

- 11.1 **Androgenresistenz** 247
  - 11.1.1 Testikuläre Feminisierung 249
    - Komplette Form der testikulären Feminisierung 249
    - Inkomplette Form der testikulären Feminisierung 251
  - 11.1.2 Reifenstein-Syndrom 252
  - 11.1.3 Präpeniles Scrotum bifidum mit Hypospadie 253
  - 11.1.4 Bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy 253
  - 11.1.5 Minimalformen der Androgenresistenz 254
- 11.2 **Perineoskrotale Hypospadie mit Pseudovagina (5 $\alpha$ -Reduktase-2-Mangel)** 255
- 11.3 **Estrogenresistenz und Estrogenmangel** 256
- 11.4 **Gynäkomastie** 256
  - 11.4.1 Pathophysiologie 256
  - 11.4.2 Klinische Untersuchung 257
  - 11.4.3 Laboruntersuchung 258
  - 11.4.4 Physiologische Gynäkomastie 258
  - 11.4.5 Krankheitsbilder 259
  - 11.4.6 Therapie 261
- 11.5 **Androgenetische Alopezie (Glatzenbildung)** 262
  - 11.5.1 Epidemiologie und Pathophysiologie 262
  - 11.5.2 Diagnose 262
  - 11.5.3 Therapie 264
- 11.6 **Literatur** 264

Auch in diesem Kapitel gehen wir bei der Einteilung der Krankheitsbilder nach dem Gesichtspunkt vor, in welchem Organ oder physiologischen System die **Krankheitsursache** liegt. Allen unter 11.1–11.2 beschriebenen Entitäten liegt eine in unterschiedlichem Ausprägungsgrad gestörte Wirkung der Androgene an ihren Zielorganen zugrunde. Bei der Gynäkomastie stellt dies eher die Ausnahme dar, die Darstellung dieses vieldeutigen Befundes erfolgt hier mehr unter klinisch-praktischen Gesichtspunkten als unter streng nosologischen Kriterien.

Manche der im folgenden dargestellten Krankheitsbilder wurden früher unter der Kategorie „Intersexualität“ zusammengefaßt. Wegen seiner Unschärfe und seines diskriminierenden Charakters verwenden wir diesen Begriff nicht.

---

### 11.1 Androgenresistenz

Die Kategorie Androgenresistenz faßt mehrere Krankheitsbilder zusammen, denen als gemeinsame Ursache eine gestörte Androgenwirkung in den Zielorganen zugrundeliegt. Tabelle 11.1 gibt einen Überblick. Wir folgen der klassischen nosologischen Systematik für die Einteilung dieser Krankheitsbilder, die im wesentlichen zwischen einer kompletten und einer inkompletten Form der Testikulären Feminisierung sowie dem Reifenstein-Syndrom unterscheidet. Die klinische Praxis zeigt jedoch, daß fließende Übergänge zwischen den phänotypischen Erscheinungsformen der einzelnen Erkrankungen bestehen. Im konkreten Einzelfall kann daher die Zuordnung zu einer der wohldefinierten Entitäten schwierig sein. Neuere Klassifikationssysteme tragen der klinischen Heterogenität der Androgenresistenz Rechnung, indem etwa im Schema nach Quigley et al. (1995) 7 Schweregrade und im Schema nach Sinnecker et al. (1997) 5 Haupt- und 10 Subkategorien unterschieden werden. Da sich bislang keines dieser Systeme allgemein durchsetzen können, wird hier weiterhin auf die o. g. klassische Einteilung zurückgegriffen.

Die physiologische Chemie testikulärer Androgene und des Androgenrezeptors wurde in Kap. 3 beschrieben. Hier wird nur auf einige Fakten hingewiesen, die

**Tabelle 11.1.** Erkrankungen mit verschiedenen Graden der Androgenresistenz. (WG Wolff'sche Gänge, T Testosteron, E<sub>2</sub> Estradiol; ↑ deutlich erhöht, (↑) leicht erhöht)

