

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting**

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität von 8-12-jährigen Kindern
mit Störung der Geschlechtsentwicklung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Sebastian Benedikt Wien
aus Bonn

Lübeck 2013

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Ute Thyen
2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Rebekka Lencer

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.01.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhalt

1	Einleitung.....	5
1.1	Definition und häufige Varianten von DSD.....	5
1.2	Definition und Anwendung der HRQOL.....	9
1.3	HRQOL in der Kinder- und Jugendmedizin.....	10
1.4	Fragestellung.....	13
2	Material und Methoden	19
2.1	Untersuchte Population	19
2.2	Studiendesign und Rekrutierung der Studienteilnehmer	19
2.3	Erhobene Messgrößen	21
2.4	Einteilung der Diagnosegruppen	25
2.5	Auswertung und statistische Analyse	26
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Studienkollektiv und Datenqualität	28
3.2	Soziodemographie	28
3.3	Diagnosen und Gruppeneinteilung	29
3.4	Komorbidität	30
3.5	Qualität der Daten	31
3.6	HRQOL des Studienkollektivs	32
3.7	DSD-spezifische Einflüsse auf die HRQOL des Studienkollektivs	35
3.7.1	Aktuelles Prader-Stadium.....	35
3.7.2	Prader-Stadium zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose	35
3.7.3	Geschlechtsidentität.....	36
3.7.4	Geschlechtsrollenverhalten	38
3.7.5	Geschlechtskonstruktive Operationen	41
3.7.6	Medizinische Aufklärung	43

3.7.7	Pränataler Androgenexzess (Mädchen mit AGS)	45
3.8	HRQOL der Diagnosegruppen.....	52
4	Diskussion	53
4.1	HRQOL des Studienkollektivs	53
4.2	DSD-spezifische Einflüsse auf die HRQOL des Studienkollektivs	55
4.3	Methodische Begrenzungen.....	58
4.4	Ausblick.....	60
5	Zusammenfassung	62
6	Bibliographie	63
7	Anhang	76
7.1	Tabellen	76
7.2	Danksagung	80
7.3	Lebenslauf.....	81

Abkürzungen

AGS	Adrenogenitales Syndrom
ANOVA	Analysis of variance / Univariate Varianzanalyse
CBAQ-CGS	Child Behaviour und Attitude Questionnaire – Cross Gender Scale / Verhaltens- und Einstellungsfragebogen für Kinder – Skala für Geschlechtsidentitätsstörungen
DSD	Disorder of Sexual Development / Störung der Geschlechtsentwicklung
GII	Gender Identity Interview / Fragebogen über die Geschlechtsidentität
GRQ	Gender Role Questionnaire / Fragebogen über das Geschlechtsrollenverhalten
HRQOL	Health related quality of life / Gesundheitsbezogene Lebensqualität
MW	Mittelwert, hier entsprechend dem arithmetischen Mittel
SD	Standard deviation / Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Definition und häufige Varianten von DSD

Störungen der Geschlechtsentwicklung (engl.: Disorders of Sexual Development, DSD) sind als angeborene Störungen, bei denen das chromosomale, gonadale oder anatomische Geschlecht untypisch ist, definiert. Hierzu gehören das uneindeutige Erscheinungsbild des äußeren Genitale, fehlende Übereinstimmung zwischen äußerem und inneren Genitale, unvollständige oder abweichende Differenzierung der Gonaden und damit der inneren Geschlechtsorgane (Lee et al., 2006; Consortium on the Management of Disorders of Sexual Development, 2006; Schober et al., 1999). Es wird zwischen unterschieden zwischen

- DSD mit 46,XX Karyotyp mit Androgenexzess (z.B. Adrenogenitales Syndrom beim Mädchen),
- DSD mit 46,XY Karyotyp und teilweisem oder vollständigem Androgenmangel bzw. eingeschränkter Wirksamkeit der Androgene (z.B. Störungen der Androgenbiosynthese oder Androgenwirkung),

sowie weiterhin

- DSD aufgrund von numerischen Abweichungen der Gonosomen (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom).

Störungen der Geschlechtsentwicklung sind vergleichsweise selten, ihre Häufigkeit wird auf ca. 2/10.000 Lebendgeburten geschätzt (Lee et al., 2006; Thyen et al., 2006). Das Adrenogenitale Syndrom ist weitaus am häufigsten– es macht bis zu 50% der Fälle von DSD aus. Im Weiteren werden Prävalenzen von 1:13000 für das Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom sowie 1:83000 für die Ovotestes beschrieben, alle weiteren Syndrome weisen eine Prävalenz von <1:100.000 Lebendgeborenen auf (Peter et al., 2006; Olgemöller et al., 2003; Blackless et al., 2000). Eine möglichst frühzeitige Sicherung und Differenzierung der Diagnose DSD ist wünschenswert, das Prozedere hierfür ist allerdings komplex und erfordert ein multidisziplinäres, spezialisiertes Team (Hiort, 2011; Öçal et al., 2011).

Bei vom *Adrenogenitalen Syndrom* (AGS) betroffenen Mädchen liegt ein 46, XX-Chromosomensatz vor. Das Genitale ist teils uneindeutig, insbesondere ist die Klitoris häufig hypertrophiert. Zugrunde liegt eine Insuffizienz der fetalen Kortisolsynthese, durch die es zur vermehrten Stimulation der Nebennierenrinde und in der Folge zur vermehrten Ausschüttung von Testosteron kommt. Zusätzlich zu den Veränderungen des äußeren Genitales wird für Mädchen mit AGS auch ein „jungenhaftes“ Geschlechtsrollenverhalten beschrieben (Berenbaum und Beltz, 2011; Cohen-Kettenis et al., 2010; Jürgensen et al., 2007; Meyer-Bahlburg et al., 2004). Potentiell lebensbedrohlich ist die meist zusätzlich bestehende Insuffizienz der Mineralokortikoidsynthese, die bereits in den ersten Lebenstagen zu schweren Elektrolytverschiebungen führen kann.

Durch die postnatale Substitution von Kortisol und Mineralokortikoiden ist eine suffiziente Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz möglich. Ausgeprägte Klitorishypertrophien sowie ein Sinus urogenitalis ziehen häufig geschlechtskonstruktive Operationen nach sich. Die Studienergebnisse zur HRQOL bei AGS sind widersprüchlich (Sanches et al., 2012; Nordenström, 2011; Nermoen et al., 2010; Nordenskjöld et al., 2008).

Der pränatale Androgenexzess bewirkt eine Neigung zu „typischen“ Aktivitäten des männlichen Geschlechts (Auyeung et al., 2009; Frisén et al., 2009; Hall et al., 2004; Joint ESPE/LWPES CAH working group, 2002), zu kompetitiven, körperbetonten Spielen, während Mädchen sonst üblicherweise zu einer auf Kooperation und verbaler Kommunikation begründeten Spielweise neigen (Trautner, 2008; Ruble et al., 2006; Maccoby, 1988). Es gibt weiterhin Hinweise auf Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität bei erwachsenen Frauen mit AGS (Berenbaum und Bailey, 2003) sowie auf Unzufriedenheit mit dem Ergebnis geschlechtskonstruktiver Operationen.

Kinder mit 46,XY-Chromosomensatz und *kompletter Androgenrezeptor-Insuffizienz* machen äußerlich zunächst eine unauffällige körperliche Entwicklung im weiblichen Geschlecht durch (Hughes et al., 2012). Die Diagnose wird oft erst durch das Ausbleiben

der Menarche bzw. der Pubertätsentwicklung gestellt, teils auch bei beidseitigen Leistenbrüchen und Vorfinden von Testes im scheinbaren Bruchsack. In einigen Fällen können Auffälligkeiten des äußeren Genitales, bspw. eine Klitorishypertrophie, bei teilweise vorhandener Androgenwirkung auftreten.

In der untersuchten Altersgruppe ist, da die körperliche Entwicklung meist bis zum Pubertätsbeginn unauffällig ist, keine Einschränkung aufgrund von Besonderheiten der körperlichen Entwicklung zu erwarten. Die Diagnose eines Androgenrezeptor-Insuffizienz-Syndroms könnte allerdings zu Unsicherheiten in der Geschlechtsidentität bzw. im Selbstbild führen (Kleinemeier et al., 2010).

Das Risiko der Entartung der intraabdominell gelegenen Hoden ist mindestens bis zum Abschluss der Pubertät sehr gering. Durch Belassung der Hoden kann über die Umwandlung von Testosteronen in Östrogene eine spontane Pubertät durchgemacht werden, die abgesehen von der fehlenden Entwicklung der Körperbehaarung äußerlich regelhaft verläuft (Oakes 2008 et al.,; Hannema 2006 et al.,; Rajpert-De Meyts, 2006).

Bei erhaltener Teilfunktion des Androgenrezeptors und 46,XY-Chromosomensatzes liegt ein *partiell*es Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom vor. Der Phänotyp des äußeren Genitales ist abhängig vom Grad der verbliebenden Rezeptorfunktion. Kinder mit partiellem Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom, die als Jungen aufwachsen, entwickeln in der Pubertät häufig eine Gynäkomastie, da das vermehrt gebildete Testosteron in Östrogen umgewandelt wird. Hiervon abgesehen können sie sonst aber eine regelhafte männliche Pubertät durchmachen. Bei Mädchen mit partiellem Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom kann das Testosteron in der Pubertät zu ungewollten Effekten wie Bartwuchs oder Stimmbruch führen. Da das äußere Genitale in dieser Gruppe in der Regel uneindeutig ist, werden häufig, teilweise auch mehrfach, geschlechtsangleichende Operationen durchgeführt. Daten zum Outcome beim partiellen Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom fehlen weitgehend (Hughes et al., 2012).

Kinder mit *kompletter Gonadendysgenese* (Swyer-Syndrom) weisen einen 46,XY-Chromosomensatz auf; infolge eines Defektes des SRY-Genes entwickeln sich keine Hoden, sondern funktionslose Stranggonaden. Da keine Testosteron-Synthese durch die Leydig-Zellen erfolgt, ist der äußere Phänotyp weiblich und die Kinder wachsen im weiblichen Geschlecht auf. Ähnlich dem kompletten Androgen-Rezeptor-Insuffizienz-Syndrom wird die Diagnose häufig erst bei ausbleibender Pubertätsentwicklung gestellt; hier besteht das Risiko einer Entartung der Keimdrüsen.

Die *partielle Gonadendysgenese* mit 46,XY-Chromosomensatz führt in Abhängigkeit von der Funktionsfähigkeit der Gonaden zur Ausprägung unterschiedlicher Phänotypen des äußeren Genitales (Warne, 2008), bei weitgehend suffizienter Organfunktion ist dieses eher männlich, bei insuffizienter Organfunktion eher weiblich ausgeprägt. Ursache können Aberrationen der Gonosomen sein; vielfach kann die Ursache der Gonadendysgenese nicht geklärt werden. Bei der *gemischten Gonadendysgenese* kann funktionsloses Gonadengewebe neben regelhaftem ovariellen oder testikulärem Gewebe vorliegen, auch Gonaden, die ovarielles und testikuläres Gewebe kombinieren, treten auf. Ähnlich wie bei der partiellen Gonadendysgenese ist der Phänotyp des äußeren Genitales in Abhängigkeit von der Gonadenfunktion variabel. Kinder mit partieller oder gemischter Gonadendysgenese wachsen teils als Jungen, teils als Mädchen auf.

Sowohl für die komplette als auch für die partielle Gonadendysgenese gibt es bislang wenig spezifische Daten zum Outcome.

Jungen mit *schweren Hypospadien* machen nach außen hin vielfach eine unauffällige körperliche Entwicklung durch. Hormonsubstitution oder andere Therapien zur Erhaltung der Körperfunktionen oder Prophylaxe von Komplikationen wie Neoplasien sind nicht notwendig. Allerdings sind oft vielfache Operationen zur Konstruktion des Penis erforderlich, Sexualität und Fortpflanzungsfähigkeit können eingeschränkt sein (Mureau et al., 1997; Sandberg et al., 1995). Es wird vermutet, dass es sich um Formen von DSD mit 46, XY Karyotyp und unvollständiger Virilisierung aufgrund noch nicht bekannter Störungen der Produktion oder Wirkung von Dihydrotestosteron handelt.

Grundsätzlich liegen bislang nur unzureichende wissenschaftliche Erkenntnisse zu Behandlungsergebnissen bei DSD im Kindesalter vor, es besteht vielfältiger Forschungsbedarf (Hiort et al., 2005). Dies gilt insbesondere für die psychosexuellen Implikationen von DSD (Deutscher Ethikrat, 2012). Einen geeigneten Endpunkt für Studien zur Therapieevaluation stellt daher die gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl.: Health Related Quality of Life, HRQOL) dar, da sie nicht nur die körperliche Funktionsfähigkeit erfasst, sondern auch psychische Komponenten einschließt und so einen umfassenden Blick auf den Patienten ermöglicht.

1.2 Definition und Anwendung der HRQOL

Die HRQOL wird als multidimensionales Konstrukt begriffen, über dessen Teildimensionen ein grundsätzlicher Konsens besteht. Eine einheitliche, allgemeingültige Definition der HRQOL gibt es jedoch nicht. Die meisten Instrumente messen auch einzelne Teilbereiche der HRQOL: Zu den am häufigsten mit eingeschlossenen gehören körperliches, seelisches und soziales Wohlbefinden sowie Aktivitäten (Bullinger, 2006; Ravens-Sieberer et al., 2006; De Civita et al., 2005; Ravens-Sieberer et al., 2000). Durch die Beschäftigung mit der HRQOL kann der Arzt dem Ziel näher kommen, seine Patienten bei der Erlangung möglichst hoher Lebensqualität zu unterstützen. Das philosophische Äquivalent für eine hohe Lebensqualität wird mit der Idee des „guten Lebens“ umschrieben, das subjektives Wohlbefinden, Erfüllung von Wünschen und objektive Umstände wie persönliche Autonomie einschließt (Welp, 2008). Der Arzt soll seinen Patienten hiernach insbesondere bei der Erlangung bzw. Erhaltung von Gesundheit unterstützen (WHO, 2006) und im „informed consent“ handeln.

Die Anwendung der „health related quality of life“ (HRQOL), und damit die Umsetzung des philosophischen Konzeptes des „guten Lebens“, bezogen auf psychische und physische Gesundheit, stellt eine Herausforderung dar. In der Anwendung der „evidence based medicine“ müssen hierfür immaterielle Güter empirisch betrachtet werden. Die Vielzahl von Instrumenten, die zur Messung der HRQOL bereits entwickelt wurden, und die Unmöglichkeit, einen einheitlichen „Goldstandard“ zu entwickeln,

illustrieren die Schwierigkeiten bei der Messung der HRQOL eindrücklich. Die Beschäftigung mit der HRQOL als medizinischem Endpunkt ist trotz des damit verbundenen Aufwandes aber höchst lohnenswert: Herkömmliche Endpunkte klinischer Studien beschränken sich auf objektiv messbare somatische Parameter, also mehr auf die „Optimierung“ der Körperfunktionen des Patienten als auf die Verbesserung seines (Er-) Lebens. Durch die Messung der HRQOL wird zusätzlich auch das subjektive Erleben des Patienten, sein psychisches Befinden, als Maß für das Wohlbefinden erfasst. Bei nicht berichtsfähigen Menschen (junge Kinder, demente Patienten, Menschen mit Behinderungen) werden auch Proxy-Berichte zur Messung der HRQOL eingesetzt. Die Bedeutung der HRQOL in der medizinischen Forschung wächst (Ravens-Sieberer et al., 2006):

Traditionelle in der Medizin verwendete Outcome-Maße, besonders Überlebenszeit oder Symptomreduktion, erfassen nicht die ganze Spannweite von Wegen, wie Krankheit oder Therapie die Gesundheit eines Patienten beeinflussen. Der Einschluss von ganzheitlicheren Outcomes wie Lebensqualität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, ist von zunehmendem Interesse (Davis et al., 2006).

Grundsätzlich ist körperliche Aktivität zwar mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden (Spengler und Woll, 2012). Allerdings korreliert die subjektiv empfundene Lebenszufriedenheit oft nicht mit dem körperlichen Funktionsstatus: Da der interne Bewertungsmaßstab von Körperfunktionen an Einschränkungen angepasst werden kann, muss eine objektive Verschlechterung des funktionellen Status somit nicht zwangsläufig mit einer eingeschränkten HRQOL einhergehen. Gerade bei Kindern ist die Fähigkeit zur Adaptation auch bei größeren Funktionseinschränkungen ausgeprägt (De Civita et al., 2005).

1.3 HRQOL in der Kinder- und Jugendmedizin

In der Kinder- und Jugendmedizin hat die Lebensqualitätsforschung seit den 1980er Jahren an Bedeutung gewonnen (Ravens-Sieberer et al., 2006; Perrin, 2002). Dies folgte einem epidemiologischen Wandel von akuten zu chronischen Krankheiten mit einer

Verdopplung bis Verdreifachung der Prävalenz chronischer Gesundheitsstörungen. Durch die Messung der HRQOL können negative Einflüsse der Erkrankung oder medizinischen Behandlung auf Entwicklung und Krankheitsverarbeitung des Kindes erkannt und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden (Ravens-Sieberer et al., 2000). In unterschiedlichen Phasen der kindlichen Entwicklung – Säugling, Kleinkind, Schulkind, Jugendlicher (präpubertär/pubertär) – können unterschiedliche Faktoren in wechselnder Gewichtung für die HRQOL relevant sein.

Gemessen wird die HRQOL im Rahmen wissenschaftlicher Studien durch validierte psychometrische Instrumente. Neben einem Gesamtscore für die HRQOL sind meist auch Subscores für Teilbereiche der HRQOL errechenbar. Hierdurch wird die HRQOL verschiedener Kollektive statistisch vergleichbar. Für die Beurteilung der HRQOL gerade auch jüngerer Kinder kann neben einer Version für den Selbstbericht auch eine Version für den Elternbericht (engl.: proxy report) erforderlich sein. Klinisch relevant sind Abweichungen auf der Messskala des verwendeten Instruments ab ca. 5 von 100 Punkten (Bullinger, 2006).

Im deutschen Sprachraum ist der KINDL-R-Fragebogen (Ravens-Sieberer et al., 2001) zur Messung der HRQOL am weitesten verbreitet. Neben einem Gesamtwert, der Rückschlüsse auf die HRQOL insgesamt zulässt, werden auch 6 Teildimensionen der HRQOL gesondert erfasst. Der KINDL-R liegt, nach Entwicklungsstufen differenziert, in Versionen für den Selbstbericht und für den Elternbericht vor.

Wann immer möglich, sollte die Einschätzung der HRQOL durch die Kinder selbst erfolgen, da der HRQOL-Proxy-Report gerade bei der Beurteilung der HRQOL von Kindern durch Erwachsene Schwächen aufweist (Van der Velde JL et al., 2011; White-Koning et al., 2007; Ravens-Sieberer et al., 2006; De Civita et al., 2005; Eiser et al., 2001; Ravens-Sieberer et al., 2000):

- Ein grundsätzliches methodisches Problem bei der Erhebung von Proxy-Reports ist, dass Beobachter eigene Wertungen und Vorstellungen einfließen lassen, oder auch teilweise über eine unzureichende Beobachtungsgabe verfügen. Somit

besteht für sämtliche Dimensionen der HRQOL die Möglichkeit, dass sie im Proxy-Report unzureichend wiedergegeben werden. Die Bewertung der HRQOL von Kindern durch Erwachsene ist zusätzlich dadurch erschwert, dass Erwachsene ein deutlich anderes Verständnis von Lebensqualität haben als Kinder.

- Im Besonderen treten Diskrepanzen zwischen Selbst- und Proxy-Report in den Dimensionen auf, die das psychische und emotionale Erleben beschreiben. Diese Diskrepanz liegt darin begründet, dass es naturgemäß besonders schwierig ist, von außen eine adäquate Einschätzung des Selbstwertgefühles oder auch des emotionalen Erlebens eines anderen Menschen vorzunehmen.
- In einer Studie von White-Koning et al. (2007) unter Einschluss von 500 Kindern im Alter von 8-12 Jahren und deren Eltern wurde über alle Aspekte der HRQOL hinweg in 64% eine signifikante Diskrepanz zwischen Selbst- und Proxy-Report gemessen. Dabei fiel auf, dass insbesondere bei elterlichem Stress die HRQOL im Proxy-Report geringer ausfiel als im Selbstbericht; umgekehrt war bei durch die Kinder berichteten Schmerzen die HRQOL im Selbstbericht geringer als im Proxy-Report

Auch wenn es in der Literatur Hinweise dafür gibt, dass auch Eltern-Einschätzungen adäquat sein können (Varni et al., 2007), so ist die Selbsteinschätzung der Kinder aus den o.g. Gründen von hohem Wert. Die Qualität der Selbsteinschätzung steigt dabei mit dem Lebensalter bzw. mit höherer kognitiver Reife an, insbesondere ab einem Alter von 7-8 Jahren sind Selbstbeurteilungen der HRQOL in der Regel sehr gut möglich (Trautner, 2008; Ravens-Sieberer et al., 2006; De Civita et al., 2005; Eiser et al., 1999; Ruble et al., 1998). Aufgrund der wachsenden Bedeutung, die dem Selbstbericht zur Einschätzung der HRQOL beigemessen wird, wurden auch entsprechende Instrumente für Kleinkinder entwickelt und erfolgreich validiert (Ravens-Sieberer et al., 2000).

