens steht zunächst unter Kontrolle des humanen Choriongonadotropins, dessen Wirkung über den sogenannten LH-Rezeptor vermittelt wird (Themmen et al., 1998). Erst in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft übernimmt LH (Luteinisierungshormon aus der Hypophyse) die Kontrolle über die testikuläre Testosteronbiosynthese. Passend zu diesen Daten konnte nachgewiesen werden, dass humanes Choriongonadotropin in der Lage

ist, an fetales Hodengewebe zu binden und dort die Testosteronbildung zu initiieren (Huhtaniemi et al., 1977). In jüngerer Zeit stehen durch die modernen molekularen Methoden der genomweiten Genexpressionsuntersuchungen deutlich verfeinerte Einblicke in die frühen molekularen Mechanismen der Kontrolle der Testosteronbildung im embryonalen Hoden zur Verfügung. Wir halten die Arbeit von Del Valle et al. (2017) für einen bemerkenswerten Meilenstein. In einer öffentlich zugänglichen Datenbank werden eindrucksvolle experimentelle Befunde demonstriert, die bereits in der achten und neunten Schwangerschaftswoche in der männlichen Gonade die Expression aller Schlüsselenzyme der Testosteronbiosynthese einschließlich des LH/CG-Rezeptors aufzeigen. Dies betrifft STaR (Steroidogenic Acute Regulating Protein), CYP11A1 (P450 Side Chain Cleavage), HSD3B2 (3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ II), CAP17A1 (17 Alpha Hydroxylase/17,20 Lyase) und HSD17B3 (17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ III) (Del Valle et al., 2017). Analog zur biologischen Funktion von Anti-Müller-Hormon und dem Anti-Müller-Hormon-Rezeptor Typ 2 sind es erneut spezifische Formen von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung, die die biologische Bedeutung dieser einzelnen Biosyntheseschritte für die männliche sexuelle Differenzierung in den letzten Jahrzehnten untermauert haben. Insofern gilt für die Bedeutung des LH-Rezeptors die sogenannte Leydigzell-Hypoplasie (Kremer et al., 1995), für das Steroid Acute Regulating Protein die STaR-Defizienz (Lin et al., 1995), als Beispiel für das P450 Side-Chain Cleavage Enzym die P450 SCC-Defizienz (Hiort et al., 2005), der 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-2-Mangel (Rhéaume et al., 1992), der 17alpha/17,20-Lyase-Mangel (Kagimoto et al., 1989) und schließlich der 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Typ-3-Mangel (Geissler et al., 1994). Bei all diesen Formen finden sich typische Muster der veränderten Sexualsteroidhormonbiosynthese, die mit einer Virilisierungsstörung bei 46,XY-Chromosomen einhergehen. Zu ergänzen ist, dass für eine ungestörte Virilisierung des äußeren Genitals beim Jungen die Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron erfolgen muss. Hierzu ist eine reguläre Expression des Enzyms 5-Alpha-Reduktase Typ 2 in den Geweben des äußeren Genitales und der Prostata erforderlich (Thigpen et al., 1993). Die Entdeckung, dass Mutationen im 5-Alpha-Reduktase-Gen zu einer Virilisierungsstörung führen, unterstreicht, dass Testosteron allein nicht ausreichend ist für eine ungestörte männliche sexuelle Differenzierung (Andersson et al., 1991; Wilson et al., 1993).

## Alternative Androgenbiosynthese

Über viele Jahrzehnte reichte das hier skizzierte Modell aus, um die wesentlichen Grundformen von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung durch eine Störung der Steroidhormonbiosynthese erklären zu können. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Perspektive möglicherweise arbiträr eingengt war. Insofern haben Forschungsergebnisse aufhorchen lassen, die zunächst am Tiermodell feststellen konnten, dass alternative Biosynthesewege zum Dihydrotestosteron im Tamar Wallaby, einer Känguruart, bestehen (Auchus, 2004). Ein wichtiges Enzym auf dem Weg einer alternativen Herstellung von Dihydrotestosteron ist die Aldo-Keto Reductase Family 1 Member c2 (AKR1C2). 2011 haben Flück et al. erstmals Patienten mit einer Virilisierungsstörung identifiziert, die keine Genmutationen in einem Gen des klassischen Steroidbiosynthesepaths, wie er bis dato bekannt war, aufwies (Flück et al., 2011). Stattdessen ließen sich Mutationen in der oben genannten AKR1C2 nachweisen, was unterstreicht, dass alternative Pathways der Sexualhormonbereitstellung des Menschen existieren, die pathophysiologisch relevant und daher künftig zu berücksichtigen sind. Durch die modernen Möglichkeiten der Massenspektrometrie lassen sich heutzutage komplexe Steroidhormone in Form von Steroidhormonprofilen nachweisen und bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung diagnostisch nutzen (Kulle et al., 2011, 2017). Wir gehen davon aus, dass der Sexualhormonstoffwechsel in der Zukunft nicht nur wie bisher auf wenige einzelne Sexualsteroid-»Fingerabdrücke« bestimmbar werden, die mithilfe computergestützter Algorithmen eine immer bessere funktionelle Zuordnung geschlechtlicher Entwicklungen, geschlechtsspezifischer Erkrankungen und Einteilungen von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklungen ermöglichen werden.

## Der Androgenrezeptor

Entscheidend für die Wirkungsvermittlung von Testosteron ist die Expression eines funktionsfähigen Androgenrezeptors. Historisch war die Tatsache, dass Androgene ihre Wirkung über einen Androgenrezeptor vermitteln müssen, lange experimentell vermutet worden und wurde in sogenannten Androgenbindungsstudien an kultivierten Genitalhautfibro-

blasten wissenschaftlich und auch klinisch erfasst (Kaufman et al., 1976). Ein wissenschaftlicher Durchbruch gelang Ende der 1980er Jahre mit Klonierung des Androgenrezeptors und Lokalisation auf dem X-Chromosom (Trapman et al., 1988; Lubahn et al., 1988). Der Androgenrezeptor ist ein ligandenbindender Transkriptionsfaktor für androgenregulierte Gene (Werner & Holterhus, 2014). Wir gehen heute davon aus, dass die embryonale sexuelle Differenzierung in Anwesenheit von Testosteron durch Aktivierung des Androgenrezeptors zu einem globalen androgenabhängigen Gentranskriptionsprofil führt, das in einem sensitiven Entwicklungszeitfenster die Entwicklung zum Jungen zellulär und auf Gewebeebene bewirkt. Quasi gleichzeitig mit der Klonierung des Androgenrezeptors waren Individuen mit kompletter und partieller Androgenresistenz beschrieben worden, die inaktivierende Mutation im Androgenrezeptorgen aufwiesen (Brown et al., 1989). Damit war eine molekulare Erklärung für eine der häufigsten Formen der Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung gefunden worden, die Androgenresistenz. Die Androgenresistenz als Entität stellt insbesondere einen biologisch wichtigen Beleg für die Schlüsselrolle des Androgenrezeptors in der Vermittlung der Wirkung von Androgenen dar.