Erkrankung	Äußeres Genitale und Mammae	Innerer Genitalbefund und Gonaden	Hormone <sup>a</sup>	Fertilität	Geschlechtsidentität
Testikuläre Feminisierung, komplette Form	Weibliches Genitale; normal entwickelte Mammae	Derivate von WG fehlen; abdominale, inguinale oder labiale Hoden mit nicht entwickelter Spermatogenese	T normal bis ↑; E <sub>2</sub> ↑; LH ↑; FSH normal oder (↑)	Infertil	Weiblich
Testikuläre Feminisierung, inkomplette Form	Weibliches Genitale mit Klitorishypertrophie und partieller Labiänsynechie; normal entwickelte Mammae	Derivate der WG rudimentär angelegt; abdominale, inguinale oder labiale Hoden mit nicht entwickelter Spermatogenese	T normal bis ↑; E <sub>2</sub> ↑; LH ↑; FSH normal oder (↑)	Infertil	Weiblich
Reifenstein-Syndrom	Intersexuelles Genitale; Gynäkomastie	Entwicklung der WG-Derivate variabel; meist inguinale Hoden mit nicht entwickelter Spermatogenese	LH ↑; T, E <sub>2</sub> , FSH normal oder (↑)	Infertil	Meist männlich, seltener weiblich
Präpeniles Skrotum und Hypospadie	Männliches Genitale; präpeniles Scrotum bifidum, Hypospadie	Eingeschränkte Spermatogenese	LH und T normal oder (↑), FSH (↑)	Infertil	Männlich

<sup>a</sup> Die Angaben zu Hormonwerten beziehen sich auf gesunde männliche Vergleichspersonen.

für das Verständnis der klinischen Zusammenhänge essentiell sind.

Androgenresistenz kann als ein Zustand definiert werden, bei dem Androgene zwar in adäquater Menge vorhanden, aber nicht in der Lage sind, die erwarteten Effekte in den Zielgeweben hervorzurufen.

Sieht man von hier nicht zu besprechenden exogenen Einwirkungen (z. B. antiandrogen wirkenden Pharmaka) ab, liegt die Ursache stets in einer gestörten Funktion des **Androgenrezeptors (AR)**, also des koppelnden Gliedes zwischen Steroid und zellulärem Hormoneffekt. Diese Funktionsstörungen des Androgenrezeptors sind genetisch determiniert, beruhen also auf einer Anomalie des **AR-Gens**. Das sehr heterogene Mutationsspektrum ist durch Untersuchungen an mehreren hundert Patienten inzwischen gut charakterisiert (Quigley et al. 1995; Hiort et al. 1996, 1999). Nachgewiesen wurden Deletionen des gesamten Gens, der Verlust einiger Exons, Deletionen oder Insertionen einiger weniger Basenpaare, Spleiß-Mutationen sowie eine Vielzahl von Nonsense- und Missense-Punktmutationen im kodierenden Bereich.

Die **DNA-Analyse** hat mittlerweile ihren festen Platz in der klinischen Routinediagnostik der Androgenresistenz gefunden, wenn auch nicht bei allen Patienten die krankheitsauslösende Mutation aufgedeckt werden kann. Allerdings ist der klinische Informationswert eines Mutationsbefundes dadurch eingeschränkt, daß der Phänotyp bei Patienten mit identischer Mutation im AR-Gen deutlich unterschiedlich sein kann (Rodien et al. 1996). Dennoch lassen sich gewisse Zusammenhänge zwischen Mutationstyp und klinischem Bild erkennen: komplette oder partielle Deletionen des AR-Gens, Nonsense- und Spleißmutationen verursachen tendenziell ausgeprägtere Formen der Androgenresistenz. Missense-Punktmutationen, die zum Austausch einer einzelnen Aminosäure im Rezeptorprotein führen, können sowohl eine komplette als auch eine nur partielle Androgenresistenz hervorrufen.

Durch die verbesserten molekulargenetischen Untersuchungsmöglichkeiten haben **Androgenbindungsstudien**, die früher den diagnostischen Standard darstellten, an Bedeutung verloren. Bei diesem Untersuchungsverfahren wird die Rezeptorbindung radioaktiv markierter Androgene an kultivierte Genitalhautfibroblasten gemessen. Pathologische Resultate lassen sich in drei Kategorien einteilen: (1) völliges Fehlen der Androgenbindung an den Rezeptor („Rezeptor-negative Androgenresistenz“); (2) quantitativ verminderte, aber qualitativ normale Androgenbindung; (3) qualitativ abnorme Androgenbindung, z. B. im Sinne verminderter

Bindungsaffinität oder erhöhter Thermolabilität. Bei manchen Patienten mit klinisch eindeutiger Androgenresistenz ergibt die Messung der Androgenbindung völlig unauffällige Resultate („Rezeptor-positive Androgenresistenz“). „Rezeptor-negative“ Patienten weisen klinisch das Bild der Testikulären Feminisierung auf. Ansonsten existiert keine zuverlässige Korrelation zwischen dem Resultat der Androgenbindungsstudien und dem klinischen Phänotyp.

