

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. W. RÖSCH
KINDERUROLOGIE

**HODENHOCHSTAND: ZWISCHEN REALITÄT UND WISSENSCHAFTLICHEM
KONSENS
RETROSPEKTIVE ANALYSE DER THERAPIE IN DEN JAHREN 2003 BIS 2008 AN
EINEM KINDERUROLOGISCHEN ZENTRUM IN BAYERN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johanna Steckermeier

2015

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
PROF. DR. W. RÖSCH
KINDERUROLOGIE

**HODENHOCHSTAND: ZWISCHEN REALITÄT UND WISSENSCHAFTLICHEM
KONSENS
RETROSPEKTIVE ANALYSE DER THERAPIE IN DEN JAHREN 2003 BIS 2008 AN
EINEM KINDERUROLOGISCHEN ZENTRUM IN BAYERN**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johanna Steckermeier

2015

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Rösch

2. Berichterstatter: PD Dr. Christian Knorr

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.2016

Meiner Mutter in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
ANHANGSVERZEICHNIS.....	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Klassifikation des Hodenhochstandes.....	2
1.3 Der Hodendeszensus.....	3
1.4 Die Funktion des Hodens	5
1.5 Die Keimzellreifung.....	5
1.6 Das Malignitätsrisiko	6
1.7 Die Therapie des Hodenhochstandes	7
2 MATERIAL UND METHODEN	8
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	8
2.2 Datengewinnung	8
2.3 Beschreibung der Daten.....	9
3 ERGEBNISSE	11
3.1 Altersverteilung	11
3.2 Frühgeburtlichkeit	12
3.3 Voroperationen	13
3.4 Hodenlage.....	13
3.5 Sekundärer Hodenhochstand	14
3.6 Begleiterkrankungen.....	15
3.7 Hormontherapie	18
3.8 Präoperative Sonographie	21
3.9 Familienanamnese	22
3.10 Hypoplasie und Atrophie des Hodens.....	22
3.11 OP-Verfahren	23
3.12 Hodenbiopsie.....	23
4 DISKUSSION	28

4.1 Vergleichbarkeit des untersuchten Kollektivs mit der Literatur	29
4.1.1 Lokalisation des nicht deszendierte Hodens.....	29
4.1.2 Sekundärer Hodenhochstand.....	30
4.1.3 Positive Familienanamnese.....	30
4.1.4 Frühgeburtlichkeit.....	30
4.1.5 Begleiterkrankungen.....	31
4.2 Malignitätsentwicklung.....	32
4.3 Die Hormontherapie.....	33
4.4 Sekundäre Hodenaszension	38
4.5 Leitlinientherapie	39
4.6 Mögliche Ursachen für die zu späte Behandlung	40
4.7 Risikofaktoren für einen Hodenhochstand	42
4.8 Zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten	43
5 ZUSAMMENFASSUNG	49
6 ANHANG	50
7 LITERATURVERZEICHNIS	70
8 DANKSAGUNG	VIII

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Lebensjahren)	11
Abb. 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Altersklassen)	12
Abb. 3: Präoperative Lokalisation der Hoden. Zusätzlich sind die Pendelhoden aufgelistet, die per definitionem nicht zum Hodenhochstand gezählt werden. Dadurch wird in der Summation eine Prozentzahl > 100 erreicht.....	14
Abb. 4: Altersverteilung der Jungen mit sekundärer Hodenaszension per definitionem	15
Abb. 5: Prozentualer Anteil an Begleiterkrankungen unter dem Patientenkollektiv bezogen auf das Alter.....	16
Abb. 6: Absolute Häufigkeit sowie Art der Begleiterkrankungen, aufgeteilt nach Altersklassen.....	18
Abb. 7: Prozentualer Anteil der Jungen, die präoperativ eine Hormontherapie erhielten.....	19
Abb. 8: Absolute Häufigkeit sowie Art der Hormontherapie, aufgeteilt nach Altersklassen	20
Abb. 9: Darstellung der prozentualen Anteile der histologischen Ergebnisse der 131 Hoden, die intraoperativ biopsiert wurden, eingeteilt in sechs Gruppen	25
Abb. 10: Darstellung der 46 histologischen Befunde (35,1 %), die eine differenzierte Aussage zum Keimepithel trafen.....	25
Abb. 11: Auswahl histologischer Befunde, die regelrechtes Hodengewebe enthielten oder eine differenzierte Aussage zum Keimepithel trafen, bezogen auf das Alter dieser 57 Patienten	26
Abb. 12: Auswahl histologischer Befunde, die regelrechtes Hodengewebe enthielten oder eine differenzierte Aussage zum Keimepithel trafen, in Bezug auf eine Hormontherapie	27
Abb. 13: Auszug aus dem Vorsorgeheft. Der anzukreuzende Befund zum Hodenhochstand kann leicht übersehen werden. Zu überlegen wäre eine Verlagerung auf die rechte Seite, wie die nächste Abbildung zeigt.....	44
Abb. 14: Entwurf einer überarbeiteten Seite im Vorsorgeheft. Neu angelegt ist die Spalte zum Hodendeszensus. Der Untersucher ist verpflichtet, im entsprechenden Kästchen ein Kreuz zu setzen.	45
Abb. 15: Überarbeitete Seite im Vorsorgeheft zur U 6. Neben der Kontrolle der Hodenlage wird im Falle eines Maldezensus testis an die Überweisung zum	

Kinderurologen/Kinderchirurgen, die nach der aktuell gültigen Leitlinie (Stand 2013) im 10. - 12. Lebensmonat im besten Fall bereits erfolgt ist, erinnert.....47

ANHANGSVERZEICHNIS

Anhang 1: Datentabelle zu Abbildung 1 „Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Lebensjahren)“	50
Anhang 2: Datentabelle zu Abbildung 2 „Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Altersklassen)“	50
Anhang 3: Datentabelle zur Frühgeburtlichkeit	51
Anhang 4: Datentabelle zu Voroperationen	51
Anhang 5: Datenblatt zur Hodenlage	52
Anhang 6: Datenblatt zu sekundärem Hodenhochstand	53
Anhang 7: Datenblatt zu Abbildung 5 „Prozentualer Anteil an Begleiterkrankungen unter dem Patientenkollektiv bezogen auf das Alter“	53
Anhang 8: Datentabelle zu Abbildung 6 „Absolute Häufigkeit sowie Art der Begleiterkrankungen aufgeteilt nach Altersklassen“	65
Anhang 9: Datentabellen zur Hormontherapie	66
Anhang 10: Datentabelle zur präoperativen Sonographie	66
Anhang 11: Datentabellen zur Familienanamnese	67
Anhang 12: Datentabellen zur Hodenhypoplasie/-atrophie	67
Anhang 13: Tabellenblatt zu den histologischen Befunden im Bezug auf die Keimzellen und Ad-Spermatogonien und das Alter	69

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeines

Der Hodenhochstand ist die häufigste Genitalfehlbildung beim Knaben und wird in der Regel im Neugeborenenalter festgestellt. Die Inzidenz beträgt 3 – 6 % bei reifgeborenen Jungen und ist deutlich höher bei Frühgeborenen (bis zu 30 %; bei einem Geburtsgewicht < 900 Gramm beträgt sie nahezu 100 %). Die normotope, skrotale Hodenlage wird auch als ein Reifezeichen des Neugeborenen bewertet.

Innerhalb des ersten Lebensjahres, etwa bis zum achten Lebensmonat, ist ein spontaner postpartaler Deszensus testis noch möglich, so dass die Inzidenz im Verlauf sinkt und zum Abschluss des ersten Lebensjahres 0,8 – 2,0 % beträgt.