Bereits kurze Zeit nach Erstklonierung des Androgenrezeptors haben verschiedene Arbeitsgruppen die diversen Partialfunktionen des Androgenrezeptormoleküls identifiziert (z. B. Transkriptionsaktivierung, DNA-Bindung, Ligandenbindung u. v. m.) (Simental et al., 1991; Jenster et al., 1991). Auch die zeitliche Expression von Cofaktoren, die im Kontext mit dem Androgenrezeptor die Androgenwirkung modulieren, spielt eine erhebliche Rolle (Bebermeier et al., 2006.; Grötsch et al., 2012), sodass eine zeitlich abhängige Androgenwirkung resultiert, die in jeder Zelle des Körpers unterschiedlich sein kann (Hiort, 2013). Aufgrund der zeitlichen, örtlichen und molekularen Komplexität der embryonalen Androgenwirkung ist es nicht erstaunlich, dass man bis heute so gut wie gar nichts über die embryonalen humanen Genexpressionsprofile weiß, die zur männlichen oder weiblichen Differenzierung des äußeren Genitales im Embryo führen. Wie umfassend Transkriptionsveränderungen durch Wirkung von Androgenen auf Gewebe im Grundsatz sind, konnten beispielsweise DePrimo et al. am Prostatakarzinom zeigen (DePrimo et al., 2002), wo mehrere hundert Gene signifikante Herauf- oder Herabregulationen als Antwort auf einen Androgenstimulus zeigten. Nash und Mitarbeiter haben 7.534 Androgenrezeptorbindungsstellen im Genom der embryonalen Prostata bei 12 bis 16

Wochen alten humanen Embryos zeigen können (Nash et al., 2018). Am humanen kultivierten Genitalhautfibroblastenmodell waren Stillmann und Mitarbeiter (Stillmann et al., 1991) die Ersten, die beweisen konnten, dass diese Zellen in vitro androgen-responsiv sind. Androgenabhängig kommt es zu einer vermehrten Bildung der Aromatase, die bei Androgenresistenz reduziert ist. Nitsche et al. haben einige Jahre später versucht, auf Transkriptionsebene androgenregulierte Gene in diesem Zellsystem zu identifizieren und konnten in der Tat 54 androgenregulierte cDNAs beschreiben (Nitsche et al., 1996). Eine weitergehende Validierung und Charakterisierung einzelner Gene in diesem vielversprechenden Ansatz ist danach leider nicht mehr erfolgt. Wir selbst haben 2009 erstmals Apolipoprotein D (APOD) als signifikant und reproduzierbares androgenreguliertes Gen in kultivierten humanen Genitalhautfibroblasten entdeckt (Appari et al., 2009). Patienten mit nachgewiesenen inaktivierenden Mutationen des Androgenrezeptorgens zeigten keine oder nur eine sehr verminderte Regulation. APOD spielt interessanterweise eine wichtige Rolle als männlicher Pheromontransporter (Zeng et al., 1996) und in der Kontrolle von Zellproliferation (Simard et al., 1991). Ob APOD als androgenreguliertes Gen im Genital eine spezifische Rolle bei der sexuellen Differenzierung an sich spielt, haben wir bisher noch nicht untersucht. Wir spekulieren, dass seine Funktion als Transporter männlicher Pheromone ein gewisses Bindeglied zwischen Endokrinologie und pheromonabhängiger geschlechtsspezifischer Kommunikation mit der körperlichen Außenwelt darstellen könnte. Wir haben uns zuletzt die deutliche Androgenregulierung von APOD in kultivierten Genitalhautfibroblasten zunutze gemacht und Individuen, die klinisch eine Androgenresistenz aufwiesen, jedoch keine Mutation im Androgenrezeptorgen haben, mit dieser Methode analysiert. Es stellte sich heraus, dass bei einer nicht geringen Anzahl betroffener Individuen eine funktionelle Androgenresistenz konstatiert werden muss, die wir seitdem als Androgen Insensitivity Syndrome Type II bezeichnen (AIS Typ II) (Hornig et al., 2016). Über 25 Jahre nach Erstklonierung des Androgenrezeptorgens stellt sich am Beispiel von Individuen mit AIS Typ II nunmehr konkret die Frage, ob bzw. eher welche weiteren molekularen Faktoren neben dem Androgenrezeptor existieren, die die männliche Geschlechtsentwicklung auf Ebene der Androgenwirkung beeinflussen. Mögliche Kandidaten befinden sich zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Buchartikels in unserem Labor zur Erforschung (gefördert durch die DFG). Belegt ist, dass bei bestimmten Patienten mit AIS Typ II Faktoren existieren, die in

einer bisher nicht beschriebenen Region des Androgenrezeptorpromotors dessen Funktion durch Hypermethylierung, also einem epigenetischem Mechanismus, beeinflussen, sodass die Expression des Androgenrezeptorproteins vermindert ist (Hornig et al., 2018). Das Bild der Androgenresistenz befindet sich somit im Wandel. In einer Arbeit konnten wir zeigen, dass über den Mechanismus der Methylierung des Androgenrezeptors bei Individuen mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung durch eine gemischte Gonadendysgenese (Mosaik 45,X/46,XY) eine Modifikation der Androgenrezeptorexpression und konsekutiv des Phänotyps stattfindet (Hornig et al., 2019). Das ist deshalb interessant, weil der Androgenrezeptor im Gewebe des Menschen offensichtlich unterschiedlich »dosierte« vorkommt und somit die Diversität geschlechtlicher Phänotypen beeinflussen kann.

## **Das molekulare androgene Gedächtnis**

Die phänomenologische Betrachtung von Androgenwirkungen beim Menschen zeigt uns einerseits, dass Androgene unmittelbare Effekte in Zellen und Geweben mit konsekutiven und zunächst reversiblen Transkriptionsänderungen auslösen können. Sie zeigt uns andererseits die Irreversibilität vieler eingetretener Veränderungen, zum Beispiel der Virilisierung des äußeren Genitals an sich oder die körperlichen Veränderungen in der männlichen Pubertät, zum Beispiel Stimmbruch und Kehlkopfvergrößerung. Durch genomweite Genexpressionsuntersuchungen konnten wir mithilfe einer Förderung durch die DFG vor knapp 20 Jahren am Beispiel kultivierter humaner Genitalhautfibroblasten von männlichen Kontrollpersonen im Vergleich zu XY-Individuen mit kompletter Androgenresistenz und klassischer inaktivierender Androgenrezeptormutation nachweisen, dass unabhängig vom Chromosomensatz eine vorhandene bzw. nicht vorhandene Androgenwirkung zu reproduzierbaren differenziellen Genexpressionsprofilen führt (Holterhus et al., 2003, 2007). Dieses Phänomen haben wir als *androgen memory* bzw. *androgen programming* bezeichnet. Männliche und weibliche Entwicklungen (in diesem Fall komplette Androgenresistenz) bilden auf Ebene der Gentranskription zwei eklatant voneinander abgegrenzte und reproduzierbare geschlechtsdimorphe Pole einiger hundert Gene (Holterhus et al., 2003, 2007). Auf Basis dieser Daten kann ein Computer bei Analyse unbekannter Zellkulturen von Individuen mit Be-