Bei Personen mit normal funktionierendem Androgenrezeptor fallen nach Gabe des Steroides Stanozolol die SHBG-Serumspiegel deutlich ab. Dieser Mechanismus ist bei Androgenrezeptordefekten gestört, und zwar umso deutlicher, je ausgeprägter die Androgenresistenz ist. Im sog. **SHBG-Test** läßt sich dies diagnostisch nutzbar machen. Man verabreicht über 3 Tage 0,2 mg Stanozolol/kg Körpergewicht/Tag (in einer abendlichen Dosis) und bestimmt SHBG vorher sowie 5, 6, 7 und 8 Tage nach Beginn des Testes. Liegt der tiefste gemessene SHBG-Wert nicht unter 63,4% des Ausgangsspiegels, deutet dies auf eine Störung des Androgenrezeptors hin (Sinnecker et al. 1997).

### 11.1.1 Testikuläre Feminisierung

Die testikuläre Feminisierung stellt die ausgeprägteste Form der Androgenresistenz dar. Das Krankheitsbild wird unterteilt in eine **komplette** und eine **inkomplette Form**. Die erstere hat unter genetisch männlichen Neugeborenen eine Prävalenz von etwa 1:50 000, die letztere ist wesentlich seltener. Der Chromosomensatz von Patienten mit testikulärer Feminisierung lautet 46,XY, sie sind also genetisch männlich. Im Gegensatz zu den später zu besprechenden mildereren Formen der Androgenresistenz (s. Kap. 11.1.2, 11.1.3 und 11.1.4) weisen diese Individuen äußerlich einen weiblichen Phänotyp auf. Insofern ist es angemessen, von Patientinnen bzw. Frauen mit testikulärer Feminisierung zu sprechen. Dies entspricht auch der psychosexuellen Orientierung, die eindeutig weiblich ist. Die Patientinnen suchen deshalb meist den Gynäkologen auf, wenn nicht bereits beim Pädiater die Diagnose gestellt wurde.

#### Komplette Form der testikulären Feminisierung

Bei der kompletten Form der testikulären Feminisierung fehlen jegliche Zeichen der Androgenwirkung. Das äußere Genitale ist normal weiblich. Die Vagina endet blind und kann verkürzt sein. Da bei der testikulären Feminisierung Produktion und Wirkung des Anti-Müller-Hormons (AMH) unbeeinträchtigt sind (vgl. Kap. 4), haben sich die Müller'schen Gänge vollständig zurückgebildet oder sind nur sehr rudimentär angelegt. Uterus und Tuben sind demnach aplastisch oder stark hypopla-

stisch. Die Gonaden befinden sich abdominal, im (offenen) Leistenkanal oder seltener in den Labien.

Eine operative Leistenbruchsanierung führt nicht selten zum Erkennen der Diagnose im Kindesalter. Tatsächlich ist die testikuläre Feminisierung eine der primären Differentialdiagnosen bei weiblichen Kindern mit beidseitiger **Leistenhernie**. Die Gonaden weisen histologisch die Charakteristika von Hodengewebe auf, allerdings bleibt die Spermatogenese unentwickelt. Mit zunehmendem Alter der Patientinnen werden adenomartige Veränderungen häufiger. Ob es sich hierbei um Hyperplasien oder echte benigne Neoplasmen handelt, ist unklar. Histologisch finden sich in diesen Knoten, die erhebliche Größe erreichen und mit malignen Ovarialtumoren verwechselt werden können, verschiedene Zellelemente sowohl des germinativen wie auch des interstitiellen Hodenkompartimentes. Am häufigsten dominieren Sertoli-Zellen das feingewebliche Bild. Auf das Risiko von Gonadenmalignomen bei testikulärer Feminisierung wird bei der Besprechung therapeutischer Aspekte näher eingegangen.

Fettverteilungsmuster, Ausprägung der Muskulatur und Entwicklungsgrad der **Mammae** entsprechen bei testikulärer Feminisierung dem normalen **weiblichen Phänotyp**, wenn Estrogene in ausreichender Menge vorhanden sind. Bei noch vorhandenen Keimdrüsen entstammen die Estrogene der gonadalen Sekretion und peripheren Konversion aus Androgenen, bei gonadektomierten Patientinnen müssen sie exogen substituiert werden. Die Körpergröße ebenso wie die Größe der Zähne ist leicht überdurchschnittlich, was mit der Wirkung Y-chromosomaler Gene in Verbindung gebracht wird. Ein auffälliges und diagnoseweisendes Symptom ist die **völlig fehlende oder sehr spärlich entwickelte Scham- und Axillarbehaarung**. Die Entwicklung der Sexualbehaarung ist auch bei Frauen von der Stimulation durch Androgene abhängig (Abb. 11.1).