Kinder mit DSD sind in der Regel nicht in ihrer allgemeinen körperlichen Funktion oder ihren kognitiven Fähigkeiten eingeschränkt. Einige Betroffene erleben teilweise Einschränkungen durch dauerhafte medizinische Therapien (z.B. hormonelle

Behandlungen, chirurgische Eingriffe). Häufiger stehen allerdings die psychosozialen Belastungen im Vordergrund, die sich aus Abweichungen in der psychosexuellen Entwicklung ergeben.

1.4 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung der HRQOL von Kindern mit DSD im Alter von acht bis zwölf Jahren. Beantwortet werden soll die Frage,

- *ob die HRQOL von Kindern mit DSD gegenüber nicht betroffenen Altersgenossen eingeschränkt ist.*

In einem weiteren Schritt werden *Faktoren, die durch Veränderungen im Rahmen einer DSD Einfluss auf die HRQOL nehmen könnten*, untersucht. Dass Besonderheiten bei der Geschlechtsentwicklung Einfluss auf die HRQOL betroffener Kinder haben, liegt nahe, da Geschlechtskategorien im Leben von Kindern ständig präsent sind: Sie sind konstituierende Faktoren bei der Eigenwahrnehmung, und auch die Interaktion von Kindern mit ihrem sozialen Umfeld ist in vielen Aspekten von der Geschlechtszugehörigkeit geprägt (Trautner, 2008; Ruble et al., 2006). Eine DSD kann bereits unmittelbar nach Geburt, z.B. bei uneindeutigem Genitale und den damit hervorgerufenen Irritationen bei Fachpersonal und Eltern, eine zentrale Bedeutung für die Akzeptanz eines betroffenen Kindes durch seine Umwelt erlangen (Jürgensen et al., 2006).

Beantwortet werden sollen somit im Weiteren folgende Fragen:

- *Reduzieren Diskrepanzen zwischen dem Erziehungsgeschlecht und dem Erscheinungsbild der Geschlechtsorgane die HRQOL? Diskrepanzen zwischen dem Erziehungsgeschlecht und dem Erscheinungsbild der Geschlechtsorgane könnten eine verminderte Akzeptanz der eigenen Person und des eigenen Körpers hervorrufen, ebenso wäre als Folge auch eine verminderte Akzeptanz durch das Umfeld denkbar.*

➤ *Reduziert Unzufriedenheit mit dem Erziehungsgeschlecht die HRQOL?*

Unzufriedenheit mit dem Erziehungsgeschlecht könnte mit einer verminderten Akzeptanz der eigenen Person und des eigenen Körpers einhergehen. Eine erhöhte Rate von Unzufriedenheit mit dem Erziehungsgeschlecht bei von DSD betroffenen Menschen gegenüber nicht von DSD betroffenen Menschen im Allgemeinen (Zucker, 2006) und AGS im Besonderen (Dessens et al., 2005) ist vorbeschrieben, wobei hierfür vor allem pränataler Androgenexzess bei Mädchen ursächlich ist. Die Auswirkungen erhöhter pränataler Androgenkonzentrationen auf das Geschlechtsrollenverhalten sind allerdings insgesamt deutlich höher als auf die Geschlechtsidentität (Berenbaum und Beltz 2011; Cohen-Kettenis et al., 2010; Meyer-Bahlburg et al., 2004).

Neben den Eltern nehmen auch Freunde, Lehrer und Medien Einfluss auf den vielschichtigen Prozess der Entwicklung der Geschlechtsidentität Einfluss (Leaper et al., 2011). Warne (2008) geht davon aus, dass die Rate von Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht bei DSD eher unterschätzt wird, während eine große aktuelle Studie zu Jugendlichen und Erwachsenen mit DSD keinen Anhalt für relevante Unzufriedenheit sieht (Jürgensen et al., 2012).

➤ *Reduziert geschlechtsuntypisches Verhalten die HRQOL?* In der untersuchten Altersgruppe organisieren sich die Kinder nahezu ausschließlich in homogenen gleichgeschlechtlichen Gruppen. Geschlechtsuntypisches Verhalten könnte zu Schwierigkeiten in der Akzeptanz durch Gleichaltrige führen, wobei Mädchen eine größere Toleranz gegenüber geschlechtsabweichendem Verhalten als Jungen zugeschrieben wird. Ebenso könnten auch Schwierigkeiten der Eltern, mit geschlechtsuntypischem Verhalten ihres Kindes umzugehen, auftreten. Andererseits wird auch berichtet, dass Kinder ihnen vorher unbekannte Altersgenossen mit geschlechtsuntypischen Aktivitäten genauso positiv bewerten wie solche mit geschlechtstypischen Aktivitäten und ein nicht unerheblicher Anteil von Jungen und Mädchen regelmäßig auch geschlechtsunspezifische Aktivitäten durchführt (Trautner, 2008; Ruble et al., 2006; Cohen-Kettenis, 2003; Maccoby, 1988).

Bei DSD wird eine deutlich erhöhte Inzidenz von untypischem Geschlechtsrollenverhalten beobachtet, speziell bei Mädchen mit AGS (Jürgensen et al., 2012; Berenbaum und Beltz, 2011; Cohen-Kettenis et al., 2010; Jürgensen et al., 2007; Meyer-Bahlburg et al., 2004).

- *Ist eine höhere Zahl geschlechtskonstruierender Operationen mit einer Einschränkung der HRQOL verbunden?* Eine höhere Anzahl von Operationen könnte mit größerer Traumatisierung verbunden sein, weiterhin auch ein Hinweis auf ausgeprägtere Fehlbildung des Genitales sein. Dies betrifft insbesondere Jungen mit schweren Hypospadien, die teilweise einer größeren Anzahl von Operationen unterzogen werden. Zu Behandlungsergebnissen bei Hypospadien sind die Angaben in aktuellen Arbeiten insgesamt widersprüchlich. Teils wird für die Hypospadien insgesamt, hierbei sogar für schwere Hypospadien, die durchschnittlich 3,7 Operationen nach sich ziehen (Aulagne et al., 2010), deutlich überwiegende Zufriedenheit berichtet. Andere Autoren stellen wiederum eine verminderte HRQOL fest, wobei hier die Relevanz psychosozialer Faktoren betont wird (Jones 2009; Schönbucher et al., 2008a; Schönbucher et al., 2008b;). Generell liegt bei von DSD-Betroffenen, die einer operativen Geschlechtskonstruktion unterzogen worden sind, eine hohe Unzufriedenheit mit dem kosmetischen und/oder funktionellen Ergebnis vor (Jürgensen et al., 2012; Köhler et al., 2012; Schönbucher et al., 2010).
- *Führen frühzeitige geschlechtskonstruktive Operationen tatsächlich zu einem Zugewinn an HRQOL?* Da jüngere Kinder noch nicht vollständig über ihr Geschlecht orientiert sind, könnte ein konstruierender Eingriff am Genitale als weniger einschneidend empfunden werden. Der optimale Operationszeitpunkt ist weiter Gegenstand der Diskussion: Die von Money 1955 postulierte „Optimal Gender Policy“, die möglichst frühzeitige chirurgische Eingriffe vorsah, wurde mittlerweile verlassen, auch die von Diamond und Sigmundson (1997) vorgeschlagene „Full Consent Policy“, die medizinisch aufschiebbare Operationen erst bei Einwilligungsfähigkeit des Patienten durchführen vorsieht, konnte sich nicht durchsetzen. Begründet wird die Notwendigkeit einer frühzeitigen

chirurgischen Intervention mit der sich aus einem ungeklärten Geschlecht ergebenden psychischen Belastung für Betroffene und Eltern. So besteht bei den meisten Eltern die – nicht unberechtigte – Befürchtung, dass ein nicht im dichotomen Geschlechtermodell einzuordnendes Kind auf Akzeptanzprobleme stoßen könnte. Auch für die Annahme des Kindes durch die Eltern selbst ist die Frage, ob sie einen Jungen oder ein Mädchen aufziehen, von essentieller Bedeutung (Jürgensen et al., 2006). Wiesemann et al. (2010) schlagen vor, Entscheidungen am Einzelfall orientiert, anhand definierter ethischer Prinzipien, zu treffen.

Die *Zeitspanne zwischen der letzten Operation und dem Messzeitpunkt* ist bei der Messung des Einflusses von Operationen auf die HRQOL ebenfalls zu berücksichtigen, da bei der Beurteilung der HRQOL nahe zurückliegende Ereignisse höher gewichtet sind.

- *Reduziert mangelhafte medizinische Aufklärung die HRQOL?* Viele Erwachsene mit DSD kritisieren retrospektiv deutliche Mängel, die zu starker Verunsicherung der Betroffenen geführt hätten. Auch „Geheimhaltung“ der Eltern gegenüber ihrem Kind könnte hierzu beitragen (Cohen-Kettenis et al., 2010). Bei Störungen der Geschlechtsentwicklung stellt die Sicherstellung der medizinischen Aufklärung und der aufgeklärten Zustimmung zu therapeutischen Maßnahmen des Patienten bei frühzeitigen Operationen ein besonderes Problem dar: Wenn im Zuge einer Geschlechtszuweisung im Neugeborenen-, Säuglings- oder Kleinkindalter die Entscheidung zur operativen Geschlechtskonstruktion getroffen wird, muss diese ohne Zustimmung des Kindes erfolgen (Hiort et al., 2001). Die Aufklärung der Betroffenen wird dann nur retrospektiv im Angesicht vollendeter Tatsachen erfolgen können.

Die Beratung der Eltern wird dadurch kompliziert, dass es aufgrund fehlender Evidenz auch heute noch keine verbindliche Rationale der Geschlechtszuweisung gibt (Houk und Lee 2012). Lediglich für die komplette Androgenresistenz, das AGS und teilweise die ovotestikuläre DSD gibt es Richtlinien, die allerdings nur auf Expertenmeinung basieren (Mieszczyk et al., 2009). Neben der Durchführung

teils irreversibler medizinischer Maßnahmen ohne ihr Einverständnis wird von erwachsenen Betroffenen kritisiert, dass sie auch als ältere Kinder und selbst Erwachsene überhaupt nicht oder nur unzureichend über ihre besondere Geschlechtsentwicklung aufgeklärt wurden. Erwachsene mit DSD berichten, dass das Unwissen, verbunden mit dem Gefühl, anders zu sein, eine erhebliche Belastung darstellte. Das Schweigen seitens der Eltern und des medizinischen Personals wird dabei als „bedrohliche Allianz“ beschrieben (Lang, 2006; Crouch, 1998; Dreger et al., 1998). Die Aussagen heute erwachsener Betroffener beziehen sich zwar vielfach auf Aufklärungs- und Behandlungsstrategien, die heute so nicht mehr praktiziert werden. Angesichts eindeutiger gesellschaftlicher Erwartungen bzgl. der Verortung jedes Menschen im männlichen oder weiblichen Geschlecht stellt sich jedoch weiterhin die Frage, wie die Umfeld-Kommunikation der DSD durch die Eltern bestmöglich am Wohl ihres Kindes ausgerichtet werden kann.

- *Beeinflusst pränataler Androgenexzess bei Mädchen die Lebensqualität negativ?*
- Pränataler Androgenexzess wirkt sich auf die Entwicklung des Gehirns aus und kann u.a. Geschlechtsidentität und Geschlechtsrollenverhalten beeinflussen (s.o.). Einer gesonderten Betrachtung sollen daher die Mädchen mit AGS unterzogen werden. Diese werden zwar häufig geschlechtskonstruierenden Operationen unterzogen, meist ist der weibliche Phänotyp hiernach allerdings unbeeinträchtigt. Der substitutionspflichtige Hypokortisolismus kann zwar zu funktionellen Einschränkungen führen, die Gesundheit ist aber primär vor allem in akuten Krankheitsphasen, z.B. bei Infektionen, vermehrt gefährdet. Die Ergebnisse zur Lebensqualität bei erwachsenen Frauen sind widersprüchlich, während Sanches et al. (2012) keine nachhaltigen Auswirkungen auf die HRQOL feststellt, kommen andere Autoren zu gegenteiligen Schlüssen (Nordenström 2011; Nermoen et al., 2010; Nordenskjöld et al., 2008). In erster Linie ist die pränatal erhöhte Testosteron-Konzentration ein möglicher HRQOL-relevanter Faktor, sodass deren Einfluss auf die Lebensqualität von Mädchen am Modell AGS untersucht werden kann. Als mögliche Mediatoren des Einflusses des

pränatalen Androgenexzesses auf die HRQOL werden die *Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität* und *Abweichungen im Geschlechtsrollenverhalten* für diese Gruppe gesondert untersucht. Da Mädchen mit AGS häufiger *geschlechtskonstruktiven Operationen* unterzogen werden, deren Ergebnis von erwachsenen Frauen mit AGS als tendenziell unbefriedigend bewertet wird (Crouch et al., 2008; Nordenskjöld et al., 2008), sollen auch mögliche Auswirkungen geschlechtskonstruktiver Operationen auf die HRQOL Gegenstand dieser Studie sein. Während die psychosexuelle Entwicklung bei AGS aufgrund des Modellcharakters für den pränatalen Androgenexzess vielfach untersucht ist, gibt es bislang nur wenige Studien zur HRQOL (Stout et al., 2010).

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchte Population

Die Untersuchung umfasste die im Rahmen der Klinischen Evaluationsstudie des „Netzwerk Intersexualität“ vom 01.01.2005 bis zum 31.12.2007 rekrutierten Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren sowie deren Eltern.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen von DSD, definiert als Diskrepanz zwischen chromosomalem, gonadalem und phänotypischem Geschlecht, sowie ein Alter von acht bis zwölf Jahren. Eine Liste der Einschlussdiagnosen findet sich im Anhang (Tab. A-1).

Auch bei unbekannter Ursache der DSD war die Aufnahme in die Studie möglich.

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines Turner- bzw. eines Klinefelter-Syndroms, schwerer anderer Erkrankungen, mentaler Retardierung und/oder schwerer psychiatrischer Diagnosen.

2.2 Studiendesign und Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Studie wurde multizentrisch in Deutschland, Österreich sowie der deutschsprachigen Schweiz durchgeführt. Regionale Studienzentren waren für Deutschland Lübeck, Bochum, Berlin und Erlangen, für die Schweiz St. Gallen und Bern, für Österreich Wien, Linz und Innsbruck. Das Studiendesign entspricht einer deskriptiven Querschnittsstudie. Die Rekrutierung erfolgte einerseits über betreuende Ärzte, die über Fachgesellschaften, Qualitätssicherungs-initiativen und vorhandene Datenbanken von der Studienzentrale angesprochen wurden. Diese wurden gebeten, Informationen über die Studie an Betroffene und deren Familien weiterzuleiten. Weiterhin wurden Patienten über die kooperierenden Einrichtungen rekrutiert. Beteiligt waren die Fachrichtungen pädiatrische Endokrinologie, Kinderurologie, Urologie, Kinderchirurgie, Gynäkologie

sowie Sexualmedizin. Auch über Selbsthilfegruppen und Elterninitiativen sollten Studienteilnehmer rekrutiert werden.

Der erste Kontakt zu den Studienteilnehmern wurde durch das Studienmanagement der Studienzentren telefonisch hergestellt. Die Teilnehmer wurden registriert, weiterhin wurde ein Identifikationscode zugewiesen. Die Einschluss-/Ausschlusskriterien wurden abgefragt und die Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Befragung konnte dann je nach Wunsch der Eltern zu Hause, in einer der kooperierenden Einrichtungen oder in einem der Studienzentren stattfinden. Den Studienteilnehmern wurden dazu Fragebögen übergeben, die mit Hilfe speziell geschulter Interviewer ausgefüllt wurden. Weiterhin wurde der kontaktierende Arzt gebeten, einen medizinischen Fragebogen auszufüllen. Falls es infolge der Befragung zu unerwarteten psychischen Reaktionen bei den Befragten kam, stand an allen Studienzentren psychiatrisches / psychotherapeutisches Fachpersonal zur Verfügung. Sämtliche ausgefüllten Fragebögen wurden pseudonymisiert an die biometrische Arbeitsgruppe in Magdeburg weitergeleitet, wo die Fragebögen auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und in einer zentralen Datenbank gespeichert wurden. Um die korrekte Eingabe der Daten sicherzustellen, wurden sie von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt, und die beiden Eingaben dann miteinander verglichen.

Vor dem Einschluss in die Studie fand eine umfassende Aufklärung über die Inhalte und Ziele der Studie sowie zum Datenschutz statt. Zur Teilnahme an der Studie war die Einwilligung der Eltern erforderlich. Wenn Eltern die Befragung des Kindes verweigerten, bestand die Möglichkeit, nur den behandelnden Arzt und die Eltern zu befragen. Eine Befragung der Kinder konnte aus ethischen Gründen nur erfolgen, wenn diese bereits über ihre besondere Geschlechtsentwicklung aufgeklärt waren. Wenn dies nicht der Fall war und die Eltern keine Aufklärung ihres Kindes wünschten, konnte keine Befragung der Kinder durchgeführt werden. Die Kinder erhielten für ihre Teilnahme ein Geschenk im Wert von 10 EUR. (Lux et al., 2009).

Die Studie wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung im Rahmen des Programms „seltene Erkrankungen“ gefördert.

2.3 Erhobene Messgrößen

Erhoben wurden durch die direkte Befragung der Kinder

- die *gesundheitsbezogene Lebensqualität* mit dem *KINDL-R Fragebogen* zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (Ravens-Sieberer et al., 2001; Ravens-Sieberer und Bullinger, 1998), in der Version für acht- bis zwölfjährige Kinder, der die Skalen Körperliches Wohlbefinden, Psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Familie, Freunde sowie Schule misst. Die insgesamt 24 Items können mit den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“ beantwortet werden. Die Werte aller 24 Items wurden addiert und zu einem Wert von 0-100 transformiert, ebenso die 4 Items jeder Skala, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Cronbachs Alpha beträgt 0.7–0.8, die Validität $r > 0.60$,

- *Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität* mit dem *Interview zur Erhebung der Geschlechtsidentität bei Kindern* (engl.: Gender Identity Interview for Children, GII) (Zucker et al., 1993), das in der deutschen Übersetzung verwendet wird. Aus den insgesamt 15 Items, die mit Ja/Nein bzw. Junge/Mädchen beantwortet werden können, wurde in dieser Arbeit ein Gesamtscore von 0-2 berechnet. Der Score korreliert positiv mit der Unzufriedenheit über die Geschlechtsidentität und ist robust gegenüber bis zu 2 Fehlwerten.
Bei der Untersuchung der beiden durch Zucker et al. (1993) ermittelten Faktoren („affektiv“ und „cognitiv“) wiesen Kinder und Jugendliche, die die DSM-III—R-Kriterien für das Vorliegen einer Geschlechtsidentitätsstörung voll oder teilweise erfüllten, Werte von 0,96 (SD 0,60) bzw. 0,30 (SD .57) auf. Kinder, die die Kriterien nicht erfüllten, zeigten Werte von 0,30 (SD 0,36) bzw. 0,015 (SD 0,06). Die Validität dieses Instrumentes wurde von Wallien et al. (2009b) verifiziert

Weitere zehn Items, die durch Freitext beantwortet werden können, wurden für diese Arbeit nicht berücksichtigt. Es wurden jeweils Analysen der Werteverteilung sowie der Korrelation mit dem KINDL vorgenommen, für die Mädchen mit AGS erfolgt eine gesonderte Auswertung.

- das *Geschlechtsrollenverhalten* mit dem *Gender Role Questionnaire (GRQ)*, Injenta & Cohen-Kettenis (unveröffentlicht), in der deutschen Übersetzung von Fischer aus dem Jahr 2004. Er besteht aus 32 Items mit jeweils drei vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, von denen jeweils eine die für Jungen bzw. für Mädchen typische Aktivität/Verhaltensweise beschreibt, eine weitere die geschlechtsneutrale Aktivität/Verhaltensweise. Der GRQ trennt gut zwischen den Geschlechtern (Cohen-Kettenis, 2003). Cronbachs Alpha beträgt 0.92. Es wurden jeweils Analysen der Werteverteilung sowie der Korrelation mit dem KINDL vorgenommen, für die Mädchen mit AGS erfolgt eine gesonderte Auswertung.