sonderheiten der Geschlechtsentwicklung aufgrund unterschiedlicher Ausprägungen der Androgenresistenz den Virilisierungsgrad des äußeren Genitals anhand des Genexpressionsprofils recht genau zuordnen. Die Zellen besitzen also, obschon sie aktuell neu in Zellkultur untersucht wurden, ein molekulares Gedächtnis für die früheren embryonalen Androgenwirkungen. Die Expressionsprofile bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung zwischen den geschlechtlichen Polen, also in diesem Modell bei der partiellen Androgenresistenz, weisen interessanterweise keine erkennbaren strikten Abgrenzungen voneinander oder gar Kategorien auf. Stattdessen scheinen sie ohne Grenzen ineinander überzugehen. Sie stellen letztlich ein Kontinuum der geschlechtsspezifischen Gentranskription dar, das aus biologischer Perspektive nicht binär zugeordnet werden kann und tatsächlich am zutreffendsten als »molekulare Intersexualität« bezeichnet werden müsste. Wir haben diesen Begriff zuvor nie in Schriften verwendet, da der Terminus »Intersexualität« im Sprachverständnis in den zurückliegenden Jahren belastet war.

In einer anschließenden Untersuchung auf Epigenomebene, die im Rahmen einer EU-Förderung durchgeführt werden konnte (EuroDSD, 7. FP), haben wir festgestellt, dass die gleichen Zellkulturen durch globale Genmethylierungssignaturen voneinander zu unterscheiden sind (Ammerpohl et al., 2013). Somit konnten wir durch unsere Forschungen zeigen, dass der hormonell kontrollierten sexuellen Differenzierung die Implementierung geschlechtsspezifischer Gentranskriptionsprogramme zugrunde liegt. Sie sind auf Transkriptionsebene und auch auf Epigenomebene nachweisbar, die bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung einem Kontinuum zwischen an sich deutlichen geschlechtsdimorphen Polen entspricht.

Es ist im menschlichen Modell nicht möglich, experimentell zu intervenieren und dadurch funktionelle Erkenntnisse zur androgenen Programmierung zu erlangen. Unsere Ergebnisse im menschlichen Modell sind daher beschreibender Natur. Experimentelle Studien, die unsere Ergebnisse hervorragend unterstützen, waren jedoch von einer Forschergruppe in Edinburgh in Schottland am Mausmodell durchgeführt worden. Es wurde festgestellt, dass Eigenschaften wie die anogenitale Distanz, Peniswachstum, Hodengröße, Sertolizell- und spätere Leydigzellfunktion in der Tat abhängig sind von der Androgenwirkung in einem sogenannten *male programming window* in der frühen Embryogenese (Welsh et al., 2008; Scott et al., 2008; van den Driesche et al., 2012). Schaut man mit etwas breiterem Fokus in die Literatur, außerhalb der geschlechtlichen Differenzierung an

sich, finden sich interessanterweise weitere Hinweise für eine geschlechtliche Programmierung phänotypischer Eigenschaften des Menschen, zum Beispiel biochemische Eigenschaften der Leber (Gustafsson et al., 1974a, 1974b) und programmierende Androgenwirkungen auf das Ovar beim polyzystischen Ovarsyndrom (Abbott et al., 2006; Franks, 2012; Cardoso et al., 2015; Ramaswamy et al. 2016).

## **Veränderungen im Management von DSD**

Bedingt durch den enormen Wandel an biologischer Kenntnis sowie auch die zunehmende Aufarbeitung der eigenen Geschichte durch Betroffene wurde eine enorme Unzufriedenheit mit der Behandlung in einem binär denkenden Geschlechtersystem deutlich. Dadurch ergaben sich erhebliche Veränderungen im Umgang mit Menschen mit DSD. Im Jahr 2005 fand eine internationale Konsensuskonferenz statt, die mittlerweile als Chicago-Konsensus bezeichnet wird und darauf aufbaute, dass ein Wandel im Umgang mit Betroffenen stattfinden müsste. Dieser Wandel sollte sowohl die Diagnostik und die Behandlung inklusive einer chirurgischen Intervention als auch insbesondere das Verständnis für die psychosozialen Bedürfnisse der Patienten betreffen. Zusätzlich sollte die Intervention von Patientengruppen in die ärztliche Entscheidungsfindung mit einfließen (Hughes et al., 2006). Das Konsensus-Dokument gab einige sehr klare Hinweise zum Umgang mit Betroffenen, ging aber weiterhin von einer binären Geschlechterverteilung aus. Jedoch zeigt sich, dass die Betreuung von Menschen mit Formen von DSD in Zukunft nur an herausragenden interdisziplinär arbeitenden Zentren stattfinden sollte. Zudem wurde hier erstmalig eine neue Klassifikation eingeführt, die die alten Begriffe wie »Pseudohermaphroditismus« komplett ablösen sollte (Vilain et al., 2007). Die jetzt gefundene Nomenklatur geht zwar von den binär vorgegebenen Chromosomensätzen 46,XY und 46,XX aus, zeigt aber dann eine Variabilität für verschiedene Entitäten, die berücksichtigt, dass eine Besonderheit der Keimdrüsenentwicklung oder eine hormonelle Auffälligkeit im Bereich der Androgensynthese oder -wirkung bestehen könnte. Diese neue Nomenklatur und die darauf beruhende Klassifikation fanden sehr bald ihren Weg in die üblichen Lehrbücher und sind mittlerweile weithin akzeptiert. Es ergab sich in den folgenden Jahren jedoch eine sehr ausufernde Diskussion, ob der ursprüngliche Begriff *disorders of sex development* oder

auf Deutsch »Störungen der Geschlechtsentwicklung« nicht besser durch die Begriffe »Besonderheiten« oder »Variationen« ersetzt werden sollte. Hierüber ist man sich zwischenzeitlich deutlich klarer geworden, sodass jetzt die Begriffe »Varianten« oder »Besonderheiten« im Vordergrund stehen (Lee et al., 2016). Ferner wurde das Konsensus-Dokument weiter bearbeitet, indem die chirurgische Intervention genitaler Abweichungen von der Norm wesentlich diskutiert wurde. Es ist mittlerweile akzeptiert, dass entsprechende Eingriffe meist irreversible Veränderungen bewirken, die es betroffenen Personen zum Teil erschweren, sich in die gewünschte geschlechtliche Richtung zu entwickeln (Cools et al., 2018).

