

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

**Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting**

**Misstände in der Versorgung von Menschen mit Varianten in der  
Geschlechtsentwicklung innerhalb Europas**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- aus der Sektion Medizin -  
vorgelegt von Sarah Schwarz  
aus Brandenburg an der Havel

- 1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Olaf Hiort**
- 2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Alexander Münchau**

**Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2021**

**Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 22.09.2021**

**-Promotionskommission der Sektion Medizin**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	Seltene Erkrankungen.....	5
1.2	Varianten der Geschlechtsentwicklung .....	6
1.2.1	Definition .....	6
1.2.2	Epidemiologie .....	8
1.2.3	Klassifikation.....	8
1.2.4	Physiologie der männlichen und weiblichen Geschlechtsentwicklung.....	10
1.2.5	Ätiologie/ Pathophysiologie .....	11
1.2.6	Diagnostik .....	16
1.2.7	Therapie.....	19
1.3	Entwicklung von Versorgungsstrukturen für Menschen mit DSD .....	22
1.3.1	Grundlagen und erste Ansätze von Versorgungsstrukturen .....	22
1.3.2	Referenzzentren /Expertenzentren.....	23
1.3.3	Spezialsprechstunden.....	24
1.4	Vernetzung nat. wissenschaftlicher und technischer Forschung auf europäischer Ebene .....	24
1.4.1	COST (European Cooperation in Science and Technology) .....	24
1.4.2	COST Action BM1303: "A systematic elucidation of differences of sex development" .....	25
<b>2</b>	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
3.1	Studiendesign .....	27
3.2	Internetrecherche.....	27
3.2.1	Orphanet (Das Portal für Seltene Erkrankungen und Orphan Drugs) .....	27
3.2.2	Datengewinnung .....	28
3.3	Informationsgewinnung.....	29
3.3.1	Auswahl der Experten .....	29
3.3.2	Mitglieder der COST – Action BM1303.....	29
3.3.3	Expertenregister für seltene Erkrankungen der Europäischen Kommission.....	31
3.4	SurveyMonkey® .....	32
3.5	Auswahl der Fragen .....	34
3.6	Datenerhebung.....	35
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
4.1	Charakteristika der Ergebnisse der Internetrecherche.....	36

4.1.1	Ausschlusskriterien.....	36
4.1.2	Ergebnisse Orphanet .....	36
4.2	Ergebnisse der Befragung der Gesundheitsministerien .....	39
4.3	Ergebnisse Umfrage COST-Action BM 1303-Mitglieder .....	40
4.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse mit Referenzzentren des Endo-ERN .....	42
<b>5</b>	<b>Beantwortung der Fragen.....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>59</b>
<b>10</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>11</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>67</b>
<b>12</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>68</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>80</b>
<b>14</b>	<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>81</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Seltene Erkrankungen

Von ca. 513 Millionen Europäern (Europäische Union: [www.europa.eu](http://www.europa.eu)) leiden schätzungsweise 6-8 % unter einer seltenen Erkrankung (Polizzi et al., 2014). Folglich sind 30 - 40 Millionen Menschen in der Europäischen Union und ca. 4 Millionen Menschen in Deutschland in dieser außergewöhnlichen Situation. Nach europäischen Richtlinien wird von einer seltenen Erkrankung gesprochen, wenn weniger als fünf von 10.000 Menschen unter einer bestimmten Erkrankung leiden (Bruckner-Tuderman, 2019). Bei insgesamt niedriger Prävalenz einzelner Krankheiten gibt es nach derzeitigem Wissensstand weltweit 6.000 bis 8.000 unterschiedliche Erkrankungen, die als selten gelten (Krause 2019; Bruckner-Tuderman, 2019). Dabei sind seltene Erkrankungen durch verschiedenste Beeinträchtigungen einzelner oder mehrerer Organsysteme charakterisiert und können einerseits lebensbedrohlich sein und/ oder führen andererseits im Krankheitsverlauf zu einer Chronifizierung. Sie sind damit von fundamentaler Bedeutung für den allgemeinen Gesundheitszustand und die Lebensqualität der betroffenen Personen. Neben der Vielzahl der seltenen Krankheiten insgesamt können die Ausprägungen gleichartiger Erkrankungen sehr unterschiedlich sein. Somit stellt ihre Komplexität eine zusätzliche Herausforderung dar und das Treffen prognostischer Aussagen ist zunehmend schwieriger. Häufig liegt den seltenen Erkrankungen eine genetische Störung zugrunde. Damit sind sie angeboren und können bereits in der Kindheit in Erscheinung treten (EURODIS<sup>1</sup>, [www.eurodis.org](http://www.eurodis.org)). Dreiviertel der Betroffenen sind Kinder (Bruckner-Tuderman 2019). Ferner wächst bei sich stetig verbessernden diagnostischen Verfahren die Liste der seltenen Erkrankungen (Polizzi et al., 2014). Dieser Vielzahl gerecht zu werden, ist eine enorme Aufgabe für die Gesundheitssysteme weltweit, denn Experten für bestimmte, vor allem aber für seltene Erkrankungen, sind nicht in jedem Land vertreten. Eine internationale Vernetzung von Forschung und Expertisen ist von fundamentaler Bedeutung (Mundlos, 2018). Die Erforschung der Ätiologie, der Pathophysiologie, der Möglichkeiten in der Diagnosestellung und letztendlich die Entwicklung und Etablierung therapeutischer Verfahren sind bei geringer Krankheitsprävalenz aus ökonomischer und struktureller Hinsicht von einigen Schwierigkeiten geprägt. Das Weiterfortschreiten der Etablierung einer besseren Versorgungssituation von Menschen mit seltenen Erkrankungen ist nur möglich, wenn es zu einer konsequenten und organisierten Zusammenarbeit auf internationaler Ebene kommt (EURODIS<sup>2</sup>, [www.eurodis.org](http://www.eurodis.org)). Von diesen Herausforderungen in besonderem Maße betroffen sind Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung. „Differences of Sex Development“ (DSD) zählen zu den seltenen Erkrankungen dieser Welt.

## 1.2 Varianten der Geschlechtsentwicklung

### 1.2.1 Definition

Unter Varianten der Geschlechtsentwicklung werden angeborene Veränderungen in der Differenzierung des anatomischen, gonadalen und chromosomalen Geschlechts verstanden (Hiort et al., 2019). Die Bestimmung einer zufriedenstellenden Nomenklatur gestaltete sich in der Vergangenheit schwierig. Im Jahr 2006 wurden Abweichungen der Geschlechtsdeterminierung mit dem Oberbegriff Disorders of Sex Development (DSD) zusammengefasst. Diese Begriffszuordnung etablierte sich seit der in Chicago (USA) im Jahr 2005 stattgefundenen Konsensuskonferenz. Dabei handelte es sich um ein von der Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) und der European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) organisiertes Zusammentreffen von 50 internationalen Experten und Expertinnen (Hughes et al. 2006). Zuvor war u.a. „Intersexualität“ eine häufig angewandte Bezeichnung für Menschen mit mehrdeutigem Geschlecht. Neue Erkenntnisse in der Ätiologie, der physiologischen Geschlechtsentwicklung und der Zusammenarbeit mit Patientengruppen ließen, unter Berücksichtigung ethischer Aspekte, diese Nomenklatur veraltet erscheinen. Neue wissenschaftliche Studien und damit einhergehendes exakteres diagnostisches Vorgehen führte zu einer der alten Nomenklatur überlegenen Terminologie (Houk und Lee, 2008). Die folgende Tabelle zeigt eine Gegenüberstellung der alten und neuen Begrifflichkeiten.

Alte Nomenklatur	Neue Nomenklatur	Beschreibung
Intersexualität	DSD (Variationen der Geschlechtsentwicklung)	von der Physiologie abweichende Entwicklung des Geschlechts
Echter Hermaphroditismus	ovotestikuläre DSD	ovarielles und testikuläres Gewebe vorhanden, interne und externe Genitalien sind mehrdeutig
XY mit weiblichem Geschlecht	vollständige Gonadendysgenesie	Stranggonaden, externe Genitalien wirken in ihrem Erscheinungsbild weiblich
XX mit männlichem Geschlecht	46, XX testikuläre DSD	Hoden sind vorhanden, interne und externe Genitalien ähneln dem männlichen Geschlecht
männlicher Pseudohermaphroditismus,	46, XY DSD	abweichende Entwicklung der männlichen Gonaden, verminderte Androgensynthese oder -aktivität; das äußere Geschlecht ist vermindert männlich ausgeprägt, große Varianz möglich
weiblicher Pseudohermaphroditismus	46, XX DSD	abweichende Entwicklung der weiblichen Gonaden, gesteigerte Androgensynthese oder -aktivität, Vermännlichung der externen Genitalien, große klinische Variabilität

**Tab. 1** Veränderungen in den Nomenklaturen von DSD, Moshiri et al. 2012, modifiziert

Der Wechsel der Bezeichnung „Störung“ zu „Variante“ führte zu einer Annäherung im Bereich des sensiblen Themas der Nomenklatur. Dabei handelt es sich um einen Versuch, einen empfindsameren Blick für die Betroffenen zu entwickeln, insbesondere für Menschen mit einem mehrdeutigen Geschlecht. Denn nicht allein das sichtbare äußere Geschlecht bildet das Fundament der geschlechtlichen Identität. Ebenso grundlegend sind biologische und psychosoziale Gesichtspunkte (Arbeitsgruppe Ethik im Netzwerk Intersexualität, 2008). Des Weiteren besteht ein Diskussionsbedarf in Bezug auf die derzeitige im englischen Sprachgebrauch verwendete Bezeichnung „disorder“. Einige Betroffene wünschen sich eine weitergehende und konkretere Abgrenzung zu einem pathologisierenden Begriff. Experten im internationalen Bereich tendieren diesbezüglich aktuell eher zu „Differences of Sex Development“ oder „Variations of Sex Development“ als übergeordnete Bezeichnung (Wiesemann, 2019). In dieser Arbeit bevorzuge ich die Begrifflichkeit „Varianten der Geschlechtsentwicklung“ und verwende die Abkürzung des englischen Begriffes DSD für „Differences of Sex Development“.

Einige Vertreter von Selbsthilfegruppen im deutschsprachigen Raum favorisieren weiterhin die Bezeichnung „Intersexualität“. Für sie gelingt mit dieser Begrifflichkeit eine Abgrenzung zur Krankheit. Dadurch entziehen sie sich rein medizinischen Gesichtspunkten und legen den Fokus auf die situative Darstellung ihres Lebens (Hiort et al., 2019). Demgegenüber stehen Menschen mit endokrinologischen Störungen, wie dem Adrenogenitalen Syndrom (AGS), oder Menschen mit chromosomalen Aberrationen, wie dem Klinefelter- und dem Turner-Syndrom. Hierbei handelt es sich zum einen um hormonelle Abweichungen und zum anderen um gonosomale Chromosomenaberrationen, die zu einer veränderten Geschlechtsentwicklung führen. Somit fallen sie ebenfalls in die Gruppe der Varianten der Geschlechtsentwicklung, empfinden aber zweifellos eine Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht. Aufgrund dessen empfinden sie einen Begriff, der ebenfalls Aussagen über ihre Sexualität suggerieren könnte, als unangemessen. Die Hürde liegt demnach darin, eine passende Beschreibung zu finden, mit der es gelingt, die kulturellen, gesellschaftlichen und naturwissenschaftlichen Einflüsse zusammenzuführen und dabei den größtmöglichen Respekt beizubehalten (Bundesärztekammer: Stellungnahme zu DSD, 2015).

Ein Fortschritt zur Minimierung der Diskriminierung von Menschen mit uneindeutigem Geschlecht wurde auf politischer Ebene mit der Veränderung einer Verwaltungsvorschrift im Personenstandsgesetz (PStG § 22) erreicht. Seit dem 1. November 2013 war es möglich, in das Geburtenregister, bei Ungewissheit über das Geschlecht des Neugeborenen, eine Geschlechtszuweisung zum weiblichen oder männlichen Geschlecht zu unterlassen (Bundesministerium des Innern: Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Personenstandsgesetz, 2014). Unterstützt wurde diese Maßnahme mit dem Beschluss vom Bundesverfassungsgericht im Oktober 2017, in dem das binäre Geschlechtersystem als verfassungswidrig eingestuft wurde. Somit war der Gesetzgeber verpflichtet, eine Neuregelung zu schaffen, um die

Möglichkeit der Angabe eines positiven dritten Geschlechtes im Personenstandsrecht zu gewährleisten (Deutscher Bundestag: Einführung eines positiven dritten Geschlechtseintrages im Personenstandsrecht, 2017). Das Bundeskabinett beschloss daraufhin die Änderung des Personenstandsgesetzes im Dezember 2018, das im Geburtenregister den Eintrag „divers“ als dritte Geschlechtsoption vorsieht. Damit wurden die bereits bestehenden Möglichkeiten „männlich“, „weiblich“ um eine Variation erweitert („Gesetz zur Änderung der in das Geburtenregister einzutragenden Angaben“ vom 18. Dezember 2018, Bundesgesetzblatt).

### 1.2.2 Epidemiologie

Im folgenden Abschnitt möchte ich mit Hilfe eines epidemiologischen Auszuges aus dem Erkrankungsspektrum DSD den Zusammenhang zur Seltenheit herstellen. Jährlich werden in Deutschland ca. 150 Kinder mit Varianten in Bezug auf ihre Geschlechtsentwicklung geboren (Hiort 2010). Deutschlandweit entspricht dies ungefähr zwei Kinder pro 10.000 Geburten. Nicht berücksichtigt sind Diagnosen, die erst im späteren Verlauf der Kindheit oder jugendlichen Alter gestellt oder gar nicht erst entdeckt werden (Thyen et al., 2006; Schweizer et al., 2019). Insgesamt herrscht eine große Varianz in den Daten über Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Erkrankungen von DSD. Nicht zuletzt, weil DSD als Oberbegriff fungiert und verschiedenste Erkrankungen unterschiedlichster Ätiologie miteinander vereint (Schweizer et al., 2019). Tabelle 2 zeigt einen Ausschnitt der Inzidenzen einzelner Erkrankungen aus dem Formenkreis DSD.

Erkrankung	Inzidenz
46, XX DSD	1:14.000 – 15.000 (García-Acero et al., 2019)
- AGS	1: 15 -16.000 Europa (Dörr et al., 2018)
46, XY DSD	1: 20.000 (García-Acero et al., 2019)
- Komplette Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom)	1: 8000 (Dorn und Ulrich, 2006)
Chromosomale DSD	
- Turner-Syndrom	1: 2500 Amerika (Apperly et al., 2018)
- Klinefelter-Syndrom	1: 650 (Belling et al., 2017)

**Tab. 2** Inzidenzen von DSD, eine Auswahl

### 1.2.3 Klassifikation

Um die Vielzahl von Erkrankungen zu ordnen, wurden verschiedene Klassifizierungsmodelle entwickelt. Ein Konzept entstand mit der Konsensus Konferenz in Chicago 2005 (Hughes et al., 2006). Die Einteilung erfolgt nach dem Karyotyp und gliedert sich folgend in numerische chromosomale DSD, 46, XY DSD und 46, XX DSD. Dabei handelt es sich um die drei Hauptkategorien, denen jeweils unterschiedlichste Unterklassen unterstellt sind (Cools et al., 2018). Die folgend aufgeführte Tabelle Nr. 3 dient der Darstellung der großen Heterogenität von DSD und spiegelt ein aktuelles Klassifizierungsmodell wider.

## DSD-Klassifikation



Tab. 3 DSD-Klassifikation, (Cools et al., 2018, modifiziert)

Betroffene mit Veränderungen in ihrer Geschlechtsentwicklung lehnen eine Pathologisierung oftmals ab. Dennoch existieren Formen von DSD, die einer Therapie bedürfen, um u.a. einen Verlust der Lebensqualität

vorzubeugen (Starostzik, 2017). Demzufolge sind in Bezug auf einen möglichen Krankheitswert bestimmte Formen im „ICD-10“ (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) aufgeführt. Die Einteilung dort geschieht zum einen in Hinblick auf hormonelle Störungen und zum anderen nimmt sie Bezug auf Fehlbildungen (Deutscher Ethikrat: Intersexualität, 2012). So sind im 4. Kapitel des ICD-10 unter „Stoffwechselkrankheiten“ z.B. das Adrenogenitale Syndrom und der 5-Alpha-Reduktase-Mangel aufgelistet. Daneben werden im Kapitel 17 angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien aufgeführt. In den Untergruppen „...Angeborene Fehlbildungen der Genitalorgane...“ und „...Chromosomenanomalien, andernorts nicht klassifiziert...“ sind zu Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD) zugehörige Störungen beschrieben (ICD-10-GM, 2020). Beide Konzepte sind medizinisch begründet und gliedern Varianten der Geschlechtsvariationen andersartig. Basierend auf die ICD-10-GM ist in Deutschland die Kostenübernahme für die darin aufgeführten Erkrankungen und ihrer anfallenden Kosten durch die Krankenkassen geregelt bzw. gewährleistet (Basisinformation: DIMDI).

#### **1.2.4 Physiologie der männlichen und weiblichen Geschlechtsentwicklung**

Im folgenden Abschnitt möchte ich auf die physiologische Geschlechtsentwicklung eingehen. Mit dieser Wissensgrundlage soll das Verständnis für Veränderungen und ihrer möglichen Folgen erleichtert werden. Die Entwicklung des menschlichen Geschlechts beruht auf einem sehr komplexen Vorgang während der Embryogenese. Zunächst wird während der Befruchtung das chromosomale Geschlecht festgelegt. Bei der durch die Geschlechtschromosomen (XX; XY) festgelegten Determinierung zu einem phänotypisch männlichen bzw. weiblichen Geschlecht handelt es sich im Anfangsstadium zunächst um eine bipotente Gonadenanlage. Die Undifferenziertheit liegt bis zur 6. SSW vor, womit bis zu diesem Zeitpunkt eine geschlechtliche Unterscheidung der Embryonen nicht möglich ist (Hiort, 2019). Abhängig von der genetischen Anlage erfolgt die Differenzierung zu einem Geschlecht streng kontrolliert durch eine Vielzahl von regulatorischen Proteinen (Lucas-Herald und Bashamboo, 2014). In Anwesenheit eines Y-Chromosoms erfolgt die Ausbildung der Gonadenanlage zum Hoden. Dabei ist das sich auf dem Y-Chromosom befindliche SRY-Gen (Sex determining region of Y) ausschlaggebend. Es ermöglicht in einer Kaskade weiterer regulierter Gene die Ausreifung von Sertoli- und Leydig-Zellen. Erstere bilden das Anti-Müller-Hormon, welches zur Degeneration der Müller-Gänge führt und somit die Ausbildung der weiblichen inneren und äußeren Geschlechtsmerkmale unterdrückt (Biaison-Lauber 2010; Lucas-Herald und Bashamboo 2014). Aus dem Urnierengang, dem Wolff-Gang, entstehen unter Einwirkung des von den Leydig-Zellen produzierten Testosterons, der paarige Ductus deferens, die Glandula vesiculosa und die Nebenhoden (Jamson et al., 2003). Dihydrotestosteron, der Metabolit der durch die 5-Alpha-Reduktase-2 umgewandelten Testosterons, führt u.a. zur weiteren Differenzierung und Ausbildung des äußeren männlichen Genitales (Okeigwe und Kuohung, 2014). Das Fehlen des Y-Chromosoms und damit des SRY-Gens ist bei der Differenzierung des weiblichen Geschlechts von Bedeutung. Es kommt folglich nicht zur Unterdrückung der

aus den Müller -Gängen hervorgehenden Strukturen und somit zur Ausbildung weiblicher Geschlechtsmerkmale (Jamson et al., 2003). Die Entwicklung des weiblichen Geschlechts ist noch nicht ausreichend verstanden. Anders als bei der männlichen Geschlechtsentwicklung scheinen mehrere „... Master-Gene...“ eine Rolle zu spielen (Schlessinger et al., 2010). Molekulargenetisch besteht bei sich physiologisch entwickelnden Geschlechtern ein Gleichgewicht zwischen den geschlechtsspezifischen Regulatorgenen. Dabei führt jeweils die Unterdrückung des einen Weges zur Ausbildung und Förderung des anderen. Liegt eine Störung des sensiblen Systems vor, kann dies zu einer atypischen Geschlechtsentwicklung führen (Lucas-Herald und Bashamboo, 2014).

### **1.2.5 Ätiologie/ Pathophysiologie**

Das Wissen über pathophysiologische Vorgänge und ihre Entstehungsursachen ermöglicht eine allumfassende und ganzheitliche Versorgung der Betroffenen. Zum einen lassen sich daraus zielführende diagnostische Methoden ableiten und zum anderen können präventive Maßnahmen frühzeitig eingeleitet werden. Mit einem Einblick in die ätiologische und pathophysiologische Vielfalt der Varianten der Geschlechtsentwicklung sollen die daraus resultierenden medizinischen, psychischen und soziokulturellen Besonderheiten für DSD hervorgehoben werden. Im folgenden Abschnitt wird auf die DSD Formen Chromosomale DSD (45,XX; 47,XXY) und ihre Mosaik (45,X/46,XY); 46,XY und 46, XX DSD mit Störung in der Gonadenentwicklung; 46,XX und 46,XY DSD mit Androgenüberschuss; 46, XY DSD mit Abweichung in der Androgenwirkung und der Androgensynthese sowie nicht klassifizierte Störungen eingegangen. So soll ein Eindruck der klinischen Erscheinungsbilder vermittelt werden.

#### Chromosomale DSD 45, XX; 47, XXY und die Mosaik 45, X/46, XY

Darunter lassen sich numerische Chromosomenaberrationen wie das Ulrich–Turner–Syndrom (45, X0; weiblicher Phänotyp, Monosomie X) und das Klinefelter–Syndrom (47, XXY männlich mit einem überzähligen X-Chromosom) einordnen (Cools et al., 2018). Sie vereint eine atypische Entwicklung der Gonaden während der Embryogenese, die nicht zu einer Fehlbildung des äußeren Genitales führt, jedoch eine herabgesetzte oder gar vollkommen fehlende Fruchtbarkeit zur Folge hat (Hiort, 2010). Die Diagnose Turner-Syndrom wird häufig im Zusammenhang mit Untersuchungen bei Kleinwuchs und verspäteten Pubertätseintritt gestellt (Kilinc et al., 2020). Neben weiteren Stigmata des äußeren Erscheinungsbildes, wie z.B. einer flügelartigen Halsfalte, können auch innere Fehlbildungen auftreten und betreffen dann vorwiegend das Urogenital- und das Herz-Kreislauf-System (Hiort, 2010; Schaaf und Zschocke, 2008). Ebenso gibt es Assoziationen mit Autoimmunerkrankungen, wie der Glutenunverträglichkeit und der Autoimmunthyreoiditis (Hiort, 2010). Beim Klinefelter-Syndrom sollten neben den klinischen Merkmalen, wie der hypergonadotrope Hypogonadismus und einer Gynäkomastie, auch psychosoziale Veränderungen berücksichtigt werden. Betroffene können im sozialen Gefüge durch Kontaktarmut auffallen (Schaaf und

Zschocke, 2008). Bei den angeborenen Formen der gemischten Gonadendysgenesen zeigt sich im Karyotyp ein Chromosomenmosaik. Ihr klinisches Bild ist durch eine enorme phänotypische Varianz geprägt. Diese bewegt sich zwischen vorwiegend weiblichem bzw. männlichem Phänotyp und reiner Zwischengeschlechtlichkeit (Spitzer et al., 2017). Bestimmt wird dies überwiegend durch die Verteilung des Y-Chromosoms in den Zellen der Keimdrüsen (Hiort, 2010). Kinder, die dem männlichen Geschlecht zugeordnet werden, können klinisch mit einer Hypospadie, einer Hodendystopie und einer teilweisen Veränderung der Testes auffallen. Dem weiblichen Geschlecht zugehörige gemischte Gonadendysgenesen zeigen unterschiedlich stark ausgeprägte Zeichen einer Vermännlichung (Spitzer et al., 2017). So können ein vermindert ausgebildeter Uterus, eine Stranggonade einerseits und andererseits ein vollständig entwickelter Hoden vorkommen (Dorn C und Dorn A, 2005). Ebenso können klinische Merkmale wie sie beim Ulrich-Turner-Syndrom auftreten, ausgeprägt sein (Spitzer et al., 2017). Da es sich hierbei um chromosomale Mosaik handelt, lässt sich in den Geweben keine gemeinsame Histologie nachweisen. Somit liegt eine gemischte Gonadendysgenese und keine ovotestikuläre DSD vor, dem früheren „echten Hermaphroditismus“ (Dorn C und Dorn A, 2005). Beide Patientengruppen verfügen beim Vorhandensein von Y-chromosomalen Material über ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Geschlechtstumoren. Je höher dieser Anteil ist, desto höher ist das Malignitätsrisiko (Weidler et al., 2019).