Der Geburtstermin, die Reife des Neugeborenen und die primäre Lage des nicht deszendierten Hodens konnten als abhängige Determinanten eines postnatalen Deszensus testis identifiziert werden. Primär nicht palpable, kryptorche Hoden oder hochinguinal gelegene, nicht in das Skrotum exprimierbare Hoden deszendieren demnach seltener spontan in den ersten Lebensmonaten und bedürfen in der Regel einer operativen Therapie.

Nach Abschluss des ersten Lebensjahres ist eine Spontanmaturation im Sinne eines normotopen Deszensus in das zugehörige Skrotalfach nicht mehr zu erwarten (vgl. Barthold/González 2003, S. 2397, Hadziselimovic/Herzog 2000, S. 484, Husmann 2002, S. 1132, Leung/Robson 2004, S. 355 und Siemer 2000, S. 41).

Entwicklungsgeschichtlich ist eine Hodenanlage ab der fünften Embryonalwoche medial der Urogenitalfalte nachweisbar. Nach Ablösung von der degenerierenden Urniere deszendieren beide Hoden bis ins Skrotum. Der Mechanismus des testikulären Mechanismus ist bis heute noch nicht vollständig geklärt; er unterliegt komplexen Steuerungsmechanismen, an denen hormonelle, mechanische und genetische Faktoren beteiligt sind (vgl. Orth et al. 2000).

Ein unilateraler Maldescensus testis ist im Vergleich zum bilateralen mit 60 – 75 % wesentlich häufiger, wobei der unilaterale, rechtsseitige Hodenhochstand mit 70 % gegenüber dem linksseitigen überwiegt (vgl. Rösch 2001, S. 461).

1.2 Klassifikation des Hodenhochstandes

Beim Hodenhochstand zu unterscheiden sind (vgl. Barthold/González 2003, S. 2396, Husmann 2002, S. 1125 und Mathers et al. 2009, S. 528):

- Der **kryptorche Hoden** (Kryptorchismus): Entsprechend der griechischen Bedeutung von kryptos (verborgen) und orchis (Hoden) ist der Hoden palpatorisch und sonomorphologisch nicht detektierbar. Er kann intraabdominal, d.h. proximal des inneren Leistenrings retroperitoneal liegen oder im Zuge des Deszensus zum Beispiel durch eine intrauterin stattgehabte Torsion verkümmert sein. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist die Anorchie oder der sog. „missed testis“, d.h. ein eigentlicher Leistenhoden, der der klinischen Detektion entgangen ist. Die genaue Entität eines kryptorchen Hodens wird mit einer Laparoskopie geklärt.
- Der **Leistenhoden** (Retentio testis inguinalis): Der Hoden ist im Bereich der Leiste, zwischen innerem und äußerem Leistenring zu palpieren und/oder sonomorphologisch darzustellen.
- Der **Gleithoden**: Der Hoden ist in den Leistenkanal eingetreten, aber nicht am tiefsten Skrotalpunkt angekommen. Der Funiculus spermaticus ist entweder relativ verkürzt oder eine breit aufliegende peritoneale Umschlagsfalte verhindert eine lockere skrotale Position. Durch manuellen Zug oder Druck kann der Testikel in das Skrotum verlagert werden, gleitet aber zügig nach dem Loslassen aufgrund von Zugkräften an den Samenstranggebilden in die ursprüngliche hochskrotale bis inguinale Lage zurück. Die Hodenlage weist damit während der überwiegenden Zeit des Tages eine nicht skrotale Position auf.
- Der **Pendelhoden**: Der Pendelhoden hat seinen Deszensus erfolgreich vollendet, pendelt jedoch aufgrund eines ausgeprägten Kremasterreflexes zwischen Skrotum und Leistenansatz. Er kann ohne Spannung ins Skrotum gebracht werden und verbleibt dort, bis der Kremasterreflex erneut stimuliert wird. Gewöhnlich tritt der Pendelhoden bilateral bei Jungen im Alter zwischen drei und sieben Jahren auf, da in diesem Alter der Kremasterreflex besonders lebhaft ausgeprägt ist. Mit der Zeit nimmt der Reflex ab und der Hoden verbleibt dauerhaft im Skrotum. Eine Abgrenzung zum Gleithoden kann manchmal schwierig sein und sollte Anlass zum Führen eines Hodenlageprotokolls durch die Eltern geben.
- Der **ektople Hoden**: Der ektople Hoden liegt außerhalb der physiologischen Abstiegsroute. Als mögliche Gründe werden ein hormonelles Missverhältnis zwischen Andro-

genen und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), die Überentwicklung eines Gubernakulumsegmentes oder das Vorhandensein einer mechanischen Blockade diskutiert. Am häufigsten findet sich die epifasziale inguinale Ektopie (70 %). Seltener sind die Hoden perineal, penil, femoral, umbilikal oder in der kontralateralen Skrotalhälfte zu finden.

Von einer sekundären Hodenaszension spricht man, wenn in den ersten Lebensjahren ein Deszensus mit nachfolgend eindeutig skrotaler Hodenlage festgestellt wurde; über Zugkräfte am Samenstrang, u.a. durch einen nicht obliterierten Processus vaginalis oder dessen, dem Funikel anhaftende, rudimentäre, fibröse Stränge, wird der Hoden im Laufe des Körperlängenwachstums sekundär retiniert.

Iatrogen kann ein sekundärer Hodenhochstand die Folge inguinaler operativer Eingriffe, wie die Versorgung von Leistenhernien oder großen Hydrozelen, sein. Postoperative Narbenzüge oder Verwachsungen führen dann zur Fixation des Hodens außerhalb des Skrotums (vgl. Hack et al. 2012, S. 43, Husmann 2002, S. 1125 und Stec et al. 2007, S. 1723).

1.3 Der Hodendeszensus

Der Deszensus des Hodens in das Skrotum ist ein obligatorischer und entscheidender Schritt für die testikuläre Entwicklung und spätere Fähigkeit zur Spermatogenese. Eine im Skrotum um zwei bis fünf Grad kühlere Temperatur scheint eine essentielle Voraussetzung für die Bildung und Speicherung von Spermien zu sein. So führte zum Beispiel in Experimenten eine erhöhte Umgebungstemperatur zu einem vermehrten Anfallen von reaktiven Sauerstoffspezies, die die Sperma-DNA schädigten (vgl. Ivell/Hartung 2003, S. 178, Kurpisz et al. 2010, S. 26 und Setchell 1998).

Der Deszensus selbst findet in zwei Schritten statt und ist von anatomischen Faktoren und hormonellen Einflüssen abhängig:

In der androgenunabhängigen, transabdominalen Phase (10. – 23. Woche) wandert der Hoden von dorsokraniel nach ventrokaudal bis zum inneren Leistenring. Ausgangspunkt ist dessen perirenale Lage, in der er vom sog. „cranial suspensory ligament“ (CSL) und einem kaudalen Band, dem Gubernaculum, locker gehalten wird. Das CSL heftet dem Hoden an der hinteren Abdominalwand an, das Gubernaculum verbindet ihn mit dem späteren inneren Leistenring.

Unter dem Einfluss von Insulin-like factor 3 (INSL 3), einem Produkt der Leydig-Zellen, quillt das Gubernaculum auf. Diese Volumen- und Gewichtszunahme kommt durch die hohe Wasserbindungsfähigkeit der im Gubernaculum enthaltenen Glykosaminoglykane zustande. Durch die Aufdehnung und Verdickung des Gubernaculums wird es zu einer bandartigen Struktur und hält die Hoden fest in der Nähe der Leistengegend, während der Embryo wächst. Zugleich bildet sich das CSL zurück und erlaubt so den gonadalen Abstieg.