Ein sehr großer Schritt in der Versorgung wurde in Deutschland dadurch getan, dass der Deutsche Ethikrat eine umfangreiche Befragung von Menschen mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung und letztendlich auch eine sehr ausführliche Stellungnahme vorlegte (Deutscher Ethikrat, 2012). Darin wird ebenfalls die Versorgung im Bereich von Zentren für seltene Erkrankungen oder in Referenzzentren vorausgesetzt und dann eine interdisziplinäre und gute Aufklärung der Patienten gefordert. Gerade diese Aspekte wurden später von der Bundesärztekammer entsprechend übernommen.

Die deutsche Gesetzgebung ging im Verlauf aufgrund dieser Stellungnahmen noch weiter und führte zunächst das Freilassen der geschlechtlichen Zuordnung bei Neugeborenen ein, das später durch den aktiven Geschlechtseintrag »divers« erstmalig in Europa ein »drittes Geschlecht« zulässt. Divers bedeutet in diesem Fall aber nicht ein uniformes drittes Geschlecht, sondern soll im Wesentlichen nur zeigen, dass hier eine Variante vorliegt, die sich nicht in die üblichen Geschlechtervorgaben einfügen lässt.

## **Einige Ausblicke bis 2050**

Zum jetzigen Zeitpunkt, viele Jahrzehnte nach Aufdeckung der hormonellen Mechanismen der geschlechtlichen Differenzierung, der Klonierung der wichtigsten Steroidbiosyntheseenzyme und des Androgenrezeptors, bestehen weiterhin große Wissenslücken zu den biologischen Mechanismen und beteiligten Faktoren der geschlechtlichen Entwicklung des Menschen. Außerdem muss das Wissen, das durch die Variabilität von DSD erarbeitet wurde, auf die Allgemeinheit in der Vielfalt der Geschlechtsaus-

prägungen übertragen werden. Eine in der Tat wesentliche Wissenslücke besteht im Hinblick auf die Expression von Zielgenen der Androgene in der frühen Embryogenese des Menschen. Auch über 30 Jahre nach Klonierung des Androgenrezeptorgens wissen wir immer noch nicht, welche Gene letztlich verantwortlich sind zum Beispiel für die Fusionierung der urogenitalen Mittellinie beim Jungen und welche Gene abgeschaltet bleiben müssen oder angeschaltet werden müssen, damit eine reguläre weibliche geschlechtliche Entwicklung zustande kommen kann. Was können wir bis 2050 erreichen? Es sind verschiedene Forschungsrichtungen möglich. Induzierte pluripotente Stammzellen, ein an sich etabliertes Modellsystem in der Entwicklungsbiologie, werden als In-vitro-Modell Einblicke geben können in die frühen und frühesten Gennetzwerke urogenitaler Differenzierungsprozesse. Als Autoren gehen wir davon aus, dass solche Untersuchungen zur Identifikation von Genen führen werden, die einerseits die physiologischen Vorgänge der Virilisierung und Nicht-Virilisierung erklären können, andererseits neue Ansatzpunkte für einen relevanten Teil bisher nicht verstandener Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung bieten werden. Methoden der Genabschaltung durch siRNA oder der Einsatz der »Genschere« Crispr Cas9 – auch in Kombination mit dem Modell induzierter pluripotenter Stammzellen – werden in den kommenden Jahren gezielte funktionelle Fragestellungen der Sexualsteroidwirkung abbilden und zum Beispiel eine abweichende Programmierung durch inaktivierende Mutationen des Androgenrezeptors mit ihren diversen Zwischenschritten darstellen können. Solche Forschungen werden über Jahre andauern und vermutlich weitere Fragen aufwerfen. Sie dürften aber das Portfolio essenzieller Faktoren der geschlechtlichen Entwicklung für die nächsten Jahrzehnte erheblich erweitern. In unserer eigenen Arbeitsgruppe diskutieren wir gelegentlich kontrovers, ob das derzeitige Modell, wonach embryonale phänotypische Weiblichkeit überwiegend allein durch Abwesenheit von Testosteronwirkung und AMH-Wirkung erklärt werden kann, genügen kann. Möglicherweise sind bestimmte biomedizinische Hypothesen heute schlicht unsichtbar, weil sie nicht gleichzeitig aus dem Blickwinkel beider biologischer Geschlechter gedacht werden. Möglicherweise ist der chromosomale XY-Kontext mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung und Abwesenheit virilisierender Faktoren nicht das stets suffiziente Modell, um physiologische weibliche Entwicklungen im 46,XX Kontext ausreichend gut erklären zu können. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Faktoren existieren müssen, die im Kontext eines funk-

tionsfähigen Ovars eine weibliche Entwicklung trotz Abwesenheit hoher Testosteronkonzentrationen und hoher AMH-Konzentrationen sicherstellen müssen. Derartige Überlegungen sind heute weitgehend spekulativ. Sprachlich könnte man an dieser Stelle ein kleines Experiment durchführen, wenn man ursprünglich von der weiblichen Gonadenentwicklung und der sich anschließenden weiblichen geschlechtlichen Differenzierung und eben nicht von der männlichen Entwicklung ausgehen würde. Unter diesem Gesichtspunkt würde auf Ebene der sexuellen Determinierung SRY zu einem Hemmfaktor der weiblichen Gonadendeterminierung, also einem »Anti-Ovar-Faktor« (AOF), und Androgene, die über den Androgenrezeptor wirken, inhibierten die embryonalen Mechanismen durch An- und Abschaltung von Genen, die sonst zur Entwicklung eines »regulären« weiblichen Genitals geführt hätten (»Anti-Introitus-Faktor« AIF). Beim »Anti-Müller-Hormon« (AMH) wurde diese Systematik bereits sprachlich angewendet – freilich in geschlechtlich inverser Richtung. Wir gehen davon aus, dass wir in den kommenden Jahrzehnten mehr zu den aktiven Prozessen der weiblichen sexuellen Determinierung und Differenzierung lernen werden, mit Konsequenzen für die Hypothesengenerierung und das Verständnis von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung. Insgesamt sind wir davon überzeugt, dass es bis 2050 möglich sein wird, fast alle Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung durch ihre spezifischen hormonellen und genetischen Muster eindeutig und schnell zu erklären.

Der reguläre Endpunkt der biologischen geschlechtlichen Differenzierung des Menschen ist einerseits und offensichtlich binär, und wir finden im Regelfall phänotypisch klar abgegrenzte männliche und weibliche Geschlechter. Das gilt auf Ebene des Phänotyps bis hinunter auf die Ebene geschlechtsdimorph programmierter Transkriptome und des Epigenoms. Die Existenz der biologischen Pole ist nicht zuletzt Voraussetzung für Reproduktion. Es verwundert daher nicht, dass biologische Bipolarität unser Geschlechterverständnis bis heute entscheidend prägt und die Grundkoordinaten unseres gesellschaftlichen Zusammenlebens definiert. Am Beispiel der Besonderheiten der Geschlechtsentwicklungen erkennen wir jedoch andererseits, dass auf molekularer Ebene ein biologisches Kontinuum zwischen den Geschlechtern existiert. Menschen mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung, Eltern betroffener Kinder und Ärzt\*Innen, die in Sprechstunden für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung arbeiten, wissen, dass dieses Kontinuum auch für das psychische und soziale Geschlecht Betroffener gelten kann.