#### 46, XY und 46, XX DSD mit Störungen in der Gonadenentwicklung

Gonadendysgenesen können, wie oben beschrieben, durch chromosomale Aberrationen entstehen, aber auch durch Genmutation hergerufen werden. Im Falle eines 46, XY Chromosomensatzes und einer Mutation im SRY-Gen, entwickelt sich eine reine Gonadendysgenese, das sogenannte Swyer-Syndrom. Dies führt zum Ausbleiben der Hodenentwicklung und damit zur fehlenden Bildung von Testosteron und Anti-Müller-Hormon. Es entsteht ein weiblicher Phänotyp mit Ausbildung unauffällig weiblich imponierender äußerer Genitalien und eines unterentwickelten Uterus. Bei den Keimdrüsen handelt es sich um degenerierte bindegewebig veränderte Strukturen (Stranggonaden), die mit einem erhöhten Entartungsrisiko einhergehen (Dorn und Ulrich, 2006). Oftmals sind bösartige Neubildungen das erste klinische Anzeichen des Syndroms und führen erst im Verlauf zu dessen Diagnose. Insgesamt existieren mehrere Mutationen verschiedener Genorte, die zu einer Störung der Signaltransduktion und damit zu einer pathologischen Entwicklung der Hoden führen können (Orphanet<sup>1</sup>, „vollständige Gonadendysgenese“, 2011).

Bei der weiblichen Gonadendysgenese (46, XX) handelt es sich vornehmlich um eine Ovarialfunktionsstörung, der eine Mutation im FSH-Rezeptorgen zugrunde liegen kann. Bei weiblichem Erscheinungsbild des äußeren Genitals fehlen die sekundären Geschlechtsmerkmale und es kommt zur primären Amenorrhö (Ausbleiben der Menarche auch nach vollendetem 15. Lebensjahr (Schröer et al.,

2007)) bzw. Ausbleiben der Menarche auch nach 2-3 Jahren im Anschluss der Thelarche, dem Einsetzen der Brustentwicklung (Dorn und Ulrich, 2006; Rall et al., 2017).

Dem historischen „echten Hermaphroditismus“ ist in der aktuellen Nomenklatur die ovotestikuläre DSD zugeordnet. Es ist sowohl testikuläres als auch ovarielles Keimdrüsengewebe nachweisbar. Diese Veränderungen können sowohl beim 46, XX als auch beim 46, XY Karyotyp sowie beim „...chromosomalem Mosaizismus...“ vorkommen (Deutscher Ethikrat: Intersexualität, 2012). Die Erscheinungsformen des jeweiligen Phänotyps sind dabei sehr vielfältig und können vermehrt weibliche oder männliche Anteile aufweisen. In der herangezogenen Literatur ist die Rede von weltweit 300 bestätigten Fällen (Dorn C und Dorn A, 2005).

#### 46, XX und 46, XY DSD mit Androgenüberschuss

Beim AGS handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild. Die zugrunde liegenden Gendefekte werden autosomal-rezessiv vererbt und führen in der Nebennierenrinde zu einer gestörten Biosynthese von Kortisol und ggf. zusätzlich Aldosteron. Bei Betroffenen mit einem 46,XX Karyotyp und einem Adrenogenitalsyndrom (AGS) kommt es bei einem Mangel an Kortisol und entsprechend des hormonellen Rückkopplungssystems der Hypothalamus-Hypophysen-Achse zu einer Überproduktion an männlichen Sexualhormonen in der Nebennierenrinde und somit zu einer Vermännlichung des äußeren Genitales (Böttcher und Wildt, 2016). Die inneren Geschlechtsorgane sind der Physiologie entsprechend ausgebildet und die Betroffenen hegen in 95-100% der Fälle keinen Zweifel an der Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht (Ludwikowski, 2020). Dabei reicht das phänotypische Spektrum von Klitorishypertrophie, skrotaler Umwandlung der großen Labien bis zum vollständig männlich erscheinenden Neugeborenen (Rall et al., 2017). Betroffene mit einem 46, XY Karyotyp hingegen fallen möglicherweise nur mit einem hyperpigmentierten Skrotum und vergrößertem Penis auf (Dörr und Schulz, 1998). Der Mangel an Aldosteron kann hingegen bei beiden Variationen zu lebensbedrohlichen Elektrolytverschiebungen führen und tritt meist in den ersten 3 Lebenswochen in Erscheinung (Böttcher und Wildt, 2016). Die Neugeborenen fallen klinisch mit einer Trinkschwäche, Exsikkose und zunehmender Apathie auf (Dörr und Schulz, 1998). Eine sichere und frühe Diagnose ist hier lebensnotwendig und dient der unverzüglichen Einleitung der notwendigen hormonellen Substitutionstherapie (Böttcher und Wildt, 2016).

#### 46, XY DSD mit Störung in der Androgenwirkung

Die Androgeninsensitivität (AI) folgt einem x-chromosomal rezessiven Erbgang und ist durch eine genetische Veränderung des Androgenrezeptors gekennzeichnet (Batista et al., 2018). Dies führt zu Einschränkungen in der Wirkungsentfaltung der an ihn bindenden Sexualhormone (Wieacker und Ledig, 2011). Entsprechend der Stärke der Funktionsbeeinträchtigung wird zwischen einer kompletten (CAIS),

einer partiellen (PAIS) und minimalen Androgeninsensitivität (MAIS) unterschieden. Es handelt sich um die häufigste Veränderung innerhalb der Varianten der Geschlechtsentwicklung mit dem Karyotyp 46, XY. Das phänotypische Erscheinungsbild erstreckt sich von einem eindeutigen weiblichen äußeren Geschlecht mit blind endender Vagina und intraabdominell, im Leistenkanal oder in den großen Labien liegender Hoden bis hin zu einem regelrecht entwickelten äußeren Genitale in Verbindung mit einer Gynäkomastie (Batista et al., 2018). In Hinblick auf das Tumorrisiko sollten verschiedenen Ausprägungen der AI differenziert betrachtet werden. Im Falle das CAIS besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung (von ca. 2 %) der intraabdominell gelegenen Hoden. Von einer in der Vergangenheit diskutierten und z.T. empfohlenen Möglichkeit, der präventiven Gonadektomie vor Pubertätseintritt mit sich daran anschließender lebenslanger Hormonsubstitution, wird vehement Abstand genommen (Döhnert et al., 2017; Wieacker und Ledig, 2011). Aktuelle Studien sehen einen weitaus größeren Nutzen im Durchleben der physiologischen Pubertät. Damit einher geht die Verlagerung der Diskussion einer Gonadektomie ins junge Erwachsenenalter. Vorausgesetzt, die Betroffenen und ihre Familien sind über das Malignitätsrisiko aufgeklärt, werden engmaschig medizinisch überwacht und in die Entscheidungsfindung über das Durchführen oder den Verzicht dieser Maßnahme miteinbezogen (Döhnert et al., 2017). Bei einer partiellen Androgeninsensitivität (PAIS) und fehlender Lagekorrektur der Testes kann das Entartungsrisiko bei bis zu 50 % liegen. Dies führt zur Empfehlung, mit der Diagnosestellung einer PAIS umgehend ein Orchidopexie zu veranlassen (Batista et al., 2018).

#### 46, XY DSD, Beeinträchtigung der Androgensynthese

Die Schwierigkeit in der geschlechtlichen Zuordnung postnatal zeigt sich am Beispiel einer beeinträchtigten Androgensynthese. Wird Dihydrotestosteron aufgrund eines Defektes der 5-Alpha-Reduktase-Typ 2 nicht aus Testosteron gebildet, kann es bei einem 46, XY-Karyotyp zur Ausbildung eines weiblich aussehenden Geschlechts kommen, weshalb Betroffene in der Vergangenheit vorwiegend zu Frauen erzogen wurden. Erst mit Eintritt in die Pubertät fallen sie durch primäre Amenorrhoe und Virilisierung auf. Die geschlechtliche Identität jedoch kann männlich, weiblich als auch intersexuell sein (Byers et al. 2017; Hummadi et al., 2017).

#### Nicht klassifizierte Varianten

Hinter „nicht klassifizierte Störungen“ verbergen sich Fehlbildungen wie die Hymenalatresie (46, XX DSD) oder auch die Hypospadie (46, XY). Dabei möchte ich zunächst Veränderungen mit einem 46, XX Karyotyp betrachten. Ist die Ausdifferenzierung der Müller-Strukturen in diesen Fällen gestört, kommt es zu Anomalien des Uterus, der Eileiter und/ oder der Vagina. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der untere Abschnitt der Vagina sich aus dem Sinus urogenitalis entwickelt, weshalb Fehlbildungen der distalen Vagina und des Hymens getrennt voneinander und weiter proximal gelegene Anomalien des Öfteren gemeinsam

auftreten. Die Pubertät mit entsprechender Hormonwirkung verläuft, aufgrund der von den Müller-Strukturen unabhängigen Entwicklung der Eierstöcke, unbeeinflusst. Das überwiegende, zur erweiterten Diagnostik führende Symptom ist die primäre Amenorrhö im Zusammenhang einer darüber hinaus normalen Pubertätsentwicklung. Es liegt ein 46, XX Karyotyp mit unauffällig weiblichem äußerem Erscheinungsbild, aber fehlender Anlage bzw. deutlich unterentwickelter Gebärmutter und Vagina vor. Bei Verschlussfehlbildungen dieser Art können Neugeborene bereits durch den fehlenden Fluor vaginalis auffallen. Dies allerdings erfordert einen gewissen Erfahrungsschatz des Erstuntersuchers (Rall et al., 2017).

Ein Beispiel für Fehlbildungen bei 46, XY-Karyotyp sind Hypospadien. Es handelt sich um anatomische Anomalien mit klinisch drei zu berücksichtigenden Veränderungen: einer Entwicklungsstörung der Harnröhre mit deren Mündung an der Unterseite des Penis und nicht an der Spitze der Glans penis, einer veränderten Vorhaut sowie Krümmung des Penisschaftes (Straub et al., 2016; Rüben und Stein, 2017). Mit einer Inzidenz von 18,6: 10.000 Geburten innerhalb Europas handelt es sich um eine häufig vorkommende Erkrankung. Dabei sind nach der Klassifizierung für DSD vor allem die ausgeprägten Formen mit der Öffnung der Urethra im proximalen Anteil des Penisschaftes von Bedeutung (Rüben und Stein, 2017). Im Falle von DSD treten Hypospadien also eher als Kombination mit anderen Veränderungen im Rahmen bestimmter Syndrome auf. Als Beispiel ist hier das PAIS zu nennen (Saltzman et al., 2018).

#### Bedeutung für das Management

In Abhängigkeit der Ausprägung und des klinischen Erscheinungsbildes erfolgt die Diagnose im Neugeborenen-, Kleinkind-, Jugend- oder Erwachsenenalter. Daraus resultieren verschiedenste altersabhängige Bedürfnisse. Mit zunehmendem Alter gewinnen die Fragen nach der eigenen Geschlechtsidentität, der Sexualität und die Frage nach der Fertilität an Bedeutung. Betroffene Kinder sollten behutsam und altersentsprechend über ihre Veränderungen aufgeklärt und stets in die Entscheidungsfindung für mögliche Therapieoptionen miteinbezogen werden (Cools et al., 2018, Starostzik, 2017). Inwieweit treffen die Eltern als Sorgeberechtigte die Entscheidungen und in welchen Fällen ist eine abwartende Haltung bis zur Entscheidungsfähigkeit des Kindes, immer das Wohl des Kindes vorangestellt, sinnvoll? So sollte mit der Durchführung geschlechtsangleichender Operationen bis zur Entscheidungsfähigkeit des Kindes abgewartet werden (Starostzik, 2017). Wie sieht der erste Kontakt mit dem Gesundheitssystem aus? Ist es der Kinderarzt, der Allgemeinmediziner? Welche Variante verlangt welche Expertise? Fragen, die sich nicht selten erst im Verlauf herauskristallisieren. Das Vorhandensein und der Zugang zu verschiedensten Fachrichtungen sind somit von Beginn an, von fundamentaler Bedeutung. Nur ein Zentrum vereint die notwendigen Disziplinen und ermöglicht auf diese Weise, endokrinologische, chirurgische, gynäkologische und urologische Fragestellungen gemeinsam zu bewältigen. Vor allem aber gelingt es ihnen von Beginn an eine psychologische Begleitung bereitzustellen (Bundesärztekammer:

Stellungnahme zu DSD, 2015). In diesem Zusammenhang weise ich auf die Bedeutung einer durchdachten, umfangreichen und multidisziplinären Versorgungsstruktur für Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung hin, denn interdisziplinäre Teams sind für Menschen mit DSD unverzichtbar (Birnbaum et al., 2019).

### **1.2.6 Diagnostik**

Die beste Voraussetzung für eine strukturierte und ganzheitliche Betreuung ist eine eindeutige Diagnose. So sollten Komorbiditäten erkannt, das Risiko einer malignen Entartung eingeschätzt und die psychosoziale Gesundheit gestärkt werden. Die pathogenetische Heterogenität, wie sie bei DSD vorliegt, verlangt ein komplexes Vorgehen in der Diagnostik und sollte den klinischen Phänotyp, die hormonelle Situation und die zugrundeliegende Genetik berücksichtigen (Audi et al. 2018). Wenn der geschlechtliche Phänotyp, die Gonaden und das chromosomale Geschlecht nicht übereinstimmen, wird von einer Variante der Geschlechtsentwicklung ausgegangen (Holterhus, 2013).

Erst mit der Einführung der Ultraschalluntersuchung in der Geburtshilfe wurde eine pränatale Geschlechtsbestimmung möglich. Zuvor blieb das Geschlecht eines Kindes den Eltern bis zur Geburt verborgen. Mit der Etablierung dieses diagnostischen Meilensteins kann in Familien mit positiver Familienanamnese für DSD die sonographische Geschlechtsbestimmung mit einem über das maternale Blut ermittelbaren fetalen DNS auf ihre anatomische und chromosomale Übereinstimmung überprüft werden (Pajkrt et al., 2004). Des Weiteren besteht bereits ab der 6./7. SSW die Möglichkeit, mit Hilfe der nichtinvasiven pränatalen Diagnostik (NIPD) die nicht von der Mutter stammende zellfreie DNA auf Veränderungen im SRY-Gen mittels spezifischer Marker zu untersuchen (Kozłowski, 2016 und Audi et al., 2018). Unregelmäßigkeiten des anatomischen Geschlechts werden nicht unbedingt während der routinemäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen, sondern eher im Anschluss des Ultraschall-Screenings zwischen der 18. und 21 + 6. Schwangerschaftswoche in der Feindiagnostik, wie es in Deutschland üblich ist, festgestellt (Pajkrt et al., 2004). In diesem Zusammenhang werden die Organe erneut, von einem dafür ausgebildeten Gynäkologen/-in beurteilt, wobei auch detailliert auf die Anatomie des Geschlechtes eingegangen wird und so von der Normvariante abweichende Besonderheiten entdeckt werden können (Brezinka und Steiner, 2018; Pajkrt et al., 2004). Bei unauffälliger oder sogar fehlender pränataler Diagnostik sollten Auffälligkeiten des äußeren Geschlechts während der U1, der Vorsorgeuntersuchung durch den Pädiater- in, Gynäkologen- in oder der Hebamme am 1. Lebenstag beschrieben werden. Kommt es hierbei zu Unstimmigkeiten ist eine weiterführende Diagnostik erstrebenswert (AWMF, Leitlinie: Varianten der Geschlechtsentwicklung, 2016). Jedoch sollte zum Zeitpunkt der Geburt das Abwiegen lebensbedrohlicher Zustände wichtiger sein als die bloße Geschlechtsbestimmung. Insbesondere in Hinblick auf ein adrenogenitales Syndrom muss bei Verdacht der Fokus auf einer sofortigen Überwachung der Vigilanz liegen, inklusive einer Bestimmung der Elektrolyte

sowie des Blutzuckers (Brain et al., 2010). In diesem Zusammenhang verschafft das in Deutschland und weiteren 40 Ländern regelhaft ab dem 3. – 5. Lebenstag durchzuführende Neugeborenen-Screening (Liste der getesteten Erkrankung unterscheiden sich in den jeweiligen Ländern) mehr Sicherheit. Es erfolgt neben anderen angeborenen metabolischen und endokrinologischen Erkrankungen die Bestimmung des 17-Hydroxyprogesterons im Blutserum, was auf ein AGS hinweisend sein kann (Witchel, 2018; Steuerwald et al., 2016). Der Weg zur Diagnose von DSD mit der Beschreibung des klinischen Bildes, das Durchführen des Neugeborenen-Screenings, speziell für AGS, und die bei Auftreten eines solchen Falles damit verbundene Prävention lebensbedrohlicher Zustände sind in Geburtskliniken mit Anschluss an eine Fachabteilung für Kinderheilkunde umsetzbar. Bei notwendiger weiterführender Diagnostik und der Fragestellung nach einer Therapie verlangt es jedoch nach Expertisen und erfordert die Zusammenarbeit eines multidisziplinären Teams (Wiesemann, 2019).

Liegen bestimmte Leitsymptome unabhängig vom Alter der Betroffenen vor, veranlasst dies die Anamnese und anschließend die klinische Untersuchung nach Gesichtspunkten speziell auf Varianten der Geschlechtsentwicklung auszurichten (AWMF, Leitlinie: Varianten der Geschlechtsentwicklung 2016). Einen Überblick der Leitsymptome liefert die Tabelle Nr. 4. Durch Einhaltung dieser Gesichtspunkte ermöglicht sie ein strukturiertes Vorgehen sowohl für den in einer Klinik tätigen Arzt/ Ärztin als auch für den Behandler/in im ambulanten Bereich.

---

#### **Leitsymptome**

---

1. uneindeutiges Genitale
  2. weiblich geprägtes Erscheinungsbild mit vergrößerter Klitoris
  3. männlich geprägter Phänotyp mit bilateralem Hodenhochstand, hypoplastischem Skrotum, hypoplastischen Penis, isolierter penoskrotaler oder perinealer Hypospadie
  4. Diskrepanz zwischen pränatal erhobenem Karyotyp und Genitalbefund
  5. bei primär weiblich geprägtem Erscheinungsbild: pubertäre Virilisierung und/ oder primäre Amenorrhoe und/ oder ausbleibendes Brustwachstum
  6. bei primär männlich geprägtem Phänotyp: pubertäre Hypovirilisierung
- 

**Tab. 4** Leitsymptome DSD (AWMF, Leitlinie: Varianten der Geschlechtsentwicklung 2016, modifiziert)

Die grundsätzlich gewünschten laborchemischen Parameter zur Differenzierung von DSD bei klinischem Hinweis auf ein nicht eindeutiges Geschlecht umfassen die unterschiedlichsten an der Geschlechtsentwicklung beteiligten Hormone. Je nach Substanz werden sie über ein Immunoassay oder mit Hilfe der Massenspektrometrie zielsicher ermittelt (Riedl, 2018). Beides sollte bereits in spezialisierten Zentren mit Kinderendokrinologien erfolgen. Deuten Befunde im Anschluss auf Veränderungen hin, können

so weiterführende Analysen in dafür zugelassenen Laboratorien erforderlich sein. Bezüglich der Untersuchung der Proben von Kindern mit DSD ist der Erfahrungsschatz des untersuchenden Labors, mit Verfügbarkeit altersentsprechender Referenzwerte und der damit einhergehenden Fähigkeit, Ergebnisse korrekt beurteilen zu können, von wesentlicher Bedeutung (Hiort et. al., 2019) Hinzukommt, dass die Gendiagnostik für DSD einen besonderen Stellenwert einnimmt. Diese setzt eine spezielle Beratung und Aufklärung mit Rücksicht auf die z.T. nicht einwilligungsfähigen Kinder und ihrer Eltern voraus (AWMF, Leitlinie: Varianten der Geschlechtsentwicklung, 2016; Riedl, 2018). Es existieren verschiedene diagnostische Algorithmen für DSD. Yatsenko und Witchel entwickelten für Kinder mit mehrdeutigem Geschlecht eine spezialisierte Vorgabe zum möglichen Vorgehen in der Klinik. Dabei findet die genaue Beschreibung externer und interner Genitalien, das Erfassen des Karyotyps und der hormonellen Situation sowie eine weiterführende Gendiagnostik Berücksichtigung (Yatsenko und Witchel, 2017). Tabelle 4 liefert einen Überblick der vielfältigen genetischen Diagnostik und verdeutlicht, dass nur Expertenzentren mit der jeweiligen Forschungsexpertise über die benötigten technischen Möglichkeiten verfügen können (Riedl, 2018).

Überblick Gendiagnostik	Beschreibung	
Chromosomenanalyse	FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)	} Nachweis von Y-Material, Aneuploidien
Grundlage der Geschlechtsbestimmung	QF-PCR (quantitative Fluoreszenz-Polymerase-Kettenreaktion) Karyotypisierung, konventionell	
Array-comparative genomic Hybridisation (aCGH)	Molekular-zytogenetische Untersuchung	} Strukturelle Anomalien Translokationen Mosaik
Array-comparative genomic Hybridisation (aCGH)	Molekular-zytogenetische Untersuchung	Mikrodeletionen Mikroduplikationen < 5MB
DNA-Sequenzierungsmethoden	Enzymatische Kettenabbruchmethode	eines bestimmten Gens z.B. CYP21A2 (21-Hydroxylase) oder Durchsuchen bekannter Gendefekte für DSD
- nach Sanger	Bei einem bestimmten Gen oder Gen-Panels mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)	
- Next generation sequencing	Hochdurchsatzverfahren (Massively parallel sequencing) mittels Multiplex-PCR mit DSD-Panel-Selektion)	>1000-fach höhere Amplifizierungsrate  Gleichzeitige Analyse von > 100 bekannten Genen für DSD
	Massively parallel sequencing mittels whole exome sequencing (WES) oder whole genome sequencing (WGS) und bioinformatischer DSD-gezielter Analyse	erweitert Diagnostik für DSD auf den Bereich noch unbekannter Gene

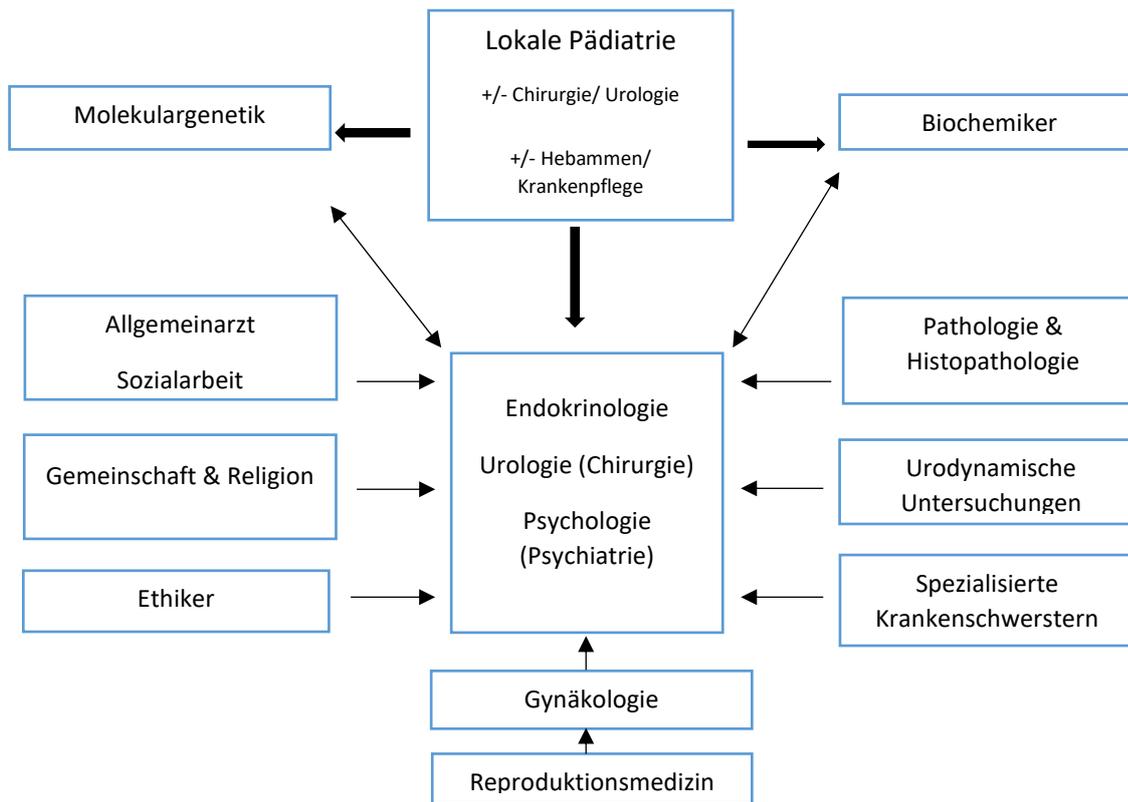
**Tab. 5** Überblick Gendiagnostik im Bereich von DSD (Riedl 2018, modifiziert)

Neben der genetischen Diagnostik gehört zur Klärung eines nicht eindeutigen geschlechtlichen Phänotyps ebenso die Beschreibung der inneren Genitalien. Dies erfolgt zunächst mit Hilfe der Sonographie und anderer bildgebender Verfahren wie der Magnetresonanztomographie. Darüber hinaus dienen eine Urethrozysto- und Vaginoskopie der genauen Beschreibung der vorliegenden Anatomie. Die Laparoskopie ermöglicht das Auffinden nicht deszendierter Hoden oder auch dysgenetisch veränderter Gonaden mit der Möglichkeit der gleichzeitigen chirurgischen Entfernung bzw. Rückverlagerung. Eine Biopsie ist bei Verdacht zur Abklärung der Dignität in gleicher Sitzung möglich. Diese invasiven Verfahren bedürfen einer Narkose und sind nur bei eindeutiger Indikation vertretbar. Kinderchirurgen mit detailliertem Wissen im Bereich der Varianten der Geschlechtsentwicklung sind somit von essenzieller Bedeutung für eine allumfassende Betreuung und sollten ebenso dem betreuenden Expertenteam von Menschen mit DSD angehören (Wünsch und Buchholz, 2014; Hiort et al., 2019). Erst die rasante Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren ermöglicht es, komplexe und seltene Erkrankungen mit einer zunehmenden Sicherheit zu diagnostizieren. Zu bedenken sind, insbesondere für Varianten der Geschlechtsentwicklung, stets auch ethische Aspekte. Wiesemann beschrieb in diesem Kontext die Aufgaben ärztlichen Handelns sehr zutreffend. Diese sollen im Rahmen der Entwicklung einer geschlechtlichen Identität zum einen die körperliche und seelische Unversehrtheit, die Fertilität, die sexuelle Empfindungsfähigkeit gewährleisten und zum anderen im gleichen Maße eine Stigmatisierung sowie körperliche und seelische Verletzungen vermeiden (Wiesemann, 2019).