In der Befragung der Eltern wurden ermittelt

- die *Lebensqualität des Kindes* durch den *KINDL-R Fragebogen* zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen, Ravens-Sieberer & Bullinger (Ravens-Sieberer et al., 2001; Ravens-Sieberer und Bullinger, 1998), in der Version für Eltern acht- bis sechzehnjähriger Kinder, der die Skalen Körperliches Wohlbefinden, Psychisches Wohlbefinden, Selbstwert, Familie, Freunde sowie Schule misst. Die insgesamt 24 Items können mit „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“ beantwortet werden, die Werte aller Items wurden addiert und zu einem Wert von 0-100 transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Cronbachs Alpha beträgt 0.7–0.8, die Validität $r > 0.60$.
- *Abweichungen in der Geschlechtsidentität und dem Geschlechtsrollenverhalten* mit dem *Child Behaviour and Attitude Questionnaire*, CBAQ, Meyer-Bahlburg et al. (1994), in der deutschen Übersetzung, der aus 30 Items mit fünf vorgegebenen

Antwortmöglichkeiten besteht (trifft vollkommen zu, trifft eher zu, nicht sicher, trifft eher nicht zu, trifft gar nicht zu). Es wurde der Faktor zu abweichendem Geschlechtsrollenverhalten („Cross Gender Scale“, Wertebereich 10-50, höhere Werte zeigen geschlechtsabweichendes Verhalten an) verwendet. Cronbachs Alpha beträgt $\alpha = .53$ bis $\alpha = .93$. Es wurden jeweils Analysen der Werteverteilung sowie der Korrelation mit dem KINDL vorgenommen, für die Mädchen mit AGS erfolgte eine gesonderte Auswertung.

- sowie *demographische Variablen, Informationen zur Aufklärung des Kindes, zu geschlechtskonstruktiven Operationen* durch den *IS-Fragebogen Eltern*, Jürgensen, Kleinemeier und Thyen (unveröffentlicht), der aus maximal 108 Items besteht. Verwendet wurden Items zur
 - Soziodemographie,
 - sowie folgende Items zur medizinischen Aufklärung,
 - „Mein Kind weiß nichts über seine besondere Geschlechtsentwicklung“,
 - „Mein Kind soll nicht von seiner besonderen Geschlechtsentwicklung erfahren“,
 - „Mein Kind ist noch zu jung, um mit ihm über die besondere Geschlechtsentwicklung zu sprechen“,
 - Mein Kind weiß, dass es regelmäßig untersucht werden muss, aber nicht warum“,
- mit den Antwortmöglichkeiten
- „Trifft zu“,
 - „Trifft zum Teil zu“,
 - „Trifft wenig zu“,
 - „Trifft gar nicht zu“.

In der Befragung des zuweisenden Arztes wurden ermittelt

- *das aktuelle Praderstadium* und das *Praderstadium zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose* mit dem Fragebogen „Medizinische Daten für die klinische Evaluationsstudie im Netzwerk Intersexualität“ (unveröffentlicht).

Mit Ausnahme der soziodemographischen Daten wurde die Auswertung über den Vergleich der Mittelwerte des KINDL Total-Score der einzelnen Antwortmöglichkeiten durchgeführt.

Der Einfluss des *pränatalen Androgenexzess* wurde am Modell der Mädchen mit AGS untersucht. Es wurden mögliche Korrelationen zwischen der HRQOL der Mädchen mit AGS und der Geschlechtsidentität sowie dem Geschlechtsrollenverhalten als möglichen Mediatoren einer veränderten Lebensqualität betrachtet, weiterhin die auch für das Gesamtkollektiv durchgeführten Analysen zu den geschlechtskonstruktiven Operationen durchgeführt.

Durch Befragung der behandelnden Ärzte wurde weiterhin die Gestalt des äußeren Genitales nach Prader ermittelt (Praderstadium). Als signifikante Abweichung wird bei Jungen das Stadium I-III sowie bei Mädchen das Stadium III-V definiert, da jeweils ab dem Stadium III kein dem Erziehungsgeschlecht klar zuzuordnendes Genitale vorliegt.

Die Werte eines Instruments wurden auf Grundlage dieser Daten bis zu folgendem Anteil fehlender Werte in die Analyse mit einbezogen:

- KINDL 30% Total-Score/je Subskala, entsprechend 8 bzw. 1 Fehlwerte/n,
- GII 20 %, entsprechend 2 Fehlwerten,
- GRQ jeweils 10 %, entsprechend 3 Fehlwerte,
- CBAQ-CGS 30 %, entsprechend 9 Fehlwerten,

Die Fehlwerte wurden dabei jeweils über den MW der vorhandenen Items ersetzt.

2.4 Einteilung der Diagnosegruppen

Der Einteilung der Diagnosegruppen liegt der Klassifikationsvorschlag des „Consensus Statement on Management of Intersex Disorders“ zugrunde (Lee et al., 2006). Die Einteilung erfolgte entsprechend nach Merkmalen, die grundlegend für die Genese von DSD sind oder unmittelbar durch DSD hervorgerufen werden. Der Chromosomensatz, das Erziehungsgeschlecht, sowie pränatale Androgeneinflüsse bieten sich hierbei zur Charakterisierung an:

- Der Chromosomensatz wurde als genetische Grundlage der Geschlechtsdifferenzierung zur Gruppeneinteilung eingesetzt.
- Da Androgene prä- und postnatal mit steigender Konzentration die Ausprägung eines jungenhaften Verhaltens begünstigen, umgekehrt mit sinkender Konzentration ein entsprechend mädchenhafteres Verhalten ausgeprägt wird, und Sozialisierungseffekte des Geschlechts berücksichtigt werden sollen, wurden auch der Androgeneinfluss sowie das Geschlecht als die Kriterien zur Gruppeneinteilung verwendet.
- Das Praderstadium war zur Differenzierung des Studienkollektivs ungeeignet (s. Abschnitt „Methodische Begrenzungen“) (Lux et al., 2009).

Es wurden somit folgende Gruppen gebildet, wobei sich im Studienkollektiv nicht alle Diagnosen wiederfinden:

1. Alle Mädchen mit AGS und Aromatasemangel und XX-Chromosomensatz (DSD-XX-P-F).
2. Alle Kinder mit partiellem Androgeneinfluss und XY-Chromosomensatz, die als Mädchen aufwuchsen (DSD-XY-P-F), darunter Kinder mit partiellem Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom, Hermaphroditus verus, Gonadendysgenese, Biosynthesestörungen, Syndromale Erkrankungen, Komplexe Fehlbildungen, Assoziierte Fehlbildungen, Hypospadie, Mikropenis.

3. Alle Kinder mit partiellem Androgeneinfluss und XY-Chromosomensatz, die als Jungen aufwuchsen (DSD-XY-P-M), darunter die Kinder mit partiellem Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom, Hermaphroditus verus, Gonadendysgenese, Biosynthesestörungen, syndromale Erkrankungen, komplexe Fehlbildungen, Hypospadie, Mikropenis.
4. Alle Kinder ohne Testosteroneinfluss und mit XY-Chromosomensatz, die als Mädchen aufwuchsen (DSD-XY-C-F), darunter Kinder mit AIS, Gonadeninsuffizienz, kompletter Gonadendysgenese, Swyer Syndrom, Gonadendysgenese bei 45,X/46,XY und komplett weiblichem Phänotyp.

2.5 Auswertung und statistische Analyse

Zunächst wurde für den Selbst- und Elternbericht untersucht, ob sich die HRQOL von Jungen und Mädchen unterschied. Dann wurde die HRQOL des Studienkollektives mittels Mittelwertvergleichen mit Referenzdaten für 8-12-jährige Kinder verglichen, die des Selbstberichtes mit Daten aus der KIDSCREEN-Studie (Ravens-Sieberer et al., 2008; Ravens-Sieberer et al., 2007a), die des Elternberichtes mit Daten aus der KiGGS-Studie (Ravens-Sieberer et al., 2007b). Für die KiGGS-Studie liegen keine Selbstberichte vor, sodass die Daten der KIDSCREEN-Studie für den Selbstbericht herangezogen wurden. Weitere Auswertungen für den Selbst- bzw. Elternbericht wurden jeweils nur dann durchgeführt, wenn signifikante Unterschiede im KINDL Total-Score zwischen Studien- und Referenzpopulation festgestellt wurden.

Im nächsten Schritt erfolgte dann die Analyse der postulierten DSD-spezifischen Einflussfaktoren bzgl. der Werteverteilung der entsprechenden Instrumente sowie eines möglichen Zusammenhangs mit der HRQOL. Wenn die Werteverteilung im Punktdiagramm eine signifikante Korrelation möglich erscheinen ließ, erfolgte die Errechnung des Korrelationskoeffizienten. Bei Vorliegen einer Normalverteilung erfolgte die Berechnung nach Pearson, wenn keine Normalverteilung vorlag, erfolgte sie nach Spearman.

Der spezifischen Auswertung der Diagnosegruppen wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) für die Gesamtlebensqualität vorangestellt. Gruppenspezifische Auswertungen sollten nur bei signifikanten Gruppenunterschieden in der Varianzanalyse erfolgen.

Alle Mittelwertsvergleiche wurden, wenn nicht anders angegeben, mittels zweiseitiger T-Tests durchgeführt. Eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ sowie Korrelationskoeffizienten von $r \geq 0.5$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Program SPSS Version 17®.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv und Datenqualität

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum 86 Kinder zwischen acht und zwölf Jahren, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. In 11 weiteren Fällen wurde die Teilnahme an der Studie durch die Eltern abgelehnt. 54 Fragebögen wurden von einem Elternteil alleine ausgefüllt (49 von Müttern, 5 von Vätern), 26 von beiden Eltern gemeinsam, 3 von der Mutter mit ihrem Lebenspartner, 3 von anderen sorgeberechtigten Personen. Alle ausgefüllten Fragebögen wurden in die Arbeit mit einbezogen. In zwei Fällen lag zum Befragungszeitpunkt der Eltern-Fragebogen nicht vor, in einem Fall fehlte ein Kinder-Fragebogen.

Bei nicht ausgefülltem Kinder- und gleichzeitig vorhandenem Eltern-Fragebogen (n=4) lehnten die Eltern die Beantwortung der Fragen durch das Kind ab, entweder weil das Kind nicht über seine DSD aufgeklärt war (n=1), die Fragen von den Eltern als nicht altersgerecht empfunden wurden (n=1), die Befragung dem Kind nicht zugemutet werden sollte (n=1) oder die Mutter „nicht bereit“ war, das Kind befragen zu lassen (n=1). Insgesamt konnten 84 Eltern- und 80 Kinderbefragungen ausgewertet werden (siehe auch Tab. A-2, Anhang).

3.2 Soziodemographie

In der Betrachtung der soziodemographischen Daten fiel auf, dass der Anteil höherer Bildungsabschlüsse bei den Eltern des Studienkollektivs höher war als in der Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2006).

Der Anteil der Kinder mit Geschwistern war beim Studienkollektiv ebenfalls höher. Die Kinder des Studienkollektivs lebten gegenüber der Gesamtbevölkerung häufiger in Orten mittlerer und seltener in Orten geringerer Einwohnerzahl (Tab. 1).

Kind			MW	SD		
	Alter des Kindes		10,24 Jahre	1,3 Jahre		
			Junge	Mädchen		
	Erziehungsgeschlecht des Kindes		21 (24%)	84 (76%)		
			D / Ö / CH	Sonstige		
	Geburtsort des Kindes		84 (95%)	2 (5%)		
Bildungsabschluss der Eltern			Hauptschule / mittlere Reife	Fachoberschule / Allgem. Hochschulreife	Hochschule	Fehlend
	Höchster Bildungsabschluss	Vater	39 (45%)	16 (19%)	20 (23%)	11
		Mutter	42 (49%)	19 (22%)	21 (24%)	4
			Hauptschule / mittlere reife	Allgemeine Hochschulreife	Hochschule	
	Bildungsabschlüsse in Deutschland 2006 (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2006)		68%	24%	11%	
Weitere Kinder im Haushalt			0	1	≥ 2	
	Kinder des Studienkollektivs		26 (30%)	37 (43%)	23 (27%)	
	Kinder in Deutschland 2006 (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2006)		46%	36%	18%	
Wohnortgröße nach Anzahl der Einwohner			> 500.000	100.000 – 500.000	10.000 – 100,000	< 10.000 Einwohner
	Kinder des Studienkollektivs		9 (10%)	14 (16%)	27 (31%)	(36%)
	Menschen in Deutschland 2007 (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2007).		8,1%	15,7%	41,9%	26,9%

Tab. 1: Alter, Geschlecht, Bildungsabschluss der Eltern, Anzahl weiterer Kinder im Haushalt, Wohnortgröße, zusätzlich Daten des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes von 2006/2007 (Statistisches Bundesamt Deutschland 2006) (Statistisches Bundesamt Deutschland 2007).

3.3 Diagnosen und Gruppeneinteilung

Die häufigste DSD-Diagnose war das Adrenogenitale Syndrom (33 Kinder, 38%), gefolgt von der Gonadendysgenesie bei Mädchen (15 Kinder, 17%), den schweren Hypospadien bei Jungen (11 Kinder, 13%), der Androgenresistenz bei Mädchen (4 Kinder, 5%), isolierten Störungen der Androgensynthese bei Mädchen (4 Kinder, 5%) und Jungen (3

Kinder, 3%) sowie dem Partiellen Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom bei Mädchen (4 Kinder, 5%) und Jungen (1 Kind, 1%). In acht Fällen lagen jeweils einzelne weitere Diagnosen vor. In 3 Fällen war die exakte Diagnose zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bekannt. Die exakte Anzahl einzelner Diagnosen findet sich in Tabelle A-3 im Anhang.

Die Zuordnung zu den vier Diagnosegruppen war somit wie folgt:

1. DSD-XX-P-F, n=33: Alle Mädchen hatten die Diagnose AGS, in 32 Fällen mit klassischem 21- Hydroxylase Mangel, sowie 1 Mädchen mit einem 11-Hydroxylase-Mangel.
2. DSD-XY-P-F, n=24: 12 Mädchen hatten die Diagnose Gonadendysgenese, 4 die Diagnose Isolierte Störungen der Androgensynthese, 4 die Diagnose partielles Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom, 1 die Diagnose komplexe Fehlbildung, 1 die Diagnose kloakale Exstrophie, 1 die Diagnose Penisagenesie, in einem Fall war die Diagnose nicht endgültig gestellt worden.
3. DSD-XY-P-M, n=21: 11 Jungen hatten die Diagnose schwere Hypospadie, 3 Jungen hatten die Diagnose Isolierte Störungen der Androgensynthese, jeweils 1 Junge die Diagnose partielles Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom, Gonadendysgenese, SRY-Translokation bei XX-Chromosomensatz, 46, XY Störung der Geschlechtsmerkmale, Mikropenis, Turner Mosaik 45 X0, 46 XY mit fraglichem Uterus, Scheidenhypoplasie und Hodengewebe, in einem Fall war die Diagnose nicht endgültig gesichert worden.
4. DSD-XY-C-F, n=8: 4 Mädchen hatten die Diagnose Androgenresistenz, 3 die Diagnose Gonadendysgenese, 1 weiteres wies klinisch am ehesten eine SF1-Mutation auf, wobei der Defekt aber nicht gefunden worden war.

3.4 Komorbidität

Bei 9 Kindern (10%) lag eine atopische Erkrankung vor (Asthma, Neurodermitis, Ekzem), bei jeweils einem Kind (1%) ein ADHS, eine Milchallergie, eine chronische Anämie, ein

Minderwuchs, eine Legasthenie. Der Anteil der Kinder mit einer Komorbidität betrug 16% und entsprach damit in etwa dem in der deutschen Normalbevölkerung (Kamtsluris, 2007).

3.5 Qualität der Daten

Der Anteil nicht auswertbarer Fragebögen blieb bei fast allen Instrumenten unter 10%. Lediglich beim GII gab es eine größere Anzahl nicht auswertbarer Fragebögen (n=11). In den von den Kindern beantworteten Fragebögen zeigte sich jeweils eine deutlich größere Zahl von Fehlwerten als bei den von den Eltern beantworteten (siehe auch Anlage, Tab. A-2). Zu jedem Kind lagen Daten zu den bisher erfolgten Operationen vor. Die Daten zum Prader-Stadium wiesen 19 fehlende bzw. unbekannte Werte auf. Bei den Fragen zur medizinischen Aufklärung gaben 13 Eltern an, dass die Aussage „Mein Kind weiß nichts über seine Besonderheit“ voll zutreffe, obwohl nur Kinder in die Studie eingeschlossen wurden, die über das Vorliegen ihrer DSD grundsätzlich aufgeklärt waren. Offenbar war die Frage von einigen Eltern so verstanden worden, dass sie auf Wissen über die Ursachen und Folgen der DSD abzielte. Die Anzahl der fehlenden Werte war für die medizinische Aufklärung mit fast durchgängig >10% insgesamt hoch.

3.6 HRQOL des Studienkollektivs

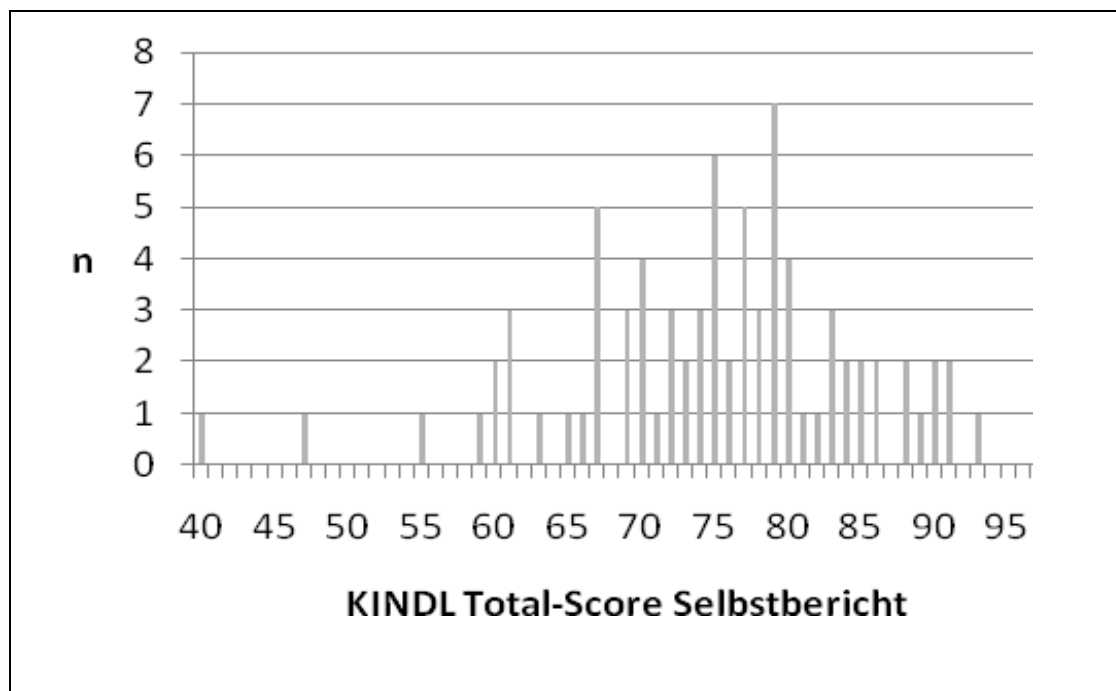


Abb. 1: Verteilung der Werte des KINDL Selbstbericht Total-Score

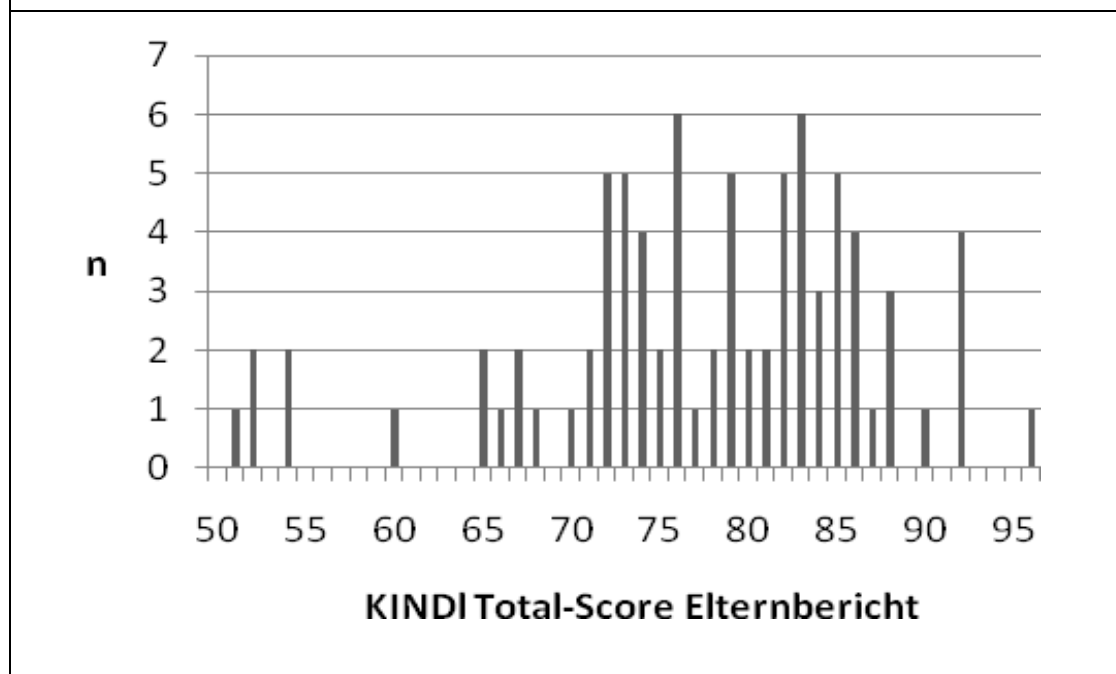


Abb. 2: Verteilung der Werte des KINDL Elternbericht Total-Score

Für den KINDL Selbstbericht Total-Score lag das 0,25-Quantil bei 69, das 0,5-Quantil bei 76 und das 0,75-Quantil bei 80 (Abb. 1). Für den KINDL Elternbericht lag das 0,25-Quantil liegt bei 73, das 0,5-Quantil bei 79 und das 0,75 Quantil bei 84 (Abb. 2).