Unseres Erachtens rechtfertigt dies in einem nicht sexualisierten Sprachverständnis und unter bestimmten, wertschätzenden Voraussetzungen die Rückkehr zum Begriff »Intersexualität«, weil er die Möglichkeit zwischengeschlechtlicher Entwicklungen gut verständlich darstellt. Bis 2050 werden wir nicht nur biologische Erkenntnisgewinne zur Geschlechtsentwicklung bekommen, sondern zugleich einen fortgesetzten gesellschaftlich-kulturellen Diskurs zum Geschlecht. Es ist sicher davon auszugehen, dass nicht alle heutigen Begrifflichkeiten auch bis 2050 Bestand haben werden, sondern sich sukzessive an den soziokulturellen Diskurs und den molekularbiologischen und auch medizinischen Fortschritt adaptieren werden.

Insofern wird auch der Chicago Consensus bis 2050 revidiert werden müssen, da er ein zwar biologisch-ontogenetisch gut durchdachter, aber letztlich nur arbiträr definierter Sammeltopf ist. Wenn man sich von Chromosomen, Gonaden und vom Genital löst, wird man in Zukunft vielleicht auch rein extragenitale Formen von Besonderheiten geschlechtlicher Entwicklungen einschließen können, zum Beispiel die verschiedenen Formen der Transidentität und Geschlechtsinkongruenz. Schon heute werden die Schnittmengen medizinischer, sozialer, psychischer und biologischer Mechanismen und medizinischer Bedarfe auf gemeinsamen Symposien international diskutiert. Möglicherweise kommt es auch zu einer Neubewertung bekannter Diagnosegruppen wie der adrenalen Erkrankungen, also dem adrenogenitalen Syndrom (AGS), das keine chromosomalen oder gonadalen Ursachen hat. Verschiedene Betroffenen- und Elterngruppen diskutieren dies heutzutage kontrovers mit guten Argumenten für unterschiedliche Einschätzungen. Der wissenschaftliche Fortschritt in der Medizin und in den psychosozialen Fächern sowie der begleitende kulturelle Diskurs, alles zunehmend global vernetzt, werden diese Diskussionen signifikant beeinflussen. Betroffene und Eltern betroffener Kinder werden immer stärker und professioneller eingebunden sein und an Einfluss gewinnen. Möglicherweise sind 2050 nicht mehr primär anatomische oder primär genetische Merkmale kategoriebildend für die Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung, sondern in der Folge der gesellschaftlichen Diskussion eher die Ausprägungen des individuellen psychischen Geschlechts. Exakte Anatomie, spezifische Hormonprofile, Chromosomen und exaltierte Genetik und Genomik könnten in einem solchen Kontext die Rolle essenzieller biologischer Modulationsfaktoren von Geschlechtsausprägungen übernehmen. Deren immer bessere Kenntnis ist wichtig für Versorgungsangebote durch die Medizin. Sollte es gelingen, den europäischen Zusammen-

halt fortzusetzen und zu fördern, werden bis 2050 in fast allen EU-Staaten Zentren für Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung – vermutlich jeweils angebunden an professionell aufgestellte übergeordnete Zentren für seltene Erkrankung – in ausreichender Dichte für die Versorgung bestehen, auch für Erwachsene. Hier wird nicht nur die biomedizinische, sondern auch die soziokulturelle und ethische Fachexpertise für eine umfassende Versorgung unter professioneller Einbindung Betroffener oder ihrer Eltern lokalisiert sein. Die Einbindung dieser Zentren wird 2050 Standard sein, reguliert durch reformierte finanzielle Vergütungssysteme. Europäische und globale Vernetzung von Expertise zwischen diesen Zentren, für die die Europäischen Referenzzentren (ERN) in der Endokrinologie den heutigen Startpunkt definieren, werden 2050 ebenso Standard der Versorgung für Menschen mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung sein.

## Literatur

- Abbott, D.H., Padmanabhan, V. & Dumesic, D.A. (2006). Contributions of Androgen and Estrogen to Fetal Programming of Ovarian Dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 4, 17.
- Ammerpohl, O., Bens, S., Appari, M., Werner, R., Korn, B., Drop, S.L.S., Verheijen, F., Zwan, Y., Bunch, T., Hughes, I., Cools, M., Riepe, F.G., Hiort, O., Siebert, R. & Holterhus, P.M. (2013). Androgen Receptor Function Links Human Sexual Dimorphism to DNA Methylation. *PLoS One*, 8(9), e73288.
- Andersson, S., Berman, D.M., Jenkins, E.P., Russell, D.W. (1991). Deletion of Steroid 5-alpha-reductase 2 gene in Male Pseudohermaphroditism. *Nature* 354(6349), 159–161.
- Appari, M., Werner, R., Wunsch, L., Cario, G., Demeter, J., Hiort, O., Riepe, F., Brooks, J.D. & Holterhus, P.M. (2009). Apolipoprotein D (APOD) is a Putative Biomarker of Androgen Receptor Function in Androgen Insensitivity Syndrome. *Journal of Molecular Medicine*, 87(6), 623–632.
- Auchus, R.J. (2004). The Backdoor Pathway to Dihydrotestosterone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 15(9), 432–438.
- Bashamboo, A., Eozenou, C., Rojo, S. & McElreavey, K. (2017). Anomalies in Human Sex Determination Provide Unique Insights into the Complex Genetic Interactions of Early Gonad Development. *Clinical Genetics*, 91(2), 143–156. <https://doi.org/10.1111/cge.12932> (16.02.2020).
- Bebermeier, J.H., Brooks, J.D., De Primo, S.E., Werner, R., Deppe, U., Demeter, J., Hiort, O. & Holterhus, P.M. (2006). Cell-line and Tissue-specific Signatures of Androgen Receptor-coregulator Transcription. *Journal of Molecular Medicine*, 84(11), 919–931.
- Berenbaum, S.A. (1999). Effects of Early Androgens on Sex-typed Activities and Interests in Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Hormones and Behavior*, 35(1), 102–110.