### **1.2.7 Therapie**

Wissen und Erfahrung im Umgang mit Diagnostik und Therapie laufen in medizinischen Zentren zusammen. Betroffene verdienen einen Zugang zu innovativen Forschungen (Rodie et al., 2014). Demnach sollte für das Gelingen einer ganzheitlichen Betreuung und Behandlung von Menschen mit DSD und dessen Familien ein Zugang zu interdisziplinären Zentren vorausgesetzt sein. Sicher ist, dass Patienten zufriedener waren, wenn ihre Behandlung in einem Zentrum mit multidisziplinärer Versorgung stattfand (Birnbaum et al., 2019). Pädiatrische Endokrinologen, Neonatologen, Gynäkologen, Andrologen, Humangenetiker, (Kinder-) Chirurgen/-Urologen, als auch Psychologen sollten vor Ort sein, um je nach Art der Problematik und altersentsprechend handeln zu können. Eine mögliche Zusammensetzung eines multidisziplinären Teams zeigt die Abb. 1.

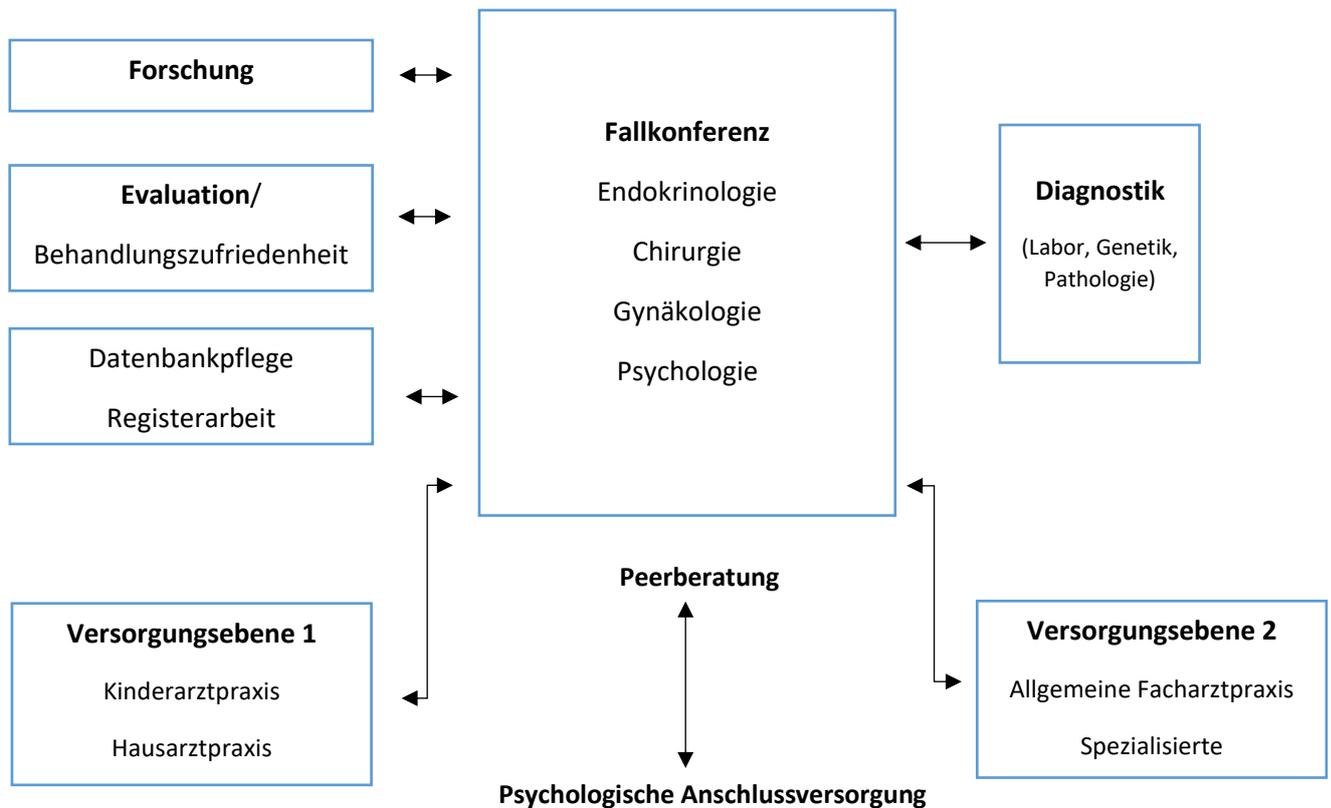
### Beispiel eines multidisziplinären Teams für DSD



**Abb. 1** Zusammensetzung eines multidisziplinären Teams für DSD (Brain CE et al. 2010, modifiziert)

Eine Einbettung in ein strukturelles System, was die medizinische Versorgung und Beratung vereint, fördert das Wohlbefinden der Betroffenen und somit auch die Zufriedenheit ihrer Angehörigen. Einrichtungen, die über die Expertise für DSD verfügen, sind in der Lage auf individuelle, das seltene Krankheitsbild betreffende Problematiken einzugehen. In Lübeck konnte im Zusammenhang mit dem Ausbau des interdisziplinären Versorgungskonzeptes in Hinblick einer Patientennavigation und Peer – Beratung ein enger Zusammenhang zwischen hochspezialisierter Versorgung und Patientenzufriedenheit aufgezeigt werden. Ein in diesem Kontext erstelltes Flussdiagramm (Abb. 2) soll die Vernetzung und das Vorgehen in einem Expertenzentrum verdeutlichen und zugleich das Wissen über die Relevanz aller Versorgungsebenen, inklusive des ambulanten Bereichs, untermauern (Birnbauer et al., 2019).

## Vernetzung innerhalb eines Expertenzentrums für DSD



**Abb. 2** Flussdiagramm: Vernetzung und Vorgehen in einem Expertenzentrum für DSD (Birnbaum et al. 2019, modifiziert)

Die Therapieoptionen, welche sich vorwiegend aus hormonellen Behandlungen, chirurgischen Eingriffen und psychologischer Betreuung zusammensetzen sind so mannigfaltig wie die Varianten der Geschlechtsentwicklung selbst. Dabei liegt grundsätzlich eine Behandlungsindikation vor, wenn ein Organ oder ein Organsystem in seiner Funktion eingeschränkt ist und es ohne medizinischen Eingriff zu einer schwerwiegenden Störung der Gesundheit käme. Bei den meisten Formen, ausgenommen das AGS mit seinen lebensbedrohlichen Elektrolytstörungen, ist diese Basis zur Therapieentscheidung für DSD oftmals gar nicht gegeben (Deutscher Ethikrat, Intersexualität: Stellungnahme, 2012). Erschwerend kommt aufgrund der Seltenheit hinzu, dass zuverlässige auf studienbasierende therapeutische Verfahren vor allem in der Langzeitbeobachtung erst in den kommenden Jahrzehnten zu erwarten sind. Dies umfasst u.a. die Bewertung chirurgischer Eingriffe sowie die Bewertung lebenslanger Hormontherapien und ihrer Folgen (Cools et al., 2018). Zielführend ist dabei ein Expertenteam, das individuell und von Fall zu Fall das Für und Wider eines möglichen medizinischen Eingreifens bespricht und im Verlauf regelmäßig evaluiert (Birnbaum et al., 2019). Erstrebenswert sollte nicht das Treffen einer Entscheidung für ein eindeutig männliches oder weibliches Geschlecht sein, sondern das Erreichen einer psychosozialen Gesundheit, mit der zugleich ein hohes Maß an Lebensqualität einhergeht (Starostzik, 2017). In diesem Zusammenhang ist vornehmlich von

Entscheidungen zu schnellen geschlechtszuordnenden Eingriffen Abstand zu nehmen. Sie stellen einen fundamentalen Eingriff in die Persönlichkeitsentwicklung der heranreifenden Kinder mit nicht absehbaren Folgen dar (Birnbaum et al., 2013). Auch lebenslange Hormonersatztherapien, wie es in Fällen nach Gonadektomie notwendig wird, sind belastend und müssen von Betroffenen mit all ihren Nebenwirkungen getragen werden. Das Wissen über ein bestimmtes Risiko der malignen Entartung von Keimzellen bei Betroffenen mit DSD führte in der Vergangenheit nicht selten zu einer zügigen und irreversiblen chirurgischen Entfernung der Keimdrüsen (Cools et al., 2014). Biologische Marker, die ein Carcinoma in situ und ein Gonadoblastom detektieren, sind Gegenstand der Forschung und haben das Ziel, den Betroffenen unnötige operative Maßnahmen und überflüssige Hormonsubstitutionen im Anschluss einer Gonadektomie zu ersparen (van der Zwan et al., 2014). Ein ähnliches therapeutisches Gewicht müssen die Unterstützung durch Selbsthilfegruppen und Peer – Beratung einnehmen. Sie orientieren sich an alltäglichen Fragen und Problemen und helfen personalisierte Bewältigungsstrategien zu entwickeln (Dahlmann und Janssen-Schmidchen, 2019).

### **1.3 Entwicklung von Versorgungsstrukturen für Menschen mit DSD**

#### **1.3.1 Grundlagen und erste Ansätze von Versorgungsstrukturen**

Anlass für die Aufarbeitung der Situation von Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung war auf internationaler Ebene „das Abkommen zur Aufhebung jeglicher Art der Diskriminierung der Frau“ („Convention on the Elimination of all Forms of Discrimination Against Women“ (CEDAW), 1979). Die auf Bundesebene erarbeitete Stellungnahme zu „Intersexualität“ durch den Deutschen Ethikrat beinhaltet Empfehlungen zu medizinischen Verfahrensweisen. An oberster Stelle fordert er den Aufbau qualifizierter und qualitätskontrollierter Kompetenzzentren, die die Grundlage der ganzheitlichen Betreuung bilden. Sie sollen Betroffenen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung vor traumatisierenden Erfahrungen schützen (Birnbaum et al. 2013). Die Grundlage für den Fortschritt im Bereich der Versorgung von Menschen mit DSD bilden das zunehmende Bewusstsein für die Existenz seltener Erkrankungen sowie eine überregionale Vernetzung der Wissenschaften in Diagnostik und Therapie. 2010 wurde durch die Zusammenarbeit vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und der Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e.V.) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen. Im Mittelpunkt dieses Bündnisses steht die Verbesserung der Lebenssituation jedes einzelnen Menschen, der an einer seltenen Krankheit leidet (Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, Bonn 2013). Dabei sollen optimale Versorgungsstrukturen entwickelt werden. Eine Maßnahme zur Reformierung der Versorgungssituation von Menschen mit seltenen Erkrankungen wurde im Dezember 2017 mit dem Projekt TRANSLATE-NAMSE

realisiert (TRANSLATE-NAMSE<sup>1</sup>, 2017). Ein Vorhaben, das über 3 Jahre versucht das Konzept der Zentren modellhaft umzusetzen, um eine Übernahme dieser Konzepte in die Regelversorgung zu erreichen. Diagnosen sollen schneller gestellt und eine spezifische Versorgung zügiger erreicht werden. Ziel ist auch, eine Kostendeckung durch das Gesundheitssystem für Kinder bis ins Erwachsenenalter zu ermöglichen und dessen Transition von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin zu unterstützen. Gefördert wird dieses Projekt aus den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Mundlos, 2018; TRANSLATE-NAMSE<sup>1</sup>, 2017). Im ähnlichen zeitlichen Verlauf entstanden europäische Referenznetzwerke (ERN), eines davon befasst sich im Speziellen mit endokrinologischen Erkrankungen (Endo-ERN) und damit auch mit Varianten der Geschlechtsentwicklung, die ebenfalls und grenzüberschreitend zu einer Verbesserung der Versorgungssituation von Menschen mit DSD beitragen wollen (Birnbaum et al., 2019).

### **1.3.2 Referenzzentren /Expertenzentren**

Die Begrifflichkeiten Referenz- und Expertenzentren sind in ihrer Bedeutung gleich und werden in dieser Arbeit synonym verwendet. Auf die Bedeutsamkeit von Expertenzentren mit multidisziplinärer Ausrichtung wurde bereits 2006 in einem Bericht einer Fachgruppe der EU-Taskforce für seltene Krankheiten hingewiesen (EUCERD: „Centres of Reference for rare diseases in Europe“, 2006). Aufgegriffen wurde dieser Punkt, neben vielen weiteren Aspekten zu seltenen Erkrankungen, vom Rat der europäischen Union. Hier wird die Fähigkeit von Fachzentren beschrieben, auf die Bedürfnisse von den Betroffenen einer seltenen u./o. komplexen Erkrankung eingehen zu können. Diese Einrichtungen orientieren sich an den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen auf internationaler Ebene. Sie sind durch verschiedenste grenzüberschreitende Kontakte in der Lage, Erfahrungen über bestimmte Erkrankungen trotz ihrer Seltenheit austauschen zu können (Der Rat der Europäischen Union: für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten, 2009). Mit dem Projekt TRANSLATE-NAMSE ist 2017 ein deutschlandweit agierendes Netzwerk entstanden, das spezifisches Wissen über seltene Erkrankungen konzentriert und über einen gezielten Austausch bei unklarer Diagnose oder dem Verdacht auf eine seltene Krankheit versucht, die Versorgung der Betroffenen zu verbessern. Mit Hilfe von Fallkonferenzen soll überregional, Expertenwissen zur Verfügung gestellt werden (TRANSLATE-NAMSE<sup>2</sup>). Erste Erfolge vermeldete die Leitung dieses Projektes, die Berliner Universitätsklinik Charité, bereits 3 Monate nach dessen Einführung mit der Stellung von Diagnosen bei bis dato noch unklaren Fällen (Ärztezeitung online, 13.03.2018). Im Zusammenhang mit dem Nationalen Aktionsplan für Menschen mit seltenen Erkrankungen haben sich innerhalb von Deutschland, seit 2009, Referenzzentren an Universitätskliniken gebildet, die sich in diesem Bereich spezialisiert haben und u.a. Spezialsprechstunden anbieten. Eine Liste deutschlandweiter Referenzzentren für seltene Erkrankungen findet man u.a. auf der vom Bundesministerium für Forschung und Bildung geförderten Webseite „Research for Rare“, Forschung für seltene Erkrankungen (Research for Rare, 11.07.2029). Diese

Plattform liefert einen Hinweis, weitere Informationen über ZSE mit Hilfe eines SE-Atlases erhalten zu können. Dieser „Versorgungsatlas“ beinhaltet 33 Zentren mit Informationen zu ihren Spezialisierungen und wird vom BMG gefördert (SE-Atlas, 20.01.2020). Eine Liste von Zentren für seltene Erkrankungen wurde auch 2017 in der Fachzeitschrift für Medizinische Genetik veröffentlicht. Diese beschreibt ebenso Schwerpunkte der Standorte. Es lassen sich Zentren für Variationen der Geschlechtsentwicklung finden in Münster, in Düsseldorf als seltene genitale Fehlbildungen, in Halle als Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und der Geschlechtsdifferenzierung, in Ulm sowie in Magdeburg. Beim letztgenannten Standort wird DSD aufgegliedert in AGS und DSD allgemein. Obwohl ein Zentrum für DSD in Lübeck existiert, liefert diese Literatur keinen Hinweis darauf (Scholz, 2017). Dies verdeutlicht die Problematik vollständige Daten zu erhalten.

### **1.3.3 Spezialsprechstunden**

Spezialsprechstunden konzentrieren sich, auch im Feld der seltenen Krankheiten, auf eine ganz bestimmte Erkrankung, um ein speziell dafür ausgerichtetes Versorgungskonzept anbieten zu können. In dieser Arbeit recherchierte ich die Möglichkeiten einer Sprechstunde speziell für DSD auf der Internetseite des „Portals für seltene Krankheiten und Orphan Drugs“ (seltene Arzneimittel), um über das Angebot einer Sprechstunde oder Ambulanz zu den Expertenzentren zu gelangen ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)).

## **1.4 Vernetzung nationaler wissenschaftlicher und technischer Forschung auf europäischer Ebene**

### **1.4.1 COST (European Cooperation in Science and Technology)**

Motiviert durch europaweite wissenschaftliche Konzepte entstand der Gedanke, diese Arbeit zu schreiben. Grundlage war und ist „COST“- französisch für: **Co**opération européenne dans le domaine de la recherche scientifique et technique, eine im Jahr 1971 gegründete Kooperation, die für den europäischen Raum strukturelle Rahmenbedingungen für lokal finanzierte Forschungsprojekte bietet. Ein grundlegender Aspekt ist die Erarbeitung von Netzwerken, die einen Austausch im Bereich der Wissenschaften mit dem Feld der technischen Errungenschaften ermöglichen. Den jeweiligen Forschungsaktivitäten wird eine Plattform geboten, die zur Förderung einer Zusammenarbeit in den unterschiedlichsten wissenschaftlichen und technischen Gebieten führt, woraus eine grenzüberschreitende „...multidisziplinäre Forschung...“ resultiert, die außerordentliche Ansätze erkennt, bündelt und somit Ressourcen sowie Kapazitäten effektiv nutzen kann (COST<sup>1,3</sup>). Neben den EU-Mitgliedstaaten gehören weitere Länder, wie zum Beispiel die Schweiz, Norwegen und die Türkei zu den Mitgliedern (COST<sup>2</sup>).

#### **1.4.2 COST Action BM1303: “A systematic elucidation of differences of sex development”**

Basierend auf einer Absichtserklärung der COST Aktion BM 1303 entstand diese Arbeit. Ein Ziel bestand u.a. darin, einen Status über die Versorgungssituation von Menschen mit Varianten in der Geschlechtsentwicklung zu erarbeiten. Es sollen Expertisen auf dem Gebiet für DSD zusammengeführt werden, um ein strukturiertes Vorgehen im Umgang mit Betroffenen dieser seltenen Erkrankung zu entwickeln. Darüber hinaus verfolgte die Arbeitsgruppe das Ziel, ein Verständnis für die Komplexität dieser speziellen Erkrankungsgruppe zu entwickeln, „Memorandum of Understanding“ ([http://www.cost.eu/about\\_cost/how\\_cost\\_works](http://www.cost.eu/about_cost/how_cost_works), 13.04.2018). Die Erarbeitung gemeinsamer Ansätze innerhalb Europas hinsichtlich eines einheitlichen Managements für Betroffene mit DSD ist aufgrund länderspezifischer ökonomischer Hintergründe, gravierender Abweichungen in den Gesundheitssystemen und unterschiedlich labormedizinischer Möglichkeiten erschwert. Eine Angleichung aller Bereiche ist für eine europaweite Versorgung von DSD erstrebenswert (Kulle et al., 2017).

## 2 Zielsetzung und Fragestellung

Das primäre Anliegen der vorliegenden Arbeit besteht darin, herauszufinden, wie die Versorgung von Menschen mit DSD innerhalb Europas organisiert ist.

Fragestellungen:

1. Wie sahen im Jahr 2014 die Versorgungsstrukturen für Betroffene mit Variationen der Geschlechtsentwicklung aus? Dazu sollte eine Recherche entwickelt werden.
2. Welche Versorgungsdefizite können definiert werden?
3. Existieren qualifizierte und qualitätskontrollierte Kompetenzzentren?
4. Wie stellt sich die Qualifikation der Zentren dar. Welches sind mögliche Qualitätskriterien?
5. Wie transparent und erreichbar waren die möglichen Zentren zum damaligen Zeitpunkt?

# 3 Material und Methoden

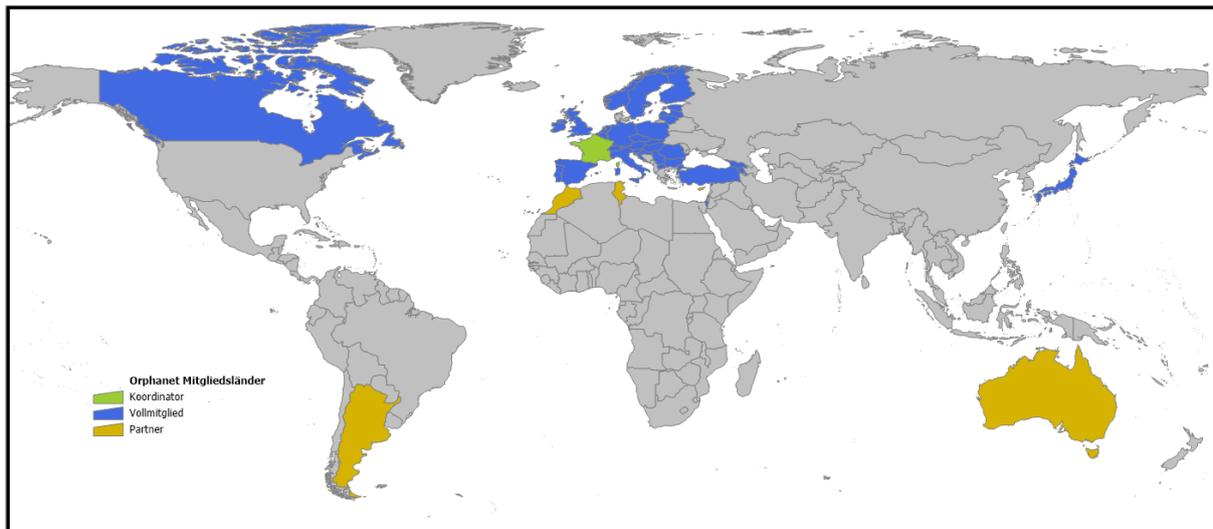
## 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine empirische Forschung, bei der zum gleichen Zeitpunkt jeweils Personen mit einem gemeinsamen Merkmal, der Zugehörigkeit zu einer Expertengruppe, zu einem Zustand befragt wurden. Diese Analyse wurde in Form einer Umfrage einmalig durchgeführt und zeigt einen Querschnitt der Versorgungssituation Betroffener mit Varianten der Geschlechtsentwicklung innerhalb des Befragungszeitraumes. Bei den befragten Personen handelt es sich um Mitglieder der COST-Aktion BM1303 und, um von den Gesundheitsministerien der Europäischen Union ernannten Experten für seltene Erkrankungen. Zuletzt genannte Ansprechpartner fanden sich in einem von der Europäischen Kommission und dem Europlan Project geführten Register über Expertengruppen für seltene Erkrankungen. Die Umfrageergebnisse wurden mit einer Onlinerecherche auf der Internetseite, dem „Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs“ ([www.orpha.net](http://www.orpha.net)) verglichen, auf der ebenfalls Versorgungsstrukturen speziell für diese Erkrankungsgruppe ausgewiesen sind.

## 3.2 Internetrecherche

### 3.2.1 Orphanet (Das Portal für Seltene Erkrankungen und Orphan Drugs)

Die Recherche nach Referenzzentren für die Betreuung von Betroffenen mit DSD wurde im Internet durchgeführt und erfolgte im März 2014 (Beginn am 26.03.2014) über eine online Datenbank. Dabei handelt es sich bei „Orphanet“ um ein Internetportal, das seltene Erkrankungen und die mit der Seltenheit einhergehenden Problematiken in den Mittelpunkt rückt. Gegründet wurde das Portal in Frankreich im Jahr 1997. Dabei handelt es sich um einen Zusammenschluss unterschiedlicher Länder, durch dessen Zusammenarbeit Wissen gebündelt werden soll. Unterstützt wird diese Initiative durch die Europäische Kommission. Im Zusammenhang mit der Eingliederung weiterer europäischer Länder erhielt das Bestreben zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie im Bereich der „Orphan Diseases“ (seltene Krankheiten) nicht nur europaweites Gehör, sondern hat aktuell auch Mitglieder über diese Grenzen hinaus. Einen Überblick der Orphanet Mitgliedsländer liefert die sich anschließende Abbildung ([www.orpha.net](http://www.orpha.net), Tag des Zugriffs 27.03.2018).