In der transinguinalen Phase (26. – 28. SSW) wird das Skrotum zunächst durch das kaudale Ende des Gubernaculums geweitet und somit auf den Hodenabstieg vorbereitet. Zudem bildet sich eine trichterförmige Ausstülpung des Bauchfells, der Processus vaginalis peritonei, wodurch dem Hoden ermöglicht wird, in eigenen Hüllen „verpackt“, das Abdomen zu verlassen. Durch zunehmenden abdominellen Druck und eine sukzessive Verkürzung des Gubernaculums findet der testikuläre Abstieg von der Leistengegend ins Skrotum statt. Nachdem der Hoden den Grund des Skrotums erreicht hat, obliteriert die Verbindung zwischen Peritoneum und Processus vaginalis. Der Teil des Processus vaginalis, der den Hoden umgibt, wird Tunica vaginalis testis genannt. Das Gubernaculum persistiert als rudimentäres skrotales Ligament (vgl. Bay et al. 2011, S. 188, Foresta et al. 2008, S. 561 und Hughes/Acerini 2008).

Da der Hodenabstieg eine komplexe Interaktion aus endokrinen, anatomischen und Umweltfaktoren darstellt, ist die Ursache für einen Maleszensus am ehesten multifaktoriell bedingt. Bis heute sind die genauen Ursachen für einen Hodenhochstand nicht vollständig geklärt. In der Literatur sind einige Theorien zur Entstehung beschrieben (vgl. Virtanen/Toppari 2008). Als Hauptursache geht man von einer Insuffizienz der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aus, weshalb man den Maleszensus testis nach heutigem Wissensstand als Endokrinopathie bezeichnet (vgl. Körner/Rübben 2010, S. 1201 und Rösch 2011, S. 62).

1.4 Die Funktion des Hodens

Die paarig angelegten Hoden übernehmen zwei wichtige Organfunktionen:

- Die Produktion von Spermien
- Die Sekretion von Testosteron

Um diesen wichtigen Funktionen nachzukommen, verfügt das Hodenparenchym über spezialisierte Zellen, die ihrerseits in netzwerkartige Steuerungssysteme eingebunden sind.

- Die Sertoli-Zellen: Sie dienen als Stützzellen der Hodenkanälchen und bilden die Blut-Hoden-Schranke. Sertoli-Zellen umgeben die Keimzellen und stellen eine für die Keimzellendifferenzierung unentbehrliche Umgebung dar. Das von ihnen gebildete Inhibin hemmt die Freisetzung des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Hypophysenvorderlappen. Zudem produzieren sie androgenbindendes Globulin. In der Embryonalentwicklung wird in den Sertoli-Zellen das Anti-Müller-Hormon produziert (vgl. Lee 2011, S. 2034).
- Die Leydig-Zellen: Sie befinden sich im Interstitium des Hodenparenchyms. Leydig-Zellen werden durch das luteinisierende Hormon (LH) stimuliert und zur Produktion von Testosteron angeregt (vgl. Lee 2011, S. 2033).
- Die Keimzellen: Sie unterliegen im Hodenparenchym einer bedeutenden Entwicklung, in deren Verlauf das fetale Stammzellreservoir der Gonozyten sich zunächst in Spermatogonien und nach einem Intervall der Ruhe in primäre Spermatozyten umwandelt. Mit Beginn der Pubertät beginnen dann die Spermatozyten mit der Spermiogenese (vgl. Lee 2011, S. 2034).

1.5 Die Keimzellreifung

Ein bis zwei Wochen nach der Geburt sind die LH- und Testosteronkonzentrationen signifikant erhöht; nach ein bis zwei Monaten erreichen sie einen Hormonpeak und fallen dann langsam ab, bis im Alter von vier bis sechs Monaten typische präpubertäre Werte erreicht sind. Dieser Gonadoliberin (= Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) gepulste, kurze Anstieg der LH-Konzentration wird auch Mini-Pubertät genannt und führt über stimulierte Leydig-Zellen zur erhöhten Testosteronproduktion. Die Arbeitsgruppe um Hadziselimovic und Kollegen folgerten daraus, dass dieser Testosteronanstieg essentiell für die Transformation von Gonozyten in sog. „Adult-dark (Ad-)Spermatogonien“ sei, die dann den adulten

Stammzell-Pool bilden (vgl. Hadziselimovic et al. 2004 und Hadziselimovic et al. 2005). Diese Einschätzung wird in aktuellen Arbeiten der Arbeitsgruppe um John Hutson infrage gestellt, da im Mausmodell gezeigt werden konnte, dass die postnatale Germinalzellentwicklung vom Androgen-Rezeptorstatus unabhängig verläuft (vgl. Li et al. 2015).

Das histologisch sichtbare Korrelat dieser Transformation ist ein stetiger Abfall der Anzahl der Gonozyten, bis sie im Alter von drei Monaten vollständig verschwinden und ein gleichzeitiger Anstieg der Ad-Spermatogonien erkennbar ist. Aus diesen gehen in der frühen präpubertären Reifungsphase durch die erste meiotische Teilung Spermatozyten hervor.

Vor der Pubertät finden somit zwei für die Entstehung und Reifung der Spermien fundamental wichtige Ereignisse statt: Im Alter von zwei bis drei Monaten wird der fetale Stammzellpool durch den adulten ersetzt, im Alter von vier bis fünf Jahren beginnt die Meiose (vgl. Huff et al. 2001).

Steigt postnatal die Sekretion von LH nicht genügend an, so unterbleibt eine ausreichende Stimulation der Leydig-Zellen. Dies führt zu einer unzulänglichen Testosteronsynthese. Ob dies koinzidentell oder ursächlich für einen unzureichenden Reifungsprozess der Gonozyten zu Ad-Spermatogonien ist, ist bisher nicht schlüssig geklärt (vgl. Hadziselimovic et al. 2005, S. 1537, Huff et al. 2001 und Li et al. 2015).

1.6 Das Malignitätsrisiko

Patienten mit Hodenhochstand haben neben dem Risiko einer eingeschränkten Zeugungsfähigkeit auch ein erhöhtes Risiko, einen Hodentumor zu entwickeln.

Der testikuläre Keimzelltumor gehört in der Altersgruppe der 20- bis 40-jährigen Männer zu den häufigsten, bösartigen Tumoren (vgl. Heidenreich/Dieckmann 2007, S. 521). Das allgemeine Risiko eines jeden Mannes, an Hodenkrebs zu erkranken, liegt bei ca. 0,3 – 0,7 %. Die Hälfte wird vor dem 35. Geburtstag diagnostiziert (vgl. Cortes et al. 2004, S. 35).

Zu den gesicherten Risikofaktoren zählt der Maleszensus testis, zu den wahrscheinlichen Risikofaktoren unter anderem die Subfertilität (vgl. Heidenreich/Dieckmann 2007, S. 522 f. und Swerdlow et al. 1999). Das Risiko, einen Hodentumor zu entwickeln, ist in vormals nicht deszendierten Hoden drei- bis achtmal höher als in der Normalpopulation (vgl. Dieckmann/Pichlmeier 2004, S. 6, Herrinton et al. 2003, S. 605, Myrup et al. 2007 und Strader et al. 1988). Die Einführung effektiver, systemischer, chemotherapeutischer Behandlungen hat trotz Steigerung der Inzidenz des Hodentumors zu einer Abnahme der Mortalität auf 0,4/100.000 geführt (vgl. Heidenreich/Dieckmann 2007, S. 524).