Bei testikulärer Feminisierung bestehen eine **primäre Amenorrhö** sowie eine nicht behandelbare Infertilität. Das Ausbleiben der Regelblutung ist häufig dasjenige Symptom, welches die Patientinnen zum Arzt und zur Diagnosestellung führt. Postpubertäre Patientinnen weisen deutlich erhöhte LH-Spiegel auf, FSH ist nur mäßig oder nicht gegenüber der Norm vermehrt. Die Testosteronwerte sind mit denen normaler Männer vergleichbar oder überschreiten diese sogar. Gleichzeitig finden sich – bezogen auf normale männliche Vergleichspersonen – erhöhte Estradiolspiegel. Bei präpubertären Kindern liegen LH und Testosteron meist im Normbereich.

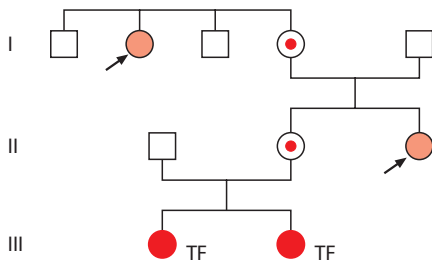
Die Sicherung der Diagnose erfolgt in einem mehrstufigen Prozeß. Der Verdacht auf eine testikuläre Feminisierung entsteht meist im Rahmen einer Amenorrhöabklärung oder durch den unerwarteten Nachweis von Hodengewebe bei einer Leistenbruchoperation. Die **Karyotypisierung** zeigt die Diskrepanz zwischen geneti-



**Abb. 11.1.** 23jährige Patientin mit testikulärer Feminisierung. Beachte die regelrechte Ausbildung von Mammae und das Fehlen von Achsel- und Schambehaarung

chem und phänotypischem Geschlecht der Patientin und liefert so einen wichtigen Baustein im diagnostischen Prozeß. Neben einem kompletten **endokrinen Status** (bei präpubertären Patienten inkl. hCG-Test) gehört heute die **DNA-Analyse** zum geforderten diagnostischen Standard. Der SHBG-Test kann ebenfalls wertvolle Informationen liefern. Hingegen sind Androgenbindungsstudien nicht mehr obligat erforderlich. Bei manchen Patienten mit testikulärer Feminisierung lassen sich Anzeichen einer reduzierten Aktivität der 5 $\alpha$ -Reduktase nachweisen (Imperato-McGinley et al. 1982). Dieses Phänomen, dessen physiologische Grundlage unklar ist, muß bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur 5 $\alpha$ -Reduktase-2-Defizienz bei perineoskrotaler Hypospadie mit Pseudovagina (vgl. Kap. 11.2) berücksichtigt werden.

Die testikuläre Feminisierung folgt dem X-chromosomal-rezessiven **Erbgang**. Betroffen sind also nur genetisch männliche Individuen, während Frauen als asym-



**Abb. 11.2.** Stammbaum einer Familie mit testikulärer Feminisierung (TF). Die Diagnose wurde zunächst bei den beiden durch ausgefüllte Kreise symbolisierten Indexpatientinnen gestellt. Die Familienanamnese zeigte, daß eine Tante und eine Großtante (*hellrote Kreise*; Kennzeichnung durch *Pfeil*) ungewollt kinderlos blieben und nie Regelblutungen hatten. Hier kann die Diagnose TF mit hoher Sicherheit retrospektiv vermutet werden. Mutter und Großmutter der Indexpatientinnen sind obligate Überträgerinnen (Konduktorinnen) der TF (gekennzeichnet durch einen *Punkt* im Stammbaumsymbol). Männliche Familienmitglieder werden durch *quadratische Stammbaumsymbole* dargestellt

ptomatische Überträgerinnen (Konduktorinnen) fungieren. Bei sorgfältiger Anamneseeerhebung stößt man in etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle auf eine positive Familienvorgeschichte. Betroffene weitere Verwandte sind in der maternalen Abstammungslinie zu suchen. In Abb. 11.2 wird ein typischer Familienstammbaum gezeigt. Hier wurde über zwei in mütterlicher Linie mit den betroffenen Mädchen verwandte Frauen berichtet, die ungewollt kinderlos geblieben waren und nie Menstruationsblutungen hatten.

Das Einbeziehen der Familie in die Überlegungen ist nicht nur unter diagnostischen Gesichtspunkten von Bedeutung. Wichtig ist auch der Hinweis an Eltern betroffener Kinder, daß in zukünftigen Schwangerschaften ein Wiederholungsrisiko von 25 % besteht, sofern es sich beim ersten betroffenen Kind nicht um eine Neumutation gehandelt hat. Meist wird auch für weitere Verwandte ein Risiko bestehen, daß ein Kind mit einer Testikulären Feminisierung geboren wird. Die familiären Implikationen der Diagnose Testikuläre Feminisierung sollten im Rahmen einer humangenetischen Beratung ausführlich erläutert werden.