**Abb. 3** Weltkarte Mitgliedsländer Orphanet ([www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutOrphanet.php?lng=DE](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=DE), modifiziert\_Tag des Zugriffs 11.12.2019)

Neben der Möglichkeit des Auffindens von Expertenzentren bietet Orphanet u.a. ein Verzeichnis über Orphan drugs (Arzneimittel für seltene Erkrankungen), Patientenorganisationen, medizinische Labore und aktuelle Forschungsprojekte. Über die Funktion der vollständigen Übersetzung der Plattform ins Französische, Englische, Deutsche, Spanische, Portugiesische, Italienische und Niederländische werden die unterschiedlichsten Zielgruppen erreicht und die Nutzung durch Überwindung der Sprachbarriere ebenso für Betroffene und deren Familien ermöglicht. Der Fokus dieser wissenschaftlichen Arbeit liegt im Erarbeiten eines Verzeichnisses der Expertenzentren für Betroffene mit DSD. Erstellt wurde diese Auflistung innerhalb einer ca. fünfmonatigen Recherche im Internet in den Monaten März bis August 2014.

### 3.2.2 Datengewinnung

Auf der Startseite von Orphanet ([www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE), Tag des Zugriffs 26.03.2014) ließ sich ein Feld „Verzeichnis Expertenzentren“ finden und anklicken, woraufhin sich ein weiteres für „Einfache Suche“ öffnete. Mit diesem war eine Differenzierung über die Eingabe der gewünschten Bezeichnung der Erkrankung, eine Auswahl der Länder, die Möglichkeit, nur nach Referenzzentren und/ oder Spezialsprechstunden und/ oder genetischer Beratungen sowie der Altersgruppen (Erwachsene und Kinder) zu suchen, möglich.

The image shows a search interface for expert centers. At the top, there is a search bar containing the text 'DSD' and a blue button labeled 'Suche'. Below the search bar, there are two columns of filter options. The first column contains three checkboxes: 'Spezialsprechstunde', 'Genetische Beratung', and 'Beide Typen v'. The second column contains three checkboxes: 'Einrichtungen für Erwachsene', 'Einrichtungen für Kinder', and 'Alle Altersgruppen v'. To the right of these columns, there is a dropdown menu with the text 'Alle Länder' and a downward arrow. Below the dropdown menu, there is a checkbox labeled 'Referenzzentren v'. At the bottom right, there is a blue button labeled 'weitere Suchoptionen' with a downward arrow.

**Abb. 4** Eingabefeld: Suche nach Expertenzentren, Orphanet ([http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics\\_Search.php?lng=DE](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Search.php?lng=DE), aufgerufen am 26.04.2018, modifiziert); siehe 12.1

Wie aus der vorhergehenden Abbildung ersichtlich ist, wurde als Krankheitsname DSD eingegeben und die Suche weder auf Länder oder Arten der Angebote noch nach Alter eingeschränkt.

Als Resultat der Suche zeigte sich am 26.03.2014 ein Treffer in Form eines Hyperlinks „Disorders of Sex Development“ als Querverweis, welcher bei Anklicken 173 ausgewiesene Zentren und 18 Kliniken mit einem Angebot einer genetischen Beratung aufzeigte.

### 3.3 Informationsgewinnung

#### 3.3.1 Auswahl der Experten

Bei Experten handelt es sich um Personen, die im Kontext meiner Fragestellung ausgesucht und von einer Organisation bzw. Institution ernannt wurden. Sie vereint ein spezielles Wissen in dem Bereich, in dem sich meine Forschungsfrage bewegt und rückt sie in diesem Zusammenhang in die Position, Antworten auf meine Fragen geben zu können (Bogner et al., 2014). Die zu Befragenden wurden anhand ihrer Expertise ausgewählt und per E-Mail zur Teilnahme gebeten. Diese individuelle Auswahl soll das Bearbeiten der Umfrage direkt durch die angeschriebene Person garantieren. Die Auswahl fiel in meinem Fall auf Mitglieder der COST-Action BM1303 und der Expertengruppe der europäischen Kommission für seltene Erkrankungen.

#### 3.3.2 Mitglieder der COST – Action BM1303

Die Motivation für meine Forschungsfrage ergab sich aus der Absichtserklärung der COST-Aktion BM1303. Unter dem Punkt des wissenschaftlichen Arbeitsplanes findet sich neben vielen weiteren das Ziel, spezifische Kriterien für Expertenzentren nach spezifischen Anforderungen und Empfehlungen des Komitees für seltene Erkrankungen der Europäischen Union zu entwickeln (Memorandum of Understanding, 2013). Um den Stand der aktuellen Lage nach Referenzzentren für Betroffene mit DSD und

möglicher bereits bestehender nationaler Qualitätskriterien zu beschreiben, fiel meine Wahl auf COST-Mitglieder. Sie sollten mit der Problematik vertraut sein, weshalb mir dieser Expertenkreis für meine interaktive Umfrage zielführend erschien.

Auf der offiziellen Internetseite der COST-Aktion BM 1303 konnten die Mitgliederstaaten und deren Ansprechpartner mit Anschrift und E-Mail-Kontakt verifiziert werden. Dabei fanden sich in den verschiedenen Ländern unterschiedlich viele Kontaktpersonen. Insgesamt beteiligten sich 18 Teilnehmer aus unterschiedlichen Staaten. Eine Übersicht aller Mitgliederstaaten und Kontaktdaten der medizinischen Einrichtungen sind in der Tabelle 5 aufgeführt. Aufgrund datenrechtlicher Gesichtspunkte sind sie hier nicht namentlich genannt. E-Mail-Kontakte ohne Institutionen wurden nicht kontaktiert. So erfolgte bei einer Mitgliederliste von 34 Vertretern-/rinnen das Versenden an 29 Mitglieder.

<b>Mitgliedsland</b>	<b>Institution</b>
Österreich	Sankt Anna Kinderspital, Kinderspitalgasse 6, 1090 Wien
	Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Belgien	Universität Gent, Sint-Pietersnieuwstraat 25, 9000 Gent
	Universitätsklinik, De Pintelaan 185, 9000 Gent
	Universitäts-Kinderklinik, Reine Fabiola, Avenue Jean Joseph Crocq 15, 1020 Brüssel
	(+ ein weiterer Kontakt ohne Institution)
Bulgarien	Medizinisches Universitätsklinikum, "St. Marina", Fachabteilung der Kinderheilkunde, bul. "Hristo Smirneski" 1, 9010 Varna
	+ zwei weitere Kontakte ohne Institution
Kroatien	Universitätsklinikum Rijeka, Krešimirova ul. 42, 51000, Rijeka
	Ansprechpartner in der Abteilung der medizinischen Universität Rijeka
Dänemark	Universität Kopenhagen, Fachabteilung für Entwicklung und Reproduktion, Blegdamsvej 9, 2100 Kopenhagen (insgesamt drei Kontakte)
	+ einen weiteren Kontakt ohne Institution
Estland	Universität Tartu, Fachabteilung der Kinderheilkunde, Lunini 6, 51014 Tartu
Finnland	Universität Helsinki, Haartmaninkatu 8, 00014 Helsinki
	Universitätsklinikum "Kuopio", Department of Pediatrics, 70029 KYS

---

	Universität Turku, Kiinamylynkatu 10, 20520 Turku
	Universität Oulu, Kajaanintie 50, 90220 Oulu
Frankreich	Grundlagenforschungszentrum „Institut Pasteur“, 25 Rue du Roux, 75724 Paris
Italien	Universitätsklinikum Bologna, Sant'Orsola-Malpighi, Klinik Pädiatrie, Via Massarenti 1140138 Bologna
Niederlande	Universitätsklinikum Rotterdam, „Erasmus MC“, Doctor Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam
Norwegen	Universitätsklinikum Oslo, Sognsvannsveien 20, 0372 Oslo
Polen	Medizinische Universität, Fachabteilung Pädiatrische Endokrinologie and Rheumatologie, Medizinische Wissenschaften, 27/33 Szpitalna Street 60-572 Posen  Medizinische Universität Posen, Fachabteilung Medizinische Genetik, Grunwaldzka St. 55 pav. 1560-352 Posen
Slowenien	Universitätsklinikum, Fachabteilung Pädiatrie, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana  + einen weiteren Kontakt ohne Institution
Spanien	Universitätsklinikum “Vall d Hebron”, Forschungsinstitut, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona  Universitätsklinikum “Gregorio Marañón”, Calle del Dr. Esquerdo, 46, 28007 Madrid
Schweden	Universitätsklinikum „Karolinska Institut“, Pädiatrische Endokrinologie, 17176 Stockholm (insgesamt zwei Ansprechpartner)
Schweiz	Universitätsklinikum Bern, Kinderklinik, Freiburgstrasse 15, 3010 Bern  Universität Freiburg, Abteilung Medizin, Chemin du Musée 8, 1700 Freiburg

---

**Tab. 6** Mitgliederliste: COST-Action BM 1303, (Erstellungsdatum der Liste: 17.12.2013)

Ich erarbeitete ein allgemeingültiges Anschreiben für die COST-Mitglieder (E-Mail inklusive Anschreiben im Anhang dieser Arbeit, siehe 13.3). Sie fanden darin den Link zur Umfrage, welche ich mit Hilfe eines Tools (online Werkzeuges/ Programm) über SurveyMonkey® erstellte.

### **3.3.3 Expertenregister für seltene Erkrankungen der Europäischen Kommission**

Die Europäische Kommission beschloss, im Juli 2013, den Sachverständigenausschuss für seltene Erkrankungen in eine Expertengruppe für seltene Erkrankungen umzustrukturieren. Diese setzt sich aus Vertretern der Mitgliedsstaaten, Vertretern von europäischen Verbänden der Gesundheitsberufe, medizinischen Gesellschaften, Patientenorganisationen, Personen, die mit der Herstellung von Medikamenten und Medizinprodukten speziell für Menschen mit seltene Erkrankungen beauftragt werden, und unabhängigen Experten zusammen und soll die Kommission hinsichtlich ihres Wissens unterstützen.

Darüber hinaus ermöglicht diese Expertengruppe zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten einen Erfahrungsaustausch, vor allem in Hinsicht von Tätigkeiten im Bereich seltener Erkrankungen (Commission Expert Group on Rare Diseases, [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)). Entsprechend des Beschlusses ließen sich über die Gesundheitsministerien der Mitgliedsstaaten durch sie ernannte Experten für seltenen Erkrankungen finden, die im weiteren Kontext als Ansprechpartner für diese Arbeit fungierten. Die Recherche wurde auf der folgend aufgeführten Internetseite durchgeführt.

<http://ec.europa.eu/transparency/regexpert/index.cfm?do=groupDetail.groupDetail&groupID=3015&NewSearch=1&NewSearch=1>

Eine Auflistung der E-Mail-Adressen wurde in tabellarischer Form und nach Ländern sortiert erstellt. Mein Schreiben richtete sich an Länder aus der Europäischen Union sowie 2 EFTA-Staaten (Schweiz und Norwegen). Das Anschreiben für die Experten wurde in englischer Sprache verfasst und blieb für jeden identisch. Allein die Anrede wurde entsprechend angepasst. Das Anschreiben wurde in Form einer pdf – Datei als Anhang per E-Mail versendet und enthielt am Ende den Link zur Umfrage (E-Mail inklusive Anschreiben im Anhang dieser Arbeit, siehe 13.5). Die Ergebnisse der Umfrage gingen direkt an die Plattform SurveyMonkey®. Insgesamt wurden 42 E-Mails verschickt.

### **3.4 SurveyMonkey®**

SurveyMonkey® ist ein US-amerikanisches Meinungsforschungsunternehmen mit Gründung im Jahr 1999. Es bietet die Möglichkeit Online-Umfragen zu erstellen. Dabei handelt es sich um ein internetbasiertes Verfahren (<http://de.surveymonkey.com>), mit dem es gelingt, einen Fragebogen digital, ohne Ausdruck zu beantworten. Der Weg über die Post oder einen anderen Versanddienst ist nicht erforderlich. Der beantwortete Fragebogen wird automatisch an die ausgewählte Plattform zurückgesendet. Die Voraussetzung, diese Methode nutzen zu können, ist die Registrierung und damit das Erstellen eines Benutzerkontos. Diesbezüglich werden ein Benutzername, Passwort, eine E-Mail-Adresse, der Vor- und Zuname sowie die Zustimmung der Nutzungsbedingungen und der Datenschutzrichtlinien benötigt. Dabei ist die Basisanwendung kostenlos. Gegen Bezahlung können verschiedene Upgrades (Erweiterungen) gebucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit ist dies nicht nötig gewesen. Mit dem Basisprogramm ließen sich meine Umfragen entsprechend meiner Vorstellungen und im Hinblick auf die Erfüllung meiner Zielsetzung sehr gut umsetzen. Dabei folgt der Registrierung ein Angebot der Unterweisung in die Funktionsweise dieser Methodik. Über die Schaltfläche „...Umfrage erstellen...“ ist anschließend die Funktion „... Umfrage ... neu erstellen...“ wählbar. Der folgende Abschnitt liefert einen optischen Einblick in die Vorgehensweise dieses Online-Programms.

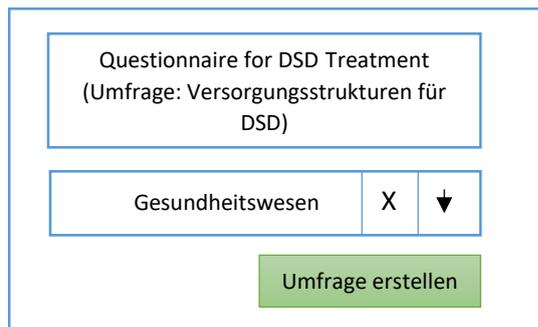


**Abb. 5** Start, Erstellen der online Umfrage, Survey Monkey® (<https://de.surveymonkey.com/dashboard/>, aufgerufen am 26.04.2018)



Umfrage erstellen

Im folgenden Schritt wird die Umfrage mit einem Titel, einer Überschrift, versehen. Dabei fiel die Auswahl auf „Centres of Expertise for DSD“ für die Befragung an die COST-Mitglieder und „Questionnaire of DSD Treatment“ für die Befragung der Experten der europäischen Gesundheitsministerien.



**Abb. 6** Titel benennen und Kategorie wählen, Survey Monkey®

([https://de.surveymonkey.com/create/?ut\\_source=create\\_survey&ut\\_source2=header](https://de.surveymonkey.com/create/?ut_source=create_survey&ut_source2=header), aufgerufen am 26.04.2018, modifiziert)

Nach der Kategorisierung des Fragebogens in den Bereich Gesundheitssystem wird mit der Gestaltung begonnen. Die ausgewählten Fragen werden mit den gewünschten Auswahlssystemen versehen, wobei die Wahl auf Kontrollkästchen als Antwortmöglichkeit fiel. Eine neue Frage ist nach dem Speichervorgang der vorangegangenen Fragen über einen Klick einzufügen. Zur optischen Gestaltung bietet dieses Programm die Möglichkeit, zwischen verschiedenen Designs zu wählen.

Über das Tab: Fertig ist die Umfrage erstellt und über einen Weblink einsetzbar.

Die Umfrage an die Experten für seltene Erkrankungen der Gesundheitsministerien war über folgende Internetadresse



**Abb.7** Fertige Umfrage: Weblink für Gesundheitsministerien, Survey Monkey®

[https://de.surveymonkey.com/collect/?sm=hJgg3cq5ZZUjH\\_2B\\_2BNc3f9ZHcOkmf1KENLbxXAS8m5\\_2FwWc7SHJM6G59YMSWMSZOM9j](https://de.surveymonkey.com/collect/?sm=hJgg3cq5ZZUjH_2B_2BNc3f9ZHcOkmf1KENLbxXAS8m5_2FwWc7SHJM6G59YMSWMSZOM9j), aufgerufen am 26.04.2018, modifiziert); Design siehe 13.8

und der Aufbau der Umfrage an die Mitglieder der COST – Action BM1303 über den nächstfolgenden Link abrufbar.

<b>Weblink</b>	Link erstellt:03.07.2014
<a href="https://de.surveymonkey.com/r/YX6PRJT">https://de.surveymonkey.com/r/YX6PRJT</a>	Anpassen Kopie

**Abb.8** Fertige Umfrage: Weblink für COST-Action BM 1303-Mitglieder, Survey Monkey®  
([https://de.surveymonkey.com/collect/?sm=wbOkQCL5j1\\_2Fm1W3LIMA\\_2BL6aZUhBaltJ1BFs2VjjiNayNs1I5mJ9Jy1P15q\\_2BrMsEK](https://de.surveymonkey.com/collect/?sm=wbOkQCL5j1_2Fm1W3LIMA_2BL6aZUhBaltJ1BFs2VjjiNayNs1I5mJ9Jy1P15q_2BrMsEK), aufgerufen am 26.04.2018); Design siehe 13.4

### 3.5 Auswahl der Fragen

Zunächst wurden die durch die Gesundheitsministerien ernannten Experten für seltene Erkrankungen angeschrieben. Diese Umfrage enthielt vier Fragen.

1. Are there any Centres of Expertise for DSD (Disorders of Sex Development) in your country?
2. If yes, please give us a list of Centres of Expertise for DSD in your country.
3. Are there any criteria of quality that they have to conform to?
4. If yes, please list the quality criteria.

Der Versand erfolgte im April 2014.

Im Anschluss wurde die Befragung der Mitglieder der COST-Action BM1303 erarbeitet. Diese Umfrage enthielt zwei Fragen.

1. Please list the centres in your country who you know have a clinical service for children and young people with DSD.
2. Please provide a contact name and email at each of these centres. (name, e-mail, country)

Das Versenden erfolgte im Juli 2014.

### **3.6 Datenerhebung**

Die Datenaufarbeitung der Umfrage an Experten für seltene Erkrankungen der Europäischen Kommission und der COST-Mitglieder erfolgte computerbasiert über die Internetplattform SurveyMonkey®. Dabei wurden die beantworteten Umfragen direkt an dieses System gesendet. Die Erhebung begann jeweils mit der ersten versendeten E-Mail. Ein Enddatum wurde nicht festgelegt.

Die Daten aus der Internetrecherche über Orphanet wurden tabellarisch und länderspezifisch mit Hilfe des Microsoft Excel®-Programms aus dem Microsoft Office ® Paket aufgeführt. Die Ausarbeitung enthält ein Verzeichnis mit den Anschriften der medizinischen Referenzzentren für seltene Erkrankung, bezugnehmend auf meine Arbeit für Betroffene mit DSD, der Institute mit genetischen Beratungen sowie angebotene Spezialsprechstunden. Die jeweiligen Ansprechpartner und ihre E-Mail-Adressen sind aufgrund datenschutzrechtlicher Richtlinien nicht veröffentlicht. Die beteiligten Staaten waren Frankreich, Italien, Spanien, Deutschland, Niederlande, Großbritannien, Bulgarien, Dänemark, Litauen, Estland, Lettland, Norwegen, Österreich, Rumänien, Schweden, Zypern, Polen, Griechenland und die Schweiz.

# 4 Ergebnisse

## 4.1 Charakteristika der Ergebnisse der Internetrecherche

Insgesamt lieferte die Suche im Verzeichnis für Expertenzentren für DSD der Datenbank über Orphanet 173 Treffer. Darunter fielen 7 ausgewiesene Referenzzentren. 18 Treffer für Kliniken mit einer genetischen Beratung wurden gesondert aufgelistet. Die Referenzzentren wurden im Verlauf der Ergebnisliste über ein Symbol „RC“ vor den Kontaktdaten hervorgehoben. Spezialsprechstunden ließen sich in diesem Überblick nicht differenzieren. Ich erhielt insgesamt, ohne Einschränkung in der Länderauswahl, 191 Treffer.

### Treffer über die Suchmaschine Orphanet

	Insgesamt	Expertenzentren	Referenzzentren	genetische Beratung	Spezial - sprechstunde
Such- begriff:	<i>DSD</i>				
<b>Treffer</b>	<b>191</b>	<b>173</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>-</b>

Tab. 7 Anzahl und Art der Treffer ermittelt über die Suchmaschine (Orphanet)

### 4.1.1 Ausschlusskriterien

Um die Treffer analysieren zu können und sich einem realistischen Bild anzunähern, mussten Ausschlusskriterien definiert und angewendet werden. Folgend sind diese aufgelistet.

- Ausschlusskriterien:
- gleiche Anschriften (eine Institution wurde gezählt)
  - gleiche Ansprechpartner (eine Institution wurde gezählt)
  - Anschriften von Laboren
  - Fachbereich allein für Erwachsene
  - Nennen eines Fachbereichs ohne Hinweis auf die Möglichkeit einer all-  
umfassenden medizinischen und psychologischen Betreuung für DSD (z.B. Reproduktionsmedizin, Ophthalmologie, Biologie)

### 4.1.2 Ergebnisse Orphanet

Insgesamt zeigte sich eine große Varianz der Trefferanzahl in den einzelnen Ländern. Die Suchmaschine lieferte 21 Länder unter dem Punkt „Verzeichnis von Expertenzentren“. Darunter wurden Referenzzentren und genetische Beratung hervorgehoben. Spezialsprechstunden waren in der ersten Übersicht, wie bereits erwähnt, nicht zu differenzieren. Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die jeweilige Trefferanzahl in den Ländern. Zum Vergleich führe ich die Trefferanzahl vor und nach der Anwendung der Ausschlusskriterien an. Die Auflistung erfolgt in absteigender Reihenfolge hinsichtlich der Anzahl der Suchergebnisse pro Land.

Land	Treffer insgesamt	Genetische Beratung	abzgl. Ausschlusskriterien u. Ergebnisse für genetische Beratung
Frankreich	65	4 (abzgl.: 1 gleiche Anschrift)	36 (abzgl.: 14 bei gleicher Anschrift, 3 Labore, 3 Reproduktionsmedizin, 2 Einrichtungen Erwachsene, 2 Fachbereiche Biologie bzw. Biopathologie)
Italien	41	-	29 (abzgl.: 5 Labore, 5 bei gleichen Anschriften, 2 bei gleichen Ansprechpartnern)
Deutschland	22	-	14 (abzgl.: 3 endokrinologische Ambulanzen für Erwachsene, 5 bei gleichen Anschriften)
Spanien	19	4	11 (abzgl.: 2 bei gleichen Anschriften, 1 bei gleichem Ansprechpartner, 1 endokrinologische Sprechstunde für Erwachsene, 1 Reproduktionsmedizin)
Niederlande	9	-	4 (abzgl.: 4 gleiche Anschriften, 1 Fachbereich hereditäre Tumoren)
Schweiz	8	2 (abzgl.: 2 gleiche Anschrift, 1 Fachbereich Ophthalmologie)	2 (abzgl.: 1 gleiche Stadt und Ansprechpartner)
Portugal	6	-	4 (abzgl.: 1 gleiche Anschrift, 1 Fachbereich Pathologie)
Norwegen	4	1	2 (abzgl.: 1 gleiche Anschrift mit unters. Ansprechpartnern)
Rumänien	4	1	3
Dänemark	2	-	2
Bulgarien	1	-	1
Großbritannien	1	-	1
Lettland	1	-	1
Estland	1	-	1
Litauen	1	-	1
Österreich	1	-	1

Griechenland	1	1	-
Polen	1	1	-
Schweden	1	-	1
Slowenien	1	-	1
Zypern	1	-	1
<b>Summe</b>	<b>191</b>	<b>14</b>	<b>116</b>

**Tab. 8** Ergebnisliste Orphanet

Auffällig war die Verwendung unterschiedlichster Begrifflichkeiten. Ich erhielt Ergebnisse für Referenzzentren speziell mit dem Hinweis für DSD. Des Weiteren kam es zu Treffern mit dem Oberbegriff Zentren für seltene Erkrankungen. Im Überblick zeigten sich eine Aufgliederung in Bezeichnungen wie Expertenzentren, Referenzzentren, Kompetenzzentren, Klinik für Dysmorphologien, Spezialambulanzen, Spezialsprechstunden, Klinik oder Fachbereich für genetische Medizin sowie Anschriften von Laboren. Dabei wurden im Hinblick auf die Beschreibung des Zuständigkeitsbereiches Spezialisierungen benannt. Beispielhaft sind hier zu nennen: Fachbereich für seltene endokrinologische Erkrankungen oder Ambulanz für Hormon – und Wachstumsstörungen. Einen Überblick bzw. eine Auswahl liefert die folgend aufgeführte Tabelle.

<b>Begrifflichkeit</b>	<b>Land</b>	<b>Anzahl</b>
Referenzzentrum für DSD (7)	Frankreich	3
	Italien	2
	Niederlande	2
Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE)(11)	Deutschland	6
	Dänemark	2
	Italien	1
	Schweden	1
	Norwegen	1

**Tab. 9** Übersicht Versorgungsangebote in den einzelnen europäischen Ländern

Darüber hinaus wurden Spezialisierungen benannt, wie „Seltene endokrinologische Erkrankungen, kongenitale Fehlbildungen, Störungen in der sexuellen Differenzierung, seltene urogenitale Erkrankungen,

Zentrum für Entwicklungsstörungen und Malformationssyndrome.“ Besonders undurchsichtig waren die Ergebnisse für Italien. Eine Vielzahl der Treffer bezieht sich auf den humangenetischen Bereich der gelisteten Institutionen. Nur ein Blick in die einzelnen Leistungen der Einrichtungen würde Hinweise zum Umfang ihrer Versorgung für Betroffenen mit seltenen Erkrankungen, im besten Fall für Betroffenen mit DSD, liefern (Auflistung der Ergebnisse siehe Anhang 13.2).