1.7 Die Therapie des Hodenhochstandes

Nach der aktuell gültigen, interdisziplinär erstellten Leitlinie (S2k Leitlinie: Hodenhochstand – Maldescensus testis auf AWMF online) kann in den ersten sechs Lebensmonaten ein spontaner Deszensus abgewartet werden. Tritt dieser nicht ein, kann optional eine präoperative Hormontherapie begonnen oder der Hoden operativ in sein Skrotalfach verlagert werden (vgl. Ludwikowski 2013, S. 5). Die Indikation zur Hormontherapie wird vor allem damit begründet, dass das hormonelle Milieu einen günstigen Einfluss auf die Anzahl der Ad-Spermatogonien habe, die aus noch vorhandenen Gonozyten durch den hormonellen Einfluss zur Nachreifung gebracht werden sollen (vgl. Huff et al. 2001 und Schwentner et al. 2005). Ziel ist, dass die Therapie vor dem ersten Geburtstag erfolgreich abgeschlossen ist und jeder Hoden im Hodensack liegt. Für einen behandlungsbedürftigen Hodenhochstand, der jenseits des ersten Lebensjahres erkannt wird, ist eine präoperative Hormontherapie nicht mehr zu empfehlen; hier wird zur zeitnahen Operation geraten (vgl. Ludwikowski 2013, S. 5).

In den Jahren 1999 bis 2009 wurde in der damals gültigen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfohlen, die Behandlung bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr abgeschlossen zu haben.

Die operative Therapie ist der Goldstandard in der Behandlung des Hodenhochstandes (vgl. Gapany 2008, S. 496). Die Orchidopexie ist beim palpablen, nicht deszendierten Hoden das am häufigsten angewendete Verfahren und wurde bereits 1957 von Lattimer beschrieben. Ziel ist die spannungsfreie Verlagerung des Hodens an den tiefsten Punkt des Skrotums. Die genaue Entität eines nicht palpablen und nicht deszendierten Hodens wird mit einer Laparoskopie geklärt. Je nach intraoperativem Befund erfolgt die offen-operative Orchidopexie, die laparoskopische Orchidopexie, die zweizeitige Orchidopexie nach Fowler-Stephens oder die Orchiektomie (vgl. Thorup et al. 2007 und Taran/Elder 2006).

Da nur eine zeitgerechte Therapie eines Hodenhochstandes in der Lage ist, protektiv auf Fertilität und Malignität Einfluss zu nehmen, kommt dem Therapiezeitpunkt dieser häufigsten, angeborenen Fehlbildung beim Knaben eine ganz besondere Bedeutung zu. Klärung, inwieweit die durch heute verfügbares Wissen gegebenen und in Leitlinien empfohlenen Therapievorgaben an einem kinderurologischen Zuweisungszentrum tatsächlich zur Umsetzung gebracht werden können, war ein besonderes Ziel dieser Arbeit.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Erhebung wurden die Daten von sämtlichen männlichen Patienten, die zwischen 2003 und 2008 in der Kinderklinik St. Hedwig in Regensburg an einem Hodenhochstand operiert wurden, erfasst.

2.2 Datengewinnung

Als Grundlage dienten die Krankenakten der Patienten, die über das Patientenverwaltungsprogramm des Krankenhauses Barmherzige Brüder anhand der Prozedur- bzw. Diagnose-Schlüssel herausgesucht wurden. Das Patientengut umfasste im untersuchten Zeitraum von 2003 bis 2008 die Anzahl von 680 Jungen im Alter von 0 bis 18 Jahren. Durch Recherche der Patientenakten erfolgte die Datenakquirierung. In den Akten waren Anamnesebögen, Arztbriefe und Operationsberichte abgeheftet.

Verwendete Diagnoseschlüssel zur EDV-basierten Patientensuche:

- E 29-Ziffern, die für die Hodenfunktionsstörungen kodieren
- Q 55-Ziffern, die für die angeborenen Fehlbildungen des Hodens kodieren
- Q 53-Ziffern, die für die Hodenretention kodieren

Verwendete Prozedurenschlüssel zur EDV-basierten Patientensuche:

- 5-622-Ziffern, die die operative Hodenentfernung kodieren
- 5-624-Ziffern, die die operative Orchidopexie kodieren
- 5-626-Ziffern, die die operative Verlagerung von Abdominalhoden kodieren
- 1-694-Ziffern, die die Laparoskopie kodieren

2.3 Beschreibung der Daten

Folgende Personencharakteristika wurden erhoben:

- Alter zum Zeitpunkt der Operation
- Termingeburt oder Frühgeburt
- Vorliegen von Begleiterkrankungen
- Angaben zur Familienanamnese – falls vorhanden.

Die präoperative Hodenlage wurde dokumentiert und unterteilt in:

- nicht detektierbarer Hoden (kryptorch, abdominal)
- Leistenhoden
- Gleithoden
- Pendelhoden
- ektooper Hoden

Die jeweilige Seitenlokalisation wurde angegeben.

Das Auftreten eines sekundären Hodenhochstandes wurde als weiterer Punkt vom primären Hodenhochstand unterschieden.

Zudem wurde Augenmerk auf stattgehabte Voroperationen an der Leiste, insbesondere einer vorausgegangenen Leistenhernienreparatur gelegt.

Die Operationsverfahren wurden unterteilt in:

- laparoskopische Hodensuche
- laparoskopische Verfahren (laparoskopische Orchidopexie, laparoskopische Orchiektomie, Fowler-Stephens Operation)
- Orchidopexie mit Funikulolyse
- Orchiektomie

Zudem wurde erfasst, ob intraoperativ eine Hodenbiopsie zur histologischen Untersuchung entnommen wurde.

Angaben zu einer Hormontherapie wurden aus den Akten entnommen und eingeteilt in:

- Vorbehandlung mit Kryptocur® nasal
- Hormone intramuskulär
- keine Vorbehandlung
- Vorbehandlung aufgrund der Nebenwirkungen von den Eltern abgelehnt
- keine Angaben verfügbar

Eine Nachbehandlung mit Kryptocur® nasal oder Hormonen intramuskulär, sofern eine erfolgte, wurde ebenfalls erfasst.

Harntraktanomalien, insbesondere in Bezug auf die Niere, wurden berücksichtigt und dokumentiert.

Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel erfasst und tabellarisch aufgenommen. Für die Auswertung wurde das Statistik-Paket SAS 9 verwendet. Die Darstellung erfolgte rein explorativ; ansonsten wurde beschreibende Statistik verwendet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Altersverteilung

Der jüngste Patient wurde am Tag seiner Geburt operiert. Er litt an einer Gastroschisis sowie an einem Leistenhoden rechtsseitig. Es wurden ein primärer Bauchwandverschluss und eine Orchidopexie rechts durchgeführt. Drei weitere Jungen wurden ebenfalls innerhalb des ersten Lebensmonats operiert. Allen gemeinsam war eine zusätzliche Leistenhernie. Der älteste Patient war 18 Jahre und 3 Monate. Bei einem 15 Monate alten Jungen konnte auf eine Operation verzichtet werden, da es nach der Einnahme von einem Luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analogon (Kryptocur®) zu einem Hodendeszensus kam. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung des Patientenkollektivs.