Die Frage, in welcher Form der Patientin die **Diagnose zu offenbaren** ist, wird kontrovers beurteilt. Bei Offenlegung der Diagnose einschließlich der Fakten, daß die Gonaden testikuläre Histologie aufweisen und der Karyotyp männlich ist, muß bei einigen Betroffenen mit gravierenden negativen Folgen für das Selbstbild gerechnet werden. Aus diesem Grund hielten bis vor kurzem viele Ärzte, so auch wir, eine vollständige Aufklärung für kontraindiziert. Inzwischen sehen wir in dieser Frage eine individualisierte Vorgehensweise als günstiger an, die dem Alter, der psychischen Konstitution und dem Vorinformationsstand der einzelnen Patientin

Rechnung trägt. So kann unter gegebenen Umständen auch eine Vollaufklärung vertreten werden. Hier kommt es dann darauf an, bei der Patientin Verständnis zu erzielen, daß Androgene bei ihr keine biologische Wirkung erzielen können und daß damit der entscheidende Schritt in der Geschlechtsdifferenzierung nicht in männliche, sondern in weibliche Richtung vollzogen wurde.

**Therapie.** Bei testikulärer Feminisierung besteht ein hohes Risiko der **malignen Entartung** des Hodengewebes. Scully (1981) gibt die kumulative Inzidenz von Gonadenmalignomen bis zum Erreichen des 50. Lebensjahres mit mehr als 30 % an. Daher stellt die testikuläre Feminisierung eine absolute Indikation zur **Gonadektomie** dar.

Zum optimalen Zeitpunkt des Eingriffs existieren verschiedene Meinungen. Wir vertreten die Auffassung, daß die möglichst frühzeitige Entfernung des Hodengewebes gegenüber einer späten Gonadektomie zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr zu bevorzugen ist. Zwar ist das Risiko für die maligne Entartung des Keimdrüsen Gewebes vor dem 20. Lebensjahr gering, gänzlich ausschließen läßt sich diese Möglichkeit aber nicht. Darüberhinaus ist der Eingriff bei einem Kind möglicherweise psychologisch auf Dauer weniger traumatisierend als bei einem Adoleszenten. Mädchen der letzteren Altersgruppe werden den Verlust der Gonaden und damit der Möglichkeit eigene Kinder zu haben, wesentlich bewußter erleben.

Als Vorteil der Keimdrüsenentfernung erst in der fortgeschrittenen Adoleszenz wird genannt, daß die Mädchen unter Einwirkung der von den Gonaden produzierten bzw. in peripheren Geweben aus Androgenen entstehenden Estrogene eine spontane Pubertätsentwicklung durchlaufen können. Trotz dieses Gegenargumentes überwiegen nach unserer Meinung die Vorteile der möglichst frühzeitigen Gonadektomie.

Mit Erreichen des Pubertätsalters bzw. nach Entfernung der Gonaden muß eine exogene **Estrogensubstitution** eingeleitet werden. Diese Behandlung orientiert sich an den in der Gynäkologie üblichen Therapieschemata. Weitere spezielle Behandlungsmaßnahmen sind nicht erforderlich. Die Patientinnen sind eindeutig an der weiblichen Geschlechtsrolle orientiert und können ein normales Eheleben führen. Im Einzelfall kann eine psychotherapeutische Behandlung indiziert sein, etwa wenn die Patientin bei der psychischen Verarbeitung der Diagnose in Schwierigkeiten gerät oder der nicht erfüllbare Kinderwunsch stark belastend wirkt (vgl. Kap. 19).

### Inkomplette Form der testikulären Feminisierung

Die inkomplette Form der testikulären Feminisierung nimmt im klinischen Spektrum der Androgenresistenz den Platz zwischen kompletter Form und Reifenstein-

Syndrom ein. Der Phänotyp ist überwiegend weiblich, allerdings bestehen schon bei Geburt milde Virilisierungszeichen, die sich mit Eintritt in die Pubertät verstärken können.

Beim Kind zeigt die Genitaluntersuchung eine leicht ausgeprägte **Klitorishypertrophie** und partielle Synchie der Labien. Die Virilisierung des äußeren Genitales kann sich in der Pubertät verstärken oder stationär bleiben. Die Sexualbehaarung ist im Gegensatz zur kompletten Form der testikulären Feminisierung normal entwickelt. Ein wichtiges Abgrenzungsmerkmal zur kompletten Form ist das Vorhandensein von Derivaten der Wolff'sche Gänge. Zwar sind Nebenhoden, Ductus deferens und Samenblasen unterentwickelt, sie lassen sich aber bei chirurgischer Exploration nachweisen. Ansonsten bestehen klinisch, endokrinologisch und molekulargenetisch keine wesentlichen Unterschiede zur kompletten Form der Testikulären Feminisierung. Die endokrine Substitutionstherapie orientiert sich an den gleichen Grundsätzen wie bei der kompletten Form. Die Möglichkeit einer zunehmenden Virilisierung in der Pubertät ist ein zusätzliches Argument für eine möglichst frühe Gonadektomie.