	Selbstbericht						Elternbericht					
	Jungen mit DSD			Mädchen mit DSD			Jungen mit DSD			Mädchen mit DSD		
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
Total	73,5	12,1	20	75,6	9,5	60	76,2	10,9	21	78,4	9,6	63
Körper	74,4	13,3	20	76,5	17,6	60	82,7	9,9	21	83,4	16,1	63
Psyche	79,8	14,9	20	84,4	10,9	60	62,2	8,2	21	65,0	8,9	63
Selbst	59,1	21,5	20	59,1	21,6	60	70,8	16,3	21	72,1	13,7	62
Familie	77,2	19,3	20	83,5	11,8	60	76,6	16,6	21	75,0	12,1	63
Freunde	77,8	18,3	20	78,6	16,6	60	75,9	20,1	20	76,4	15,5	62
Schule	72,8	16,3	20	71,4	14,4	58	78,3	12,9	21	79,5	15,0	58
Tab. 2: KINDL Selbstbericht und Elternbericht für Jungen und Mädchen mit DSD												

Im KINDL ergaben sich weder im Selbstbericht noch im Elternbericht signifikante Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen mit DSD (Tab. 2).

	KINDL Selbstbericht						KINDL Elternbericht					
	Studienkollektiv			KIDSCREEN			Studienkollektiv			KIGGS		
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
Total	75,1↓ [#]	10,1	80	79,4	11,7	780	77,9	10,0	84	77,3	9,7	4678
Körper	75,9↓ [§]	16,6	80	81,3	15,5	786	83,3↑ [§]	14,8	84	78,3	16,2	4641
Psyche	83,2	12,1	80	83,3	13,0	785	64,3↓ [#]	8,8	84	81,0	12,8	4661
Selbst	59,1↓ [#]	21,5	80	70,9	19,4	781	71,8	14,3	83	69,3	14,3	4667
Familie	82,0	14,2	80	85,2	14,0	780	76,6	13,4	84	78,7	13,7	4690
Freunde	78,4	16,2	80	79,3	15,2	775	76,3	16,6	82	77,7	13,7	4691
Schule	71,7↓ [*]	17,4	78	76,4	17,5	780	79,2	14,4	79	78,9	14,9	4526
Vergleich der Werte der Kinder mit DSD mit den Referenzwerten aus KIDSCREEN- / KIGGS-Studie: ↓ : signifikant niedriger als Referenzwert ↑ : signifikant höher als Referenzwert Signifikanzniveau: * p < 0,05 § p < 0,01 # p < 0,001 Tab. 2: KINDL Selbstbericht und Elternbericht, Studienkollektiv und Referenzdaten												

Im Vergleich des Selbstberichts aller Kinder mit DSD mit den Referenzdaten gleichaltriger Kinder (Tab. 3) zeigte sich der KINDL-Total-Score signifikant vermindert ($p < 0,01$). Dies spiegelte sich in den ebenfalls verminderten Skalen Selbstwert ($p < 0,001$), Körperliches Wohlbefinden ($p < 0,01$) und Schule ($p < 0,05$) wieder. Im Vergleich des Elternberichts mit den Referenzdaten bestand kein signifikanter Unterschied für den KINDL Total-Score. Die Eltern der Kinder mit DSD bewerteten allerdings das Körperliche Wohlbefinden höher als die Eltern der Referenzpopulation, das psychische Wohlbefinden signifikant niedriger.

Die Kinder berichteten somit eine signifikante Reduktion der HRQOL. Weiterhin war das körperliche Wohlbefinden in der Einschätzung der Kinder vermindert, in der der Eltern erhöht. Das psychische Wohlbefinden war nur in der Elterneinschätzung vermindert, das Selbstwertgefühl und Schule hingegen nur in der Einschätzung der Kinder.

Da sich eine Differenz für die Gesamt-HRQOL im Vergleich zu den Referenzdaten ausschließlich für den Selbstbericht ergab, nicht aber für den Elternbericht des KINDL, erfolgte die weitere Auswertung ausschließlich für den Selbstbericht des KINDL.

3.7 DSD-spezifische Einflüsse auf die HRQOL des Studienkollektivs

Im Weiteren werden DSD-spezifische Einflussfaktoren (s.o.) sowie Auswirkungen von Therapie und Aufklärung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

3.7.1 Aktuelles Prader-Stadium

Das äußere Genitale der Mädchen (n=65) zum Zeitpunkt der Untersuchung wies in 47 Fällen (72%) ein Praderstadium I/“normal weibliches Genitale“ auf, in 4 Fällen ein Praderstadium II (6%), in 2 Fällen ein Praderstadium III (3%) auf. In 12 Fällen (18%) war das Praderstadium nicht bekannt bzw. fehlte die Angabe eines Stadiums.

Das äußere Genitale der Jungen (n=21) zum Zeitpunkt der Untersuchung wies in 14 Fällen (67%) das Praderstadium V/“normal männliches Genitale“, in 1 Fall (2%) das Praderstadium I auf – in diesem Fall ist am ehesten ein Fehler bei der Dateneingabe zu vermuten. In 6 Fällen (29%) war das Praderstadium nicht bekannt bzw. fehlte die Angabe eines Stadiums.

Somit war das äußere Genitale, soweit Daten vorliegen, in den allermeisten Fällen dem Erziehungsgeschlecht entsprechend. Insgesamt war die Anzahl der fehlenden Werte hoch.

3.7.2 Prader-Stadium zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose

Aufgrund mangelhafter Qualität der Daten konnte hier keine Auswertung erfolgen (s. Abschnitt 4.3. „Methodische Begrenzungen“).

3.7.3 Geschlechtsidentität

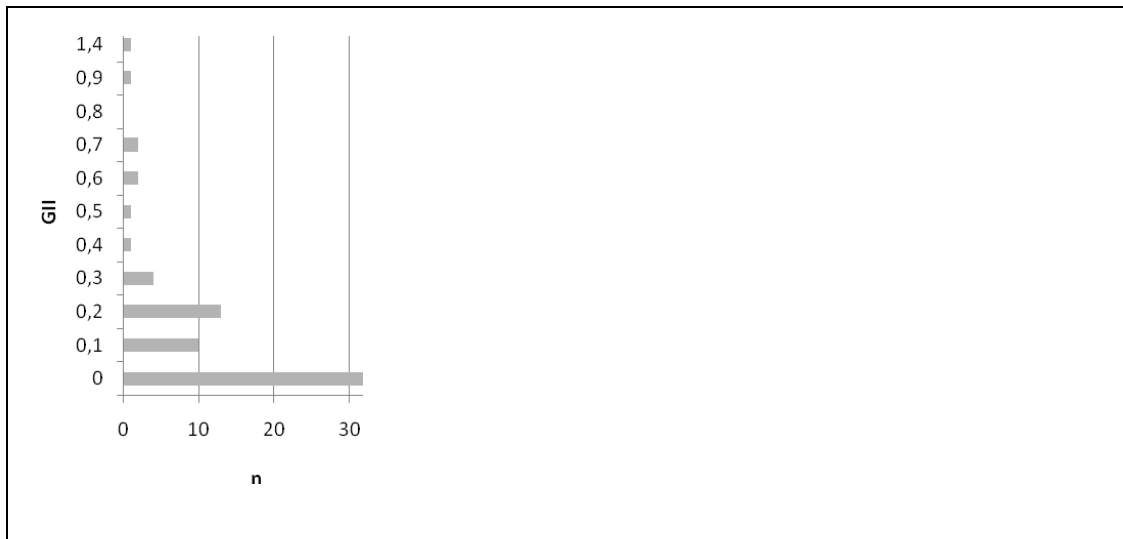


Abb. 3: Verteilung der Werte des GII

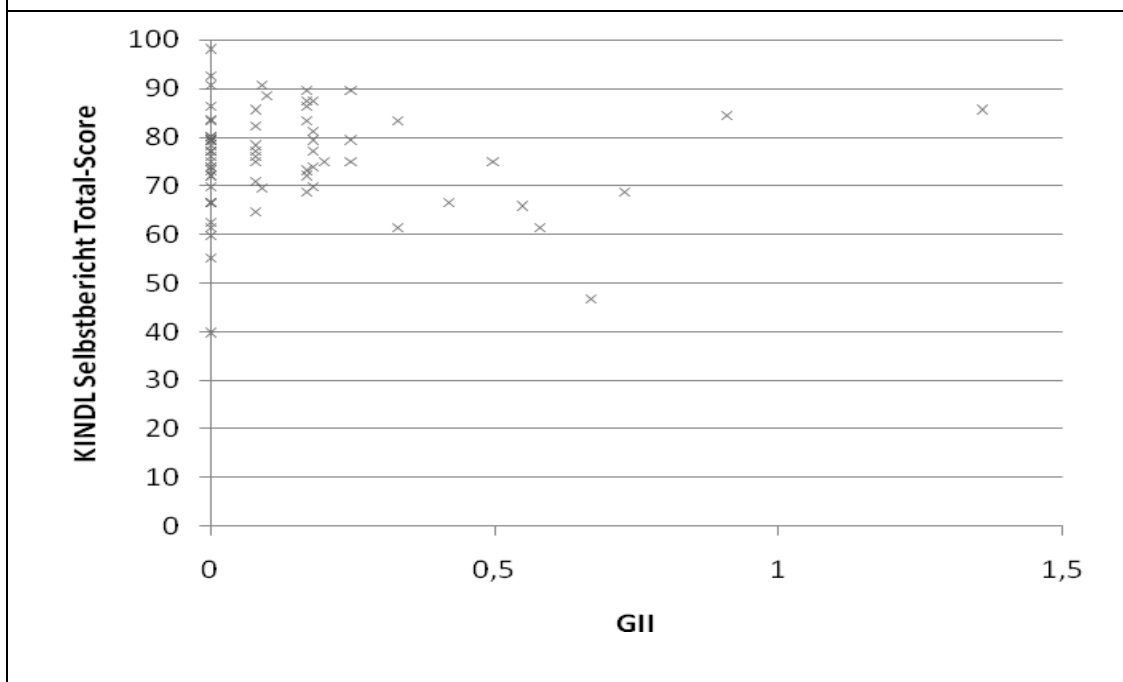


Abb. 4: Zusammenhang zwischen GII und KINDL-Selbstbericht, jedes Kreuz entspricht einem Kind

Bei der Analyse der Verteilung der Werte des für diese Arbeit aus dem Gender Identity Interview (GII) errechneten Faktors, der positiv mit Abweichungen in der Geschlechtsidentität korreliert (Abb. 3), zeigte sich, dass etwa die Hälfte der ermittelten

Werte gleich Null war, ein weiteres Drittel lag im Bereich von 0-0,2. Die Werteverteilung spiegelte sich sehr deutlich auch in der Verteilung der Quantile wieder (0,1 Quantil und 0,25 Quantil bei 0, 0,5 Quantil bei 0,1, 0,75 Quantil bei 0,2 und 0,9 Quantil bei 0,4). 11 Werte fehlten. Die Werte einiger Kinder wichen jedoch stark ab und lagen in einem klinisch relevanten Bereich (s.u.).

In der Darstellung des Zusammenhangs der im GII und im KINDL-Selbstbericht gemessenen Werte (Abb. 4) zeigte sich keine Korrelation ($r = -0,04$). Die Streuung der Werte im KINDL erfolgte bis zu einem GII-Score von 0,3 um einen KINDL Total-Score von ca. 80. Oberhalb eines GII-Scores von 0,3 gab es einige KINDL Werte < 80 , die zu einem großen Teil Mädchen mit AGS mit reduzierter HRQOL zugeordnet werden konnten (6 von 10); Die beiden Werte oberhalb eines GII-Scores von 0,8 ergaben sich durch die Diagnose Androgenresistenz bzw. schwere Hypospadie, die HRQOL dieser Kinder war unbeeinträchtigt.

In 13 Fällen fehlte entweder die Angabe zum KINDL und/oder zum GII.

Für eine große Anzahl von Kindern mit verschiedensten Diagnosen ergab sich somit kein Hinweis auf Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht. Für einige Mädchen mit AGS und klinisch bedeutsamen Werten im GII (Zucker 1993) bestand jedoch ein möglicher Zusammenhang zwischen Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht und der HRQOL (s.u.).

3.7.4 Geschlechtsrollenverhalten

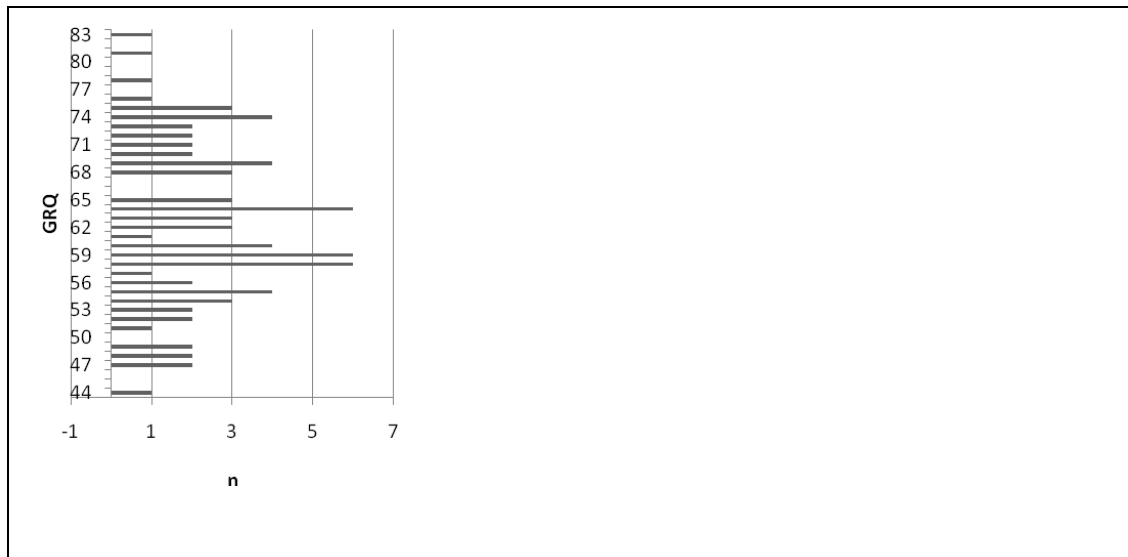


Abb. 5: Verteilung der Werte des GRQ

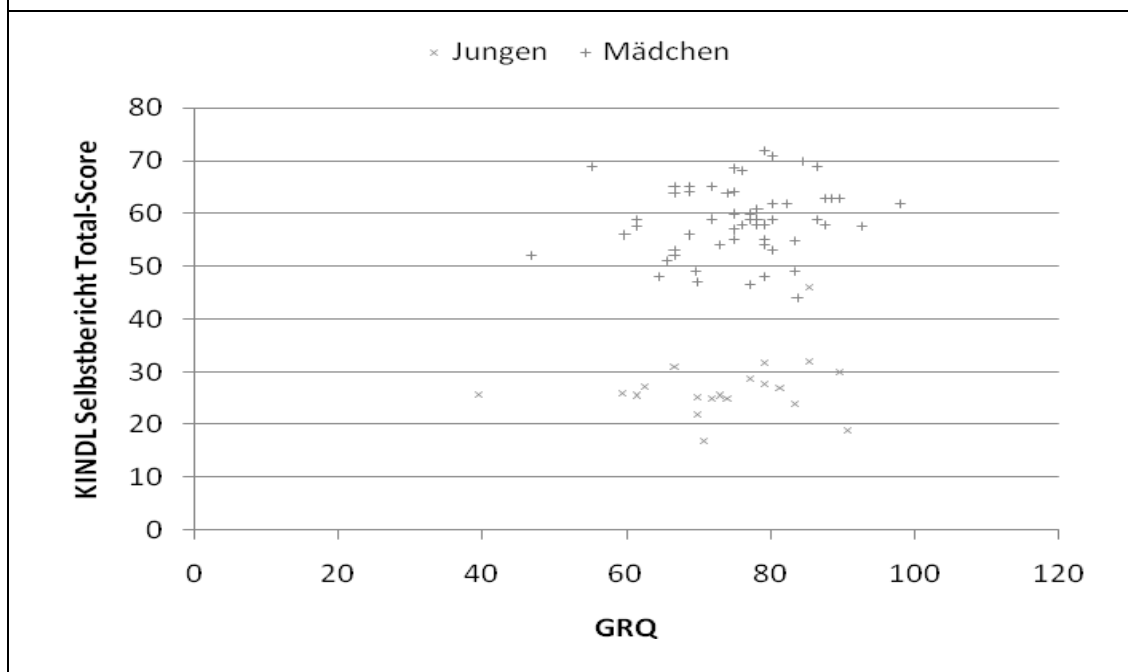
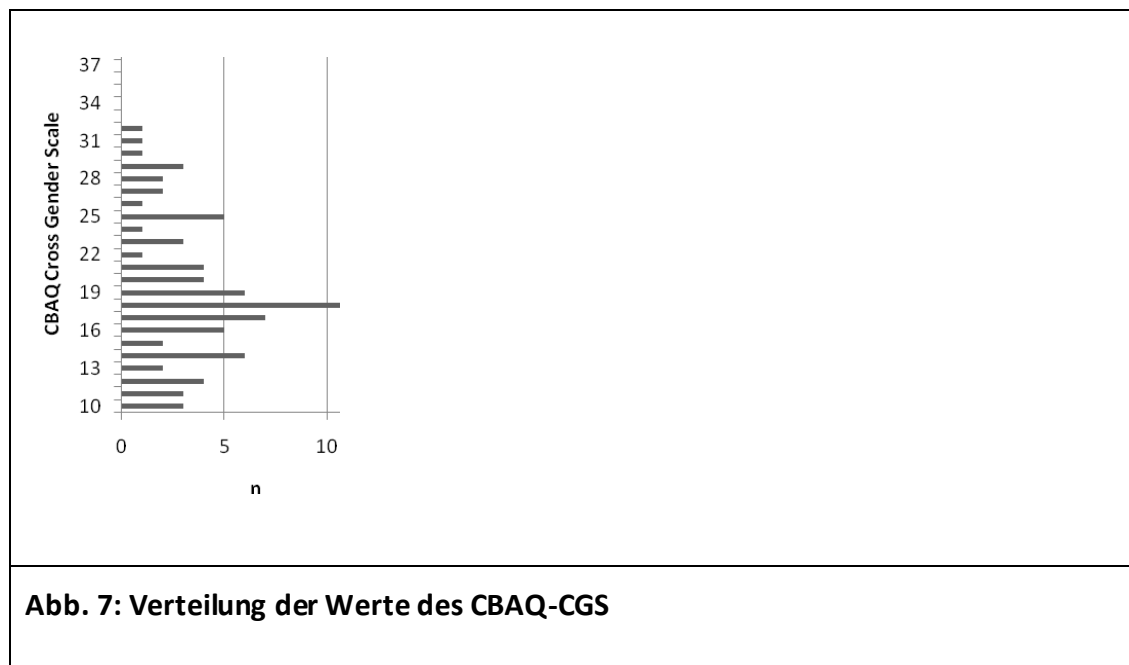


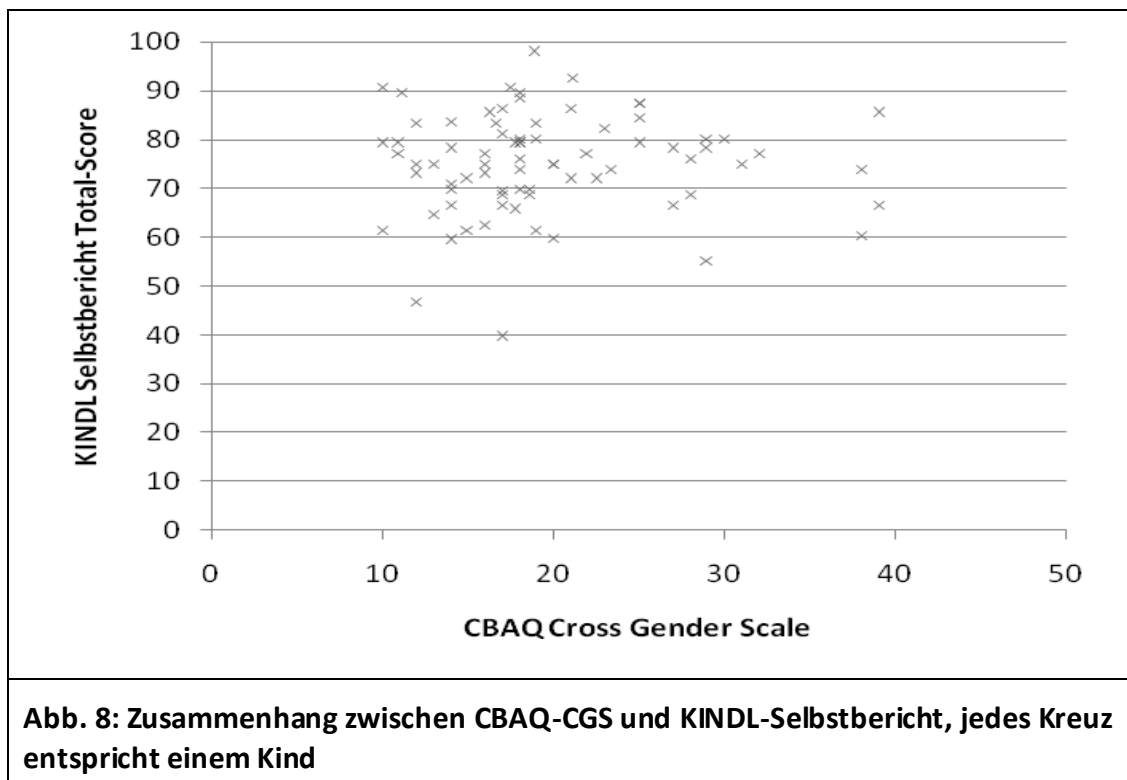
Abb. 6: Zusammenhang zwischen GRQ und KINDL-Selbstbericht Total-Score, jedes Kreuz entspricht einem Kind

Der Gender Role Questionnaire (GRQ), der jungentypisches (höhere Werte) bzw. mädchentypisches (niedrigere Werte) misst, zeigte einen Abstand des 0,75 Quantils vom

0,5 Quantil, der um ca. 50% größer war als der Abstand des 0,25 (0,25 Quantil bei 57, 0,5 Quantil bei 62, 0,75 Quantil bei 72 (Abb. 5).