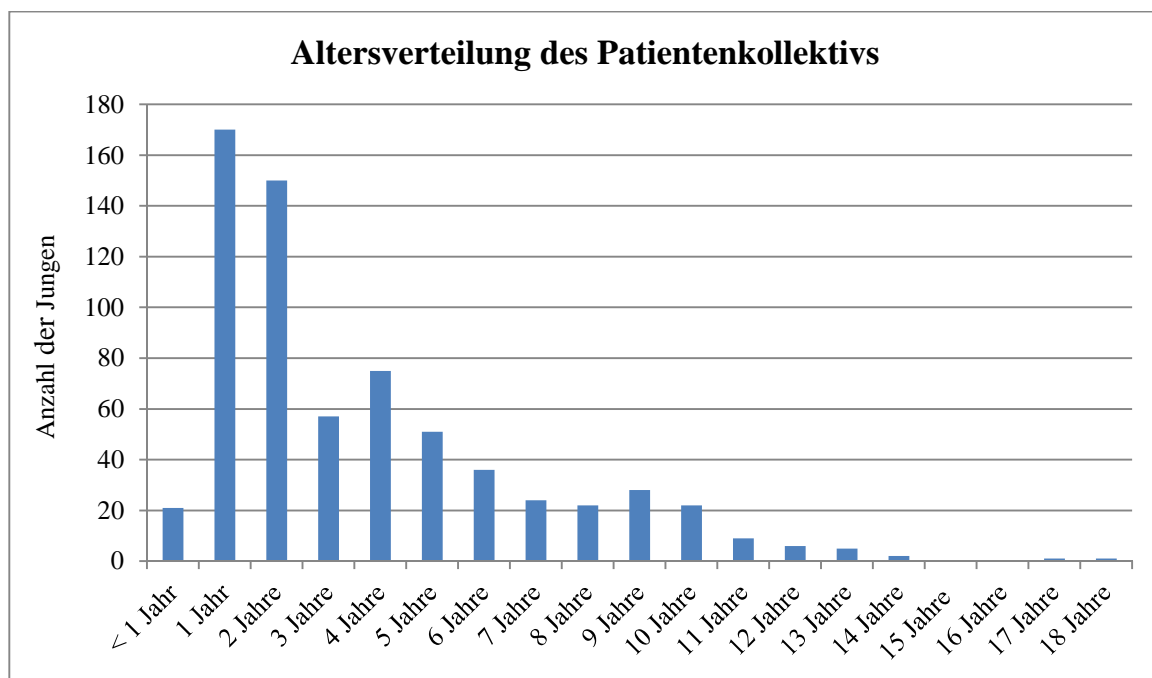


Abb. 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Lebensjahren)

Zum Zeitpunkt der Operation waren 21 Patienten (3,1 %) jünger als ein Jahr, 13 davon (1,9 %) jünger als sechs Monate. 170 Patienten (25 %) waren mindestens zwölf Monate alt und jünger als 24 Monate, wobei ein 15 Monate alter Junge aufgrund eines Hodendeszensus nach Kryptocur® nicht operiert werden musste. Weitere 22 % waren mindestens 24 Monate alt und jünger als 36 Monate. 282 der 680 Patienten (41,5 %) – und somit die Mehrheit – wurden im Alter von mindestens zwei und weniger als fünf Jahren operiert. 207 (30,4 %)

Jungen waren zum Zeitpunkt der Operation fünf Jahre und älter. Abbildung 2 veranschaulicht die Altersverteilung der Patienten nach Altersklassen.

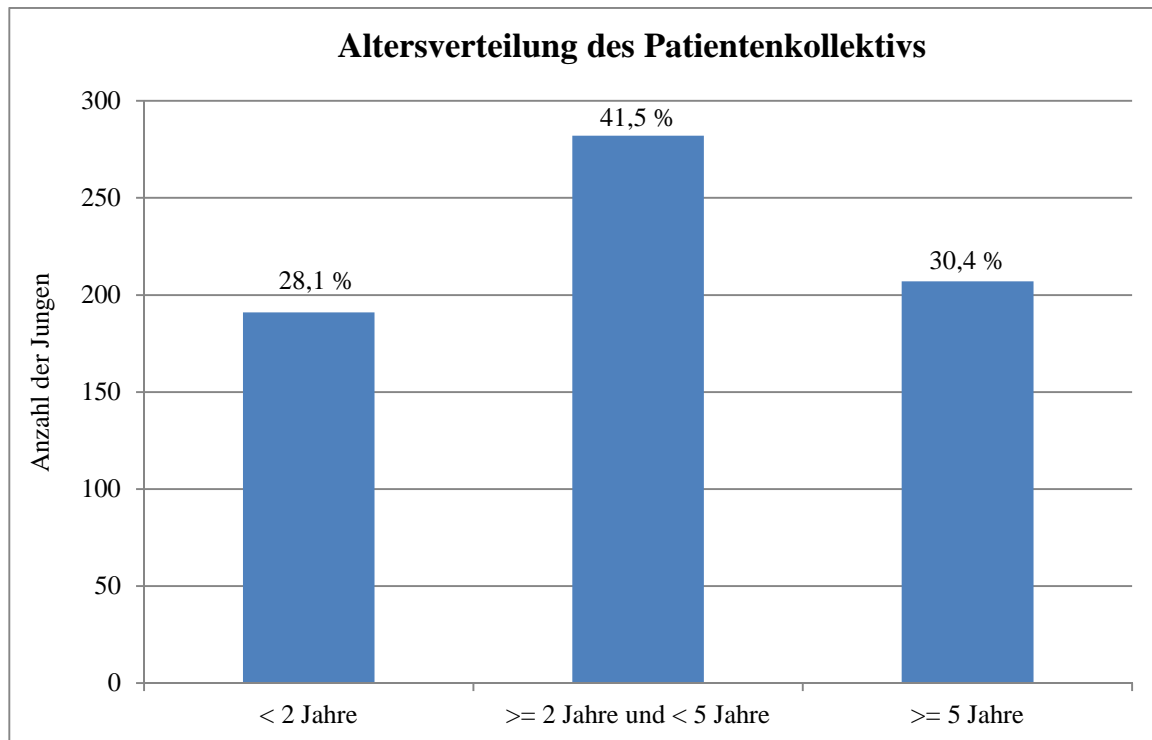


Abb. 2: Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Altersklassen)

3.2 Frühgeburtlichkeit

Unter den 680 Patienten befanden sich 67 ehemalige Frühgeborene (9,8 %). Das jüngste wurde in der 24. Schwangerschaftswoche geboren. 252 Jungen (37,1 %) waren zum Termin geboren, bei den restlichen 361 Patienten (53,1 %) wurde die Schwangerschaftswoche nicht dokumentiert.

20 der Frühgeborenen (29,8 %) waren zum Zeitpunkt der Operation jünger als zwei Jahre, 19 (28,4 %) waren mindestens zwei Jahre alt und jünger als fünf Jahre und 28 der Frühgeborenen (41,8 %) waren mindestens fünf Jahre alt.

3.3 Voroperationen

133 der Patienten (19,6 %) waren an der Leiste voroperiert:

- 41 Jungen (6,0 %) wegen einer Leistenhernie:
 - In 13 Fällen waren beide Seiten betroffen,
 - in 17 Fällen die rechte und
 - in 11 Fällen die linke.

- 111 (16,3 %) waren aufgrund eines Hodenhochstandes voroperiert:
 - Bei 33 Jungen waren beide Seiten betroffen,
 - bei 40 die rechte und
 - bei 38 die linke.

- 19 Jungen dieses Kollektivs waren zeitgleich wegen einer Leistenhernie und auch eines Hodenhochstandes voroperiert.