### 11.1.2 Reifenstein-Syndrom

Der Habitus von Patienten mit Reifenstein-Syndrom ist maskuliner als bei testikulärer Feminisierung, aber femininer als bei Männern mit normaler Funktion des Androgenrezeptors. Die Diagnose ist nicht an einem pathognomonischen oder definierenden Einzelbefund festzumachen, sondern stützt sich auf den Gesamteindruck einer mittelgradig ausgeprägten Virilisierungsstörung.

Das äußere Genitale kann mehr in männliche oder weibliche Richtung differenziert sein, weist aber stets Intersexcharakteristika auf. Am typischsten ist eine **perineoscrotale Hypospadie**, mit der Diagnose vereinbar ist aber auch eine mildere Form der Hypospadie, evtl. kombiniert mit **Scrotum bifidum**. Der Phallus ist klein, die vom Volumen unterentwickelten **Hoden** liegen meist inguinal, seltener skrotal oder abdominal. Genital- und Axillarbehaarung entwickeln sich normal, die sonstige männliche Sekundärbehaarung ist aber nur spärlich ausgebildet. Typisch ist das Auftreten einer **Gynäkomastie** mit Eintritt in die Pubertät (Abb. 11.3).

Die Untersuchung des Ejakulates von Patienten mit Reifenstein-Syndrom zeigt **Azoospermie**, und es besteht eine nicht korrigierbare Infertilität. Derivate der Müller'schen Gänge (Uterus, Tuben) finden sich nicht, der Entwicklungsgrad von Nebenhoden, Samenleiter und Samenblasen variiert von Patient zu Patient.

Die **endokrinen Befunde** ähneln denen bei testikulärer Feminisierung: Testosteron- und FSH-Serumspiegel sind normal oder leicht erhöht, LH überschreitet deut-



**Abb. 11.3.** Patient mit Reifenstein-Syndrom. Die Narben nach Mastektomie und Entfernung der inguinalen Testes, von denen der rechte maligne entartet war, sowie der kleine Phallus (mit perineo-skrotaler Hypospadie) sind deutlich zu erkennen

lich die obere Normgrenze. Androgenrezeptorstudien zeigen am häufigsten qualitative Defekte oder eine graduelle Einschränkung der Androgenbindung. Aber auch völlig fehlende oder normale Androgenbindung an den Rezeptor wurde beobachtet.

Wegen der klinischen Variabilität des Krankheitsbildes ist die **Therapie** bei Reifenstein-Syndrom mehr als bei der testikulären Feminisierung individuell auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Die Patienten weisen in aller Regel eine männliche psychosexuelle Orientierung auf, und die Therapie zielt darauf, den Phänotyp in männlicher Richtung zu beeinflussen. Chirurgische Maßnahmen werden daher auf Korrektur von Hypospadie, Kryptorchismus, Gynäkomastie und ggfs. weiterer anatomischer Anomalien zielen.

Aussagekräftige Zahlen zum gonadalen Malignomrisiko bei Reifenstein-Syndrom liegen nicht vor. Es ist auf

jeden Fall anzuraten, kryptorche Hoden entweder in das Skrotum zu verlagern oder zu entfernen, falls eine Orchidopexie nicht gelingt. Skrotale Hoden sollten zur Früherkennung von malignen Veränderungen regelmäßig palpatorisch und per Ultraschall beurteilt, der Patient zur Selbstuntersuchung angeleitet werden. Die Intervalle sollten maximal ein Jahr, besser aber nur 6 Monate betragen.

Da bei nicht gonadektomierten Patienten mit Reifenstein-Syndrom kein Androgenmangel besteht, ist der Wert einer zusätzlichen exogenen Androgenzufuhr nicht klar. Bisher liegen keine ausreichend abgesicherten Erkenntnisse zu positiven Effekten einer solchen endokrinen Behandlung vor. Bei entsprechendem Wunsch des Patienten kann ein Therapieversuch evtl. unter der Überwachung eines Spezialisten unternommen werden, möglicherweise ist hierdurch eine gewisse zusätzliche Virilisierung zu erreichen (Price et al. 1984). Ist eine Orchidektomie unumgänglich, muß eine exogene Androgensubstitution nach den in Kap. 15 dargestellten Grundsätzen erfolgen.