Zwischen GRQ und KINDL bestand für das Gesamtkollektiv kein Zusammenhang (Abb. 6). Streuung und MW waren für den GRQ für alle Werte des KINDL ähnlich. Die Werte für die Jungen fanden sich im Bereich von etwa 70 bis 80, für die Mädchen zwischen 45 und 70. Die Überschneidungen zwischen den Geschlechtern waren minimal, ein Junge lag im Wertebereich der Mädchen. Für beide Geschlechter ließ sich kein Zusammenhang zwischen GRQ und KINDL feststellen. Ein Zusammenhang zwischen Geschlechtsrollenverhalten und HRQOL konnte somit nicht aufgezeigt werden.





Die Verteilung der Quantile im CBAQ Cross Gender Scale (CBAQ-CGS), der positiv mit geschlechtsabweichendem Verhalten korreliert (Abb. 7), war ungleichmäßig (0,25 Quantil bei 16, 0,5 Quantil bei 18, 0,75 Quantil bei 24).

Zwischen CBAQ-CGS und KINDL-Selbstbericht stellte sich keinerlei Korrelation dar (Abb. 8). Der MW des KINDL war für alle Werte des CBAQ-CGS ähnlich.

Hinweise auf einen Einfluss von abweichendem Geschlechtsrollenverhalten auf die HRQOL ergaben sich somit aus dem CBAQ nicht.

3.7.5 Geschlechtskonstruktive Operationen

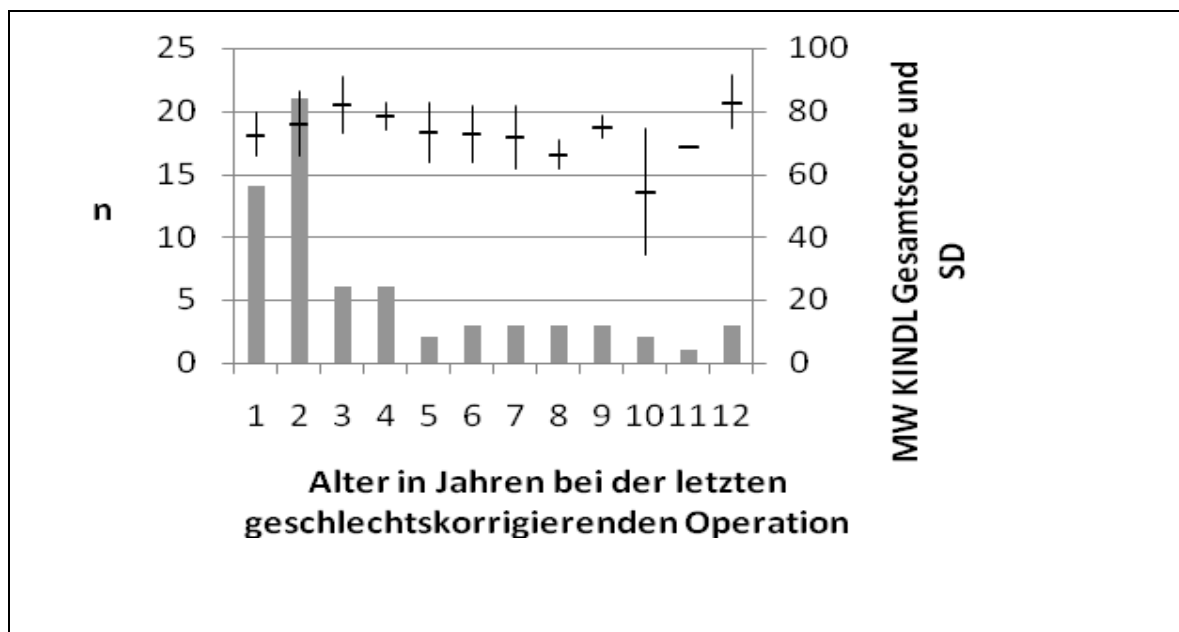


Abb. 9: KINDL Selbstbericht Total-Score und Anzahl Kinder jeweils für das Lebensjahr bei der letzten geschlechtskonstruktiven Operation. Es werden für jedes Lebensjahr die Anzahl der zuordnenen Kinder (Säule) sowie auch das arithmetische Mittel mit der einfachen Standardabweichung des KINDL Gesamtscores aller jeweils zuzuordnenden Kinder gezeigt (Fehlerbalken).

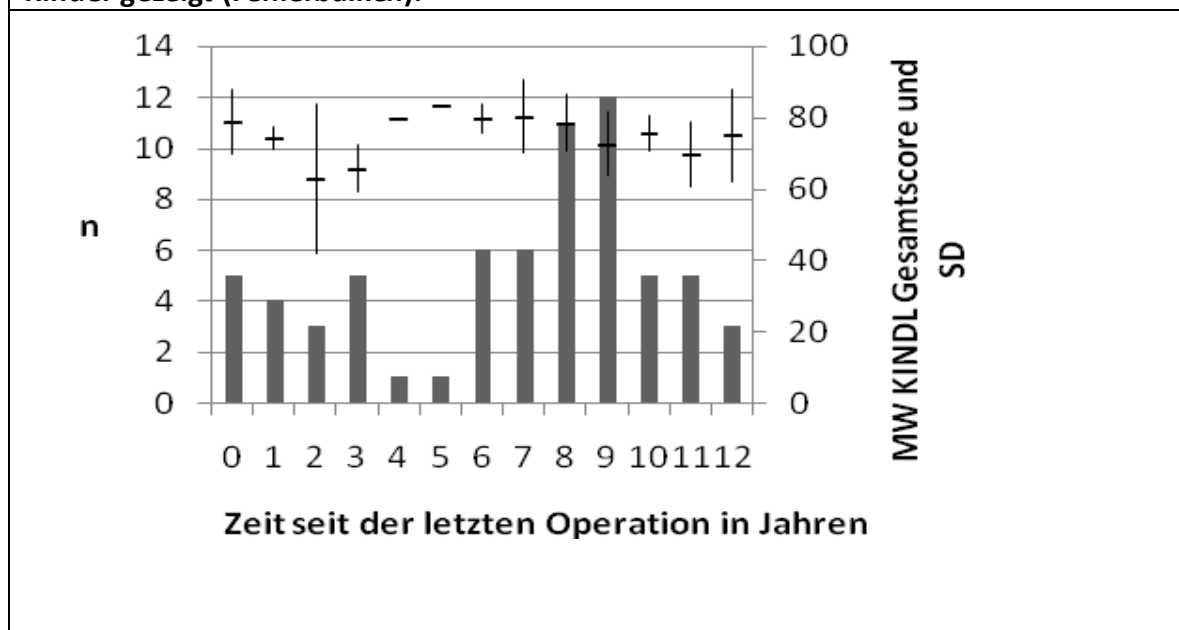
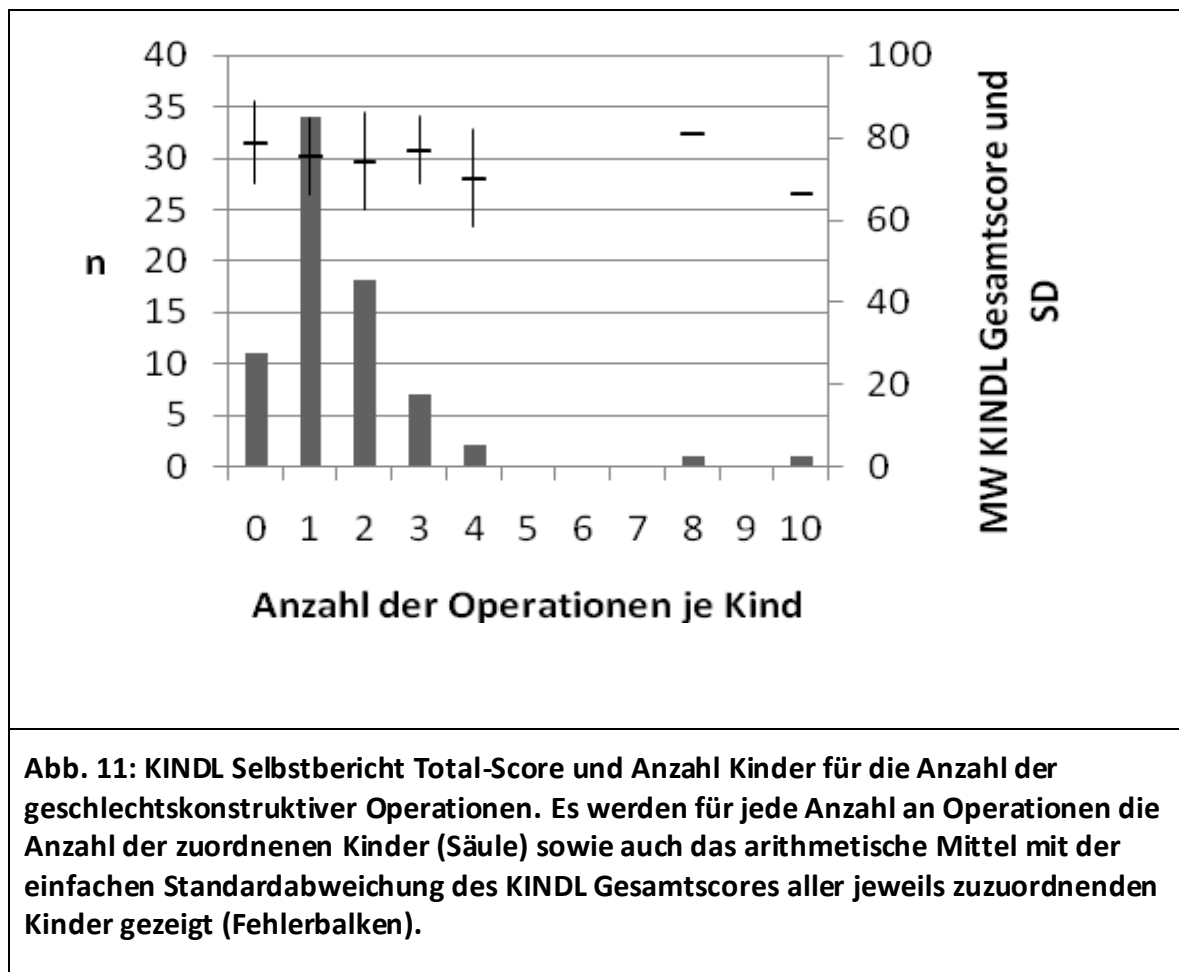


Abb. 10: KINDL Selbstbericht Total-Score und Anzahl Kinder jeweils für die seit der letzten OP vergangenen Jahre. Es werden für jeden Zeitraum die Anzahl der zuordnenen Kinder (Säule) sowie auch das arithmetische Mittel mit der einfachen Standardabweichung des KINDL Gesamtscores aller jeweils zuzuordnenden Kinder gezeigt (Fehlerbalken).



Die weitaus meisten Kinder wurden bis zum 2. (n=35) bzw. bis zum 4. Lebensjahr (n=47) letztmalig operiert (Abb. 9). Allerdings hatten noch bis ins 12. Lebensjahr hinein geschlechtskonstruktive Operationen stattgefunden. Zwischen dem Lebensalter bei der letzten Operation und dem KINDL war keine Korrelation darstellbar. Die mit höherem Lebensalter bei der letzten OP scheinbar zunehmende Streuung der Werte ging mit gleichzeitiger Abnahme der Anzahl der Kinder, die in hier zuletzt operiert wurden, einher. Insgesamt fand sich kein Anhalt dafür, dass das Lebensalter bei der letzten Operation und die HRQOL in Zusammenhang stehen.

Bei der Darstellung der HRQOL, bezogen auf die seit der letzten Operation vergangenen Zeit in Jahren (Abb. 10), zeigte sich, dass viele Kinder seit ca. 8-9 Jahren nicht mehr operiert worden waren; dies stimmte mit der Beobachtung, dass die meisten Kinder im Alter von 1-2 Jahren zuletzt operiert wurden, sowie dem Altersmittelwert von etwa 10

Jahren überein. Es ließ sich kein Zusammenhang mit dem KINDL erkennen, zwar fiel der Total-Score von 6 Jahren zu 2 Jahren seit der letzten OP ab, stieg dann aber wieder an. Angesichts der eher geringen Fallzahlen für die entsprechenden Zeitabstände zur letzten Operation und dem Fehlen einer stringenten Korrelation zwischen Zeitabstand und HRQOL war dies als statistischer Ausreißer zu werten. In den meisten Altersstufen fanden sich ≤ 5 Kinder.

Die Anzahl der geschlechtskonstruktiven Operationen (Abb. 11) lag im Mittel bei 1, nur 5 Kinder waren >3 x operiert worden. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Zahl der geschlechtskonstruktiven Operationen und dem KINDL Gesamtscore feststellen. Im Diagramm wurde ein Kind (30 Operationen, KINDL-Selbstbericht Total-Score 61,5) nicht berücksichtigt. Die Lebensqualität dieses Kindes war im Vergleich zur gesamten Studienpopulation deutlich eingeschränkt; die Anzahl der Operationen, die weit über dem Mittelwert der Studienpopulation lag, war ein Hinweis auf das Vorliegen einer besonders schweren physischen Fehlbildung. Somit konnten aus diesem Fall keine zu verallgemeinernden Rückschlüssen gezogen werden.

Die Jungen mit schweren Hypospadien, für die eine besondere Belastung durch geschlechtskonstruktive Operationen vermutet worden war, zeigten im Vergleich zum Gesamtkollektiv (2,0 Operationen / Kind) nur eine leicht erhöhte Anzahl geschlechtskonstruktiver Operationen (2,4 Operationen / Kind). Die Anzahl der Operationen stand auch hier in keiner Korrelation mit der HRQOL.

3.7.6 Medizinische Aufklärung

Für die Untersuchung des Einflusses der medizinischen Aufklärung auf den KINDL wurden einige relevante Items aus dem IS-Fragebogen untersucht, es wurden jeweils Mittelwertsvergleiche zwischen den KINDL-Total-Score-Werte für die einzelnen Antwortmöglichkeiten durchgeführt. Die Angaben zum Aufklärungsstand wurden aus praktischen und ethischen Gründen von den Eltern erhoben.

KINDL Selbstbericht Total Score								
Trifft zu		Zum Teil		Wenig		Gar nicht		
MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
Mein Kind weiß nichts über seine besondere Geschlechtsentwicklung.	n=13		n=6		n=3		n=50	
	72,2	12,5	76,3	8,4	78,1	7,8	75,1	10,3
Mein Kind soll nicht von seiner besonderen Geschlechtsentwicklung erfahren	n=5		n=3		n=5		n=66	
	77,7	17,6	71,5	8,9	75,8	5,3	75,2	10
Mein Kind ist noch zu jung, um mit ihm über die besondere Geschlechtsentwicklung zu sprechen	n=18		n=11		n=10		n=39	
	76,1	12,3	74,9	4,6	76,9	5,2	74,1	11,1
Mein Kind weiß, dass es regelmäßig untersucht werden muss, aber nicht warum	n=15		n=17		N=0		n=34	
	76,2	12,7	74,7	7,2			75,9	8,6
Tab. 3: KINDL Selbstbericht (Gesamtscore) und Medizinische Aufklärung								

Bei der medizinischen Aufklärung zeigte sich für keines der verwendeten Items eine signifikante Varianz im KINDL-Selbstbericht (Tab. 4). 13 Eltern gaben an, dass die Aussage „Mein Kind weiß nichts über seine Besonderheit“ voll zutreffe. Allerdings waren nur Kinder in die Studie eingeschlossen worden, die über ihr DSD aufgeklärt waren. Somit waren diese Kinder vermutlich eher wenig als gar nicht über ihr DSD aufgeklärt worden. Die Diskrepanz zwischen Aufklärungswunsch und erfolgter Aufklärung ging damit einher, dass viele Eltern ihre Kinder noch für zu jung hielten, um aufgeklärt zu werden. Die Anzahl der fehlenden Werte war mit maximal 16 insgesamt hoch.

3.7.7 Pränataler Androgenexzess (Mädchen mit AGS)

	Mädchen mit AGS (KINDL Selbstbericht)			Referenzpopulation (KINDL, KIDSCREEN- Studie)		
	MW	SD	N	MW	SD	N
Total	74,2 ↓ [§]	79,4	32	79,4	9,7	780
Körper	72,6	81,3	32	81,3	19,0	786
Psyche	82,7	83,3	32	83,3	9,2	785
Selbstw	53,6 ↓ [§]	70,9	32	70,9	14,6	781
Familie	83,7	85,2	32	85,2	11,2	780
Freunde	82,1	79,3	32	79,3	11,8	775
Schule	69,7 ↓ [*]	76,4	31	76,4	11,7	780
Vergleich der Werte der Mädchen mit AGS mit den Referenzwerten aus der KIDSCREEN- bzw. der KIGGS-Studie: ↓ : signifikant niedriger als Referenzwert ↑ : signifikant höher als Referenzwert Signifikanzniveau: * p <0,05 § p<0,01 # p<0,001 Tab. 5: HRQOL der Mädchen mit AGS						

Der Total-Score des KINDL-Selbstberichtes war im Vergleich mit den Referenzdaten (Tab. 5) vermindert (p <0,01), ebenso auch die Subskala Selbstwert (p <0,01), sowie die Subskala Schule (p <0,05).

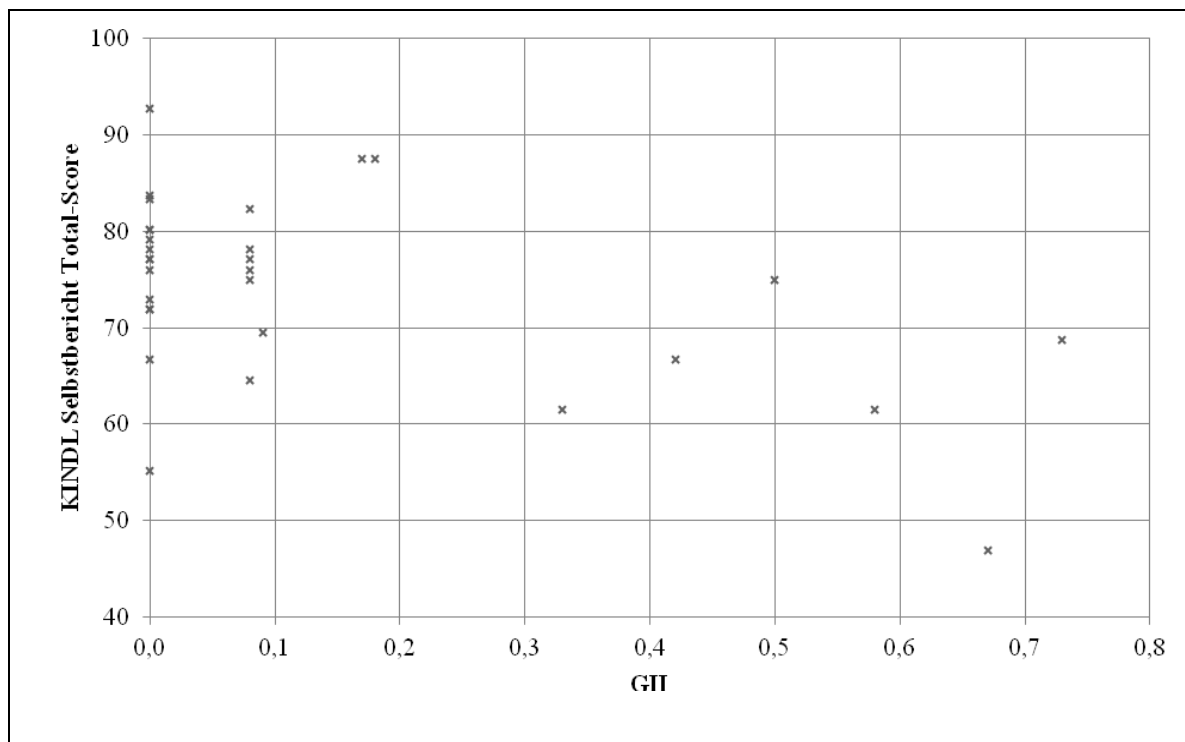


Abb. 12: Zusammenhang zwischen GII und KINDL-Selbstbericht für die Mädchen mit AGS. Jedes Kreuz entspricht einem Mädchen.