3.4 Hodenlage

Von den 680 Patienten befand sich bei 240 Jungen (35,3 %) der nicht deszendierte Hoden auf der linken Seite, bei 243 (35,7 %) auf der rechten Seite. 197 Patienten (29,0 %) wiesen einen beidseitigen Hodenhochstand auf. Das untersuchte Kollektiv besteht somit aus 680 Jungen mit 877 nicht deszendenten Hoden.

Die meisten Hoden (73,1 %) waren inguinal positioniert, 191 Hoden linksseitig, 214 rechtsseitig und bei 118 Patienten lagen die Hoden beidseitig inguinal (236 Hoden). 38 Hoden (4,3 %) waren im Abdomen lokalisiert, 19 auf der linken Seite, 13 auf der rechten und bei drei Jungen beidseitig (6 Hoden). 179 Hoden (20,4 %) waren Gleithoden, 68 linksseitig, 55 rechtsseitig und bei 28 Patienten beidseitig (56 Hoden). Ein rechter Hoden wurde ektop, außerhalb der normalen Hodenabstiegsroute gefunden. Zwei Hoden waren am Skrotaleingang lokalisiert. Ein linker Hoden befand sich im Skrotalfach. Dieser war in Folge einer Orchidopexie mit Abszessbildung atrophiert. Die restlichen 15 Hoden (1,7 %) waren Hodenrudimente ohne weitere Information zur Lokalisation. 77 Patienten hatten zusätzlich einen Pendelhoden (40 auf der linken Seite, 37 auf der rechten Seite), der definitionsgemäß nicht zum Hodenhochstand gezählt wird.

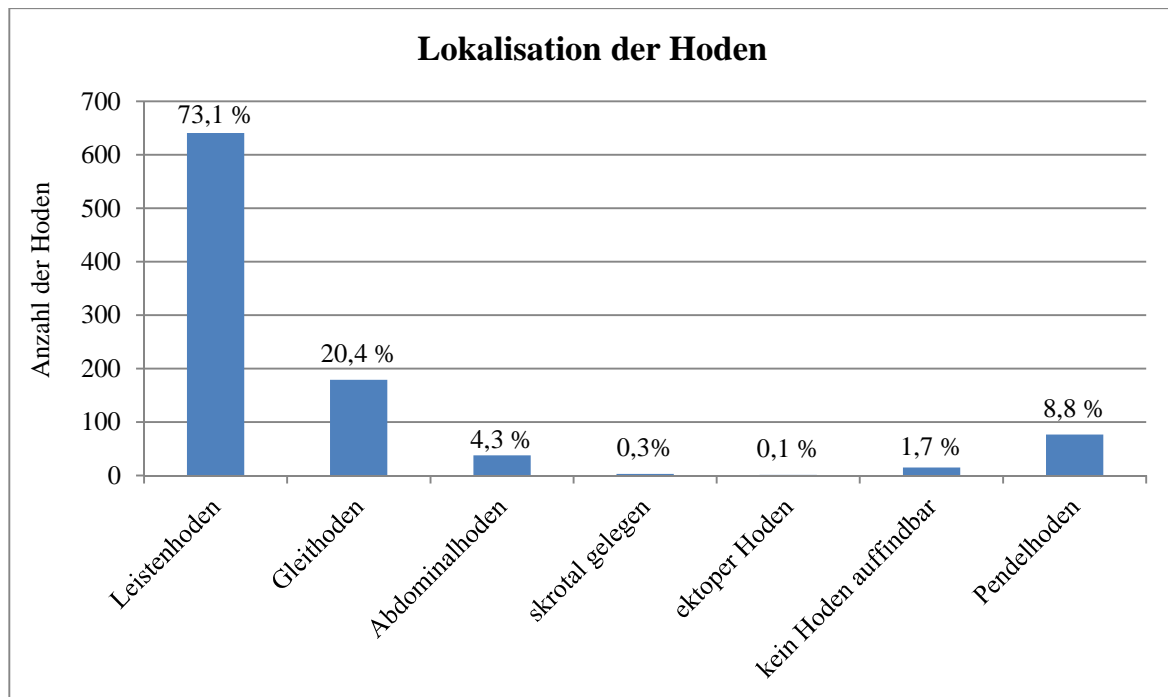


Abb. 3: Präoperative Lokalisation der Hoden. Zusätzlich sind die Pendelhoden aufgelistet, die per definitionem nicht zum Hodenhochstand gezählt werden. Dadurch wird in der Summation eine Prozentzahl > 100 erreicht.

3.5 Sekundärer Hodenhochstand

Ein sekundärer Hodenhochstand wurde bei 32 Jungen (4,7 %) dokumentiert. Bei 13 Patienten (40,6 % von 32 Patienten) aszendierte der Hoden auf der linken Seite, bei 15 Jungen (46,9 % von 32 Patienten) auf der rechten Seite und bei vier Jungen (12,5 %) beidseitig. Von diesen waren bereits 20 Patienten an der Leiste oder am Hoden voroperiert, vier davon jedoch auf der kontralateralen Seite. So senkt sich die Anzahl der Kinder mit sekundärem Hodenhochstand per definitionem auf die Hälfte (2,3 %). Das durchschnittliche Alter der Jungen lag bei 75 Monaten. Abbildung 4 zeigt die Altersverteilung der Jungen mit einer sekundären Hodenaszension per definitionem:

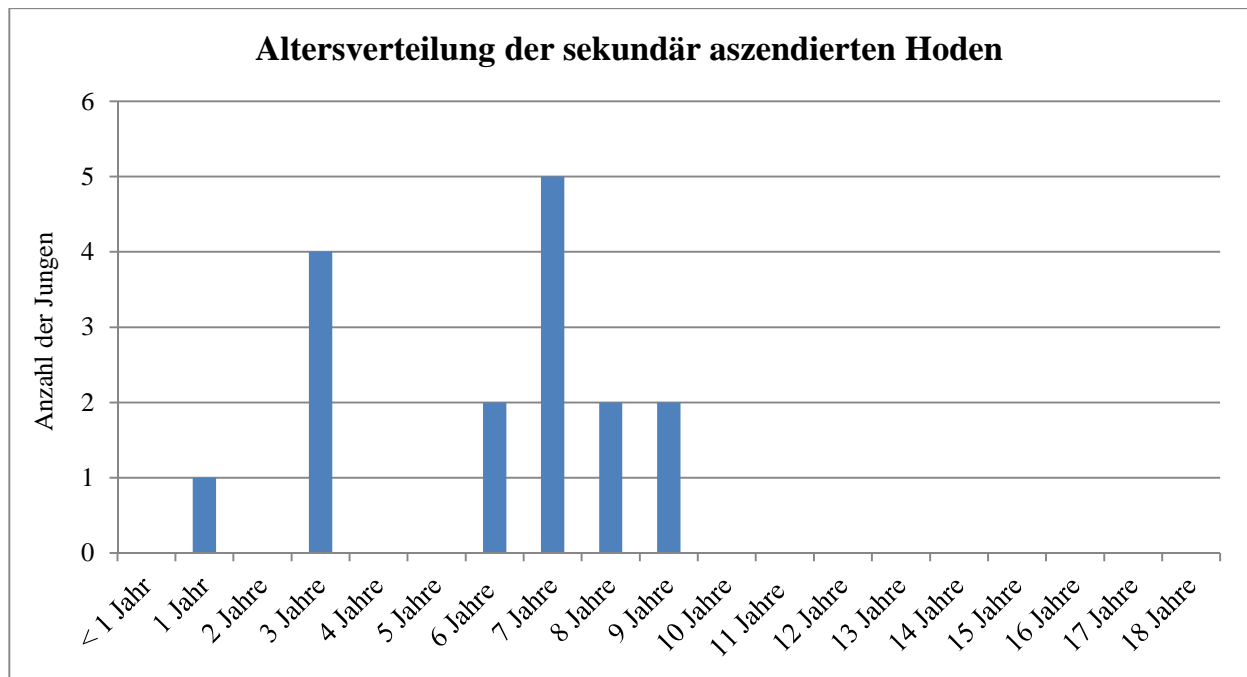


Abb. 4: Altersverteilung der Jungen mit sekundärer Hodenaszension per definitionem

3.6 Begleiterkrankungen

Alle Patienten wurden neben dem Maleszensus testis auf weitere Begleiterkrankungen untersucht. 305 Patienten (44,8 %) wiesen Begleiterkrankungen auf, wovon ein Drittel (103 Jungen) jünger als zwei Jahre, ein Drittel (103 Jungen) mindestens zwei Jahre alt und jünger als fünf Jahre und ein Drittel (99 Jungen) mindestens fünf Jahre alt waren.