### 11.1.3 Präpeniles Scrotum bifidum mit Hypospadie

Bei dieser Form der Androgenresistenz findet sich ein vor dem Penis liegendes zweigeteiltes Skrotum und der Penis weist eine ausgeprägte Hypospadie auf (Abb. 11.4). Zusätzlich können die Testes maldeszendiert sein. Die Spermatogenese ist stark beeinträchtigt. Während die Körperproportionen unauffällig sind, können verminderte sekundäre Geschlechtsbehaarung, fehlender Stimmbruch und erektile Dysfunktion vorkommen. Gynäkomastie tritt jedoch nicht auf. In einer Familie mit 3 betroffenen Brüdern wurde eine deutlich eingeschränkte Bindungskapazität des Androgenrezeptors gefunden. Durch eine Testosterontherapie konnten die Symptome des Androgenmangels bzw. der Androgenresistenz nicht überwunden werden (Bals-Pratsch et al. 1990).

### 11.1.4 Bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy

Die X-chromosomal-rezessive **bulbospinale Muskelatrophie Typ Kennedy** (XBSMA) ist eine Erkrankung, die ebenfalls durch eine Funktionsstörung des Androgenrezeptors verursacht wird. In der englischsprachigen Literatur sind die Bezeichnungen „Kennedy's disease“ oder „SBMA“ (von X-linked spinal and bulbar muscular atrophy) gebräuchlich.

Der Erbgang ist **X-chromosomal rezessiv**. Es sind nur Männer betroffen, Frauen fungieren als asymptotische Überträgerinnen (Konduktorinnen). Wie bei testikulärer Feminisierung und Reifenstein-Syndrom liegt die Krankheitsursache in **Mutationen des Androgen-**



**Abb. 11.4.** Präpeniles Scrotum bifidum. Der hinter dem Skrotum liegende Penis weist eine (auf dem Bild nicht sichtbare) Hypospadie auf

**rezeptor-Gens.** Die zugrundeliegende Mutation ist aber spezifisch und wird nicht bei den unter Kap. 11.1.1–11.1.2 beschriebenen Erkrankungen gefunden (La Spada et al. 1991). Es handelt sich um einen ungewöhnlichen Mutationstyp, der als Expansion einer Triplet-Repeat-Sequenz bezeichnet wird.

Im ersten Exon des Gens für den Androgenrezeptor befindet sich eine repetitive DNA-Sequenz, die sich aus einer interindividuell variablen Anzahl von **CAG-Triplets** aufbaut. Bei gesunden Personen liegt die Zahl dieser Triplets zwischen 9 und 36, bei Patienten mit XBSMA zwischen 38–62. Eine Überlappung zwischen Gesunden und Erkrankten wurde bislang nicht gefunden, so daß mit Hilfe der Anzahlbestimmung der CAG-Triplets eine spezifische Diagnosestellung erfolgen kann. Die repetitive CAG-Sequenz wird in die Proteinsequenz des Androgenrezeptors übersetzt. Hier entspricht jedem CAG ein Glutaminrest. Die Poly-Glutaminsequenz befindet sich im N-terminalen Anteil des Rezeptorproteins, der für die Aktivierung von androgenabhängig gesteuerten Genen verantwortlich ist. Diese Aktivierungsfunktion ist bei Rezeptorproteinen mit einer pathologisch erhöhten Zahl von Glutaminresten qualitativ und quantitativ gestört. Die Integrität spinaler und bulbärer Motoneurone wird über verschiedene moleku-

lare Mechanismen durch Androgenrezeptorproteine mit expandierter Poly-Glutaminsequenz beeinträchtigt (Merry et al. 1998). Daher kommt es bei XBSMA zu einer langsamen Degeneration dieser Neuronenpopulation mit entsprechender neurologischer Ausfallsymptomatik.

Klinisch macht sich die Krankheit meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr erstmals bemerkbar (Harding et al. 1982). Auch ein späterer Krankheitsbeginn bis hin zum 60. Lebensjahr wird beobachtet. In der Regel sucht der Patient den Arzt primär wegen einer sich langsam entwickelnden neurologischen Symptomatik auf. Belastungsabhängige **Muskelkrämpfe** sowie unwillkürliche **Muskelzuckungen** (Faszikulationen) sind typisch für die XBSMA und können initial das einzige Symptom darstellen. Dann macht sich eine zunächst proximal betonte **Muskelschwäche** bemerkbar, die vor allem die untere Extremität betrifft. Muskuläre Schwäche und Atrophie greifen später auch auf Schultern, Gesicht sowie den distalen Anteil beider Extremitäten über. Das Krankheitsbild zeigt nur langsame Progredienz, Verläufe über mehrere Jahrzehnte sind charakteristisch. In fortgeschrittenem Krankheitsstadium tritt eine bulbäre Symptomatik mit Dysarthrie und Dysphagie auf.