## 4.2 Ergebnisse der Befragung der Gesundheitsministerien

Nach dem Versenden von 42 E-Mails, an von der EU-Kommission ausgewiesene Experten für seltene Erkrankungen erhielt ich 3 beantwortete Umfragen und eine schriftliche Auskunft über die Situation in Litauen sowie eine Benachrichtigung per E-Mail aus Lettland. Unter Angabe einer fehlerhaften Ausführung der Umfrage wurde ich über sich derzeit in der Entwicklung befindende nationale Kriterien für Expertenzentren in Lettland informiert. In Hinsicht auf deutsche Expertenzentren erhielt ich die Information über 18 selbsternannte Zentren für seltene Erkrankungen, leider ohne Angabe der Institutionen, aber mit dem Hinweis einer Erarbeitung von Qualitätskriterien durch eine NAMSE-Arbeitsgruppe. Der Vertreter aus Bulgarien verwies mich an eine Expertin und gleichzeitigem Mitglied der COST-Action BM 1303. Dieses Ergebnis findet sich unter dem Abschnitt 5.3. In Finnland wurde der Brief mit der Umfrage weitergeleitet und in Spanien konnte mein Anliegen nicht direkt beantwortet werden. Darüber hinaus kam es zu keiner Rückmeldung. Der Experte aus Großbritannien vermittelte mir ebenso einen neuen Kontakt. Diese Kontaktaufnahme blieb erfolglos. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Land	Institutionen	Qualitätskriterien ja/nein
Deutschland	18 selbsternannte Zentren für SE	nein
Estland	Universitätsklinikum Tartu, Kinderklinik Kinderklinik Tallinn	nein
Lettland	In Lettland sind keine Expertenzentren für seltene Erkrankungen offiziell ernannt.  Eine Expertengruppe des nationalen Gesundheitssystems für seltene Erkrankungen, bestehend aus 3 Experten aus Universitätskliniken, entwickeln nationale Kriterien für Expertenzentren.	nein
Litauen	Es existieren keine Zentren für DSD in Litauen	-
Tschechien	Universitätsklinik Motol, V Úvalu 84, 150 Prague	nein
<b>Insgesamt</b>	<b>3 Anschriften für Expertenzentren</b>	

**Tab.10** Ergebnisliste: Befragung der Experten für seltene Erkrankungen der Gesundheitsministerien.

In einigen Ländern fand ich zwei Ansprechpartner für unsere Fragestellung. Jeder erhielt einen Brief mit der Umfrage. Es ergibt sich bei 42 Anfragen und 5 verwertbaren Rückmeldungen eine Rücklaufquote von 11,9 %. Über die Rückmeldungen der baltischen Staaten ließen sich in Estland zwei Expertenzentren für DSD ausfindig machen. Litauen und Lettland wiesen auf die noch fehlende Existenz solcher Zentren hin, wobei die Experten aus Lettland die staatliche Universitätskinderklinik mit möglichen Kenntnissen über DSD mit auflisteten. Somit erhielt ich nur noch eine sichere Information über ein Referenzzentrum für DSD in Tschechien (Auflistung der Ergebnisse siehe Anhang 13.9).

### 4.3 Ergebnisse Umfrage COST-Action BM 1303-Mitglieder

Nach dem Kontaktieren der Mitglieder der COST-Action BM1303 erhielt ich beim Versenden von insgesamt 29 E-Mails 9 beantwortete Umfragen. Aufgrund der engen wissenschaftlichen Zusammenarbeit mit den Experten für DSD in Deutschland und Großbritannien sind diese Länder von der Befragung ausgeschlossen. Die Datenlage, dass es sich deutschlandweit um 18 selbsternannte Expertenzentren für seltene Erkrankungen handelt, ohne Hinweis auf eine Orientierung an spezifischen Qualitätskriterien, konnte von Professor Dr. med. Hiort, Experte für DSD, der ebenfalls die Erstellung dieser Arbeit betreut, bestätigt werden. Die Experten für DSD in Großbritannien erarbeiteten im gleichen Zeitraum nationale Forschungsprojekte mit ähnlichem Ziel. Somit ergibt sich eine Rücklaufquote von ca. 31 %. Tabelle 11 liefert einen Überblick der Expertenzentren, die mit Hilfe der Mitglieder der COST-Action BM 1301 ausfindig gemacht wurden. Darüber waren insgesamt 36 Zentren ermittelbar, zwei Einrichtungen in Belgien, eine in Bulgarien mit zwei Laboren, drei Expertenzentren in Dänemark, fünf in den Niederlanden, vier in Schweden, 15 in Spanien und sechs Referenzzentren in der Schweiz.

Länder	Expertenzentren
Belgien	2
Bulgarien	1
Dänemark	3
Niederlande	5
Schweden	4
Schweiz	6
Spanien	15
<b>insgesamt</b>	<b>36</b>

Tab. 11 Zusammenfassung der ermittelten Expertenzentren in Zahlen

Nachfolgend ist die Ergebnisliste der Befragung durch die Mitglieder der COST-Action BM 1303 tabellarisch mit den Anschriften der ausgewiesenen Expertenzentren aufgelistet.

Länder	Medizinische Einrichtungen mit ausgewiesenem Bereich für DSD
Insgesamt	➤ 17
Belgien	➤ Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, 1020 Brussels ➤ Ghent University Hospital
Bulgarien	➤ First Pediatric Clinic, Pediatric Endocrinology, UMHAT 'Sv. Marina' - Varna ➤ (National Screening Laboratory, Children's Hospital, Sofia) ➤ (National Molecular genetics Laboratory, Sofia)
Dänemark	➤ Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Denmark (Main national DSD centre) ➤ Department of Pediatrics, Skejby, Aarhus, Denmark ➤ Department of Pediatrics, Universitetshospital, Odense, Denmark
Niederlande	➤ UMC St Radboud, Amalia Children's Hospital ➤ VUMC ➤ UMC Utrecht, Wilhelmina Children's Hospital ➤ UMCG Beatrix Children's Hospital ➤ AMC Emma Children's Hospital
Schweden	➤ Astrid Lindgren Childrens Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm ➤ Akademiska University Hospital, Uppsala ➤ Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg ➤ Skånes Universitetssjukhus, Lund and Malmö
Schweiz	➤ Univ Children's Hosp Basel, Pediatric Endocrinology ➤ Univ Children's Hosp Bern, Pediatric Endocrinology ➤ Univ Children's Hosp Geneva, Pediatric Endocrinology ➤ Univ Children's Hosp Lausanne, Pediatric Endocrinology ➤ Children's Hosp St. Gallen, Pediatric Endocrinology ➤ Univ Children's Hosp Zürich, Pediatric Endocrinology
Spanien	➤ Hospital Vall d'Hebron. Pediatric Endocrinology. Barcelona ➤ Hospital Maternoinfantil Gregorio Marañón. Madrid ➤ Hospital Infantil La Paz. Madrid ➤ Hospital de Cruces. Bilbao ➤ Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. ➤ Hospital Virgen Macarena. Sevilla ➤ Hospital Virgen del Rocío. Sevilla ➤ Hospital Maternoinfantil. Málaga ➤ Hospital Clínico Universitario. Valladolid. ➤ Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona ➤ Hospital Infantil Sant Joan de Deu. Pediatric Endocrinology. Barcelona ➤ Hospital Miguel Servet. Pediatric Endocrinology. Zaragoza ➤ Hospital Virgen del Camino. Pediatric Endocrinology. Pamplona ➤ Hospital Clínico Universitario. Pediatric Endocrinology. Zaragoza ➤ Hospital Marques de Valdecilla. Pediatric Endocrinology

**Tab. 12** Ergebnisliste: Befragung der COST-Action-Mitglieder, siehe Anhang 13.6

#### 4.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse mit Referenzzentren des Endo-ERN

Endo-ERN (engl.: European Reference Network on rare endocrine conditions), ein europäisches Referenznetzwerk, das auf die Versorgungssituation von Menschen mit DSD ausgerichtet ist, bietet eine weitere Möglichkeit Expertenzentren innerhalb Europas ausfindig zu machen (<sup>1</sup>Endo-ERN). Um der dynamischen Entwicklung im Bereich der Auflistung internationaler Referenzzentren für DSD gerecht zu werden und einen gegenwärtigen Bezug herzustellen, entschied ich mich meine ermittelten Expertenzentren mit den Versorgungszentren aus Endo-ERN in einer Tabelle gegenüberzustellen. Mit der Übersicht gelingt es, deckungsgleiche Ergebnisse abzubilden.

Referenzzentren Endo-ERN	Expertenzentren für DSD, Umfrage COST - Mitglieder	Expertenzentren für DSD, Umfrage Gesundheitsministerien der EU	Orphanet, Internetportal für SE
Medical University of Vienna, Center for Disorders of Sex Development / Dpt. of Pediatrics1. Austria	-	-	-
Klinikum Wels- Grieskirchen, Center for Pediatric Endocrinology / Dpt. of Pediatrics1. Austria	-	-	-
Cliniques universitaires de Bruxelles – Hôpital Erasme Belgium	√	-	keine Ergebnisse für Belgien
Cliniques universitaires Saint-Luc Belgium	-	-	"
University Hospital Brussels Belgium	-	-	"
Ghent University Hospital Belgium	√	-	"
MHAT "Sveta Marina" Bulgaria	√	-	-
Department of Molecular Genetics, Function and Therapy,	-	-	-

The Cyprus Institute of Neurology and Genetics Cypres			
<b>University Hospital Motol Czech Republic</b>	-	√	-
Aarhus University Hospital Denmark	√	-	√
<b>Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet Denmark</b>	√	-	√
Tartu University Hospital Estonia	-	√	√
<b>CHU Angers France</b>	-	-	√
Assistance Publique – Consortium Cochin, Robert Debré, Necker, St Antoine, La Pitié Salpêtrière, Trousseau University Hospitals France	-	-	-
<b>Assistance Publique – Consortium Pitie Salpêtrière Hospital, Necker Enfants Malades Hospital, Institut Mutualiste Montsouris – Rare Reproductive Endocrinology and Gynaecology Diseases (PGR) Fance</b>	-	-	√
Hôpital Bicêtre France	-	-	-
<b>Charité Universitätsmedizin Berlin Germany</b>	-	√	√
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Lübeck Germany	-	√	√
<b>Ludwig-Maximilian- University Munich Germany</b>	-	√	√
Universitätsklinikum Münster	-	√	-

Germany			
<b>Azienda Ospedaliera Sant'Orsola Malpighi Italy</b>	-	-	√
University Hospital Florence Italy	-	-	-
<b>Ospedale San Raffaele Italy</b>	-	-	√
Istituto Auxologico Italiano – Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Italy	-	-	-
<b>Azienda Ospedaliera Universitaria “Federico II”, Napoli Italy</b>	-	-	√
Azienda Ospedaliera di Padova (AOP) Italy	-	-	-
<b>Childrens Clinical University Hospital Latvia</b>	-	√	√
Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos Lithuania	-	Keine Zentren für DSD	-
Leiden University Medical Center Netherlands	-	-	-
<b>Radboud University Nijmegen Medical Center – including Amalia’s children Hospital Netherlands</b>	-	-	√
Erasmus MC: University Medical Center Rotterdam Netherlands	-	-	√
<b>National Institute of Children’s Diseases, Dept. of Paediatrics of Medical Faculty Comenius University Slovakia</b>	-	-	√

University Hospital Martin, Dept of Paediatrics of Jessenius Medical Faculty Comenius University Slovakia	-	-	-
<b>University Medical Centre Ljubljana Slovakia</b>	-	-	√
Hospital Universitari Vall d'Hebron Spain	√	-	√
<b>Karolinska University Hospital Sweden</b>	√	-	√
University Hospitals Birmingham – NHS Foundation Trust United Kingdom	-	-	-
<b>University Hospitals Bristol – NHS Foundation Trust United Kingdom</b>	-	-	-
NHS Greater Glasgow and Clyde Board United Kingdom	-	-	-
<b>Alder Hey Children's Hospital – NHS Foundation Trust United Kingdom</b>	-	-	-
Great Ormond Street Hospital/UCLH – NHS Foundation Trust United Kingdom	-	-	-
<b>Central Manchester University Hospitals – NHS Foundation Trust United Kingdom</b>	-	-	-
University Hospital Southampton – NHS Foundation Trust United Kingdom	-	-	-

**Tab. 13:** Vergleich der ermittelten Referenzzentren mit der Liste der Referenzzentren von <sup>4</sup>Endo-ERN

# 5 Beantwortung der Fragen

Im folgenden Abschnitt werden die grundlegenden Fragen, die die Basis dieser Arbeit darstellen und unter Punkt 3, Zielsetzung und Fragestellungen, aufgelistet wurden, beantwortet.

## **1. Wie sahen im Jahr 2014 die Versorgungsstrukturen für Betroffene mit Varianten der Geschlechtsentwicklung aus? Dazu sollte eine Recherche durchgeführt werden.**

2014, vier Jahre nach der Aufstellung eines Nationalen Aktionsplanes für Menschen mit seltenen Erkrankungen, waren die ersten Bausteine für eine verbesserte Versorgung dieser Patientengruppe gesetzt. Jedoch lässt eine beständige, konsequente und wahrhafte Verbesserung noch auf sich warten. Um Veränderungen in den unterschiedlichsten Bereichen zu erzielen, bedarf es nicht selten zunächst einer Sensibilisierung der Gesellschaft für eine bestimmte Problematik. Dies ist vor allem für ein Thema von Bedeutung, das in der Öffentlichkeit für gewöhnlich nur in einem geringen Maße Beachtung findet, wie in meinem Beispiel die Bedürfnisse von Menschen mit DSD. Diese Problematik wurde und wird vereinzelt weiterhin tabuisiert (Westenfeder, 2014). In diesem Zusammenhang rückt die Gesellschaft in den Vordergrund, die Variationen in der Geschlechtsentwicklung als Varianten der Norm verstehen sollte (Wiesemann, 2019). Auf politischer Ebene ist durch die Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsministerium des Bundes und der Allianz chronischer Erkrankungen e.V., mit der Entwicklung des Nationalen Aktionsplanes eine Annäherung der Gesellschaft an das Thema der existierenden seltenen Erkrankungen gelungen. Leider zeigten sich durch eine Beurteilung des Frauenhofer Instituts Jahre nach der Einführung des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen keine weitreichenden Verbesserungen in Bezug auf qualitätskontrollierte Versorgungsstrukturen für die betroffenen Menschen und damit wahrscheinlich auch nicht für Menschen mit DSD (Deutsches Ärzteblatt, 26.04.2019).

Folglich fehlt es weiter an qualifizierten und qualitätskontrollierten Zentren mit fundamentalen wissenschaftlichen Kenntnissen in der Betreuung dieser Betroffenen. Zudem wird weiter nach klinischen Einrichtungen gesucht, die über zielführende diagnostische Möglichkeiten und notwendiges fachspezifisches Wissen verfügen, um eine ganzheitliche Betreuung zu gewährleisten (Birnbäum et al., 2019).

## **2. Welche Versorgungsdefizite könne definiert werden?**

In Anbetracht meines methodischen Vorgehens, mit einer Internetrecherche Expertenzentren für Menschen mit Varianten in der Geschlechtsentwicklung zu ermitteln, lässt sich die Frage im zeitlichen

Hintergrund von 2014 insofern beantworten, als dass durch die unterschiedlichsten Ergebnisse in den verschiedenen Ländern der Eindruck einer unübersichtlichen Informationsbereitstellung vermittelt wurde. Die dadurch ermittelten Zentren, sollten einen Zugang zu Informationsgewinnung, hinsichtlich der Kenntnisse in Diagnostik und Therapie speziell für DSD, ermöglichen. Es sollte sich um einen Weg handeln, den Betroffene selbst wählen könnten, um nach Hilfe zu suchen. Ergebnis dieser Recherche war eine Auflistung von vielen vermeintlichen Zentren für seltene Erkrankungen. Selten gab es Hinweise über Zentren speziell für DSD. Die Vielzahl der Treffer in einigen Ländern und das vollständige Fehlen von möglichen Expertenzentren in anderen Ländern irritierten mich wiederum, weshalb die Ergebnisse, meiner Einschätzung nach, nicht vertrauenswürdig und somit nicht sicher nutzbar waren.

Hinsichtlich der Ergebnisse der Befragung der zwei Expertengruppen lassen sich aufgrund der geringen Rücklaufquoten keine fundierten Aussagen treffen. Es zeigt lediglich auf, wie schwierig es ist, an qualitativ hochwertige Informationen zu gelangen.

### **3. Existieren qualifizierte und qualitätskontrollierte Kompetenzzentren?**

Zum damaligen Zeitpunkt gab es keine Hinweise diesbezüglich. Es ließen sich weder in der Internetrecherche noch anhand der Fragebögen qualitätskontrollierte Zentren sicher ermitteln.

### **4. Wie stellt sich die Qualifikation der Zentren dar. Welches sind mögliche Qualitätskriterien. Existieren qualifizierte und qualitätskontrollierte Kompetenzzentren?**

Es ist sehr wahrscheinlich, dass zum Zeitpunkt dieser Arbeit eine Diskrepanz zwischen vermeintlichen und tatsächlich qualifizierten Zentren für Menschen mit DSD bestand. Es ist mir basierend auf die Ergebnisse meiner Recherche und meines methodischen Vorgehens nicht möglich, sichere Aussagen über Institutionen zu tätigen, die eventuell Zentren hinsichtlich ihrer Qualität kontrollierten. Vielmehr wurde der Eindruck vermittelt, dass es sich bei den Zentren auf Orphanet um selbsternannte Expertenzentren für DSD handelt. Selbst gegenwärtig fehlt es an Studien, die sich mit der Versorgungsqualität von betroffenen Kindern mit Variationen in der Geschlechtsentwicklung auseinandersetzen. Die Datenlage ist somit hinsichtlich der Existenz von strukturierten und qualitätskontrollierten Expertenzentren für DSD weiter ausbaufähig (Thyen et al., 2018).

### **5. Wer waren Ansprechpartner für Betroffene selbst und deren Angehörige, um Versorgungsstrukturen für DSD zu finden.**

Auch diesbezüglich fehlte es 2014 an Möglichkeiten, strukturierte Informationen zu erhalten.

## 6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die medizinische Versorgungsqualität von Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung im Jahr 2014 zu untersuchen. Hierfür wurden eine Internetrecherche sowie zwei Befragungen von Experten für DSD durchgeführt. Bei den Experten handelte es sich um Mitglieder einer europaweiten Forschungsgruppe im strukturellen Rahmen der COST-Action BM 1303 und im Weiteren um Experten für seltene Erkrankungen, benannt durch die Europäische Kommission. Daraus sollte sich ein Bild der Versorgungssituation für Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung ergeben und zeitgleich mit der Aufarbeitung der gesammelten Daten mögliche Missstände in der medizinischen Versorgungsstruktur aufgezeigt werden. Ziel ist, die Versorgungssituation der Menschen mit DSD zu optimieren, auch um letztlich das bereits Ende der neunziger Jahre von der Europäischen Union beschriebene Recht auf vergleichbare Behandlungsoptionen für Betroffene mit seltenen Erkrankungen zu Patientengruppen mit höherer Krankheitsprävalenz zu gewährleisten (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 1999, S.2). Die Verbesserung der Lebensqualität der Menschen mit DSD sollte in diesem Zusammenhang stets führende Intention sein.

Vor dem Hintergrund, dass es sich bei DSD um seltene Erkrankungen handelt, begann ich die Recherche im Internet mit Hilfe einer speziell dafür eingerichteten Website. Orphanet bündelt Wissen über diesen besonderen Aspekt in der Medizin, dem Vorkommen seltener und dazu häufig noch komplexer Erkrankungen (Orphanet<sup>2</sup>, [www.orpha.net](http://www.orpha.net)). Anhand dieser Plattform erarbeitete ich mir einen Überblick über das Informationsangebot für die Existenz von Expertenzentren, speziell für Menschen mit DSD. Dabei ist der Gewinn an Informationen in den wenigsten Fällen vergleichbar mit den Möglichkeiten, Kenntnisse über Erkrankungen höherer Prävalenzen zu erwerben (Birnbaum et al., 2019 und Krause, 2019). Nachteile, die sich aus dem Vorkommen seltener Erkrankung ergeben, sollen durch das Einrichten solcher Datenbanken minimiert werden. Dabei ließ die Vielzahl der Treffer auf Orphanet bereits zu Beginn vermuten, dass es sich um viele nur vermeintliche Expertenzentren handeln kann. Unter den 191 Treffern waren 173 über 20 Länder verteilt, als Expertenzentren gekennzeichnet. Auf der Grundlage der unterschiedlichsten Verteilung der Treffer auf die Länder (Ein Auszug: 60 Expertenzentren in Frankreich, 41 in Italien sowie eines in Österreich und Großbritannien) erschien mir eine genaue Betrachtung der Expertenzentren in den einzelnen Staaten für sinnvoll. Es kristallisierte sich heraus, dass es sich nicht bei jedem Treffer um ein Expertenzentrum speziell für DSD handeln kann. Dabei ist eine Suche direkt nach Expertenzentren für die vom Nutzer eingegebene Erkrankung, in meinem Fall für Varianten der Geschlechtsentwicklung, möglich. Spezialsprechstunde und genetische Beratung können zusätzlich angekreuzt und somit Teil der Suche werden. In der Ergebnisliste der Treffer fanden sich ebenso Anschriften von Laboratorien. Kenntnisse über Labore, die mit diagnostischen Verfahren von DSD vertraut sind, haben

vor allem für das behandelnde medizinische Team eine Bedeutung, zumal sie über die bestmöglichen technischen Verfahren und Erfahrungen in der Auswertung der ermittelten Ergebnisse verfügen (Kulle et al., 2017). Betroffene selbst könnten durch die Vielzahl der Treffer in Form von Laboren irritiert sein. Ähnlich verhält es sich mit Treffern der gleichen Anschrift, aber unterschiedlichen Ansprechpartnern. Dies ließ die Existenz einer kontrollierenden Instanz fraglich erscheinen. Ebenso ist eine eindeutige und sichere Kommunikation innerhalb der medizinischen Einrichtungen anzuzweifeln. Durch eine inkorrekte Dokumentation bzw. zweideutige Angaben erscheinen die Ergebnisse der Internetplattform wenig vertrauenswürdig. In der weiteren Aufgliederung der Treffer fand ich unter den Expertenzentren für DSD auch endokrinologische Ambulanzen oder Fachkliniken für Reproduktionsmedizin. Endokrinologische Ambulanzen betreuen Patienten mit hormonellen Störungen und Fachkliniken für Reproduktionsmedizin befassen sich vorwiegend mit Fragen, die die Fertilität betreffen. Diese fachspezifischen Fragestellungen bzw. Probleme, welche durch diese Kliniken bearbeitet werden, sind für einen Anteil von Menschen mit DSD bedeutsam, können aber einzeln betrachtet eine ganzheitliche Betreuung nicht sicher gewährleisten.

Insgesamt fand ich über Orphanet im Jahr 2014 in den verschiedenen europäischen Ländern keine klaren und strukturierten Angaben über das Vorhandensein von Expertenzentren für DSD. Es ist für Menschen mit seltenen und komplexen Erkrankungen und damit auch für Betroffene mit DSD von großem Aufwand, eine auf ihre Bedürfnisse eingerichtete medizinische Einrichtung zu finden. Über eine internetbasierte Plattform Wissen zu konzentrieren, ist ein guter Ansatz. Leider, so schien es, fehlten im beobachteten Zeitraum der Untersuchung prüfende Instanzen, wodurch reale Zentren mit entsprechendem Fachwissen auf diesen Seiten nicht sicher ausfindig zu machen waren. Die Vermittlung von Expertenwissen wird somit nur suggeriert und der Anschein vermittelt, dass Eintragungen beliebig und ohne sicheren Nachweis von Fachkompetenz im Bereich der Varianten der Geschlechtsentwicklung vorgenommen wurden.

Um dennoch eine Auskunft zu Expertenzentren für DSD zu erhalten, erweiterte ich meine Recherche mit einer Befragung von Experten der europäischen Kommission für seltene Erkrankungen. Ich erhoffte mir eindeutige Aussagen über das Vorhandensein oder das Fehlen von qualitätskontrollierten Expertenzentren für DSD innerhalb Europas. Jedoch sind bei 42 Anfragen und einer Rücklaufquote von 11,9 % eindeutige Aussagen nicht zu tätigen. Ob in den verbliebenen Ländern tatsächlich keine Expertenzentren existierten oder meine Befragung aus Gründen, wie Zeitmangel, Unwissenheit über den Umgang mit der Umfrage oder ich möglicherweise nicht den korrekten Ansprechpartner für meine Fragestellung fand, bleibt spekulativ. Letztlich wurden über diese Befragung in Tschechien, Estland, Litauen und Lettland Expertenzentren für DSD ausgewiesen. Einer Qualitätskontrolle unterlag keiner dieser Zentren. Darüber hinaus erhielt ich keine weiteren Rückmeldungen über zusätzliche medizinische Einrichtungen speziell für DSD innerhalb Europas.