GII gesamt	GII cognitive gender confusion	GII affective gender confusion	KINDL
0,73	0,50*	1,00*	68,75
0,67	0,50*	0,86*	46,88
0,58	0,00	1,00*	61,46
0,50	0,50*	0,57	75,00
0,42	0,00	0,71*	66,67
0,33	0,50*	0,29	61,46

* Wert liegt nach Zucker (1993) absolut näher zum oder über dem Mittelwert der Gruppe der Kinder, die die Kriterien einer Geschlechtsidentitätsstörung ganz oder teilweise erfüllen, als zum Mittelwert der Kinder, die die Kriterien nicht erfüllen.

Tab. 6: Mädchen mit AGS und klinisch auffälligen Werten für das GII in der Skala „cognitive gender confusion“ und/oder „affective gender confusion“

Im Punktdiagramm für den Zusammenhang zwischen dem für diese Arbeit aus dem GII errechnetem Faktor und dem KINDL-Selbstbericht (Abb. 12) zeigte sich ein linearer Zusammenhang für die Werte >0,2. Unterhalb dieses Wertes fanden sich >80% der

Werte, die jeweils um einen MW von >75 streuen. Die 6 Werte oberhalb von einem GII von 0,3 zeigten sich im Vergleich zu den darunter liegenden Werten auf einem deutlich niedrigerem Niveau und lagen in einem Bereich, der mit klinisch relevanter Unzufriedenheit über die Geschlechtsidentität in Verbindung gebracht werden konnte (Tab. 6). Im Vergleich mit den von Zucker et al. (1993) zur Verfügung gestellten Referenzdaten zum GII fiel auf, dass 4 von 6 dieser Mädchen in der Skala „affective gender confusion“ deutlich näher bzw. sogar über dem Mittelwert der Kinder lagen, die die Kriterien einer Geschlechtsidentitätsstörung ganz oder teilweise erfüllten, und deutlich entfernter von den Kindern, die die Kriterien nicht erfüllten, verortet waren. In der Skala „cognitive gender confusion“ zeigten ebenfalls 4 der 6 Mädchen einen auffälligen Wert; zusätzlich wies ein Kind, dass in dem für diese Arbeit aus dem GII errechnetem Faktor nicht auffällig war, einen auffälligen Wert in dieser Skala auf. Die Korrelation zwischen KINDL Selbstbericht und dem für diese Arbeit aus dem GII errechnetem Faktor betrug -0,361 und befand sich damit im klinisch relevanten Bereich, war aber, sicherlich auch aufgrund der geringen Fallzahl dieser Arbeit, mit einem $p=0,05$ statistisch nicht signifikant.

Mädchen mit AGS zeigten somit im GII teilweise auffällige Werte im Sinne einer Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht. Sie wiesen insgesamt eine geringere Lebensqualität auf, die vor allem auch durch die Mädchen mit Hinweisen für Unzufriedenheit mit dem eigenen Geschlecht erklärt wurde.

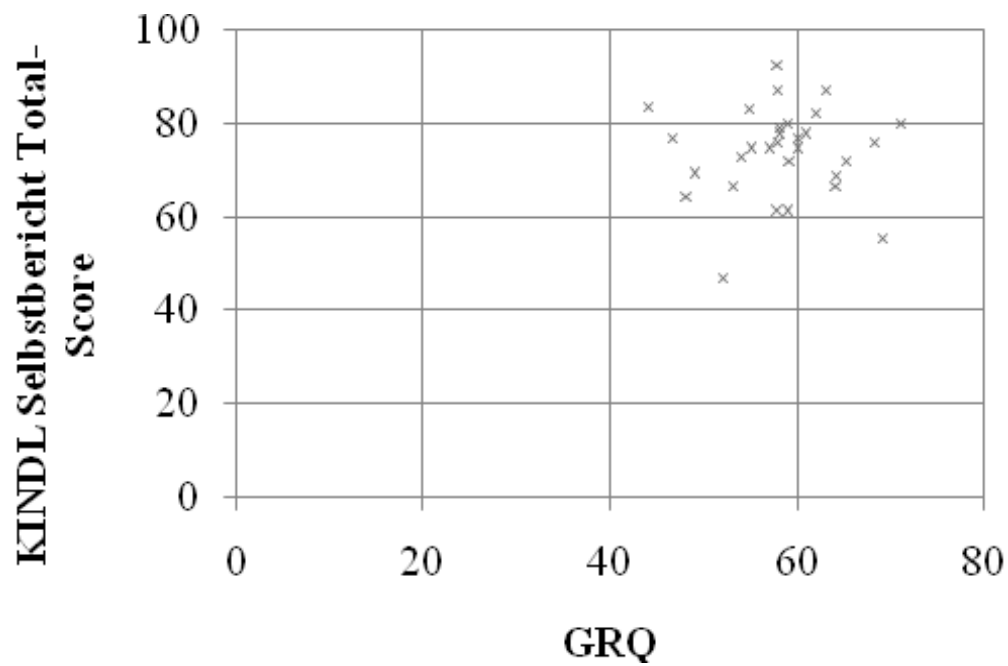


Abb. 13: Zusammenhang zwischen GRQ und KINDL-Selbstbericht für die Mädchen mit AGS. Jedes Kreuz entspricht einem Mädchen.

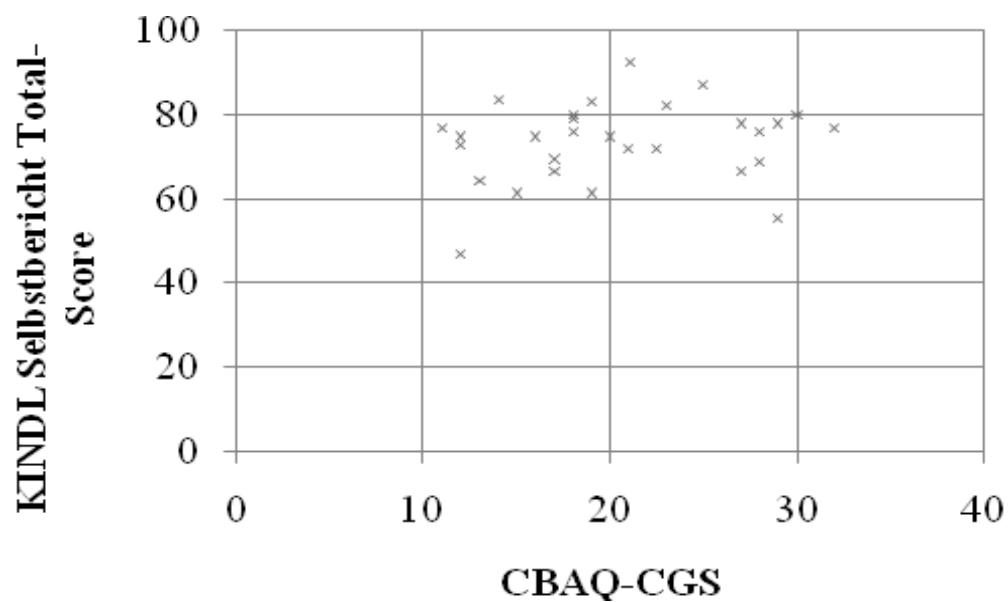
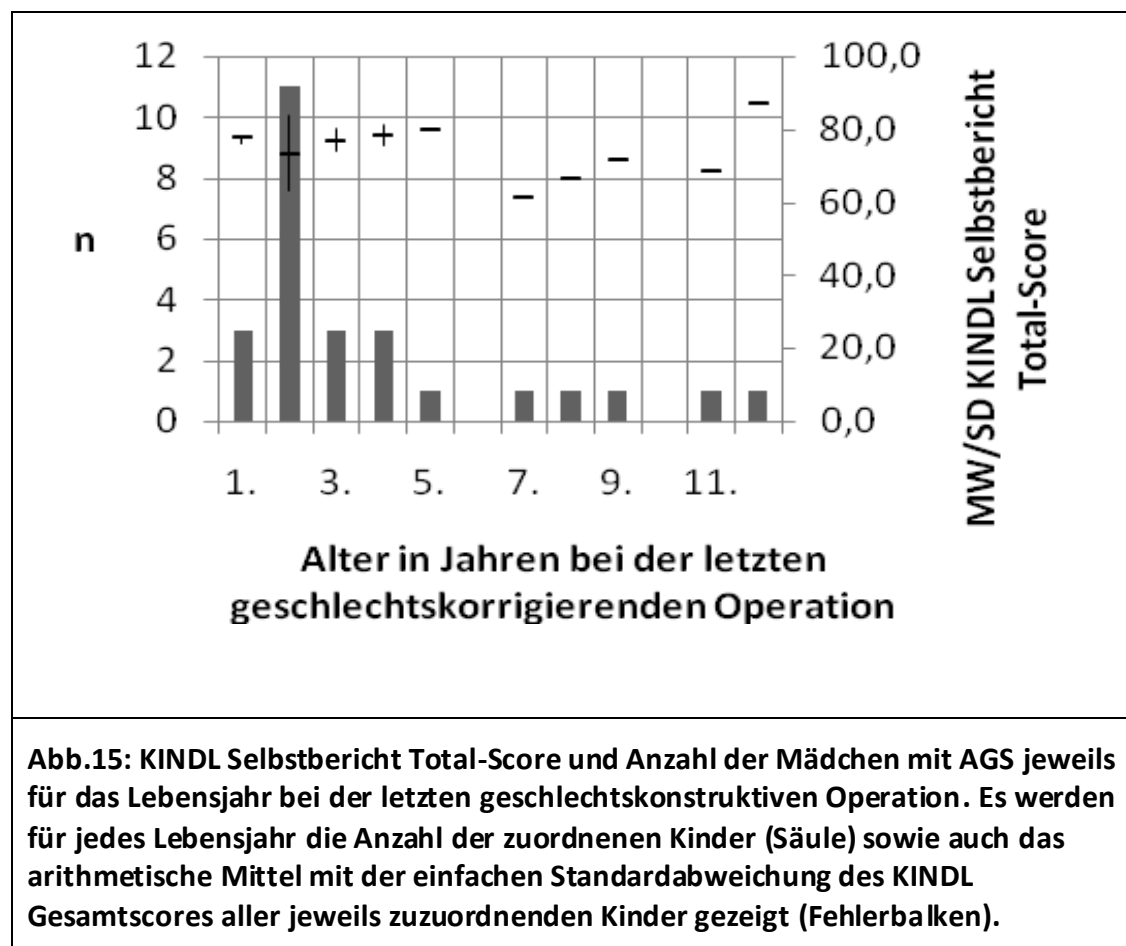
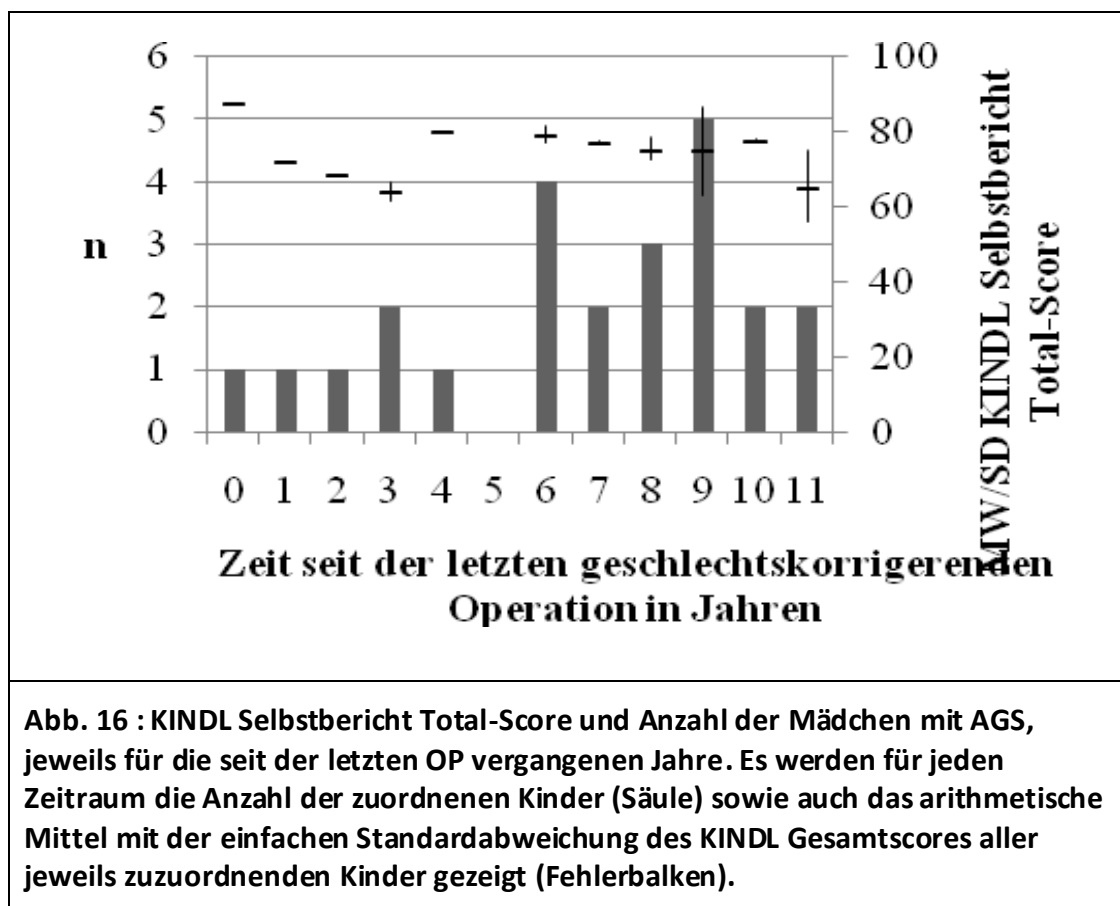


Abb. 14: Zusammenhang zwischen CBAQ-CGS und KINDL-Selbstbericht für die Mädchen mit AGS. Jedes Kreuz entspricht einem Mädchen.

Zwischen GRQ und KINDL stellte sich im Punktdiagramm (Abb. 13) keine Korrelation dar. Die Werte des GRQ lagen größtenteils zwischen 55 und 65, die Streuung des KINDL war weitgehend einheitlich. Für einen Zusammenhang zwischen Geschlechtsrollenverhalten und HRQOL fand sich somit kein Anhalt.

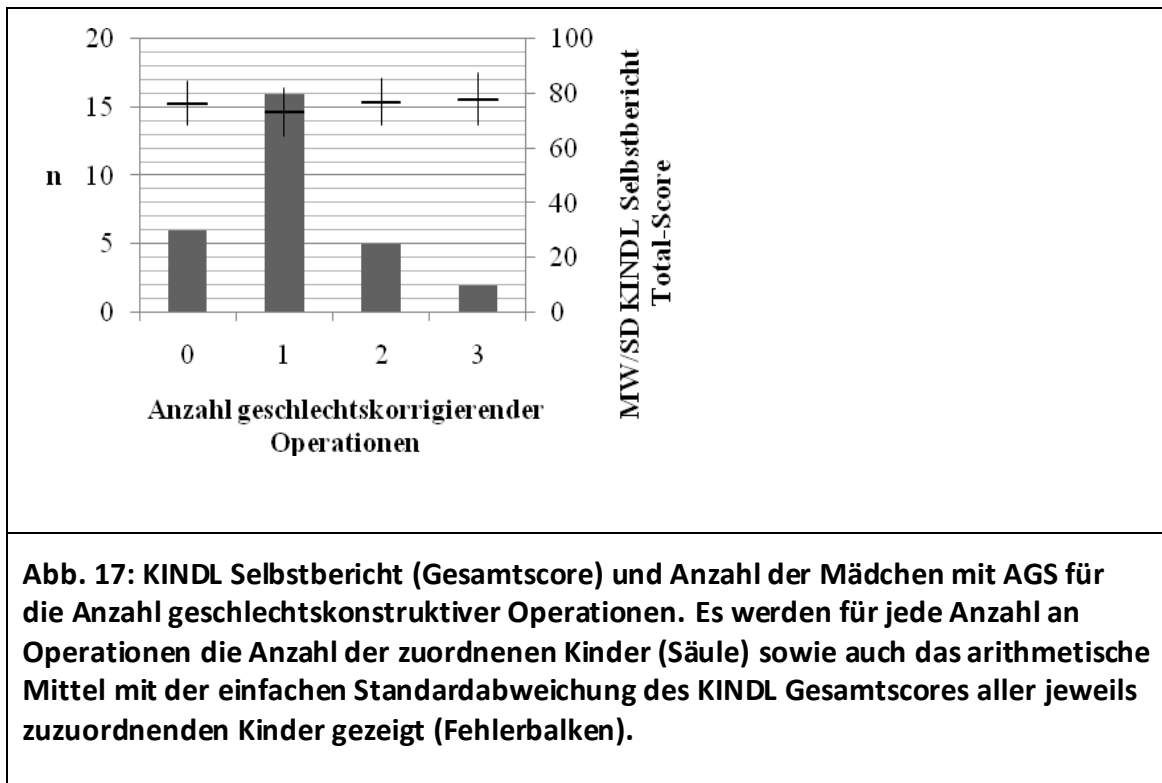
Für den CBAQ-CGS und den KINDL-Selbstbericht zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang (Abb. 14). Die Werte des CBAQ-CGS verteilten sich gleichmäßig zwischen 10 und 32, die des KINDL streuten einheitlich zwischen ca. 85 und 60. Auch im CBAQ zeigte sich somit kein Anhalt für einen Zusammenhang zwischen abweichendem Geschlechtsrollenverhalten und HRQOL bei Mädchen mit AGS.





In der Darstellung der Werte des KINDL-Selbstbericht und des Zeitpunktes der letzten geschlechtskonstruktiven Operation (Abb. 15) zeigte sich, dass der größte Teil der Mädchen spätestens im vierten Lebensjahr zuletzt operiert worden war, ein sehr großer Anteil sogar bis spätestens im 2. Lebensjahr. Die Lebensqualität von 4 von 5 Mädchen, die nach dem 6. Lebensjahr operiert worden waren, war gegenüber den vor diesem Alter operierten Kindern absolut vermindert, in einem Fall war sie erhöht. Ein statistisch relevanter Unterschied in der HRQOL zwischen den mit 0-5 bzw. 6-12 Jahren operierten Kindern war jedoch nicht nachweisbar ($p=0,323$). Die Anzahl der Operationen war bei den Mädchen mit AGS nicht höher als im gesamten Studienkollektiv.

Bei der Darstellung der seit der letzten geschlechtskonstruktiven Operation vergangenen Zeit (Abb. 16) ergab sich kein Anhalt für eine Korrelation zur HRQOL.



Auch für die absolute Anzahl der geschlechtskonstruktiven Operationen (Abb. 17) zeigte sich kein Einfluss auf die HRQOL. Die Mehrzahl der Mädchen mit AGS war zwar einer oder mehreren geschlechtskonstruktiven Operationen unterzogen worden, es wurden allerdings keinerlei Einflüsse auf die HRQOL von Mädchen mit AGS nachgewiesen.

3.8 HRQOL der Diagnosegruppen

KINDL Selbstbericht Total-Score					
				ANOVA Quadratsummen	
				Innerhalb der	Zwischen den Gruppen
	MW	SD	n	Gruppen	
DSD-XX-P-F	74,2	9,7	31	7922	214
DSD-XY-C-F	76,3	8,1	7		
DSD-XY-P-F	77,5	9,7	22		
DSD-XY-P-M	73,5	12,1	20		
Gesamt	75,1	10,1	80		

Tab. 7: KINDL Selbstbericht Total-Score und ANOVA für die Untergruppen der Studienpopulation

Die Mittelwerte der Diagnosegruppen für den KINDL-Total-Score unterschieden sich nicht signifikant, wobei die Werte für die Gruppen DSD-XX-P-F und XY-P-M absolut niedriger waren als die der beiden anderen Gruppen (Tab. 7). Ein Einfluss der Diagnose auf die HRQOL konnte hier somit nicht nachgewiesen werden.