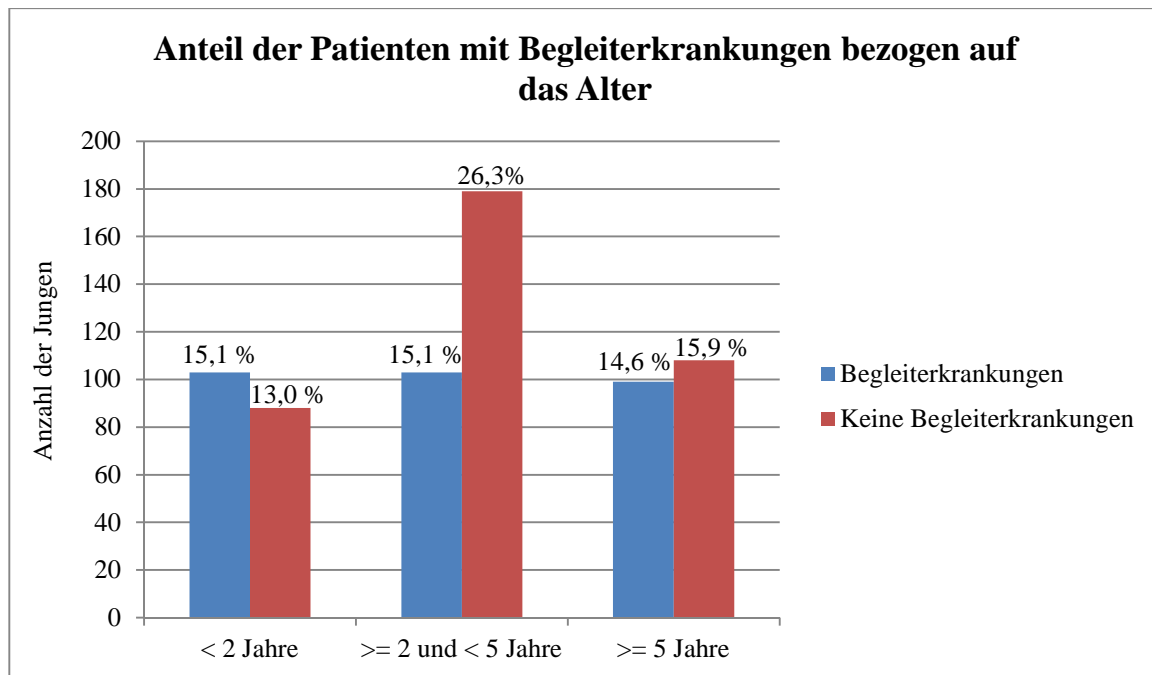


Abb. 5: Prozentualer Anteil an Begleiterkrankungen unter dem Patientenkollektiv bezogen auf das Alter

Die Begleiterkrankungen wurden unterteilt in urogenitale und kardiologische Erkrankungen, Syndrome und sonstige Erkrankungen.

Bei den urogenitalen Begleiterkrankungen handelte es sich um folgende:

- Kontinenzprobleme mit Einnäss-Symptomatik
- Genitalanomalien (z.B. buried/concealed penis, Penisdeviation, hypoplastisches Skrotum, Hypospadie, Meatusenge)
- Nierendysplasien/-erkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz, Einzelniere, Doppelnieren, Nierenhypoplasie)
- Harntraktanomalien (vesikoureteraler Reflux (VUR), Megaureter, Ekstrophie, Urethralklappen)
- Hoden-, Nebenhodenveränderungen (z.B. Hoden-Nebenhodendissoziation, Hydrozele, Funiculozele)
- Leistenhernie und Störungen der sexuellen Differenzierung (persistierende Müllergänge mit Vaginalanlage, Intersex/ Pseudohermaphroditismus masculinus)

Die Syndrome umfassten das

- Prader-Willi-Syndrom,
- Trisomie 21,
- Trisomie 8,
- Klinefelter-Syndrom,
- Silver-Russel-Syndrom,
- Brown-Syndrom,
- CHARGE-Syndrom,
- Dravet-Syndrom,
- Denys-Drash-Syndrom,
- Triple-A-Syndrom,
- Cri-du-chat-Syndrom,
- Cornelia-de-Lange-Syndrom,
- Kaudales Regressionssyndrom,
- Tethered-Cord-Syndrom,
- Wolf-Hirschhorn-Syndrom und das
- Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom.

Die häufigsten kardiologischen Erkrankungen waren Herzfehler wie ASD und VSD, meist in Zusammenhang mit einer Trisomie 21.

Unter den sonstigen Erkrankungen wurden

- Entwicklungs- und Sprachstörungen, ADHS,
- die Hypothyreose, der Minderwuchs, die Adipositas,
- die Pollinose, das Asthma bronchiale, die Neurodermitis,
- die Obstipation,
- Nabelhernien,
- die Analtresie,
- die Spina bifida, Myelomeningozele, Chiari-Malformation, Hydrozephalus und
- die Neurofibromatose erfasst.

Die meisten Patienten litten an mehreren Begleiterkrankungen. Abbildung 6 zeigt die Häufigkeit der Begleiterkrankungen, aufgeteilt in die vier oben genannten Klassen und bezogen auf das Alter der Patienten.