Mit dem Ziel einer höheren Rücklaufquote erfolgte im Anschluss das Versenden eines Online-Fragebogens an Experten, die Teil einer Forschungsgruppe speziell für die Belange und Bedürfnisse für Betroffene mit Varianten der Geschlechtsentwicklung sind. Durch die Mitgliedschaft in der COST-Action BM1303 handelt es sich um Wissenschaftler mit einem direkten Bezug zu diesem Erkrankungsspektrum. Anders verhält es sich bei Experten der Europäischen Union, die sich u.a. als Politiker mit Versorgungsstrukturen für Menschen mit seltenen Krankheiten im übergeordneten Sinn auseinandersetzen, nicht, wie es für meine Fragestellung womöglich von größerer Bedeutung gewesen wäre, allein mit Versorgungsstrukturen für Betroffene mit Varianten der Geschlechtsentwicklung. Somit erhoffte ich mir, durch einen näheren Bezug zum Forschungsbereich speziell für DSD, zahlreichere Antworten. Zusätzlich verkürzte ich meine Umfrage von vier auf zwei Fragen (gesucht wurden Anschriften von Expertenzentren mit den jeweiligen Ansprechpartnern). Damit stellte ich die Frage nach Qualitätskriterien in den Hintergrund, dessen Existenz ich nach meiner ersten Umfrage anzweifelte, und konzentrierte mich allein auf das Ausfindigmachen von ausgewiesenen Expertenzentren für DSD. Bei zuvor geringer Rücklaufquote sollte diese Umfrage durch die ausgewählten Experten der COST-Action jetzt einfach und schnell zu beantworten sein und eine Vielzahl von Rückmeldungen daraus resultieren. Letztlich erhielt ich bei 29 Anfragen 9 Rückmeldungen und erhöhte meine Rücklaufquote nahezu um das Dreifache. Für Belgien, Bulgarien, Dänemark, Niederlande, Schweden und der Schweiz wurden Referenzentren für DSD mit dem für diesen Bereich zuständigen Fachpersonal angegeben. Meine Angaben ermöglichen vereinzelt, jedoch nicht flächendeckend für Europa, Kontakte zu Referenzentren mit gebündeltem Wissen im Bereich der Varianten der Geschlechtsentwicklung herzustellen. Bei Verzicht auf Nachfrage nach Qualitätskriterien, um mit der daraus resultierenden Vereinfachung der Umfrage mehr Rückmeldungen zu erhalten, kann leider keine Aussage zur Qualität der benannten Expertenzentren getroffen werden. Deshalb handelt es sich auch bei diesen ermittelten Informationen lediglich um Hinweise für Einrichtungen, die nur wahrscheinlich im Speziellen mit DSD oder zumindest mit seltenen Erkrankungen vertraut waren oder sind. Aussagen bezüglich einer zufriedenstellenden Behandlung Betroffener in diesen aufgelisteten Einrichtungen, können nicht mit beruhigender Sicherheit getroffen werden. Zusammengefasst waren fundierte Versorgungsstrukturen und-konzepte für Menschen mit DSD mit diesem methodischen Vorgehen, der Internetrecherche und der zwei Befragungen im Jahr 2014, nicht zufriedenstellend zu ermitteln. Somit gehe ich davon aus, dass keine geeigneten Strukturen diagnostischer und therapeutischer Behandlungspfade im beobachteten Zeitraum existierten. Natürlich muss die Auswahl der Methoden kritisch hinterfragt werden. Das Ermitteln von Informationen über E-Mail-Korrespondenz ist neben dem positiven Aspekt der schnellen Kommunikationsmöglichkeit weltweit und einer Erreichbarkeit innerhalb von Sekunden eher unpersönlich und aus diesem Grund beim Erstkontakt nicht immer erfolgsversprechend. Es bleibt also zu hinterfragen, ob ein Zweitkontakt die Anzahl der Rückmeldungen erhöht hätte. Nur mit einer Steigerung der

Rücklaufquote, d.h. mit Antworten von noch ausstehenden Experten, wären die zusammengetragenen Daten lückenloser und ein Weiterarbeiten möglich gewesen. Aufgrund des ungewissen Erfolgs und den Erfahrungen zuvor fiel die Entscheidung gegen einen zweiten Durchlauf. Rückblickend lässt sich sagen, dass sich die Problematik, welche sich in der Diagnostik und Therapie von DSD aus der Seltenheit und Heterogenität ergibt, wie erwartet auch in den Bereich der Informationsgewinnung zog. Experten für DSD sind ebenso selten wie der Gegenstand ihrer Forschung. Rückblickend erschwerte zusätzlich die Art der Methode selbst, über eine Datenbank Expertenzentren aufzuspüren, die Informationsgewinnung. Internetplattformen sind dynamisch und verändern sich stetig. Für diese Arbeit bedeutet dies, dass sich die erfasste Datenlage nur auf einen bestimmten Zeitpunkt beziehen lässt. Mit jedem weiteren Tag sind Änderungen wie ein Hinzufügen u./o. Herausnehmen einzelner Kontaktdaten der aufgelisteten Expertenzentren nicht auszuschließen. Es braucht also Institutionen, die auf der wissenschaftlichen Studienlage basierend, diese Informationen sammeln, bewerten, korrigieren und so fundierte Ergebnisse zur Verfügung stellen können. Speziellen Netzwerken gelingt dieses Unterfangen zunehmend. Zum Zeitpunkt dieser Recherche jedoch existierten nur wenige Netzwerke, mit denen sicher und vor allem lückenlos Zentren europaweit für DSD auffindig zu machen gewesen wären. Es fehlten im Grunde zertifizierte Referenzentren für DSD. Ein Blick auf die aktuelle Situation in Deutschland, aber auch europaweit, lässt weiter einen Mangel an Standards, was das Ermitteln von Expertenzentren für DSD betrifft, erahnen (Dahlmann und Janssen-Schmidchen, 2019, Thyen et al., 2018). Dennoch existieren heute bereits Wege, vergleichbare und länderübergreifende Voraussetzungen für Betroffene von komplexen und seltenen Erkrankungen zu schaffen, um eine ganzheitliche Versorgung gewährleisten zu können. Es sollte für Menschen mit DSD und ihren Familien nicht weiter problematisch und abhängig von ihrem Geburtsland sein, ob und wer eine entsprechende Unterstützung erhält (Thyen et al., 2018). In der Förderung internationaler Netzwerke liegt also ein Potenzial, die Versorgungssituation deutlich zu verbessern und gerechter werden zu lassen. Hierzu zählen u.a. die von der EU 2017 ins Leben gerufenen Europäischen Referenznetzwerke (ERN). Mit diesen Netzwerken gelingt es, Einrichtungen mit speziellen Kenntnissen im Bereich der seltenen und komplexen Krankheiten zu finden, Wissen zu bündeln und einer großen Masse zugänglich zu machen. In diesem Sinne sind Teile der Erkenntnisse, die durch diese Arbeit gewonnen wurden, möglicherweise zeitlich überholt. Deutlich aber wurde, dass über diese digitalen Plattformen ein wissenschaftlicher Austausch grenzüberschreitend möglich ist. So lassen sich heute immer mehr seltene Erkrankungen und somit Krankheiten, die in den Formenkreis der Varianten der Geschlechtsentwicklung gehören, diagnostizieren und im besten Fall gleiche oder vergleichbare Erkrankungen finden. Somit können Erfahrungen mit therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen geteilt werden. Im Rahmen von ERN bietet „Clinical Patient Management System“ (CPMS), ein internetbasiertes Programm, die Möglichkeit, seltene medizinische Fälle virtuell und strukturiert zu besprechen. In diesem geschützten Bereich können

Fallkonferenzen abgehalten und internationale Experten zu Rate gezogen werden (Birnbaum et al., 2019). Die Telemedizin bietet in diesem Zusammenhang unglaubliche Chancen. Insgesamt existieren 24 Europäische Referenznetzwerke (Stand April 2020). Eines davon umfasst seltene endokrinologische Erkrankungen, DSD mitinbegriffen (Endo-ERN<sup>1</sup>). Auf der Grundlage dieser europaweiten wissenschaftlichen Zusammenarbeit sind Referenzzentren nun aufgelistet, benannt von den jeweiligen Mitgliederstaaten (Endo-ERN<sup>2</sup>). Um Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung sorgen sich aktuell 43 Zentren dieser Art (Birnbaum et al., 2019, Endo-ERN<sup>3</sup>). Gegenwertig ist es mit Hilfe dieses Netzwerkes leichter Expertenzentren zu finden, als es zum beobachteten Zeitpunkt zutraf. Spezifische europäische Kriterien existieren leider nicht. Es obliegt den Mitgliederstaaten Referenzzentren für DSD auszuweisen (Endo-ERN<sup>2</sup>). Infolgedessen sind sie nicht selbsternannt, was insgesamt betrachtet eine zu begrüßende Entwicklung ist. Einen Überblick, welche ermittelten Expertenzentren es über die Zeit auf die Liste von ERN geschafft haben, liefert die Tabelle Nr. 13. Einige wenige bekannte Zentren aus 2014 sind im Vergleich zu 2020 als Expertenzentren in diesem Netzwerk aufgelistet. Sieben ließen sich mit Hilfe der Befragungen der jeweiligen Experten ermitteln. Dabei sind im Vergleich auffällig viele Zentren über Orphanet dokumentiert (18 von 43). 9 von den 18 Expertenzentren finden sich nicht unter den Ergebnissen der Onlinebefragungen wieder, sondern allein unter der Liste von Endo-ERN. Schlussendlich scheint es sich, bei den über Orphanet aufgelisteten Zentren, um einige wenige echte Expertenzentren für DSD zu handeln. Das Problem war, wie von Beginn an vermutet, die Vielzahl der Treffer, unter denen sich nur wenige Expertenzentren für DSD verborgen haben, was erst im Vergleich der Ergebnisse mit der Auflistung über Endo-ERN sichtbar wurde. Somit zeigt sich die Notwendigkeit zentraler Organisationen, mit denen ein strukturiertes Informationsangebot gewährleistet ist. Ein Informationsangebot, das es betroffenen Menschen mit DSD ermöglicht, Zugang zu einer ebenso guten Betreuungssituation zu erhalten, wie es für Menschen mit Erkrankungen höherer Prävalenz zutrifft.

Betrachtet man die fundamentale Bedeutung eines ganzheitlichen Ansatzes im Umgang mit Menschen mit Varianten in der Geschlechtsentwicklung, so geht damit die Notwendigkeit ihrer Betreuung in dafür ausgewiesenen Zentren einher. Nur dort ist eine zufriedenstellende Behandlung sichergestellt (Hiort et al. 2019). Hieraus ergibt sich die hohe Bedeutsamkeit fundierter Daten/ Ergebnisse über Expertenzentren in den verschiedensten Ländern. Betroffenen selbst und medizinischem Personal stehen damit über ihrem Herkunftsland hinaus, Angebote und wissenschaftliche Erkenntnisse zur Verfügung, zu denen ihnen sonst möglicherweise ein Zugang fehlen könnte. Auch in Hinblick einer spezialisierten psychosozialen Betreuung für Betroffene und deren Angehörigen, spiegelt sich die Bedeutung von Kenntnissen über die jeweiligen Expertenzentren in ihren Ländern wider. Es ist für diese Gruppe von Erkrankungen ein wichtiges Versorgungsmerkmal. Nicht zuletzt, weil eine psychosoziale Gesundheit grundlegend für ein Gefühl der Zufriedenheit ist. Das Erörtern von und offene Sprechen über Themen, wie die geschlechtliche Identität

u./o das äußere Erscheinungsbild des weiblichen und männlichen Geschlechts, bedürfen auch heute noch einer großen Kraftanstrengung, vor allem für Betroffene selbst. Nicht zuletzt, weil DSD in vielerlei Hinsicht gesellschaftlich noch immer pathologisiert wird (Wiesemann, 2019). Wichtig ist also, dass das Vorhandensein dieses Fachbereichs in den über Endo-ERN aufgelisteten Zentren mit größerer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist. Darüber hinaus weisen diese Referenzzentren möglicherweise auch gute Vernetzungen zu Peer-Beratung und Zusammenarbeiten mit Selbsthilfegruppen auf. Diese wiederum könnten eine wesentliche Rolle im Umgang mit der Akzeptanz des „Andersseins“ übernehmen (Hiort et al. 2019). Im weiteren Verlauf wäre es interessant zu schauen, nach welchen Kriterien diese Liste der ERN geführt wird, um eine gewisse Qualität sicherzustellen. Nicht zuletzt, weil die Qualität der Gesundheitsversorgung u.a. mit dem Ausmaß der Zufriedenheit von Patienten gemessen wird. Demnach bedeutet eine gute Qualität in der Versorgung eine hohe Zufriedenheit. So hob eine Netzwerkstudie vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) in diesem Kontext hervor, dass vor allem Frauen mit AGS, einer der häufigeren Diagnosen im Feld der Varianten der Geschlechtsentwicklung, die größte Zufriedenheit aufwiesen, was die ärztliche Versorgung betrifft. Weniger zufrieden waren Betroffene mit selteneren Formen, die aufgrund der geringen Fallzahlen ihres Erkrankungsbildes vermutlich keinen sicheren Zugang zu einer ganzheitlichen Betreuung erhalten haben. Letztendlich sollte also das Ziel stets darin bestehen, Versorgungsstrukturen zu etablieren, die einen direkten Zugang zu einer interdisziplinären Versorgung ermöglichen mit der eine ganzheitliche und damit zufriedenstellende Behandlung aller Betroffenen dieses Erkrankungsspektrums gewährleistet werden kann (Birnbaum et al., 2019). Dabei sind es vor allem die Erfahrungen und der Zugang zur Forschung sowie eine über die Grenzen hinweg bestehende Vernetzung von Experten unterschiedlichster Fachrichtungen, die diese allumfassende Betreuung von Menschen mit DSD ermöglichen können (Rapp et al., 2018; Thyen et al., 2018). Eine schnelle Zuweisung und lebenslange Begleitung von Menschen mit DSD in einem multidisziplinären Zentrum ist erstrebenswert (Birnbaum et al., 2019 und Falhammar et al., 2018). Diese multidisziplinären Zentren sind nun glücklicherweise schnell und sicher über die ERN zu finden.

Meine Arbeit untermauert die fundamentale Bedeutung und Notwendigkeit einer grenzüberschreitenden interdisziplinären Zusammenarbeit besonders für Menschen mit DSD. Erfreulich ist, dass diese Herausforderung in wissenschaftlichen Bereichen und zunehmend auch von der Politik wahr- und angenommen wird. Flächendeckende, grenzüberschreitende und qualitätskontrollierte Versorgungsstrukturen sind die Grundlage dafür. Die Definition und die Umsetzung von Qualitätskriterien, mit denen es gelingt, medizinische Zentren als Expertenzentren für DSD sicher auszuweisen, sollten weiter untersucht werden. Insbesondere für das Auffinden der relevanten Netzwerke und Experten erscheint die zentralisierte professionelle und reguläre Datenfortschreibung der entsprechenden Datenbanken (Orphanet und Endo-ERN) als erste Anlaufstelle instrumental, um die angemessene Behandlung von

Beginn an zu gewährleisten. Nur wer die richtigen Experten findet, kann die beste Behandlung erfahren.

# 7 Zusammenfassung

Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD) umfassen eine heterogene Gruppe von seltenen und komplexen Veränderungen im Bereich endokrinologischer, chromosomaler und anatomischer Gegebenheiten, das Geschlecht betreffend. Aufgrund ihrer ätiologischen und pathophysiologischen Heterogenität weisen sie enorme Besonderheiten in Diagnostik und Therapie auf und zählen epidemiologisch betrachtet überwiegend zu den seltenen Erkrankungen. Aus diesen Gründen ist es mühevoll, geeignete Orte für ihre Betreuung und Behandlung zu finden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, bestehende Versorgungsstrukturen für Betroffene mit DSD im Jahr 2014 zu untersuchen, um im Weiteren zeitlichen Verlauf einen Kontext zur aktuellen Versorgungssituation herstellen zu können. Zu diesem Zweck wurden Experten für seltene Erkrankungen, benannt durch die europäische Kommission, und Experten speziell für DSD, Mitglieder eines Forschungsprojektes der COST-Action BM 1303, befragt. Eine Internetrecherche über ein Onlineportal für seltene Krankheiten und „Orphan Drugs“ (Arzneimittel für seltene Erkrankungen) sollte die Betrachtung der Versorgungssituation komplementieren. Im Jahr der Datenermittlung von 2014 mangelte es an Möglichkeiten, gesicherte Informationen über die Existenz von Expertenzentren für Menschen mit DSD zu erhalten. Zunächst hinterließ die Internetrecherche über Orphanet in Bezug auf die Vielzahl an Ergebnissen von Expertenzentren und Kontaktdaten den Eindruck, dass es sich hierbei um nicht strukturierte und nicht ausreichend validierte Resultate handeln könnte. Darüber hinaus lieferten die Onlineumfragen, die sich an von mir ausgewählte Experten im Bereich seltener Erkrankungen und Fachkundige in Bezug auf DSD richteten, insgesamt 39 Expertenzentren für DSD. Einige wenige davon ließen sich über das Europäische Referenznetzwerk für seltene endokrinologische Erkrankungen (Endo-ERN) und dessen Auflistung von Referenzzentren in den folgenden Jahren bis zum heutigen Tag wiederfinden. Demnach erreichten 14 der 39 Zentren den Status, wirkliche Expertenzentren zu sein. Von den 173 über das Onlineportal aufgezeigten Expertenzentren stimmten ebenfalls 18 mit der Liste von Endo-ERN überein. Anzunehmen jedoch ist, dass eine Orientierung dieser Zentren an spezifischen Qualitätskriterien zum Beobachtungszeitraum nicht erfolgte. Selbst gegenwärtig existieren weder bundeseinheitliche noch europäische Richtlinien für Referenzzentren für DSD, auf dessen Grundlage, eine Überwachung der Zentren, bezüglich ihrer Durchführung und Dokumentation qualitätsgesicherter Behandlungspfade und Betreuung von Menschen mit DSD umgesetzt werden könnte. Im Vergleich mit den zurückliegenden Jahren ist es zu Fortschritten in der Versorgung von Menschen mit DSD, vor allem in Bezug auf den Aufbau internationaler Netzwerke wie Endo-ERN, gekommen. Jedoch fehlt es insgesamt an Studien, die sich mit der Versorgungsqualität von betroffenen Kindern befassen, so dass die Datenlage in Hinblick auf die Existenz von strukturierten und qualitätskontrollierten Expertenzentren für DSD entwicklungsfähig ist.

# 8 Abkürzungen

<b>abzgl.</b>	abzüglich
<b>ACHSE</b>	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotropin, aus dem Hypophysenvorderlappen
<b>AGS</b>	Adrenogenitale Syndrom
<b>AI</b>	Androgeninsensitivität
<b>AMC</b>	Academic Medical Center (Akademisches medizinisches Zentrum)
<b>AMH</b>	Anti-Müller-Hormon
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BMBF</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung
<b>BMG</b>	Bundesministerium für Gesundheit
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	circa
<b>CAIS</b>	komplette Androgeninsensitivität
<b>CEDAW</b>	Convention on the Elimination of all Forms of Discrimination Against Women
<b>COST</b>	European Cooperation in Science and Technology
<b>CYP</b>	Cytochrom P450
<b>CYP11A1</b>	Cytochrome P450 Family 11 Subfamily A Member 1
<b>CYP17A1</b>	Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1
<b>CYP21A2</b>	Cytochrome P450 Family 21 Subfamily A Member 2
<b>CYP11B1</b>	Cytochrome P450 Family 11 Subfamily B Member 1
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>DNA(S)</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>DSD</b>	Differences of Sex Development
<b>EFTA</b>	Europäische Freihandelsassoziation
<b>Endo-ERN</b>	European Reference Network on rare endocrine conditions, Europäisches Referenznetzwerk für seltene Endokrinopathien
<b>ERN</b>	Europäische Referenznetzwerke
<b>ESPE</b>	European Society for Paediatric Endocrinology
<b>EU</b>	Europäische Union

<b>EUCERD</b>	Europäische Sachverständigenausschuss für seltene Krankheiten
<b>EURODIS</b>	European Organisation for Rare Diseases
<b>G-BA</b>	Gemeinsamen Bundesausschusses
<b>ggf.</b>	Gegebenenfalls
<b>GM</b>	German Modification
<b>HSD3B2</b>	3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
<b>HSD17B3</b>	17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
<b>ICD</b>	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
<b>LWPES</b>	Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society
<b>MAIS</b>	minimale Androgeninsensitivität
<b>MRKH</b>	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
<b>NAMSE</b>	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
<b>nat.</b>	nationaler
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>NIPD</b>	nichtinvasiven pränatalen Diagnostik
<b>NR5A1</b>	nuclear receptor subfamily 5 group A member 1
<b>o.</b>	oder
<b>PAIS</b>	partielle Androgeninsensitivität
<b>Pers.</b>	Persistierend
<b>PCR</b>	Polymerase-Chain-Reaction
<b>POR</b>	Cytochrome P450 Oxidoreductase
<b>PStG</b>	Personenstandsgesetz
<b>PLZ</b>	Postleitzahl
<b>SE</b>	seltene Erkrankungen
<b>SRD5A2</b>	Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase-Typ2
<b>SRY - Gen</b>	Sex determining region of Y
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>STAR</b>	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
<b>TRANSLATE-NAMSE</b>	Projektname: Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen

<b>u.</b>	und
<b>UMC</b>	University Medical Center (medizinisches Zentrum der Universität)
<b>UMCG</b>	Medizinisches Zentrum der Universität Groningen
<b>Univ.</b>	Universitätsklinikum
<b>USA</b>	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
<b>v.a</b>	vor allem
<b>VUMC</b>	University Medical Center Amsterdam (Universitätsklinikum Amsterdam)
<b>WES</b>	whole-exome sequencing
<b>WGS</b>	whole-genome sequencing
<b>WT1</b>	Wilms-Tumor-Protein
<b>XX/XY</b>	Geschlechtschromosomen weiblich/männlich
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>ZSE</b>	Zentrum für seltene Erkrankungen

## 9 Literaturverzeichnis

Apperley L, Das U, Ramakrishnan R, Dhamaraj P, Blair J, Didi M, Senniappan S: Mode of clinical presentation and delayed diagnosis of Turner syndrome. In: *Int J Pediatr Endocrinol* 1, 1-6 (2018)

Arbeitsgruppe Ethik im Netzwerk Intersexualität „Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung“: „Ethische Grundsätze und Empfehlungen bei DSD“, Therapeutischer Umgang mit Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung/Intersexualität bei Kindern und Jugendlichen. In *Monatsschrift Kinderheilkunde* 156, 241-245 (2008)

Ärztezeitung online, (13.03.2018): Die Charité meldet erste Erfolge in der Diagnostik, Rubrik Seltene Erkrankungen

[https://www.aerztezeitung.de/politik\\_gesellschaft/versorgungsforschung/article/958844/seltene-erkrankungen-charite-meldet-erste-erfolge-diagnostik.html](https://www.aerztezeitung.de/politik_gesellschaft/versorgungsforschung/article/958844/seltene-erkrankungen-charite-meldet-erste-erfolge-diagnostik.html) (Tag des Zugriffs 08.07.2019)

Audi L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey, Holterhus PM, Greenfield A, Bashamboo A, Hiort O, Wudy SA, McGowan R: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/ disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303´DSDnet. In: *Eur J Endocrinol.* 179, R197-R206 (2018)

AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: Varianten der Geschlechtsentwicklung, Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A, Felderhoff-Müser, Hiort O, Janssen-Schmidchen, Köhler B, Lauche R, Leuschner I, Mentzel H-J, Meyenburg B, Oppelt PG, Richter-Appelt H, Schweizer K, Stalla G, Stein R, Strauß B, Sudhoff DU, Veith L, Werner-Rosen K, Wieacker P, Wiesemann C, Wünsch L, S2k -Leitlinie 174/001, 4-23 (2016)

Basisinformation: DIMDI Klassifikationen: <https://www.dimdi.de/static/.downloads/deutsch/basisinfo-klassifikationen.pdf> (Tag des Zugriffs 21.07.2020)

Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria Ja Jr, Nishi MY, Arnhold IJP, Domenice S, Mendonca BB: Androgen insensitivity syndrome: a review. In *Arch. Endocrinol. Metab.* 62, 227-235, São Paulo (2018)

Belling K, Russo F, Jensen AB, Dalgaard MD, Westergaard D, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Juul A, Brunak S: Klinefelter syndrome comorbidities linked to increased X chromosome gene dosage and altered protein interactome activity. In: *Human Molecular Genetics*, Vol. 26, No. 71219–1229, 2017

Biason-Lauber A: Control of sex development. In: *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 24/2, 163-186 (2010)

Birnbaum W, Hoppmann J, Rapp, Thyen U: Versorgungsstrukturen und -konzepte für Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 167,617-625 (2019)

Birnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Thyen U, Gillissen-Kaesbach G, Hiort O, Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und – diabetologie (DGKED) e.V.: Zur Stellungnahme des Deutschen Ethikrates zu Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung (Intersexualität). In: *Monatsschr Kinderheilkd* 161, 145-152, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2013)

Bogner A, Littig B, Menz W: Interviews mit Experten. Eine praxisorientierte Einführung. Kapitel 2: Wer ist Experte? Verlag für Sozialwissenschaften, Springer, 1. Auflage, 9 (2014)

Böttcher B, Wildt L: Nichtklassisches adrenogenitales Syndrom, Diagnose und Therapie. In: Gynäkologische Endokrinologie 14, 212-216 (2016)

Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, Carmichael PA, Barnicoat A, Honour JW, Larcher V, Achermann JC: Holistic management of DSD. In: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 24, 335-354 (2010)