- Brown, C. J., Goss, S. J., Lubahn, D. B., Joseph, D. R., Wilson, E. M., French, F. S. & Willard, H. F. (1989). Androgen Receptor Locus on the Human X Chromosome: Regional Localization to Xq11-12 and Description of a DNA Polymorphism. *American Journal of Human Genetics*, 44(2), 264–269.
- Cardoso, R. C., Puttabyatappa, M. & Padmanabhan, V. (2015). Steroidogenic versus Metabolic Programming of Reproductive Neuroendocrine, Ovarian and Metabolic Dysfunctions. *Neuroendocrinology*, 102(3), 226–237.
- Cools, M., Nordenström, A., Robeva, R., Hall, J., Westerveld, P., Flück, C., Köhler, B., Berra, M., Springer, A., Schweizer, K. & Pasterski, V. (2018). Caring for Individuals with a Difference of Sex Development (DSD): A Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(7), 415–429. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8> (16.02.2020).
- Del Valle, I., Buonocore, F., Duncan, A. J., Lin, L., Barengo, M., Parnaik, R., Shah, S., Hubank, M., Gerrelli, D. & Achermann, J. C. (2017). A Genomic Atlas of Human Adrenal and Gonad Development. *Wellcome Open Research*, 2:25.
- DePrimo, S. E., Diehn, M., Nelson, J. B., Reiter, R. E., Matese, J., Fero, M., Tibshirani, R., Brown, P. O. & Brooks, J. D. (2002). Transcriptional Programs Activated by Exposure of Human Prostate Cancer Cells to Androgen. *Genome Biology*, 3(7), research0032.
- Deutscher Ethikrat (2012). Intersexualität. Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat. [https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/DER\\_StnIntersex\\_Deu\\_Online.pdf](https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/DER_StnIntersex_Deu_Online.pdf) (11.12.2019).
- Diamond, M. (1997). Sexual Identity and Sexual Orientation in Children with Traumatized or Ambiguous Genitalia. *Journal of Sex Research*, 34(2), 199–211.
- Diamond, M. & Sigmundson, H. K. (1997a). Management of Intersexuality. Guidelines for Dealing with Persons with Ambiguous Genitalia. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 151(10), 1046–1050.
- Diamond, M. & Sigmundson, H. K. (1997b). Sex Reassignment at Birth. Long-term Review and Clinical Implications. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 151(03), 98–304.
- Flück, C. E., Meyer-Böni, M., Pandey, A. V., Kempná, P., Miller, W. L., Schoenle, E. J. & Biason-Lauber, A. (2011). Why Boys Will Be Boys: Two Pathways of Fetal Testicular Androgen Biosynthesis are Needed for Male Sexual Differentiation. *American Journal of Human Genetics*, 89(2), 201–218.
- Franks, S. (2012). Animal Models and the Developmental Origins of Polycystic Ovary Syndrome: Increasing Evidence for the Role of Androgens in Programming Reproductive and Metabolic Dysfunction. *Endocrinology*, 153(6), 2536–2538.
- Geissler, W. M., Davis, D. L., Wu, L., Bradshaw, K. D., Patel, S., Mendonca, B. B., Ellisto, K. O., Wilson, J. D., Russel, D. W. & Andersson, S. (1994). Male Pseudohermaphroditism Caused by Mutations of Testicular 17-beta-hydroxysteroid Dehydrogenase 3. *Nature Genetics*, 7(1), 34–39.
- Glatstein, I. Z. & Yeh, J. (1995). Ontogeny of the Estrogen Receptor in the Human Fetal Uterus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 80(3), 958–964.
- Goto, M., Hanley, K. P., Marcos J., Wood, P. J., Wright, S., Postle, A. D., Cameron, I. T., Mason, J. I., Wilson, D. I. & Hanley, N. A. (2006). In Humans, Early Cortisol Biosynthesis Provides a Mechanism to Safeguard Female Sexual Development. *Journal of Clinical Investigation*, 116(4), 953–960.
- Grötsch, H., Kunert, M., Mooslehner, K. A., Gao, Z., Struve, D., Hughes, I. A., Hiort, O. &

- Werner, R. (2012). RWDD1 Interacts with the Ligand Binding Domain of the Androgen Receptor and Acts as a Coactivator of Androgen-dependent Transactivation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(1), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.02.020> (18.02.2020).
- Gustafsson, J. A. & Stenberg, A. (1974a). Irreversible Androgenic Programming at Birth of Microsomal and Soluble Rat Liver Enzymes Active on Androstene-3,17-dione and 5alpha-androstane-3alpha,17beta-diol. *Journal of Biological Chemistry*, 249(3), 711–718.
- Gustafsson, J. A. & Stenberg, A. (1974b). Neonatal Programming of Androgen Responsiveness of Liver of Adult Rats. *Journal of Biological Chemistry*, 249(3), 719–723.
- Harris, A., Siggers, P., Corrochano, S., Warr, N., Sagar, D., Grimes, D.T., Suzuki, M., Burdine, R. D., Cong, F., Koo, B. K., Clevers, H., Stévant, I., Nef, S., Wells, S., Brauner, R., Rhouma, B. B., Belguith, N., Eozenou, C., Bignon-Topalovic, J., Bashamboo, A., McElreavey, K. & Greenfield, A. (2018). ZNRF3 Functions in Mammalian Sex Determination by Inhibiting Canonical WNT Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 115(21), 5474–5479. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801223115> (16.02.2020).
- Hines, M. & Kaufman, F. R. (1994). Androgen and the Development of Human Sex-typical Behavior: Rough-and-tumble Play and Sex of Preferred Playmates in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). *Child Development*, 65(4), 1042–1053.
- Hiort, O. (2013). The Differential Role of Androgens in Early Human Sex Development. *BMC Medicine*, 11, 152. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-152> (16.02.2020).
- Hiort, O., Birnbaum, W., Marshall, L., Wünsch, L., Werner, R., Schröder, T., Döhnert, U. & Holterhus, P.M. (2014). Management of Disorders of Sex Development. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(9), 520–529.
- Hiort, O., Holterhus, P. M., Werner, R., Marschke, C., Hoppe, U., Partsch, C. J., Riepe, F. G., Achermann, J. C. & Struve, D. (2005). Homozygous Disruption of P450 Side-chain Cleavage (CYP11A1) is Associated with Prematurity, Complete 46,XY Sex Reversal, and Severe Adrenal Failure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(1), 538–541.
- Holterhus, P.M., Deppe, U., Werner, R., Richter-Unruh, A., Bebermeier, J.H., Wünsch, L., Krege, S., Schweikert, H. U., Demeter, J., Riepe, F., Hiort, O. & Brooks, J.D. (2007). Intrinsic Androgen-dependent Gene Expression Patterns Revealed by Comparison of Genital Fibroblasts from Normal Males and Individuals with Complete and Partial Androgen Insensitivity Syndrome. *BMC Genomics*, 8, 376.
- Holterhus, P.M., Hiort, O., Demeter, J., Brown, P. O. & Brooks, J.D. (2003). Differential Gene-expression Patterns in Genital Fibroblasts of Normal Males and 46,XY Females with Androgen Insensitivity Syndrome: Evidence for Early Programming Involving the Androgen Receptor. *Genome Biology*, 4(6), R37.
- Hornig, N. C., Demiri, J., Rodens, P., Murga-Penas, E. M., Caliebe, A., Eckstein, A. K., Schweikert, H. U., Audi, L., Hiort, O., Werner, R., Kulle, A. E., Ammerpohl, O. & Holterhus, P.M. (2019). Reduced Androgen Receptor Expression in Genital Skin Fibroblasts From Patients With 45,X/46,XY Mosaicism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(10), 4630–4638. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00108> (16.02.2020).
- Hornig, N. C., Rodens, P., Dörr, H., Hubner, N. C., Kulle, A. E., Schweikert, H. U., Welzel, M., Bens, S., Hiort, O., Werner, R., Gonzalves, S., Eckstein, A. K., Cools, M., Verrijn-Stu-