4 Diskussion

4.1 HRQOL des Studienkollektivs

Die HRQOL von Kindern im Alter von 8-12 Jahren mit DSD ist im Vergleich zu der nicht von DSD betroffener Kinder in der Selbsteinschätzung insgesamt signifikant und klinisch relevant (Bullinger, 2006) vermindert, in der Elterneinschätzung zeigt sich keine signifikante Differenz. Die Erklärung für die Reduktion der HRQOL im Selbstbericht ist mindestens zum Teil in anderen Faktoren zu finden, als sie üblicherweise die HRQOL bei chronischen Erkrankungen einschränken (Varni et al., 2007; White-Koning et al., 2007).

Bei der Differenzierung der Ursachen der Verminderung der HRQOL im Studienkollektiv sind die Subskalen *Selbstwert* ($p < 0,001$) und *körperliches Wohlbefinden* ($p < 0,01$) besonders relevant. Mögliche Ursachen für ein verringertes Selbstwertgefühl und/oder ein verringertes physisches Wohlbefinden könnten Abweichungen des Körpers von der männlichen bzw. weiblichen Norm, insbesondere Unzufriedenheit mit der Gestalt des Genitales, oder auch Probleme in der Herausbildung der eigenen Identität sein - hierfür ist die Einordnung in geschlechtliche Kategorien wesentlich (Ruble et al., 2006; Cohen-Kettinis et al., 2003). Weiterhin kommen häufige Vorstellungen in Spezialambulanzen, mangelnde Erklärungen, bei Mädchen mit AGS die tägliche Hormonsubstitution und ggf. geschlechtskonstruktive Operationen als Ursache des verminderten körperlichen Wohlbefindens in Betracht. In der vorliegenden Studie konnte jedoch – sicher auch begründet durch die sehr kleinen Fallzahlen - abgesehen von dem Befund zu den Mädchen mit AGS keine signifikanten Assoziationen gefunden werden. Darüber hinaus haben der Schweregrad einer Erkrankung oder relevante funktionelle Einschränkungen bei chronischen Erkrankungen oft keinen oder nur wenig Einfluss auf die HRQOL (De Civita et al., 2005). Die selbstberichtete HRQOL ist ein Maß für die Adaptation an die Gesundheitsstörung, die bei diesen Kindern jedoch in den geschilderten Bereichen Beeinträchtigungen zeigt.

Im Vergleich des Selbst- mit dem Elternbericht fallen die deutlichen Abweichungen zwischen Eigeneinschätzung der HRQOL durch die Kinder selbst und der Fremdeinschätzung durch die Eltern in den psychisch-emotionalen Dimensionen der HRQOL (Selbstwertgefühl, psychisches und körperliches Wohlbefinden) auf. Während die Kinder beim Selbstwert und dem körperlichen Wohlbefinden deutliche Einschränkungen berichten, verorten die Eltern diese ausschließlich beim psychischen Wohlbefinden und schätzen das körperliche Wohlbefinden ihrer Kinder sogar signifikant besser als in der Referenzpopulation ein. Gerade für die psychisch-emotionalen Dimensionen der HRQOL ist bei chronischen Erkrankungen vorbekannt, dass die Einschätzung durch die Eltern oft nicht übereinstimmend mit der der Kinder ist. Eine gegenüber dem Proxy-Report reduzierte HRQOL im Selbstbericht wird dabei auf Schmerzen des Kindes zurückgeführt (White-Koning et al., 2007). Für die Studienpopulation erscheint eine relevante Reduktion der HRQOL durch Schmerzen allerdings unwahrscheinlich, sodass andere Faktoren wirksam sein dürften (s.u.).

Bei den die soziale Interaktion beschreibenden Teilbereichen der HRQOL (Familie, Freunde, Schule), die erfahrungsgemäß auch von den Eltern zuverlässig bewertet werden können (Ravens-Sieberer et al. 2006; De Civita et al. 2005; Ravens-Sieberer, 2000), berichten wiederum weder die Kinder noch die Eltern größere Probleme. Allerdings konnte im Selbstbericht auch das *schulische Umfeld* als ein die HRQOL negativ beeinflussender Lebensbereich identifiziert werden. Zwar sind zunächst weder Einschränkungen des intellektuellen noch des körperlichen Leistungsvermögens zu erwarten; auch für das Geschlechtsrollenverhalten, das das Verhältnis zu Mitschülern und Lehrern beeinflussen könnte (Ruble et al., 2006), konnte kein Einfluss auf die HRQOL nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung für die verminderte Zufriedenheit mit der Schule kann jedoch in dem verminderten Selbstwertgefühl der Kinder mit DSD gesucht werden.

4.2 DSD-spezifische Einflüsse auf die HRQOL des Studienkollektivs

Die Daten zum *aktuellen Prader-Stadium* ergaben, bei in fast allen Fällen schon vollständig erfolgter operativer Geschlechtskonstruktion, keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit der HRQOL. Die Daten zum *Praderstadium zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose* sind nicht verwertbar. Ein indirekter Rückschluss auf die Unzufriedenheit mit dem Genitale könnte prinzipiell auch über eine höhere Anzahl geschlechtskonstruktiver Operationen möglich sein. Zusammenhänge zwischen der Anzahl der Operationen und der HRQOL konnten in dieser Arbeit zwar nicht aufgezeigt werden, die hier verwendete Methodik ist allerdings deutlich limitiert (s.u.).

In Verbindung mit pränatalem Androgenexzess (s.u.) konnte möglicherweise HRQOL - relevante *Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität* nachgewiesen werden. Auch ein Einfluss der Geschlechtsidentität auf die HRQOL von Kindern mit anderen DSD-Diagnosen kann nicht ausgeschlossen werden: Insgesamt bleibt ein großer Anteil der Reduktion der HRQOL unerklärt, dieser wird über die Teildimensionen Körperliches Wohlbefinden sowie Selbstwert vermittelt, die durchaus in Verbindung mit Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität stehen könnten. Ein einzelner Summenwert weist zudem nur eine eingeschränkte Sensitivität gegenüber Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität auf (Delemarre-van de Waal und Cohen-Kettenis 2006).

Anhalt für einen Einfluss des *Geschlechtsrollenverhaltens* auf die HRQOL konnte weder für das Gesamtkollektiv noch für die gesonderte Untersuchung von Jungen und Mädchen gefunden werden. Die These, dass das speziell für Mädchen mit AGS als Besonderheit beschriebene "jungenhafte" Geschlechtsrollenverhalten (Sanchez et al., 2012; Hall 2004) gerade im Schulkindalter durch die dann besonders starren Geschlechtsrollen zu Problemen in der Interaktion mit Gleichaltrigen führen könnte

(Trautner 2008; Cohen-Kettinis, 2003; Ruble et al., 2006), wird mit großer Sicherheit nicht gestützt.

Mögliche Erklärungen hierfür sind eine eher geringe Rolle des Geschlechtsrollenverhaltens für die Akzeptanz im sozialen Umfeld oder auch effektive Coping-Strategien (Frisén et al., 2009). So zeigt die Beobachtung von nicht von DSD betroffenen Mädchen, die eher „jungentypisches“ Verhalten aufweisen und regelmäßig in Jungen-Gruppen spielen, dass diese ebenso das Spiel mit Mädchen suchen (Maccoby, 1988).

Eine verringerte HRQOL wurde vor allem auch für die Jungen mit schweren Hypospadien und einer Vielzahl *geschlechtskonstruktiver Operationen* vermutet. Die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit bei Hypospadien sind insgesamt widersprüchlich (Aulagne et al., 2010; Jones et al., 2009; Schönbucher et al., 2008a; Schönbucher et al., 2008b). Zwar ist die Anzahl geschlechtskonstruktiver Operationen bei den Jungen mit schweren Hypospadien größer als im Gesamtkollektiv, die Anzahl der Operationen korreliert allerdings nicht mit der HRQOL. Auch für das Gesamtkollektiv und die Mädchen mit AGS, die ebenfalls häufiger als andere Menschen mit AGS operiert werden, findet sich keinerlei Korrelation. Die Untersuchung des Einflusses der geschlechtskonstruktiven Operationen auf die HRQOL unterliegt allerdings relevanten methodischen Einschränkungen (s.u.). Gerade auch vor dem Hintergrund des im gesamten Studienkollektiv deutlich reduzierten körperlichen Wohlbefindens, und der von Erwachsenen mit DSD berichteten Unzufriedenheit mit dem Ergebnis geschlechtskonstruktiver Operationen, die unabhängig vom Lebensalter ist und somit auch bei weiterentwickelten operativen Techniken fortbesteht (Köhler et al., 2012), sollte der Befund dieser Studie zu geschlechtskonstruktiven Operationen kritisch betrachtet werden.

Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen der *medizinischen Aufklärung* und der HRQOL nachgewiesen werden. Die von einigen Betroffenen geäußerte These, dass die medizinische Aufklärung oft unzureichend sei, kann also für die untersuchte Altersgruppe nicht belegt werden. Möglicherweise wirkt sich eine unvollständige

Aufklärung aber auch erst in höherem Lebensalter und damit bei weiter fortgeschrittener Geschlechtsentwicklung auf die HRQOL aus. Weiterhin kann, wie auch bei der Untersuchung der geschlechtskonstruktiven Operationen, aufgrund der im Studiendesign und der verwendeten Methodik liegenden Begrenzungen ein Einfluss der medizinischen Aufklärung nicht ausgeschlossen werden.

Pränataler Androgenexzess bei Mädchen, am Modell AGS untersucht, ist mit einer reduzierten HRQOL bei verringertem Selbstwertgefühl und verminderter Zufriedenheit mit der Schule verbunden.

Zur Erklärung des verringerten Selbstwertgefühles könnte ein auffälliger Befund zur *Geschlechtsidentität* beitragen. Im Vergleich zum sonstigen Studienkollektiv weist ein relevanter Anteil der Mädchen mit AGS deutlich und klinisch relevant erhöhte Werte im Gender Identity Interview (GII) auf. Das GII - bezogen auf die Gesamtzahl der Mädchen mit AGS – korreliert zudem deutlich negativ mit der HRQOL, wobei diese Korrelation gerade noch nicht statistisch signifikant ist. Es wurde somit ein möglicher Zusammenhang zwischen *präntalem Androgenexzess* und HRQOL, vermittelt über die Geschlechtsidentität, gefunden. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass ein relevanter Teil der Mädchen und Frauen mit AGS bzgl. der Geschlechtsidentität außerhalb des Spektrums nicht von AGS betroffener Mädchen liegt (Schweitzer et al., 2012; Dessens et al., 2005; Berenbaum und Bailey 2003; Money und Ehrhardt 1972). Dass Mädchen mit Geschlechtsidentitätsstörungen allgemein gut durch andere Kinder akzeptiert werden (Wallien et al., 2009a), stützt die These, dass Abweichungen in der Geschlechtsidentität weniger über eine mangelnde Akzeptanz durch das Umfeld, sondern eher über psychische Implikationen auf die HRQOL wirken. Die Unzufriedenheit mit der Schule kann am ehesten von einem verminderten Selbstwertgefühl abgeleitet werden; wie bei der auch im gesamten Studienkollektiv vorliegenden Unzufriedenheit mit der Schule kann aber keine wirklich befriedigende Erklärung gefunden werden.

Abgesehen vom AGS bei Mädchen konnte kein Einfluss der spezifischen Diagnose auf die HRQOL dargestellt werden. Dies mag einerseits in der Heterogenität innerhalb den

untersuchten Diagnosegruppen begründet sein, andererseits aber auch in der insgesamt geringen Fallzahl. Grundsätzlich wird es angesichts der relativ niedrigen Prävalenz und gleichzeitigen Heterogenität von DSD weiterhin notwendig sein, den Einfluss spezifischer DSD-Diagnosen anhand von Diagnosegruppen zu bilden.

4.3 Methodische Begrenzungen

Ein möglicher *Rekrutierungs-Bias* ergibt sich aufgrund fehlender Daten zu Kindern, deren Eltern von Fachpersonal auf die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie hingewiesen wurden, aber nicht teilnahmen. Insbesondere Eltern, deren Kinder eine eingeschränkte Lebensqualität vorwiesen, könnten die Teilnahme an der Studie verweigern, beispielsweise aus Enttäuschung über die bisherige Betreuung ihres Kindes.

Erschwert wird die Auswertung insgesamt dadurch, dass bei einer relativ geringen Fallzahl eine große Heterogenität des untersuchten Kollektivs vorliegt. Auch in den untersuchten Diagnosegruppen verblieb mit Ausnahme der Gruppe DSD-XX-P-F eine große Heterogenität, die Fallzahl in einzelnen Untergruppen war sehr gering.

Da die *demographischen Daten* zum Bildungsniveau nicht intervallskaliert sind, im Fall der Bevölkerungszahl des Wohnortes die gebildeten Gruppen deutlich unterschiedliche Spannen von Bevölkerungszahlen erfassten, und bei der Familiengröße keine Differenzierung zwischen zwei bzw. mehr als zwei Geschwistern möglich war, ist kein rechnerischer Vergleich mit den Daten des statistischen Bundesamtes möglich gewesen. Allerdings scheint ein relevanter Einfluss demographischer Faktoren insgesamt unwahrscheinlich:

Die im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung absolut größere Zahl höherer Bildungsabschlüsse bei den Eltern der Studienpopulation könnte durch das jüngere Durchschnittsalter der Eltern und dem generellen Anstieg des Bildungsniveaus in Deutschland erklärlich sein (Autorengruppe Bildungsberichterstattung 2011). Dass mehr Kinder der Studienpopulation in Orten mit weniger als 10.000, entsprechend weniger Kinder in Orten von 10.000 – 100.000 Einwohner leben, ist durch die DSD des an der

Studie teilnehmenden Kindes ebenso wenig erklärt werden wie die größere Kinderzahl der Familien in der Studie. Die beobachteten Verschiebungen erscheinen insgesamt aber in einem tolerablen Rahmen zu sein und ergeben keinen Hinweis auf einen Rekrutierungsbias. Am ehesten könnte eine Beeinflussung durch das Leben in kleineren gegenüber größeren Orten vermutet werden, da die Vielfalt von Lebensentwürfen und –weisen mit der Größe einer Gemeinde zunimmt, und damit einhergehend Toleranz und Offenheit gegenüber einer DSD stärker ausgeprägt sein könnten. Da die Verschiebungen aber ohnehin hauptsächlich zwischen kleinen und sehr kleinen Orten stattfinden, ist auch die Bedeutung dieses Faktors als unwesentlich zu betrachten.

In der untersuchten Altersgruppe ist meist schon ein operativer Angleich des *äußeren Genitales* an die Praderstadien I (bei Mädchen) bzw. V (bei Jungen) erfolgt, eine sinnvolle Differenzierung ist deshalb nicht möglich. Auch das *Praderstadium zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose* war nicht verwendbar: Es wurde häufig durch Ärzte, die keine oder nur wenige Erfahrungen mit DSD haben, erhoben. Die retrospektive Erhebung der Daten wird zusätzlich dadurch erschwert, dass ein großer zeitlicher Zusammenhang zwischen Befunderhebung und Datenerhebung im Rahmen der Studie besteht, sodass die Daten zum Praderstadium zum Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose häufig nicht vorlagen.

Das klinische Prozedere bei der Diagnose einer Geschlechtsidentitätsstörung ist komplex (Delemarre-van de Waal und Cohen-Kettenis 2006). Das hier verwendete Gender Identity Interview erfasst Geschlechtsidentitätsstörungen zwar mit großer Validität (Wallien et al., 2009b), um aber das gesamte Kontinuum von Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität sicher zu erfassen, wäre ein weitaus aufwändigeres Prozedere erforderlich, als es für diese Arbeit realisierbar gewesen wäre. Ein möglicher zusätzlicher Bias bei der Messung von Unsicherheit in der Geschlechtsidentität (und auch des Geschlechtsrollenverhaltens) könnte sich durch sozial erwünschte Antworten ergeben, da Abweichungen von der Geschlechter-Dichotomie gleichbedeutend mit Abweichungen von einer zentraler gesellschaftlichen Norm sind.

Die Aussagekraft der Daten bzgl. des Einflusses geschlechtskonstruktiver Operationen bzw. bzgl. der medizinischen Aufklärung ist aufgrund fehlender Kontrollgruppen und des retrospektiven Charakters der Datenerhebung deutlich eingeschränkt. Hier sollten Studien folgen, die die HRQOL zu aktuellen Untersuchungsbefunden und anderen medizinischen Daten in Beziehung setzt.

4.4 Ausblick

Dass die beobachtete Reduktion der HRQOL weitgehend in einem reduziertem Selbstwertgefühl sowie in einem reduziertem körperlichen Wohlbefinden begründet ist, sollte einerseits Anlass sein, die Kinder und ihre Familien bei der Verarbeitung der DSD und der Entwicklung von Coping-Strategien besser zu unterstützen, z.B. durch eine erweiterte psychologische / psychotherapeutische Betreuung (Sanders et al., 2012; Clarke und Calam, 2012; Hullmann et al., 2011; Crissman et al., 2011). Da die Eltern diese von ihren Kindern empfundene Einschränkung offenbar nicht adäquat erkennen, sollte hierbei insbesondere auch auf die Förderung der Eltern beim Verständnis und der Begleitung ihres Kindes Wert gelegt werden.

Ein möglicher Einfluss von Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität auf die HRQOL bei Mädchen mit AGS sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Gleiches gilt, vor dem Hintergrund der im gesamten Studienkollektiv vorhandenen, nicht gut erklärten deutlichen Reduktion des körperlichen Wohlbefindens, für die Evaluation der geschlechtskonstruktiven Operationen. Die Durchführung von randomisierten Untersuchungen mit Gruppenvergleichen - aus methodologischer Sicht sehr wünschenswert - ist allerdings aus ethischen Gründen nicht möglich. Um die Auswirkungen geschlechtskonstruktiver Operationen auf die HRQOL besser einschätzen zu können, bietet sich daher die Datenerhebung im Rahmen langfristig angelegter prospektiver Studien an. Ein zusätzlicher Ansatz ist die Korrelation von spezifischen Mutationen und klinischen Outcome, für das AGS liegen hier bereits Untersuchungen vor (Nordenström et al., 2010; Nordenskjöld et al., 2008).

Die Heterogenität von DSD und die damit einhergehende geringe Prävalenz vieler Diagnosen werden auch zukünftig einen hohen Anspruch an die Durchführung von Studien zur HRQOL bei DSD stellen. Dies gilt umso mehr für den Kinder- und Jugendbereich, da hier zusätzlich einzelne eng eingegrenzte Altersgruppen untersucht werden müssen. Das Erreichen adäquater Fallzahlen wird durch den so entstehenden hohen Rekrutierungsaufwand erschwert. Für die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie ist weiterhin zu vermuten, dass viele Betroffene nicht erfasst wurden. Gerade die nicht erfassten Betroffenen könnten aber einen besonderen Unterstützungsbedarf aufweisen. Nicht nur um die Behandlung von Menschen mit DSD durch erfahrene Fachkräfte, sondern auch um die Durchführung folgender Studien zu erleichtern, ist daher der weitere Ausbau der Betreuung von Menschen mit DSD in spezialisierten, multiprofessionellen Zentren erforderlich (Streuli et al., 2012; Hughes et al., 2012), wobei eine flächendeckende Erreichbarkeit sichergestellt werden muss. Auch die Einrichtung zentraler Register, die das gesamte Spektrum von DSD erfassen, bzw. deren weitere Differenzierung und Ausweitung (Hiort et al., 2012), ist wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die HRQOL von 86 8-12-jährigen Kindern sowie mögliche DSD-spezifische Einflüsse auf deren HRQOL. Es zeigte sich eine ausschließlich im Selbstbericht signifikant reduzierte HRQOL ($p < 0,001$), die durch ein reduziertes Selbstwertgefühl ($p < 0,001$), ein reduziertes körperliches Wohlbefinden ($p < 0,01$), sowie Schwierigkeiten im schulischen Umfeld ($p < 0,05$) erklärt wird. Die Reduktion in den genannten Teilbereichen der HRQOL wird wahrscheinlich durch DSD-spezifische Einflussfaktoren verursacht, speziell durch solche, deren Wirkung direkt psychisch vermittelt wird. Für den pränatalen Androgenexzess bei Mädchen konnte konkret eine reduzierte HRQOL nachgewiesen werden; hier besteht ein möglicher Zusammenhang mit erhöhter Unsicherheit in der Geschlechtsidentität. Mit großer Sicherheit kann ein Einfluss des Geschlechtsrollenverhaltens auf die HRQOL ausgeschlossen werden. Limitierungen entstehen durch die große Heterogenität des Studienkollektivs, das Design der Studie als Querschnittserhebung, unvollständige Daten beim Prader-Stadium, sowie möglicherweise durch einen Rekrutierungsbias. Folgende Studien sollten neben einem möglichen Einfluss von Unzufriedenheit mit der Geschlechtsidentität vor allem auch den Einfluss geschlechtskonstruktiver Operationen prospektiv weiter untersuchen.