Brezinka C, Steiner H: Entwicklung des Ultraschallscreenings. In: Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie, Herausgeber: Ulrich Gembruch, Kurt Hecher, Horst Steiner, Verlag: Springer Berlin Heidelberg, S. 11 (2018)

Bruckner-Tuderman L: Seltene Erkrankungen in Deutschland und Europa. In: Z. Epileptol. 32, 264-267 (2019)

Bundesärztekammer: Stellungnahme: Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Varianten/Störungen der Geschlechtsentwicklung (Disorders of Sex Development), [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/BAeK-Stn\\_DSD.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/BAeK-Stn_DSD.pdf). Deutsches Ärzteblatt (2015)

Bundesministerium des Innern: Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Änderung der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zum Personenstandsgesetz (PStG-VwV-ÄndVwV). In: Bundesanzeiger, S. 2/ S. 12 (2014)

Byers HM, Mohnach LH, Fechner PJ, Chen M, Thomas IH, Ramsdell LA, Shnorhavorian M, McCauley E, Oelschlager A-MA, Park JM, Sandberg DE, Adam MP, Keegan CE: Unexpected Ethical Dilemmas in Sex Assignment in 46, XY DSD due to 5-alpha Reductase Type 2 Deficiency. In: Am J Med Genet C Semin Med Genet 175, 2, 260-267 (2017)

Convention on the Elimination of All Forms of Discrimination against Women Adopted and opened for signature, ratification and accession by General Assembly resolution 34/180 of 18 December 1979 entry into force 3 September 1981, in accordance with article 27(1)

Commission Expert Group on Rare Diseases (CEGRD): European Commission Decision 2013/C 2019/4. <https://www.eurordis.org/content/new-eu-committee-experts-rare-diseases>, (Tag des Zugriffs: 22.06.2018)

Cools M, Looijenga LHJ, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G: Managing the Risk of Germ Cell Cancer Tumourigenesis in Disorders of Sex Development Patients. In: Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD). Endocr Dev. 27, 185-196, Karger Basel (2014)

Cools M, Nordenström A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Flück C, Köhler B, Berra M, Springer A, Schweizer K, Pasterski V & on behalf of the COST Action BM1303 working group 1: Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): A Consensus Statement. In: Nature Reviews Endocrinology volume 14, 415-429 (2018)

COST<sup>1</sup>: [http://www.cost.eu/about\\_cost](http://www.cost.eu/about_cost) (Tag des Zugriffs: 12.04.2018)

COST<sup>2</sup>: <http://www.cost.eu/participate> (Tag des Zugriffs: 13.04.2018)

COST<sup>3</sup>: [http://www.cost.eu/about\\_cost/how\\_cost\\_works](http://www.cost.eu/about_cost/how_cost_works) (Tag des Zugriffs: 13.04.2018)

Dahlmann C, Janssen – Schmidchen G: Operationsverbot bei Varianten der Geschlechtsentwicklung bis zur Einwilligungsfähigkeit. In: Monatsschr Kinderheilkd 167, 591-597 (2019)

Der Rat der Europäischen Union: Für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten, Amtsblatt der Europäischen Union (8. Juni 2009)

Deutsches Ärzteblatt (26.04.2019): Seltene Erkrankungen: Aktionsplan ist nur zum Teil erfolgreich. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/206915/Seltene-Erkrankungen-Aktionsplan-ist-nur-zum-Teil-erfolgreich>, (Tag des Zugriffs 12.05.2020)

Deutscher Bundestag, Sachstand: „Einführung eines positiven dritten Geschlechtseintrags im Personenstandsrecht, Erforderliche Gesetzesänderung“, 4-5 (30.November 2017)

Deutscher Ethikrat, Intersexualität: Stellungnahme (2012)

Dorn C, Ulrich U: Gonadendysgenese. In: Gynäkologe 8, 627-638 (2006)

Dorn C, Dorn A: Sexualdifferenzierungsstörungen. In: Gynäkologische Endokrinologie 4, 261 – 270 (2005)

Döhnert U, Wunsch, Hiort O: Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? In: Sex Dev 11:171-174 (2017)

Dörr HG, Schulze E: Das adrenogenitale Syndrom. In: Der Gynäkologe, 31, 539-548 (1998)

Endo-ERN<sup>1</sup> (European Reference Network on rare endocrine conditions). <https://endo-ern.eu/about/about-endo-ern/> (Tag des Zugriffs 02.04.2020)

Endo-ERN<sup>2</sup>: <https://endo-ern.eu/about/reference-centres/affiliated-partners/> (Tag des Zugriffs 15.05.2020)

Endo-ERN<sup>3</sup>: <https://endo-ern.eu/about/reference-centres/> (Tag des Zugriffs 02.04.2020)

Endo-ERN<sup>4</sup>: <https://endo-ern.eu/specific-expertise/sex-development-maturation/participating-racs/> (Tag des Zugriffs: 20.05.2020)

EUCERD: Centres of Reference for rare diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force. [http://www.eucerd.eu/?post\\_type=document&p=1334](http://www.eucerd.eu/?post_type=document&p=1334) (Tag des Zugriffs: 02.07.2019)

EURODIS<sup>1</sup> (European Organisation for Rare Diseases, The Voice of Rare Diseases Patients in Europe): What is a rare disease; [www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_RD.pdf](http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf) (Tag des Zugriffs: 22.06.2018)

EURODIS<sup>2</sup>: Mitteilung der Europäischen Kommission „Seltene Krankheiten – eine Herausforderung für Europa“. <https://www.eurordis.org/de/content/zwei-meilensteine-fur-die-eu-politik-fur-seltene-erkrankungen> (Tag des Zugriffs: 22.08.2018)

Europäische Union: Leben in Europa. [https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living\\_de](https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living_de) (Tag des Zugriffs 18.12.2019)

Europäisches Parlament, Europäischer Rat (1999) Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07/reg\\_2000\\_141\\_cons-2009-07\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_de.pdf). (Tag des Zugriffs: 15.05.2020)

Falhammar H, Claahsen-van der Grinten H, Reisch N, Slowikowska-Hilczer J, Nordenström A, Roehle R, Bouvattier C, Kreukels BPC, Köhler B; dsd-LIFE group. Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study. *Endocr Connect.* 7(3):466-478 (2018)

García-Acero M, Moreno O, Suárez F, Rojas A: Disorders of Sexual Development: Current Status and Progress in the Diagnostic Approach. In: *Curr Urol* 13: 169-178 (2019)

„Gesetz zur Änderung der in das Geburtenregister einzutragenden Angaben.“ Bundesgesetzblatt Jahrgang 2018 Teil I Nr. 48, Bundesanzeiger, ausgegeben zu Bonn am 21. Dezember 2018

Hiort O.: Gemischte Gonadendysgenese, Disorders of Sex Development. In: *Uro-News* 10, 24-28 (2010)

Hiort O, Marshall L, Bacia A, Bouteleux M, Wunsch L: Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung bei Kindern und Jugendlichen. Grundlagen, Diagnostik und Management. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 598-606 (2019)

Holterhus P-M: Intersexualität und Differences of Sex Development (DSD) Grundlagen, Diagnostik und Betreuungsansätze. In: *Bundesgesundheitsbl* 56:1686-1694 (2013)

Houk CP, Lee PA: Consensus Statement on Terminology and Management: Disorders of Sex Development. *Karger* (2008)

Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA: Consensus Statement on management of intersex disorders. In: *J Pediatr Urol* 2, 148-162 (2006)

Hummadi A-RA, Yahya AO, Al-Qahtani AM: Late Diagnosis of 5- $\alpha$ -Reductase Type 2 Deficiency in an Adolescent Girl with Primary Amenorrhoea. Sultan Qaboos. In: *Univ Med J* 17, 218-220 (2017)

ICD-10-GM; englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems - German Modification (2020)

Jamson JL, Achermann JC, Ozisik G, Meeks JJ: Battle of the sexes: new insights into genetic pathways of gonadal development. In: *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 51-65 (2003)

Kilinc S, Yildiz M, Guven A: Associated clinical abnormalities among patients with Turner syndrome. In: *North Clin Istanbul*; 7, 226-230, (2020)

Kozłowski P: Nichtinvasive pränatale Tests. In: *Gynäkologe* 6, 415-421, Springer – Verlag Berlin Heidelberg (2016)

Krause F: Shared Decision Making bei seltenen Erkrankungen. In: *Ethik Med* 31, 131-141 (2019)

Kulle A, Krone N, Holterhus P M, Schuler G, Greaves R F, Juul A, de Rijke Y B, Hartmann M F, Saba A, Hiort O, Wudy S A and on behalf of the EU COST Action: Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. In: *Eur J Endocrinol.* 176, 1-9 (2017)

- Lucas – Herald AK, Bashamboo A: Gonadal Development. In: Understanding Differences of Sex Development (DSD), 1. Auflage, 1-16, Karger Basel (2014)
- Ludwikowski B: Genitalchirurgie im Spiegel gesellschaftspolitischer Entwicklungen. In: URO-NEWS 24 (2020)
- Memorandum of Understanding. For the implementation of a European Concerted Research Action designated as COST Action BM1303 A systematic Elucidation of Differences of Sex Development (DSDNET) (2013)
- Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, Dubinsky TJ, Shnorhavorian M, Osman S, Bhargava P, Katz DS: Evaluation and Management of Disorders of Sex Development: Multidisciplinary Approach to a Complex Diagnosis. *RadioGraphics* 32, 1599-1618 (2012)
- Mundlos C: Den Menschen mit seltenen Erkrankungen eine Stimme geben: ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V. und ihr Netzwerk. In: *Internist* 59, 1327-1334 (2018)
- NAMSE (Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen): <https://www.namse.de/zum-aktionsbuendnis/ueber-seltene-erkrankungen> (Tag des Zugriffs: 15.10.2018)
- Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. Herausgeber und Redaktion: Geschäftsstelle des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Bildung und Forschung, achse (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen), Bonn (2013)
- Okeigwe I, Kuohung W: 5-Alpha reductase deficiency: A 40-year retrospective review. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*: 21 (6), 483-487 (2014)
- Orphanet<sup>1</sup>: unter Klassifikation seltener Erkrankungen: vollständige Gonadendysgenese. [www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=1044&MISSING%20CONTENT=46-XY-Gonadendysgenese--komplette&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=46-XY-Gonadendysgenese--komplette](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=1044&MISSING%20CONTENT=46-XY-Gonadendysgenese--komplette&search=Disease_Search_Simple&title=46-XY-Gonadendysgenese--komplette) (Tag des Zugriffs: 02.07.2018)
- Orphanet<sup>2</sup>: [www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=DE) (Tag des Zugriffs: 14.12.2019)
- Pajkrt E, Chitty LS: Prenatal gender determination and the diagnosis of genital anomalies. In: *BJU International* 93, Supplement 3, 12-19 (2004)
- Polizzi A, Balsamo A, Bal MQ, Taruscio D: Rare Diseases Research and Practice. In: *Understanding Differences of Sex Development (DSD)*, 1. Auflage, 234-255, Karger Basel (2014)
- Rall KK, Schöller D, Lehmann – Kannt S: Fehlbildungen des weiblichen Genitales. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 165, 849-857 (2017)
- Rapp M, Mueller-Godeffroy E, Lee P, Roehle R, Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, Bouvattier C, Thyen U; dsd-LIFE group. Multicentre cross-sectional clinical evaluation study about quality of life in adults with disorders/differences of sex development (DSD) compared to country specific reference populations (dsd-LIFE). *Health Qual Life Outcomes*. 16(1):54 (2018)
- Research for Rare. <http://www.research4rare.de> (Tag des Zugriffs: 11.07.2019)
- Riedl, S. J.: Varianten der Geschlechtsentwicklung/DSD – Update Genetik. In: *Klin. Endokrinol. Stoffw.* 11, 64-67, Springer Vienna (2018)

- Rodie ME, Forbes KP, Muir K: Advances in Neuroimaging In: Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD). Endocr Dev. 27,63-75, Karger Basel (2014)
- Rüben I, Stein R: Hypospadie, Erkenntnisse und Herausforderungen. In: Urologe 56, 1256-1265 (2017)
- Saltzman AF, Carrasco A, Colvin A, Campbell JB, Vemulakonda VM, Wilcox D: Patients with disorders of sex development and proximal hypospadias are at high risk for reoperation. In: World J Urol. 12, 2051-205 (2018)
- Schaaf CP, Zschocke J: Basiswissen Humangenetik, 1. Auflage, 264, Springer Medizin Verlag, Heidelberg (2008)
- Schlessinger D, Garcia-Ortiz JE, Forabosco A, Uda M, Crisponi L, Pelosi E: Determination and Stability of Gonadal Sex. In: J Androl; 31, 16–25 (2010)
- Scholz C: Liste der Zentren für seltene Erkrankungen. Aktueller Stand. In: medgen 29, 13-20 (2017)
- Schröer A, Vogt PH, Giesinger G, Fischer D, Diedrich K, Strowitzki T: Genetik ovarieller Störungen. In: Gynäkologische Endokrinologie 5, 5-12 (2007)
- Schweizer K, Köster EM, Richter-Appelt H: Varianten der Geschlechtsentwicklung und Personenstand Zur „Dritten Option“ für Menschen mit intergeschlechtlichen Körpern und Identitäten. In: Psychotherapeut 64, 106-112, 2019
- SE-Atlas: Versorgungsatlas für Menschen mit seltenen Erkrankungen. <https://www.se-atlas.de/map/zse/>, (Tag des Zugriffs: 20.01.2020)
- Spitzer H, Fröhlich-Reiterer E, Blümel P, Gottardi E, Schmitt K, Kapelari K, Birnbacher R, Riedl S: Wachstum und Wachstumshormontherapieeffekte bei Patienten mit 45,X/46,XY-gemischter Gonadendysgenese. In: Paediatr Paedolog 52, 18-22 (2017)
- Starostzik C: Varianten der Geschlechtsentwicklung. Frühe Operationen nur noch bei medizinischer Indikation. In: Pädiatrie 29, 44-47 (2017)
- Steuerwald U, Schroeder C, Holtkamp U, Peter M, Sander J: Fallgruben beim Neugeborenen-Screening von falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen. In: pädiatrie hautnah 23, 244-50, Urban & Vogel (2016)
- Straub J, Karl A, Tritschler S, Lellig K, Apfelbeck M, Stief C, Riccabona M: Management der Hypospadie. In: MMW Fortschritte der Medizin 7, 158 (2016)
- TRANSLATE – NAMSE<sup>1</sup>: Projektbeschreibung  
[https://www.achse-online.de/de/was\\_tut\\_ACHSE/Projekte/translate\\_namse.php](https://www.achse-online.de/de/was_tut_ACHSE/Projekte/translate_namse.php)  
 (Tag des Zugriffs 08.07.2019)
- TRANSLATE – NAMSE<sup>2</sup>: Projekt zur Verbesserung der Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen.  
<https://translate-namse.charite.de> (Tag des Zugriffs: 08.07.2019)
- Thyen U, Ittermann F, Flessa S, Muehlan H, Birnbaum W, Rapp M, Marshall L, Szarras-Capnik M, Bouvattier C, Kreukels BPC, Nordenstroem A, Roehle R, Koehler B : Quality of health care in adolescents and adults with disorders/differences of sex development (DSD) in six European countries (dsd-LIFE). In: BMC Health Serv Res 18:527, 1-12 (2018)

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

Van der Zwan YG, Cools M, Looijenga LHJ: Advances in Molecular Markers of Germ Cell Cancer in Patients with Disorders of Sex Development. In: *Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD)*. *Endocr Dev*. 27, 172-184, Karger Basel (2014)

Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, Garvey E: Clinical Management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns and adolescents. In: *Seminars in Pediatric Surgery* 28:5, 1-5 (2019)

Westenfeder M: „Intersexualität“ — wo stehen wir heute? Umgang mit intersexuellen Differenzierungsstörungen. In: *Pädiatrie* 26 (5), 334-341 (2014)

Wieacker P, Ledig S: Störungen der männlichen Gonadendifferenzierung. In: *medgen* 2, 231-236, Springer-Verlag (2011)

Wiesemann C: Ethische Aspekte der Versorgung von Kindern mit „Disorders/Differences of Sex Development“. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 167, 586-590 (2019)

Witchel SF: Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: Beyond 17-hydroprogesterone concentrations. *J Pediatr (Rio J)* 635, 1-3 (2018)

Wünsch L, Buchholz M: Imaging, Endoscopy and Diagnostic Surgery In: *Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD)*. *Endocr Dev*. 27, 76-86, Karger Basel (2014)

Yatsenko SA, Witchel SF: Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: What clinicians need to know. In: *Semin Perinatol*. 41, 232-243 (2017)

# 10 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b>	Beispiel eines multidisziplinären Teams für DSD	20
<b>Abbildung 2</b>	Flussdiagramm: Vernetzung und Vorgehen in einem Expertenzentrum für DSD	21
<b>Abbildung 3</b>	Weltkarte Mitgliedsländer Orphanet	28
<b>Abbildung 4</b>	Eingabefeld: Suche Expertenzentren, Orphanet	29
<b>Abbildung 5</b>	Startseite, Erstellen der Umfrage, Survey Monkey®	33
<b>Abbildung 6</b>	Titel benennen u. Auswahl der Kategorie, Survey Monkey®	33
<b>Abbildung 7</b>	Fertige Umfrage: Weblink für Gesundheitsministerien, Survey Monkey®	33
<b>Abbildung 8</b>	Fertige Umfrage: Weblink für COST-Action BM 1303-Mitglieder, Survey Monkey®	34

# 11 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Veränderungen in den Nomenklaturen für DSD	6
<b>Tabelle 2</b>	Inzidenzen von DSD, Auszug	8
<b>Tabelle 3</b>	DSD-Klassifikation	9
<b>Tabelle 4</b>	Leitsymptome DSD	17
<b>Tabelle 5</b>	Überblick Gendiagnostik im Bereich DSD	18
<b>Tabelle 6</b>	Mitgliederliste der Cost-Action BM1303	30
<b>Tabelle 7</b>	Anzahl und Art der Treffer über die Suchmaschine	36
<b>Tabelle 8</b>	Ergebnisliste Orphanet	37
<b>Tabelle 9</b>	Übersicht Versorgungsangebote in den einzelnen europäischen Ländern	38
<b>Tabelle 10</b>	Ergebnisliste: Befragung der Experten für seltene Erkrankungen der Gesundheitsministerien	39
<b>Tabelle 11</b>	Zusammenfassung der ermittelten Expertenzentren in Zahlen	40
<b>Tabelle 12</b>	Ergebnisliste: Befragung der COST-Action-Mitglieder	41
<b>Tabelle 13</b>	Vergleich der ermittelten Referenzzentren mit der Liste der Referenzzentren von Endo-ERN	42

# 12 Anhang

## 13.1 Vorgehen Suche: Orphanet, Bildernachweis (Screenshots)



### Expertenzentren und Netzwerke

- > Expertenzentren
- > Netzwerke
- > Europäische Referenznetze

Startseite > Expertenzentren und Netzwerke > **Expertenzentren**

### Suche Expertenzentrum

(\*) Felder müssen ausgefüllt werden

<input type="radio"/> Spezialsprechstunde	<input type="radio"/> Einrichtung für Erwachsene	<input type="text" value="Alle Länder"/>
<input type="radio"/> Genetische Beratung	<input type="radio"/> Einrichtung für Kinder	<input checked="" type="checkbox"/> Referenzentren
<input checked="" type="radio"/> Beide Typen	<input checked="" type="radio"/> Alle Altersgruppen	<input type="button" value="Weitere Suchoptionen ▼"/>

## 13.2 Ergebnisliste Orphanet

1. Deutschland (insgesamt 22 Ergebnisse)
  - 10 ausgewiesene Zentren für seltene Erkrankungen, davon sind in Heidelberg und Freiburg 2 jeweils mit unterschiedlichen Ansprechpartnern bei gleicher Anschrift, aber extra Suchergebnis, aufgeführt.
  - 2 Sprechstunden AGS
  - 1 Spezialambulanz für Geschlechtsdifferenzierungsstörungen
  - 1 Spezialambulanz für Störungen der sexuellen Reifung
  - 1 interdisziplinäre Sprechstunde bei Störungen der Geschlechtsentwicklung
  - 1 Ambulanz für Entwicklungsstörungen/Sozialpädiatrisches Zentrum
  - 1 Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen

- 1 Spezialsprechstunde für Kinderendokrinologie- und diabetologie
  - 1 endokrinologische Ambulanz
  - 3 endokrinologische Ambulanzen für Erwachsene
  - Kein Ergebnis für genetische Beratung
  - **Städte:** München (2), Ulm (2x gleicher Ansprechpartner u. Anschrift), Berlin, Hamburg, Frankfurt/Main, Leipzig, Kiel (2x gleich PLZ., ein Bereich für endokrinologische Ambulanz), Lübeck (2x gleiche Anschrift), Jena, Freiburg (3x gleiche Anschrift), Heidelberg (2x gleiche Anschrift), Mannheim, Tübingen, Ulm, Erlangen
2. Spanien (insgesamt 19, davon 4 Ergebnisse für eine genetische Beratung)
- 1 Sprechstunde pädiatrische Endokrinologie
  - 11 (7) unter der Überschrift Dysmorphologie Sprechstunde: 8 (5) rein pädiatrisch  
3 (2) Erwachsene und Kinder
    - Von den 11: 2 Ergebnisse für Barcelona (Universitätsklinik), einmal genetische Sprechstunde für die Gruppe rein pädiatrisch und einmal allgemein Dysmorphologie Sprechstunde der Gruppe Erw. und Kd.
    - 4 Adressen in Madrid: in der Gruppe Erw. und Kd. → 2 im Universitätsklinikum „La Paz“ mit gleicher Anschrift, aber unterschiedlichen Ansprechpartnern als genetisches Institut einmal und einmal genetisches Institut und Dysmorphologie Sprechstunde;  
2 weitere Adressen für Madrid, zugehörig in die rein pädiatrische Gruppe → Sprechstunde Dysmorphologie/ syndromale Erkrankungen und neurochirurgische Abteilung, beide Abteilungen im Universitätsklinikum „12 de Octubre“
    - 12 Adressen in Valencia, davon zählt eine in die reine pädiatrische Gruppe und die andere Anschrift steht für Neonatologie/genetische Reproduktion
  - 1 Sprechstunde für endokrinologische Erkrankungen und Lipiddystrophie Erwachsene
  - 1 medizinische Abteilung für Molekulargenetik in Barcelona Universitätsklinik Vall d’Hebron
  - 1 Sprechstunde der Neonatologie
  - 4 Anschriften unter dem Bereich der genetischen Beratung
  - **Städte:** Barcelona (4) 2x gleiche Ansprechpartner), Santiago de Compostela, Toledo, Valencia (2 siehe<sup>1)</sup>, Badajoz, Cáceres, Madrid (2x gleiche Anschrift), El Palma, genetische Beratung: Sevilla, Zaragoza, Esplugues de Llobregat, Sabadell
3. Italien (insgesamt 41 Ergebnisse)
- 2 Referenzzentren speziell für DSD in Torino und Pisa
  - 1 Expertenzentrum für DSD in Form eines genetischen Labors in Roma
  - 7 Expertenzentren für seltene pädiatrische endokrinologische Erkrankungen (in Genova, Torino, Bari, Siena, Messina, Napoli):
    - 2 vers. Anschriften und Ansprechpartner in Napoli
  - 6 Referenzzentren mit der Expertise für Dysmorphologien (in Chieti, Benevento, Napoli, Imola):
    - 3 mit sich ähnelnden Adressen (gleiche PLZ., aber unters. Ansprechpartner) in Napoli:
      - 1 pädiatrische Einrichtungen (genetische Klinik)
      - 2 allgemeine Einrichtungen 1 für genetische Medizin/Labormedizin und anatomische Pathologie, 1 Institut für Genetik und Biologie
  - 10 Expertenzentren für Dysmorphologien: 4 rein pädiatrische (Roma, 2x Milano, Monza)  
3 allgemeine Einrichtungen (Avellino, Genova, Torino)

3 gemischte (Erw. + pädiatrisch) Einrichtungen  
(Reggio Emilia, 2x Milano)