- art, A., Stunnenberg, H.G., Siebert, R., Ammerpohl, O. & Holterhus, P.M. (2018). Epigenetic Repression of Androgen Receptor Transcription in Mutation-Negative Androgen Insensitivity Syndrome (AIS Type II). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(12), 4617–4627. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00052> (16.02.2020).
- Hornig, N.C., Ukat, M., Schweikert, H.U., Hiort, O., Werner, R., Drop, S.L.S., Cools, M., Hughes, I.A., Audi, L., Ahmed, S.F., Demiri, J., Rodens, P., Worch, L., Wehner, G., Kulle, A.E., Dunstheimer, D., Müller-Roßberg, E., Reinehr, T., Hadidi, A.T., Eckstein, A.K., Van der Horst, C., Seif, C., Siebert, R., Ammerpohl, O. & Holterhus, P.M. (2016). Identification of an AR Mutation-Negative Class of Androgen Insensitivity by Determining Endogenous AR Activity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(11), 4468–4477.
- Hughes, I. A., Houk, C., Ahmed, S.F. & Lee, P.A. (2006). Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 91(7), 554–563.
- Huhtaniemi, I.T., Korenbrot, C.C. & Jaffe, R.B. (1977). HCG Binding and Stimulation of Testosterone Biosynthesis in the Human Fetal Testis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 44(5), 963–967.
- Jenster, G., van der Korput, H. A., van Vroonhoven, C., van der Kwast, T.H., Trapman, J. & Brinkmann, A.O. (1991). Domains of the Human Androgen Receptor Involved in Steroid Binding, Transcriptional Activation, and Subcellular Localization. *Molecular Endocrinology*, 5(10), 1396–1404.
- Josso, N., Lamarre, I., Picard, J.Y., Berta, P., Davies, N., Morichon, N., Peschanski, M. & Jeny, R. (1993). Anti-Müllerian Hormone in Early Human Development. *Early Human Development*, 33(2), 91–99.
- Josso, N., Picard, J.Y., Rey, R., di Clemente, N. (2006). Testicular Anti-Müllerian Hormone: History, Genetics, Regulation and Clinical Applications. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 3(4), 347–358.
- Jürgensen, M., Hiort, O., Holterhus, P.M. & Thyen, U. (2007). Gender Role Behavior in Children with XY Karyotype and Disorders of Sex Development. *Hormones and Behavior*, 51(3), 443–453.
- Kagimoto, K., Waterman, M.R., Kagimoto, M., Ferreira, P., Simpson, E.R. & Winter, J.S.D. (1989). Identification of a Common Molecular Basis for Combined 17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase Deficiency in Two Mennonite Families. *Human Genetics*, 82(3), 285–286.
- Kaufman, M., Straisfeld, C. & Pinsky, L. (1976). Male Pseudohermaphroditism Presumably Due to Target Organ Unresponsiveness to Androgens. Deficient 5alpha-dihydrotestosterone Binding in Cultured Skin Fibroblasts. *Journal of Clinical Investigation*, 58(2), 345–350.
- Klebs, E. (1876). *Handbuch der pathologischen Anatomie*. 1. Band, Zweite Abteilung. Berlin: August Hirschwald.
- Kremer, H., Kraaij, R., Toledo, S.P.A., Post, M., Fridman, J.B., Hayashida, C.Y., Reen, M., Milgrom, E., Ropers, H.H., Mariman, E., Themmen, A.P. N. & Brunner, H.G. (1995). Male Pseudohermaphroditism Due to a Homozygous Missense Mutation of the Luteinizing Hormone Receptor Gene. *Nature Genetics*, 9(2), 160–164.
- Kulle, A., Krone, N., Holterhus, P.M., Schuler, G., Greaves, R.F., Juul, A., de Rijke, Y.B., Hartmann, M.F., Saba, A., Hiort, O. & Wudy, S.A. (2017). Steroid Hormone Analysis in Diagnosis and Treatment of DSD: Position Paper of EU COST Action BM 1303

- »DSDnet«. *European Journal of Endocrinology*, 176(5), 1–9. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0953> (16.02.2020).
- Kulle, A. E., Welzel, M., Holterhus, P. M. & Riepe, F. G. (2011). Principles and Clinical Applications of Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry for the Determination of Adrenal and Gonadal Steroid Hormones. *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(9), 702–708. <https://doi.org/10.3275/7843> (16.02.2020).
- Lee, M. M. & Donahoe, P. K. (1993). Mullerian Inhibiting Substance: A Gonadal Hormone with Multiple Functions. *Endocrine Reviews*, 14(2), 152–164.
- Lee, P. A., Nordenström, A., Houk, C. P., Ahmed, S. F., Auchus, R., Baratz, A., Baratz-Dalke, K., Liao, L. M., Lin-Su, K., Looijenga, L. H. J., Sandberg, D. E., Vilain, E. & Witchel, S. (2016). Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Hormone Research in Paediatrics*, 85(3), 158–180. <https://doi.org/10.1159/000442975> (16.02.2020).
- Lin, D., Sugawara, T., Strauss, J. F., Clark, B. J., Stocco, D. M., Saenger, P., Rogol, A. & Miller, W. L. (1995). Role of Steroidogenic Acute Regulatory Protein in Adrenal and Gonadal Steroidogenesis. *Science*, 267(5205), 1828–1831.
- Lubahn, D. B., Joseph, D. R., Sullivan, P. M., Willard, H. F., French, F. S. & Wilson, E. M. (1988). Cloning of Human Androgen Receptor Complementary DNA and Localization to the X Chromosome. *Science*, 240(4850), 327–330.
- Money, J., Hampson, J. G. & Hampson, J. L. (1955). Hermaphroditism: Recommendations Concerning Assignment of Sex, Change of Sex, and Psychologic Management. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 97(4), 284–300.
- Nash, C., Boufaied, N., Mills, I. G., Franco, O. E., Hayward, S. W. & Thomson, A. A. (2018). Genome-wide Analysis of AR Binding and Comparison with Transcript Expression in Primary Human Fetal Prostate Fibroblasts and Cancer Associated Fibroblasts. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 471, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.006> (16.02.2020).
- Nitsche, E. M., Moquin, A., Adams, P. S., Guenette, R. S., Lakin, J. N., Sinnecker, G. H. G., Kruse, K. & Tenniswood, M. P. (1996). Differential Display RT PCR of Total RNA from Human Foreskin Fibroblasts for Investigation of Androgen-dependent Gene Expression. *American Journal of Medical Genetics*, 63(1), 231–238.
- Ramaswamy, S., Grace, C., Mattei, A. A., Siemienowicz, K., Brownlee, W., MacCallum, J., McNeilly, A. S., Duncan, W. C. & Rae, M. T. (2016). Developmental Programming of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Prenatal Androgens Establish Pancreatic Islet  $\alpha/\beta$  Cell Ratio and Subsequent Insulin Secretion. *Scientific Reports*, 6, 27408. <https://doi.org/10.1038/srep27408> (16.02.2020).
- Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C. & Bedecarrás, P. (2003). AMH/MIS: What We Know Already about the Gene, the Protein and its Regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 211(1–2), 21–31.
- Rey, R. & Picard, J. Y. (1998). Embryology and Endocrinology of Genital Development. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 12(1), 17–33.
- Rhéaume, E., Simard, J., Morel, Y., Mebarki, F., Zachmann, M., Forest, M. G., New, M. I. & Labrie, F. (1992). Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Point Mutations in the Type II 3-beta-hydroxysteroid Dehydrogenase Gene. *Nature Genetics*, 1(4), 239–245.
- Scott, H. M., Hutchison, G. R., Jobling, M. S., McKinnell, C., Drake, A. J. & Sharpe, R. M. (2008). Relationship Between Androgen Action in the »Male Programming