Die endokrinen Abweichungen machen sich meist erst nach Einsetzen der neurologischen Ausfälle bemerkbar. Mehr als die Hälfte der Patienten entwickelt eine **Gynäkomastie**. Es kommt zu einer **Hodenatrophie** mit Einschränkung der Spermatogenese und oft sekundärer **Infertilität**. Mehr als 70 % der Patienten haben bereits Kinder, wenn sich die Hodeninsuffizienz klinisch bemerkbar macht. LH- und FSH-Spiegel sind oft, aber nicht obligat erhöht, und nur bei einem Drittel der Patienten ist das Serum-Testosteron vermindert (Harding et al. 1982; Arbizu et al. 1983). Patienten mit XBSMA haben gehäuft **Diabetes mellitus** oder subklinische Glukosetoleranzstörungen.

Bei der **neurologischen Untersuchung** fallen abgeschwächte oder erloschene Eigenreflexe sowie Atrophie, Schwäche und Faszikulieren der Muskulatur auf. EMG- und Muskelbiopsiefunde deuten auf einen primär neuropathischen Prozeß, die motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten sind normal oder leicht reduziert. Die sensorische Nervenleitgeschwindigkeit ist vermindert, ein klinisches Korrelat hierzu existiert nicht. Die Serumspiegel der **Kreatinkinase (CK)** finden sich mäßig erhöht, meist überschreiten sie die obere Normgrenze um nicht mehr als den Faktor 5. Klinisch kann die **Differentialdiagnose** gegenüber anderen langsam progredienten Neuro- und Myopathien schwierig sein. Die positive **Familienanamnese** liefert evtl. den entscheidenden Hinweis. Anzustreben ist eine objektive Diagnosebestätigung durch Nachweis der krankheitstypischen Mutation im Androgenrezeptor-Gen (Kreß et al. 1993).

Eine kausale **Therapie ist nicht bekannt**, die Behandlungsmaßnahmen sind symptomatisch und orientieren

sich an den im Einzelfall gegebenen Problemen. Über den Versuch einer exogenen Androgensubstitution wurde nach unserer Kenntnis bisher nicht berichtet. Die Lebenserwartung scheint, abgesehen von wenigen ungünstigen Verläufen, nicht oder nur geringgradig eingeschränkt zu sein.

### 11.1.5 Minimalformen der Androgenresistenz

Auf der Basis von Androgenbindungsstudien wurde in den 80er Jahren die Existenz und hohe Prävalenz von Minimalformen der Androgenresistenz postuliert (Aiman u. Griffin 1982; Morrow et al. 1987). Diese fanden unter den Bezeichnungen „**Infertile Male Syndrome**“ (IMS) und „**Undervirilized Fertile Male Syndrome**“ (UFMS) Eingang in die Literatur. Hiermit sollten Zustände umrissen werden, die als klinisches Korrelat einer milden Androgenrezeptor-Störung ausschließlich eine Oligo- oder Azoospermie (IMS) bzw. einen leicht untermilisierten Habitus bei normaler Fertilität (UFMS) aufweisen. Nach unserer Erfahrung haben das IMS und UFMS in der klinischen Praxis der Andrologie nie eine Rolle gespielt. Auch hat sich durch die inzwischen sehr leistungsfähigen Techniken der DNA-Analyse keine nennenswerte Prävalenz von Mutationen im Androgenrezeptorgen bei solchen Patienten nachweisen lassen, die bei ansonsten unauffälligem körperlichen Befund ausschließlich durch Infertilität bzw. ein pathologisches Spermogramm auffällig wurden.

Wir halten daher die Entitäten IMS und UFMS in der Nosologie der Androgenresistenzzustände für entbehrlich und raten von der weiteren Verwendung dieser Begriffe ab.

Wie in Kap. 11.1.4 dargestellt, befindet sich in **Exon 1 des Androgenrezeptorgens** eine repetitive Sequenz, die bei gesunden Menschen **zwischen 9 und 36 CAG-Einheiten** umfaßt. Nach Befunden einiger Autoren weisen fertilitätsgestörte Männer im Durchschnitt in diesem längenpolymorphen Sequenzabschnitt etwas mehr CAG-Triplets auf als fertile Kontrollen (Dowsing et al. 1999). Allerdings konnte dieser Befund nicht generell bestätigt werden (Lundberg Giwerzman et al. 1998). Angesichts dessen und der Tatsache, daß bei keinem der infertilen Männer die Länge der CAG-Sequenz die Normalspanne von 9 bis 36 überschritt, ist die pathophysiologische und klinische Relevanz dieser postulierten minimalen Repeatexpansionen mit Skepsis zu betrachten. Eine routinemäßige Analyse der o. g. CAG-Sequenz bei Männern mit ätiologisch unerklärten Spermatogenesestörungen ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht angezeigt.