6 Bibliographie

Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G, Hines M (2009): Fetal testosterone predicts sexually differentiated childhood behavior in girls and in boys. *Psychol Sci* 20, 144-148.

Aulagne MB, Harper L, de Napoli-Cocci S, Bondonny JM, Dobremez E (2010): Long-term outcome of severe hypospadias. *J Pediatr Urol* 6, 469-472.

Autorengruppe Bildungsberichterstattung (2011): Bildung in Deutschland 2010. Bundesministerium für Bildung und Forschung.
http://www.bmbf.de/pubRD/bildung_in_deutschland_2010.pdf. Tag des Abrufes: 25.04.2012.

Berenbaum SA und Bailey JM (2003): Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: Evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1102-6.

Berenbaum SA und Beltz AM (2011): Sexual differentiation of human behavior: Effects of prenatal and pubertal Organizational hormones. *Front Neuroendocrinol* 32, 183-200.

Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Serling A, Lauzanne K, Lee E (2000): How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. *Am J Human Biol* 12, 151-66.

Bullinger M (2006): Methodische Grundlagen und Aspekte der Lebensqualität. *Dtsch Med Wochenschr* 131, 5-7.

Clarke SA, Calam R (2012): The effectiveness of psychosocial interventions designed to improve health-related quality of life (HRQOL) amongst asthmatic children and their families: a systematic review. *Qual Life Res* 21, 747–764.

Cohen-Kettenis P T (2010): Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. *Best Practice & Research - Clinical Endocrinology & Metabolism* 24, 325-334.

Cohen-Kettenis PT (2003): Typical Sexual and Psychosexual Differentiation. In: Cohen-Kettenis PT und Pfäfflin F (Autoren): *Transgenderism and Intersexuality in Childhood and Adolescence*. 1. Aufl., 1-16, London, Sage Publications.

Consortium on the Management of Disorders of Sex Development (2006): *Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sex Development in Childhood, Intersex Society of North America*.

<http://www.accordalliance.org/dsdguidelines/clinical.pdf>. Tag des Zugriffs: 01.05.2012.

Crouch RA (1998): Betwixt and between: The Past und Future of Intersexuality. *J Clin Ethics* 9, 372-84.

Crissman HP, Warner L, Gardner M, Carr M, Schast A, Quittner AL, Kogan B, Sandberg DE (2011): Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience. *Int J Pediatr Endocrinol* 10, doi: 10.1186/1687-9856-2011-10.

Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM (2008): Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 179, 634-638.

Davis E, Waters E, Mackinnon A, Reddihough D, Graham HK, Mehmet-Radji O, Boyd R. (2006): Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol* 48,311-8

De Civita M, Regier D, Alamgir AH, Anis AH, Fitzgerald MJ, Marra CA (2005): Evaluating Health-Related Quality of-Life Studies in Paediatric Populations. *Pharmacoeconomics* 7, 659-685.

Delemarre-van de Waal H A und Cohen-Kettenis PT (2006): Clinical management of gender identity disorder in adolescents: a protocol on psychological and paediatric endocrinology aspects. *Eur J Endocrinol* 155, 131-137.

Dessens AB, Slijper FM, Drop SL (2005): Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34, 389-97.

Deutscher Ethikrat (2012): Stellungnahme Intersexualität.

<http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/stellungnahme-intersexualitaet.pdf>. Tag des Zugriffs: 01.05.2012.

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

Dreger A D (1998): Ambiguous sex--or ambivalent medicine? Ethical issues in the treatment of intersexuality. *Hastings Cent Rep* 28, 24-35.

Eiser C (2001): A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 84, 205-211.

Eiser C , Mohay H, Morse R (1999): The measurement of quality of life in young children. Child: Care, Health and Development 26: 401-404.

Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisé L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, Janson PO, Hagenfeldt K (2008): Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 93, 380-386.

Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Möller A, Nordenskjöld A. (2009): Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. J Clin Endocrinol Metab 94, 3432-3439.

Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kuten F, Bougnères P (2007): Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 92, 1391-1396.

Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. (2006): Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. The Journal of Pathology 208, 518-527.

Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisé L, Thorén M, Nordenskjöld A (2008): Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Hum Reprod 23, 1607-1613.

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J (2012): Androgen insensitivity syndrome. Lancet 380, 1419-1428.

Hiort O, Reinecke S, Richter-Appelt H, Holterhus PM, Thyen U (2001): Diagnostik und Betreuungsansätze bei Intersexualität. Pädiatrische Praxis 60, 617-628.

Hiort O, Thyen U, Holterhus PM (2005): The basis of gender assignment in disorders of somatosexual differentiation. *Horm Res* 64, 18-22.

Hiort O (2011): Diagnostic pathways in disorders of sex development. *Clin Biochem* 44, 509.

Hiort O, Wunsch L, Cools M, Looijenga L, Cuckow P. (2012): Requirements for a multicentric multidisciplinary registry on patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol* 8, 624-288.

Hall CM, Jones JA, Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Coleman M, Foster P, Price DA, Clayton PE (2004): Behavioral and physical masculinization are related to genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 419-424.

Houk CP und Lee PA (2012): Update on disorders of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 19, 28-32 .

Hullmann SE, Fedele DA, Wolfe-Christensen C, Mullins LL, Wisniewski AB (2011): Differences in adjustment by child developmental stage among caregivers of children with disorders of sex development. *Int J Pediatr Endocrinol*, doi: 10.1186/1687-9856-2011-16.

Joint ESPE/LWPES CAH working group (2002): Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 58, 188–195

Jones BC, O'Brien M, Chase J, Southwell BR, Hutson JM (2009): Early hypospadias surgery may lead to a better long-term psychosexual outcome. *J Urol* 182, 1744-1749.

Jürgensen M, Hampel E, Hiort O, Thyen U (2006): "Any decision is better than none" - decision-making about sex of rearing for siblings with 17beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-3 deficiency. Arch Sex Behav 35, 359-371.

Jürgensen M, Hiort, Holterhus PM, Thyen U (2007): Gender role behavior in children with XY karyotype and disorders of sex development. Horm Behav 51, 443-453.

Jürgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, Thyen U, Köhler B; the DSD Network Working Group (2012): Psychosexual Development in Adolescents and Adults with Disorders of Sex Development-Results from the German Clinical Evaluation Study. J Sex Med, doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02751.

Kamtsluris P (2007): Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 686-700.

Kleinemeier E, Jürgensen M, Lux A, Widenka PM, Thyen U, Disorders of Sex Development Network Working Group (2010): Psychological Adjustment and Sexual Development of Adolescents With Disorders of Sex Development. J Adolesc Health 47, 463-471.

Köhler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Grüters A, Thyen U; DSD Network Working Group (2012): Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. J Clin Endocrinol Metab 97, 577-588.

Lang C (2006): Intersexualität - Menschen zwischen den Geschlechtern. Campus Verlag, Frankfurt.

Lee P, Houk C, Ahmed S, Hughes I (2006): Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 118, 488–500.

Lux A, Kropf S, Kleinemeier E, Jürgensen M, Thyen U; DSD Network Working Group (2009): Clinical evaluation study of the German network of disorders of sex development (DSD)/intersexuality: study design, description of the study population, and data quality. *BMC Public Health* 9, 110.

Maccoby, EE (1988): Gender as a social category. *Developmental Psychology* 24, 755-65.

Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI (2004): Prenatal Androgenization Affects Gender-Related Behavior But Not Gender Identity in 12-Year-Old Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Archives of Sexual Behavior* 33, 97-104.

Meyer-Bahlburg HF (1994): Gender-Related Assessment of Childhood Play. *J Abnorm Child Psych* 33, 97-104.

Mieszczak J, Houk CP, Lee PA (2009): Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr* 21, 541-547.

Money J und Ehrhardt AA (1972): *Man & Woman, Boy & Girl: The Differentiation and Dimorphism of Gender Identity from Conception to Maturity*. Johns Hopkins University Press, Baltimore.

Money J, Hampson JG, Hampson JL (1955): Hermaphroditism: Recommendations Concerning Assignment of Sex, Change of Sex and Psychologic Management. *Bull Johns Hopkins Hosp* 97, 284-300.

Mureau MA, Slijper FM, Slob AK, Verhulst FC (1997): Psychosocial functioning of children, adolescents, and adults following hypospadias surgery: a comparative study. *J Pediatr Psychol* 22, 371-87.

Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, Løvås K (2010): Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *Eur J Endocrinol* 163, 453-459.

Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisé L, Falhammar H, Filipsson H, Thorén M, Janson PO, Hagenfeldt K (2008): Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 380-386

Nordenström A (2011): Adult women with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia, surgical and psychological aspects. *Curr Opin Pediatr* 23, 436–442.

Nordenström A, Frisé L, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A. (2010): Sexual Function and Surgical Outcome in Women with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to CYP21A2 Deficiency: Clinical Perspective and the Patients' Perception. *J Clin Endocrinol Metab* 295, 3633–3640.

Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR (2008): Complete Androgen Insensitivity Syndrome - A Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 21, 305-310.

Öçal G (2011): Current concepts in disorders of sexual development. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 3, 105-114.

Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R (2003): Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5790-4.

Perrin, J. M. (2002): Health services research for children with disabilities. *Milbank Q.* 80, 303-324.

Peter S, McDigeon G, Sandiford P, Smith T (2006): Congenital adrenal hyperplasia in the Bahamas due to 21 hydroxylase deficiency. *West Indian Med J* 55, 110-112.

Rajpert-De Meyt E (2006): Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update* 12, 303-23.

Ravens-Sieberer U und Bullinger M (1998): Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res* 7, 399-407.

Ravens-Sieberer U. (2000): Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 43, 198-209.

Ravens-Sieberer U. (2001). The revised KINDL-R: Final results on reliability, validity and responsiveness of a modular HRQOL instrument for children and adolescents. *Qual Life Res*, 10, 199.

Ravens-Sieberer U, Auquier P, Erhart M, Gosch A, Rajmil L, Bruil J, Power M, Duer W, Cloetta B, Czemy L, Mazur J, Czimbalmo A, Tountas Y, Hagquist C, Kilroe J; European KIDSCREEN Group (2007a): The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Qual Life Res* 16, 1347-1356.

Ravens-Sieberer U, Ellert U, Erhart M (2007b): Health-related quality of life of children and adolescents in Germany. Norm data from the German Health Interview and Examination Survey (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 50, 810-818.

Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Wetzel R, Nickel J, Bullinger M (2006): Generic Health-Related Quality-of Life Assessment in Children and Adolescents. Pharmacoeconomics 24, 1199-1220.

Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Power M, Duer W, Auquier P, Cloetta B, Czemy L, Mazur J, Czimbalmas A, Tountas Y, Hagquist C, Kilroe J; KIDSCREEN Group (2008): The KIDSCREEN-52 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. Value Health 11, 645-658.

Ruble DN, Martin LC, Berenbaum SA (2006): Gender Development. In: W. Damon, Lerner RM (Hrsg.): Handbook of child psychology. 6. Auflage, 858-932, John Wiley & Sons, New York.

Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Grinten HL (2012): Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. Int J Pediatr Endocrinol, 2.

Sandberg DE, Meyer-Bahlburg HF, Yager TJ, Hensle TW, Levitt SB, Kogan SJ, Reda EF (1995): Gender development in boys born with hypospadias. Psychoneuroendocrinology 20, 693-709.

Schober JM (1999): Quality-of-life studies in patients with ambiguous genitalia. World J Urol 17, 249-52.

Schönbucher VB, Landolt MA, Gobet R, Weber DM (2008a): Health-Related Quality of Life and Psychological Adjustment of Children and Adolescents with Hypospadias. *The Journal of pediatrics* 152, 865-872.

Schönbucher VB, Weber DM, Landolt MA (2008b): Psychosocial adjustment, health-related quality of life, and psychosexual development of boys with hypospadias: a systematic review. *J Pediatr Psychol* 33, 520-35.

Schönbucher V, Schweizer K, Richter-Appelt H.(2010): Sexual Quality of Life of Individuals With Disorders of Sex Development and a 46,XY Karyotype: A Review of International Research. *J Sex Marital Ther* 36, 193-215.

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*. 1. Aufl., 187-206, Psychosozial-Verlag, Gießen [im Druck].

Spengler S, Woll A (2012): The More Physically Active, the Healthier? The Relationship Between Physical Activity and Health-related Quality of Life in Adolescents: The MoMo-Study. *J Phys Act Health*, elektronische Veröffentlichung vor Druck.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2007). *Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland*.

<http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61656/bildungsabschluss>.

Tag des Zugriffs: 25.03.2012

Statistisches Bundesamt Deutschland (2010): *Haushalte und Familien - Ergebnisse des Mikrozensus 2007*. Destatis Fachserie 1 Reihe 3.

Stout SA, Litvak M, Robbins NM, Sandberg DE (2010): Congenital adrenal hyperplasia: classification of studies employing psychological endpoints. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010:191520.

Streuli JC, Köhler B, Werner-Rosen K, Mitchell C (2012): DSD and Professionalism from a Multilateral View: Supplementing the Consensus Statement on the Basis of a Qualitative Survey. *Advances in Urology*, 2012:18578.

Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, Hiort O (2006): Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 66, 195-203.

Trautner HM. (2008): Entwicklung der Geschlechtsidentität. In: Oerter R und Montada L (Hrsg.): *Entwicklungspsychologie*. 6. Aufl., 625-650, Beltz, Weinheim.

Van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Dunngalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE (2011): Parents Report Better Health-Related Quality of Life for Their Food-Allergic Children Than Children Themselves. *Clin Exp Allergy* 41, 1431–1439.

Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM (2007): Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 5, 43.

Wallien MS, Veenstra R, Kreukels BP, Cohen-Kettenis PT (2009a): Peer Group Status of Gender Dysphoric Children: A Sociometric Study. *Arch Sex Behav* 39, 553-556.

Wallien MS, Quilty LC, Steensma TD, Singh D, Lambert SL, Leroux A, Owen-Anderson A, Kibblewhite SJ, Bradley SJ, Cohen-Kettenis PT, Zucker KJ (2009b): Cross-national replication of the gender identity interview for children. *J Pers Assess* 91, 545-552.

Warne G. (2008): A long-term outcome study of intersex conditions. *Sex Dev* 2, 268-277.

Welpel I (2008): Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Ein Leben in autonomer Verantwortung. *Dtsch Arztebl* 105, 514–517.

White-Koning M, Arnaud C, Dickinson HO, Thyen U, Beckung E, Fauconnier J, McManus V, Michelsen SI, Parkes J, Parkinson K, Schirripa G, Colver A (2007): Determinants of child-parent agreement in quality-of-life reports: a European study of children with cerebral palsy. *Pediatrics* 120, 804-14.

Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GH, Thyen U (2010): Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, 169 671-679.

World Health Organization (2006): Constitution of the World Health Organization. http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf. Tag des Zugriffs: 25.04.2012.

Zucker, KJ (2006): Gender Identity and Intersexuality. In: Sytsma SE: *Ethics and Intersex*. 1. Aufl., 165-818, Springer Netherlands, Dordrecht,

Zucker KJ, Bradley SJ, Sullivan CB, Kuksis M, Birkenfeld-Adams A, Mitchell JN (1993): A gender identity interview for children. *J Pers Assess* 61, 443-56.

7 Anhang

7.1 Tabellen

Gonadendysgenese	➤ Komplette Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom) ➤ Partielle Gonadendysgenese ➤ bei 46,XY Chromosomensatz, vornehmlich weiblicher Phänotyp ➤ bei Störungen der Gonosomen ➤ bei 46,XY Chromosomensatz, vornehmlich männlicher Phänotyp ➤ mit definierter genetischer Störung
Isolierte Störungen des Anti-Müller Hormons	➤ Anti-Müller-Hormon-Mangel ➤ Anti-Müller-Hormon-Resistenz
Isolierte Störungen der Androgensynthese	➤ Leydigzellinsuffizienz ➤ aufgrund einer Luteinisierendes Hormon-Rezeptor Mutation ➤ Enzymatische Störungen ➤ 17/20-Lyase Mangel ➤ 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Mangel ➤ 5α-Reduktase Mangel
Tab. A-1: Einschlussdiagnosen	

Androgenresistenz	➤ männlicher Phänotyp ➤ vornehmlich männlicher Phänotyp mit genitaler Fehlbildung ➤ nicht zuordenbarer Phänotyp ➤ vornehmlich weiblicher Phänotyp ➤ komplett weiblicher äußerer Phänotyp
Adrenogenitale Störungen	➤ Defekt im Steroidogenic Acute Regulatory Protein ➤ Enzymatische Störungen ➤ 21-Hydroxylase Mangel ➤ 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Mangel ➤ p450c17-Mangel ➤ 11-Hydroxylase Mangel
Komplexe Fehlbildungen	➤ Hermaphroditismus verus ➤ bei 46,XX ➤ bei chromosomalem Mosaik 46,XX/46,XY
Assoziierte Fehlbildungen in Kombination mit generischer Definition der Störung der Geschlechtsentwicklung	➤ Beckenboden/Kloakale Fehlbildung ➤ Urogenitalsystem ➤ Hirn ➤ Andere
Schwere Hypospadien	➤ perineale ➤ skrotale
Komplexe syndromale Erkrankungen	
Tab. A-1: Einschlussdiagnosen (Fortsetzung)	

KINDL	n (Fehlwerte)	0	1	4	12	14	Alle						
Selbstbericht	n (Fälle)	74	4	2	1	1	4						
KINDL	n (Fehlwerte)	0	1	2	3	4	5	Alle					
Elternbericht	n (Fälle)	71	5	3	2	2	1	2					
GII	n (Fehlwerte)	0	1	2	3	9	Alle						
	n (Fälle)	47	22	6	2	1	8						
GRQ	n (Fehlwerte)	0	1	2	3	5	9	Alle					
	n (Fälle)	55	15	7	3	1	1	4					
CBAQ	n (Fehlwerte)	0	1	2	3	4	5	6	7	9	13	29	
	n (Fälle)	67	4	3	1	2	1	1	1	2	1	3	
Tab. A-2: Fehlwerte KINDL, GII, GRQ, CBAQ													

Gruppe	Diagnose	Häufigkeit	Prozent
DSD-XX-P-F	Adrenogenitale Störungen	33	100,0
DSD-XY-C-F	Gonadendysgenese Androgenresistenz Klinisch am ehesten SF1-Mutation, aber Defekt nicht gefunden Gesamt	3 4 1 8	38 50 13 100
DSD-XY-P-F	nicht eindeutig klassifiziert Gonadendysgenese Isolierte Störungen der Androgensynthese Partielles Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom Komplexe Fehlbildungen Kloakale Exstropie Penisagenese Gesamt	1 12 4 4 1 1 1 24	4 50 17 17 4 4 4 100
DSD-XY-P-M	nicht eindeutig klassifiziert Gonadendysgenese Isolierte Störungen der Androgensynthese Partielles Androgenrezeptor-Insuffizienzsyndrom Schwere Hypospadien XX-Junge; SRY-Translokation 46,XY Störung der Geschlechtsmerkmale Mikropenis Turner Mosaik 45 X0, 46 XY mit fraglichem Uterus und Scheidenhypoplasie, Hodengewebe Gesamt	1 1 3 1 11 1 1 1 1 21	5 5 14 5 52 5 5 5 5 10

Tab. A-3: Diagnosenverteilung in den Diagnosegruppen

7.2 Danksagung

Meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. Ute Thyen danke ich, auch in Ihrer Eigenschaft als Leiterin der Klinischen Evaluationsstudie des „Netzwerk Intersexualität / DSD“, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, ihre Unterstützung und ihren fachlichen Rat.

Frau Dr. Eva Kleinemeier-Thundiyil und Frau Dr. Martina Jürgensen danke ich für die fachliche Unterstützung und Mitbetreuung dieser Dissertation.

Frau Dipl.-Math. Anke Lux danke ich für die Unterstützung bei der Ausarbeitung des Auswertungsplanes.

Meine Eltern danke ich für dafür, dass sie mir durch ihre vielfältige Unterstützung das Medizinstudium und damit das Verfassen dieser Arbeit ermöglicht haben.

7.3 Lebenslauf

Sebastian Benedikt Wien

geboren am 05.12.1982 in Aachen



STUDIUM

Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck	10/2003 – 03/2008
1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	08/2005
Studium der Humanmedizin an der Charité Berlin	03/2008 – 12/2009
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung	12/2009

ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Münster	03/2010 – 10/2010
Assistenzarzt an der Klinik für Kinder und Jugendmedizin des Klinikums Kemperhof Koblenz	11/2010 – 06/2012
Assistenzarzt am Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikum Bonn	07/2012 - heute

DISSERTATION

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von 8-12-jährigen Kindern mit Störung der Geschlechtsentwicklung	ab 04/2008
--	------------

ENGAGEMENT

Mitglied des Studierendenparlaments der Universität zu Lübeck	08/2005 – 03/2008
Mitglied des Senats der Universität zu Lübeck	07/2007 – 03/2008

AUSZEICHNUNGEN

Stipendiat der Friedrich-Ebert-Stiftung	07/2006 - 12/2010
---	-------------------