- Window«, Fetal Sertoli Cell Number, and Adult Testis Size in the Rat. *Endocrinology*, 149(10), 5280–5287.
- Siiteri, P.K. & Wilson, J.D. (1974). Testosterone Formation and Metabolism during Male Sexual Differentiation in the Human Embryo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38(1), 113–125.
- Simard, J., Veilleux, R., de Launoit, Y., Haagensen, D.E. & Labrie, F. (1991). Stimulation of Apolipoprotein D Secretion by Steroids Coincides with Inhibition of Cell Proliferation in Human LNCaP Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, 51(16), 4336–4341.
- Simental, J.A., Sar, M., Lane, M.V., French, F.S. & Wilson, E.M. (1991). Transcriptional Activation and Nuclear Targeting Signals of the Human Androgen Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 266(1), 510–518.
- Sinclair, A.H., Berta, P., Palmer, M.S., Hawkins, J.R., Griffiths, B.L., Smith, M.J., Foster, J.W., Frischauf, A.M., Lovell-Badge, R. & Goodfellow, P.N. (1990). A Gene from the Human Sex-determining Region Encodes a Protein with Homology to a Conserved DNA-binding Motif. *Nature*, 346(6281), 240–244.
- Stillman, S.C., Evans, B.A.J. & Hughes, I.A. (1991). Androgen Dependent Stimulation of Aromatase Activity in Genital Skin Fibroblasts from Normals and Patients with Androgen Insensitivity. *Clinical Endocrinology*, 35(6), 533–538.
- Taguchi, O., Cunha, G.R. & Robboy, S. J. (1986). Expression of Nuclear Estrogen-binding Sites within Developing Human Fetal Vagina and Urogenital Sinus. *American Journal of Anatomy*, 177(4), 473–480.
- Tapanainen, J., Kellokumpu-Lehtinen, P., Pelliniemi, L. & Huhtaniemi, I. (1981). Age-related Changes in Endogenous Steroids of Human Fetal Testis during Early and Midpregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 52(1), 98–102.
- Themmen, A.P., Martens, J.W. & Brunner, H.G. (1998). Activating and Inactivating Mutations in LH Receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 145(1–2), 137–142.
- Thigpen, A.E., Silver, R.I., Guileyardo, J.M., Casey, M.L., McConnell, J.D. & Russell, D.W. (1993). Tissue Distribution and Ontogeny of Steroid 5 alpha-reductase isozyme Expression. *Journal of Clinical Investigation*, 92(2), 903–910.
- Trapman, J., Klaassen, P., Kuiper, G.G.J.M., Van der Korput, J.A.G.M., Faber, P.W., Van Rooij, H.C.J., van Kessel, A.G., Voorhorst, M.M., Mulder, E. & Brinkmann, A.O. (1988). Cloning, Structure and Expression of a cDNA Encoding the Human Androgen Receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 153(1), 241–248.
- van den Driesche, S., Kolovos, P., Platts, S., Drake, A.J. & Sharpe, R.M. (2012). Inter-relationship Between Testicular Dysgenesis and Leydig Cell Function in the Masculinization Programming Window in the Rat. *PLoS One*, 7(1), e30111.
- Vilain, E., Achermann, J.C., Eugster, E.A., Harley, V.R., Morel, Y., Wilson, J.D. & Hiort, O. (2007). We Used to Call them Hermaphrodites. *Genetics in Medicine*, 9(2), 65–66.
- Welsh, M., Saunders, P.T.K., Fiskin, M., Scott, H.M., Hutchison, G.R., Smith, L.B. & Sharpe, R.M. (2008). Identification in Rats of a Programming Window for Reproductive Tract Masculinization, Disruption of Which Leads to Hypospadias and Cryptorchidism. *Journal of Clinical Investigation*, 118(4), 1479–1490.
- Werner, R. & Holterhus, P.M. (2014). Androgen Action. *Endocrine Development*, 27, 28–40.
- Wilson, J.D., George, F.W. & Griffin, J.E. (1981). The Hormonal Control of Sexual Development. *Science*, 211(4488), 1278–1284.

- Wilson, J. D., Griffin, J. E. & Russell, D. W. (1993). Steroid 5 alpha-reductase 2 Deficiency. *Endocrine Reviews*, 14(5), 577–593.
- Zeng, C., Spielman, A. I., Vowels, B. R., Leyden, J. J., Biemann, K. & Preti, G. (1996). A Human Axillary Odorant is Carried by Apolipoprotein D. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(13), 6626–6630.

### Biografische Notizen

*Paul Martin Holterhus*, Prof. Dr., ist Kinderendokrinologe und leitet nach klinischen Ausbildungszeiten an der Universitätskinderklinik Lübeck sowie nach Forschungszeiten an der Erasmus Universität Rotterdam, an der Stanford-Universität in Kalifornien und an der Universität zu Lübeck seit 2005 den Fachbereich Kinderendokrinologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Androgenbiosynthese und die zelluläre Androgenwirkungsvermittlung, insbesondere beim AGS und bei der Androgenresistenz.

*Olaf Hiort*, Prof. Dr., ist Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit den Schwerpunkten Neonatologie, Kinderendokrinologie und -diabetologie und Labormedizin. Er leitet die Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie an der Universität zu Lübeck und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Seine Forschungsschwerpunkte sind seltene Störungen des Hormonhaushalts, insbesondere der Geschlechtsentwicklung und des Mineralhaushalts. Er hat dazu unterschiedliche Netzwerkprojekte auf nationaler und internationaler Ebene koordiniert und wirkt zurzeit als pädiatrischer Koordinator des Europäischen Referenznetzwerks für Seltene Endokrinopathien.