- 4 Anschriften (3 gleiche PLZ., bei unters. Ansprechpartnern) in Milano: eine pädiatrisch genetische Medizin und eine pädiatrische Sprechstunde für metabolische und genetische Erkrankungen sowie 2 Einrichtungen, 1 andere Plz. für seltene neuropsychiatrische Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter)
  - sonst alle im Fachbereich Genetik, 1 geburtshilfliche und pädiatrische Einrichtung
  - 10 unter der Bezeichnung Klinik für Dysmorphologien:
    - 4 pädiatrisch (Univ.: Genetik und seltene Erkrankungen (Catanzaro)  
Genetische Labor (Roma), kongenitale Erkrankungen (Roma)  
genetische Sprechstunde (Genova))
    - 6 ohne jeglichen Hinweis (Salerno), 2 genetische Labore (Trieste, Roma), genetische Diagnostik (Milano, Roma), davon eine Einrichtung mit dem Hinweis medizinische Genetik für Mutter u. Kind (Roma)
  - 5 Anschriften in Roma:
    - 1 genetisches Labor Universität
    - 1 genetisches Labor Fachbereich Pädiatrie
    - 1 genetische Diagnostik Mutter Kind
    - 1 Fachbereich pädiatrische kongenitale Defizite u. Dysmorphologien/ Poliklinik
    - 1 medizinisches Labor Poliklinik, an Universität angebunden
  - 1 Regionales Expertenzentrum für seltene Entwicklungsdefekte während der Embryogenese in Bologna
  - 1 Regionales Zentrum für Entwicklungsstörungen und Malformationssyndrome in Udine
  - 1 Expertenzentrum für seltene urogenitale Erkrankungen in Napoli
  - 1 Referenzzentrum für seltene urogenitale Erkrankungen in Napoli
  - 1 genetische Medizin, Fachbereich klinische Pathologie, ohne Überbegriff in Torino
  - **Städte:** Roma (7), Torino (3), Pisa, Napoli (7), Pisa, Genova (3), Bari, Messina, Siena, Chieti, Catanzaro, Avellino, Benevento, Salerno, Bologna, Imola, Pievesestina di Cesena, Reggio Emilia, Trieste, Udine, Milano (5), Monza (25 Institutionen mit ähnlichen Anschriften bzw. gleichen Kontaktdaten. Davon abzuziehen sind 7 Labore und 6 Einrichtungen, die eine genetische Beratung anbieten.
4. Niederlande (insgesamt 9)
- 2 Zentren für Störungen der sexuellen Differenzierung (DSD? Gleich Bezeichnung? Nachschauen) in Rotterdam und Nijmegen
  - 1 Multidisziplinäre Klinik für Kinder mit kongenitaler Malformation in Amsterdam
  - 1 Dysmorphology clinic: klinische Genetik, Kinderkrankenhaus in Amsterdam
  - 2 spezielle Kliniken für die Betreuung Turner Syndrom in Nijmegen, Rotterdam
  - 2 Zentren für Erkrankungen der Nebenniere, nicht speziell für Kinder 2 in Rotterdam
  - 1 Zentrum für hereditäre Tumoren, allgemein, klinische Genetik in Maastricht
  - Städte insgesamt: Amsterdam (2), Rotterdam (4x gleiche Anschrift), Nijmegen (2), Maastricht
5. Bulgarien
- 1 Anschrift unter Dysmorphology clinic: Universitätsklinik, Kinderklinik, keine weiteren Erläuterungen in Sofia
6. Dänemark
- 2 Referenzzentren für seltene Erkrankungen: 1 Fachbereich klinische Genetik in

Kopenhagen  
1 Zentrum für seltene Erkrankungen  
Fachbereich Pädiatrie, Universitätsklinik  
in Aarhus

7. Estland
  - 1 Dysmorphology clinic, Universitätsklinik in Tartu
8. Lettland
  - 1 Dysmorphologyh clinic, Kinderkrankenhaus, Klinik der medizinischen Genetik in Riga
9. Litauen
  - 1 Dysmorphologic clinic, Zentrum für medizinische Genetik, Universitätsklinik in Vilnius
10. Norwegen (insgesamt 4, davon ein Ergebnis unter genetischer Beratung)
  - 2 (1) Zentrum für seltene Erkrankungen, gleiche Anschrift unterschiedliche Ansprechpartner in Siggerud
  - 1 Dysmorphologic clinic, Fachbereich medizinische Genetik Uniklinik in Oslo
  - 1 Anschrift unter genetischer Beratung in Bergen
11. Österreich
  - 1 Dysmorphologic clinic, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Salzburg
12. Portugal (insgesamt 6 Ergebnisse)
  - 4 Dysmorphologic clinic: 1 pädiatrisch (Universitätsklinik Pädiatrie, Fachbereich genetische Medizin) in Coimbra  
3 allgemein (mit einem Fachbereich für genetische Medizin in Porto, Vila Real, Lissabon)
  - 1 Klinik für Entwicklung und Erkrankungen während der Perinatalperiode, Fachbereich Pathologie in Porto
  - 1 Spezialklinik für seltene endokrinologische, metabolische Erkrankungen/ Diabetes, keine spezielle Aussage zur Päd oder nicht in Porto
  - **Städte insgesamt:** Lissabon, Coimbra, Porto (3, 2 gleiche PLZ.), Vila Real,
13. Rumänien (insgesamt 4, davon ein Ergebnis unter genetischer Beratung)
  - 2 Dysmorphologic clinic: 1 kongenitale Fehlbildungen, Kinderkrankenhaus in Iasi  
1 ohne Zusatzbezeichnung, Kinderkrankenhaus in Sibiu
  - 1 Klinik für seltene endokrinologische Erkrankungen, nationales Institut Bukarest (Erw./Kd wahrscheinlich)
  - 1 Anschrift unter genetischer Beratung: genetisches Labor der Kinderklinik in Oradea
14. Schweden
  - 1 Klinik für seltene Entwicklungsdefekte während der Embryogenese in Stockholm
15. Slowenien
  - 1 Dysmorphology clinic: Universität, Fachbereich medizinische Genetik in Ljubljana
16. Zypern
  - 1 Dysmorphology clinic: Fachbereich klinische Genetik in Nicosia
17. Schweiz (insgesamt 8 Ergebnisse, davon 5 unter genetischer Beratung)
  - 2 spezielle Kliniken für Hypogonadotropen Hypogonadismus und Turner Syndrom in Genf und Lausanne
  - 1 pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kinderklinik Uni Genf
  - 5 Ergebnisse unter genetischer Beratung: 2 in Lausanne (1 genetische Medizin,  
1 Ophthalmologie?)  
1 in Basel Universitätsspital, 1  
Schwerzenbach Universität Zürich, 1 Genf

18. Polen

- 1 Ergebnis unter genetischer Beratung in Breslau (Wroclaw)

19. Griechenland

- 1 Ergebnis unter genetischer Beratung in Athen

20. Frankreich (insgesamt 65 Ergebnisse, davon 5 unter genetischer Beratung)

- 4 Referenzzentren für DSD: 4 Ergebnisse in Bron (1 pädiatrische Endokrinologie, 1 Fachbereich klinische Genetik, gleiche Anschrift, 3x unters. Ansprechpartner)
- 13 pädiatrische Kompetenzzentren für seltene endokrinologische Erkrankungen incl. Erkrankungen des Kalziums – und Phosphathaushaltes
- 8 Referenzzentren für Entwicklungsanomalien und Malformationssyndrome:
  - 6 Fachbereich genetische Medizin in Bordeaux, in Caen, Clermont-Ferrand, davon 1 Kinderklinik in Dijon, 2 (1) gleicher Koordinator, aber unters. Standorte in Nice und Marseille
  - 1 Fachbereich pädiatrische Chirurgie und genetische Klinik in Rennes
- 25 Kliniken angelehnt an Referenzzentren für Fehlbildungen und Malformationssyndrome:
  - 11 allgemein, Fachbereich medizinische Genetik (1 davon mit Zytogenetik 1 in Paris)  
**Städte:** Straßburg, Nantes (2x gleiche Anschrift und Ansprechpartner), Poitiers, Rouen, Créteil, Paris, Nancy, Lille, Saint - Denis
  - 2 Fachbereich Pädiatrie in Brest und Bondy
  - 3 Fachbereich Pädiatrie und klinische Genetik in Vannes, Amiens, Vandoeuvre-les-Nancy
  - 1 Reproduktionsmedizin und gynäkologische Geburtshilfe, medizinische Embryologie in Tours
  - 2 Fachbereich Genetik und Biologie sowie Reproduktionsmedizin in Reims und Poissy
  - 1 nochmals beschrieben als assoziiertes Zentrum für Entwicklungsfehlbildungen und Malformationen in Angers
  - 1 genetisches Labor, Institut für Kinderkrankheiten in Paris
  - 1 neurogenetisches Labor mit Service im Bereich genetische und medizinische Medizin in Paris
  - 1 Labor für Zytologie und Zytogenetik in Nimes
  - 1 chromosomale und molekulare Genetik, Tätigkeitsbereich Biologie in Saint – Priest-en – Jarez
- 2 Kompetenzzentren für Erwachsene Pat. mit seltenen endokrinologischen Erkrankg./ Erkrankungen im Ca – P – Haushalt, in Straßburg und in Pessac
- 1 pädiatrisches Kompetenzzentrum für seltene endokrinologische Erkrankungen, Ca – P – Haushalt und Diabetologie in Clermont-Ferrand
- 5 Kompetenzzentren für Fehlbildungen und Malformationssyndrome:
  - 1 genetische Medizin, Fachbereich Biologie in Toulouse
  - 2 Fachbereich Pädiatrie in Cayenne und Saint-Laurent-du-Maron
  - 1 Abteilung für klinische Genetik in Les Abymes
  - 1 Institution mit einer genetischen Abteilung, Bereich Biopathologie in Le Mans
- 1 Einrichtung mit pädiatrischer Fachabteilung in Dijon
- 1 genetische Fachabteilung in Toulon
- **Städte insgesamt:** Straßburg (3), Brest (2), Tours (2), Reims (2), Besançon, Bron (4) Montpellier (2), Vandoeuvre-les-Nancy (2), Lille (2), Nantes (4), Amiens, Nice (2), Grenoble, Dijon (2), Paris

(4), Bordeaux, Anger (2), Pessac, Clermont-Ferrand (2), Caen, Rennes, Vannes, Poitiers, Rouen, Bondy, Créteil, Poissy, Nimes, Nancy, Toulouse, Cayenne, Saint-Laurent-du-Maron, Les Abymes, Saint-Denis, Le Mans, Marseille, Toulon, Saint-Priest-En-Jarez

- 5 Ergebnisse unter genetischer Beratung; **Städte:** Grenoble, Straßburg (2 x gleiche Anschrift und Ansprechpartner), Bordeaux, Bron

#### 21. Großbritannien

- 1 Universitätsklinik London mit Beratung für DSD

**Treffer insgesamt: 191**

**davon Gentische Beratung: 18**

Ausschlusskriterien: gleiche Anschrift, gleiche Ansprechpartner, Fachbereiche allein für Erwachsene, Labore, Nennen eines eindeutigen Bereichs ohne Hinweis auf die Möglichkeit einer allumfassenden medizinischen und psychologischen Betreuung für DSD (z.B. Reproduktionsmedizin, Ophthalmologie, Biologie)

Zusammenfassung:

- Referenzzentren für DSD: 2 Italien, 3 Frankreich, 2 Niederlande + 1 Multidisziplinäres Zentrum kongenitaler Malformation (insgesamt 8)
- Zentren für seltene Erkrankungen: 6 Deutschland (davon 1 ebenso als Frankfurter Referenzzentrum bezeichnet), 1 Italien, 1 Dänemark +1 Fachbereich klinische Genetik, 1 Norwegen, 1 Schweden (insgesamt 10 (11))
- Kinderkliniken mit der Besonderheit der Betreuung von Dysmorphologien:
- Ambulanzen bzw. Sprechstunden:
- Spezielle Bereiche: seltene endokrinologische Erkrankungen, kongenitale Fehlbildungen, Störungen in der sexuellen Differenzierung

### 13.3 E-Mail COST-Mitglieder

Dear ...

My name is Sarah Schwarz, I am studying human medicine in the 10th semester at the University of Lübeck. I am contacting to you since I intend to compose a dissertation about the management of affected people with Disorders of Sex Development (DSD). My scientific work is supervised by Prof. Dr. med Olaf Hiort, the chair of the Cost Action BM1303 , who kindly conveyed your contact details to me.

On the basis of National Plans for the establishment of Centres of Expertise (CoE) for rare diseases, I am searching for CoE especially for DSD in Europe. The objective is to compile a map, which indicates these CoE in the light of the cross – border health care act of the European Union. One of the main targets is to discover if health ministry has pointed out CoE for DSD and request the quality criteria that they have to conform to.

I reached the European experts via a survey, which indicated questions to

find out if CoE for DSD are existing. Unfortunately, I received only a few usable questionnaire responses. I am still waiting for more replies.

Furthermore I searched for DSD Centres on the Orphanet's website. I received more than 200 results, especially in countries of the European Union. Using the search engine you get names and addresses of experts and clinics, which are self – appointed. I presume there is a disparity between the database on the Orphanet's website and the information I will get from the experts appointed by the Member States.

I would be very pleased, if you could help me to find out more about the situation of affected people with DSD in the European Union. I am especially interested in Centres of Expertise for DSD in your country. Please give me your support creating a European-led network of DSD research and fill in the added questionnaire.

<https://de.surveymonkey.com/s/YX6PRJT>

Together with Faisal Ahmed (Cost Management Member, UK) we are planning to prepare another survey, which furthermore evaluates the quality of these centres.

Many thanks for your friendly support.

Please do not hesitate to contact me if you have any further questions.

I wish you a pleasant day.

Yours sincerely

## 13.4 Design der online Umfrage an COST-Action BM 1303-Mitglieder

### Centres of Expertise for DSD

**1. Please list the centres in your country who you know have a clinical service for children and young people with DSD.**

1.

2.

**2. Please provide a contact name and email at each of these centres.**

**(Name, E-Mail, Country)**

1.

2.

**3. Are there any criteria of quality that they have to conform to?**

- Yes
- No

**4. If yes, please list the quality criteria.**

1.

2.

3.

### **13.5 Anschreiben der E-Mails an Experten für seltene Erkrankungen der Gesundheitsministerien der EU**

Dear...,

DSD are a group of rare conditions affecting the urogenital tract and thereby influencing gender in affected people. We are writing on behalf of the EU funded COST Action DSDnet

([http://www.cost.eu/domains\\_actions/bmbs/Actions/BM1303](http://www.cost.eu/domains_actions/bmbs/Actions/BM1303)). Our aim and therefore reason for our writing is to find Centres of Expertise for these special conditions in Europe, with the aim of improving holistic healthcare.

Attached to this e-mail you will find a description, in form of a letter, of our scientific work and a survey about DSD.

Many thanks for your friendly support.

Please do not hesitate to contact me if you have any further questions.

### **13.6 Umfrageergebnisse/ Mitglieder Cost-Action BM1301**

1. Bulgaria

Please list the centres in your country who you know have a clinical service for children and young people with DSD.

- 1. First Pediatric Clinic, Pediatric Endocrinology, UMHAT "Sv. Marina" - Varna
- 2. National Screening Laboratory, Children's Hospital, Sofia
- 3. National Molecular genetics Laboratory, Sofia

2. Belgium 2x

Please list the centres in your country who you know have a clinical service for children and young people with DSD.

- 1. Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, 1020 Brussels
- 2. Ghent University Hospital
  
- '1. Gehnt University Hospital'
  
- 3. Switzerland
  - 1. Univ Children's Hosp Basel, Switzerland - Pediatric Endocrinology
  - 2. Univ Children's Hosp Bern, Switzerland - Pediatric Endocrinology
  - 3. Univ Children's Hosp Geneva, Switzerland - Pediatric Endocrinology
  - 5. Univ Children's Hosp Lausanne, Switzerland - Pediatric Endocrinology
  - 5. Children's Hosp St. Gallen, Switzerland - Pediatric Endocrinology
  - 6. Univ Children's Hosp Zürich, Switzerland - Pediatric Endocrinology
  
- 4. Denmark
  - 1. Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Denmark (Main national DSD centre)
  - 2. Department of Pediatrics, Skejby, Aarhus, Denmark
  - 3. Department of Pediatrics, Odense Universitetshospital, Odense, Denmark
  
- 5. Netherlands
  - 1. UMC St Radboud, Amalia Children's Hospital
  - 2. VUMC
  - 3. UMC Utrecht, Wilhelmina Children's Hospital
  - 4. UMCG Beatrix Children's Hospital
  - 5. AMC Emma Children's Hospital
  
- 6. Sweden 2x
  - 1. Astrid Lindgren Childrens Hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm
  - 2. Akademiska University Hospital, Uppsala
  - 3. Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg
  - 4. Skånes Universitetssjukhus, Lund and Malmö
  
  - 1. Astrid Lindgren's Children Hospital, Stockholm
  - 2. Queen Silvias Hospital for Children and adolescents, Gothenburg
  - 3. Uppsala Academic Children Hospital, Uppsala
  - 4. University Children Hospital, Lund and Plastic Surgery in Malmö University Hospital, Malmö
  
- 7. Spain
  - 1. Hospital Vall d'Hebron. Pediatric Endocrinology. Barcelona. Spain
  - 2. Hospital Maternoinfantil Gregorio Marañón. Madrid. Spain
  - 3. Hospital Infantil La Paz. Madrid. Spain
  - 4. Hospital de Cruces. Bilbao. Spain
  - 5. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. Spain
  - 6. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. Spain
  - 7. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. Spain

- 8. Hospital Maternoinfantil. Málaga. Spain
- 9. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. Spain
- 10. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Spain
- 11. Hospital Infantil Sant Joan de Deu. Pediatric Endocrinology. Barcelona. Spain
- 12. Hospital Miguel Servet. Pediatric Endocrinology. Zaragoza. Spain
- 13. Hospital Virgen del Camino. Pediatric Endocrinology. Pamplona. Spain
- 14. Hospital Clínico Universitario. Pediatric Endocrinology. Zaragoza. Spain
- 15. Hospital Marques de Valdecilla. Pediatric Endocrinology. Spain

### **13.7 Brief an Experten in den Gesundheitsministerien für seltene Erkrankungen innerhalb der EU**

Dear ...

I am contacting to you since I intend to find out about the management of patients with Disorders of Sex Development (DSD). DSD constitute a complex group of rare diseases that are caused by genetic, chromosomal and endocrine metabolic disturbances that affect the endocrine–reproductive system.

Rare diseases are a priority area for action in Public Health Programmes. For instance there is a three - year project (EUROPLAN: European Project for Rare Diseases National Plans Development 2012 – 2015), which main target is to establish an international and interactive network of stakeholders to accelerate the elaboration of Rare Diseases National Strategies.

On the basis of the National Plans for the establishment of Centres of Expertise (CoE) for rare diseases, I am searching for CoE for DSD in Europe. The objective is to compile a map, which indicates these CoE in the light of the cross-border health care act of the European Union. One of the main targets is to discover if your health ministry has pointed out CoE for DSD and request the quality criteria that they have to conform to.

Our survey is part of a COST Action (European Cooperation in Science and Technology). It is an instrument supporting cooperation among scientists and researchers across Europe and a European intergovernmental network for coordination of nationally funded research activities. In our case it is called: Action BM1 303: “A systematic elucidation of differences of sex development”. Currently 18 European countries have joined this COST Action.

Please give us your support creating a European-led network of DSD research and fill in the added questionnaire.

<https://de.surveymonkey.com/s/CZJRVHB>

My scientific work is supervised by Prof Dr.med. Olaf Hiort, the chair of this COST Action. He is Head of the Division of Paediatric Endocrinology and Diabetes in the Department of Paediatrics at the University of Lübeck and a member of the Commission Expert Group on Rare Diseases.

I am looking forward to hearing from you and I would like to thank you in advance

## 13.8 Design der online Umfrage an Experten für SE der EU- Gesundheitsministerien

### Questionnaire of DSD Treatment

1. Are there any Centres of Expertise for DSD (Disorders of Sex Development) in your country?

Yes

No

2. If yes, please give us a list of Centres of Expertise for DSD in your country.

1.	<input type="text"/>
2.	<input type="text"/>
3.	<input type="text"/>
5.	<input type="text"/>
5.	<input type="text"/>
6.	<input type="text"/>
7.	<input type="text"/>
8.	<input type="text"/>
9.	<input type="text"/>

### Centres of Expertise for DSD

1. Please list the centres in your country who you know have a clinical service for children and young people with DSD.

1.	<input type="text"/>
2.	<input type="text"/>

## 13.9 Umfrageergebnisse Experten für SE der EU-Gesundheitsministerien

1. Estonia
  - Two centres of expertise for DSD, no quality criteria
  - Children´s Clinic of Tartu University Hospital
  - Tallinn Children´s Hospital

2. Latvia
  - In Latvia are not official designated centres of expertise for rare diseases, but, for example, the Latvian State University Children's Hospital provides genetics services, hospital specialists deal with children with haematological, oncological and endocrinological diseases.
  - The Ministry of Health, Orphanet team and experts from 3 University Hospitals have been started work on developing national criteria for centres of expertise and they will take account of the EUCERD recommendations.
3. UK
  - forwarded the letter and survey
  - still waiting for an answer
4. Czech Republic
  - benannte einen Experten  
University Hospital Motol, V Úvalu 84, 150 06 Prague, Czech Republic
5. Germany: Dr. med Veronique Heon
  - 18 Centres of Expertise (self-appointed), currently quality criteria are developing by "NAMSE"
6. Bulgaria
  - He recommended me to contact: University Pediatric Hospital, Sofia, St. George University Hospital, Plovdiv, St. Marina University Hospital, Varna
7. Finland
  - forwarded the letter to some colleagues at Helsinki University Hospital
  - still waiting for an answer
8. Lithuania
  - They don't have centres of expertise for DSD.
9. Spain
  - She is asking for the availability of this information.
  - She will answer me as soon as possible.
  - still waiting for an answer

# 13 Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Herting, Direktor der Kinder-Jugendklinik des UKSH Campus Lübeck, für die Möglichkeit danken, meine Dissertation an seiner Klinik zu erstellen.

Zudem möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Hiort, Leiter der Sektion für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie und des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche im Hormonzentrum Nord des UKSH Campus Lübeck sowie Doktorvater dieser Arbeit, ganz herzlich für das Überlassen der Dissertation und die fürsorgliche Betreuung inklusiver aufmunternder Worte bei dem Erstellen dieser Arbeit danken.

Besonderen Dank schulde ich Frau Wagner, Projektmanagerin/Sekretariat in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des UKSH Campus Lübeck, für Ihre Hilfe beim Versenden der E-Mails unter der Verwendung Ihrer E-Mail-Adresse.

Meinen Freundinnen Claudia Raffel und Evelyn Peterson danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und Ermutigungen, die mir beim Durchhalten und der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen haben.

Ein besonderer Dank geht ans andere Ende der Welt, wo ein Freund lebt, der mir half, mit den Tücken der modernen Technik umzugehen, ohne den es die geographische Darstellung nicht geben würde und der sich Zeit nahm, meine Arbeit Korrektur zu lesen.

Zudem danke ich meinen Eltern Irmgard und Bernd-Dieter Schwarz sowie meinen Schwestern Nadin Eisner und Judith Abraham für ihre motivierenden Worte und Unterstützung beim Erstellen dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön geht an Gabi Harms für ihre Unterstützung bei Fragen in Syntax und Orthographie.

Zum Abschluss möchte ich meinem Ehemann Michael danken, der unsere Kinder Hannes und Martha liebevoll umsorgte, als ich mir Zeit nahm, diese Arbeit zu verfassen.

# 14 Curriculum vitae

**Sarah Schwarz,**

geboren am 22. Juli 1984 in Brandenburg/Havel



## **Berufs- und Schulausbildung**

1997-2004	„von Saldern-Gymnasium“ in Brandenburg/Havel Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
2005-2008	Ausbildung zur Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin; Medizinische Schule am Städtischen Klinikum Brandenburg
01/09-03/09	beschäftigt beim Kinderintensivpflegedienst „Kleine Strolche“ Berlin

## **Studium**

2009-2016	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
2011	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2012-16	Stipendium vom Städtischen Klinikum Brandenburg
2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/14	Beginn des Praktischen Jahres, Absolvierung des 1. Tertials in der Inneren Medizin am St. Josefs Krankenhaus in Potsdam Elternzeit 04-08/15
09/15	Absolvierung des 2. Tertials in der Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Westbrandenburg GmbH, Standort Brandenburg
12/15	Absolvierung des 3. Tertials in der Chirurgie am Städtischen Klinikum Brandenburg GmbH
05/16	Ärztliche Prüfung/ Staatsexamen
06/16	Approbation

## **Famulaturen und Praktika**

- 09/04-11/04                   Praktikum im „Pflege- und Betreuungszentrum Dahlen“
- 12/04-02/05                   Praktikum im „Städtischen Klinikum“ in Brandenburg/Havel
- 2012/2013                   Famulaturen in ambulanten Einrichtungen: Gemeinschaftspraxis Dipl.-  
Med. B. Krause (Fachärztin für Kinder-u. Jugendmedizin); Hausärztliche  
Gemeinschaftspraxis Dr. med. P. Arnold und Dr. med. S. Claudius Lübeck  
Gemeinschaftspraxis für Kinder- u. Jugendmedizin Dr. med. R. Odendahl  
Lübeck
- Famulaturen in stationären Einrichtungen:  
Metrocity Hospital, Orthopadic Pokhara, Nepal;  
Gynäkologie und Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin im  
Städtischen Klinikum Brandenburg;  
Ameos Klinikum Psychiatrie und Psychosomatik Lübeck

## **Beruflicher Werdegang**

- 09/16                         Assistenzärztin der Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum  
Westbrandenburg GmbH, Standort Brandenburg/Havel
- 07/18 Elternzeit
- 08/19                         Weiterbildungsassistentin in einer Praxis für Kinder- und Jugend-  
medizin, Dr. med. Christiane Pache, Praxis für Kinder- und Jugend-  
medizin, Magdeburger Landstraße 5, 14770 Brandenburg/Havel
- 08/20                         Assistenzärztin der Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum  
Westbrandenburg GmbH, Standort Brandenburg/Havel

## **Dissertation**

- 03/14 – 01/21               Datenerhebung, Bearbeitung und Erstellen der Dissertation
- Thema:                       „Missstände in der Versorgung von Menschen mit Varianten in der  
Geschlechtsentwicklung innerhalb Europas“

Brandenburg an der Havel, den 02.02.2021