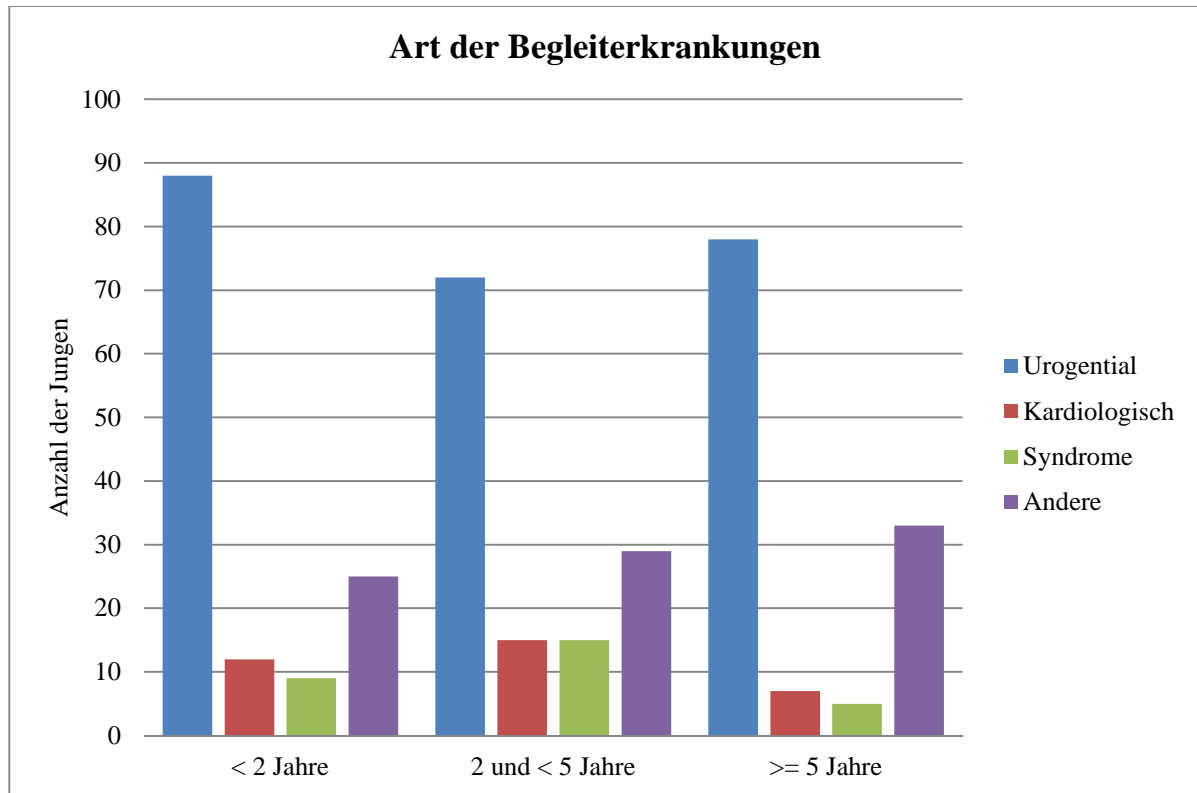


Abb. 6: Absolute Häufigkeit sowie Art der Begleiterkrankungen, aufgeteilt nach Altersklassen

Wie auch aus der graphischen Abbildung zu entnehmen, waren in jeder Altersgruppe die urogenitalen Erkrankungen am häufigsten vertreten.

3.7 Hormontherapie

Es wurde zwischen einer Hormontherapie vor und nach der Operation unterschieden. Vor der Operation wurden 383 Patienten (56,3 %) hormonell behandelt, davon waren 138 Patienten (36,0 %) jünger als 24 Monate und fünf Jungen (1,3 %) jünger als zwölf Monate.

342 Jungen (50,3 %) erhielten Kryptocur® Nasenspray und 28 Jungen (4,1 %) humanes Chorion-Gonadotropin (hCG) intramuskulär, neun weitere Patienten (1,3 %) erhielten eine Kombinationstherapie mit Kryptocur® Nasenspray und hCG intramuskulär. Weitere vier Pa-

tienten wurden mit einer Hormonkur/-therapie, die nicht näher bezeichnet wurde, behandelt, ein Patient davon in Thailand.

Die Therapie mit Kryptocur® wurde bei neun Patienten vorzeitig abgebrochen, in vier Fällen wegen des Auftretens von Nebenwirkungen und mangelnder Compliance. Sechs Kinder wurden zweimal hormonell behandelt, ein Junge dreimal. Die Therapie mit hCG wurde einmal vorzeitig beendet, die Anzahl der Injektionen variierte von vier bis zweimal zwölf Injektionen. Gründe hierfür wurden nicht dokumentiert.

131 Patienten erhielten keine Vorbehandlung mit Hormonen: Drei Eltern lehnten die Therapie ab, zwei Kinder konnten wegen mangelnder Compliance nicht behandelt werden. Die anderen Gründe für das Ausbleiben einer präoperativen, hormonellen Behandlung waren retrospektiv nicht mehr zu erheben.

Zu den restlichen 166 Patienten (24,4 %) gab es keine Angaben, ob eine Hormontherapie stattgefunden hatte.

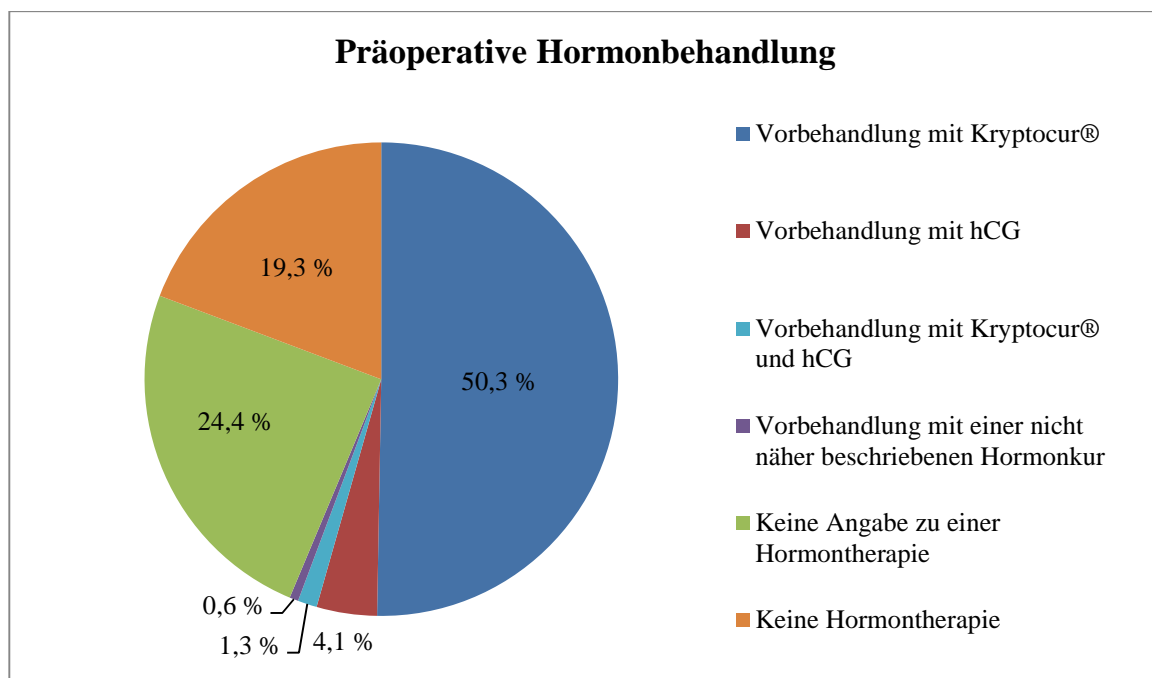


Abb. 7: Prozentualer Anteil der Jungen, die präoperativ eine Hormontherapie erhielten

75,4 % der Patienten, die mit Kryptocur® Nasenspray behandelt wurden, waren jünger als fünf Jahre: 132 der Knaben jünger als zwei Jahre und 126 der Jungen mindestens zwei Jahre alt und jünger als fünf Jahre. Die restlichen 84 Patienten (24,6 %), die vor der Operation noch einen Therapieversuch mit Kryptocur® erhielten, waren bereits mindestens fünf Jahre alt.

Die Behandlung mit hCG wurde vorwiegend bei älteren Patienten eingesetzt: 16 Patienten (57,1 % von 28 Jungen) waren mindestens zwei Jahre alt und jünger als fünf Jahre, neun Patienten (32,1 %) waren älter als fünf Jahre und drei Patienten (10,7 %) jünger als zwei Jahre.

Zwei der Jungen, die eine kombinierte Hormontherapie mit Kryptocur® und hCG erhielten, waren jünger als zwei Jahre, fünf waren mindestens zwei Jahre alt und jünger als fünf Jahre und zwei Patienten waren älter als fünf Jahre.

Die Patienten, die die nicht näher bezeichnete Hormonkur erhielten, waren 13, 27, 31 und 86 Monate alt.

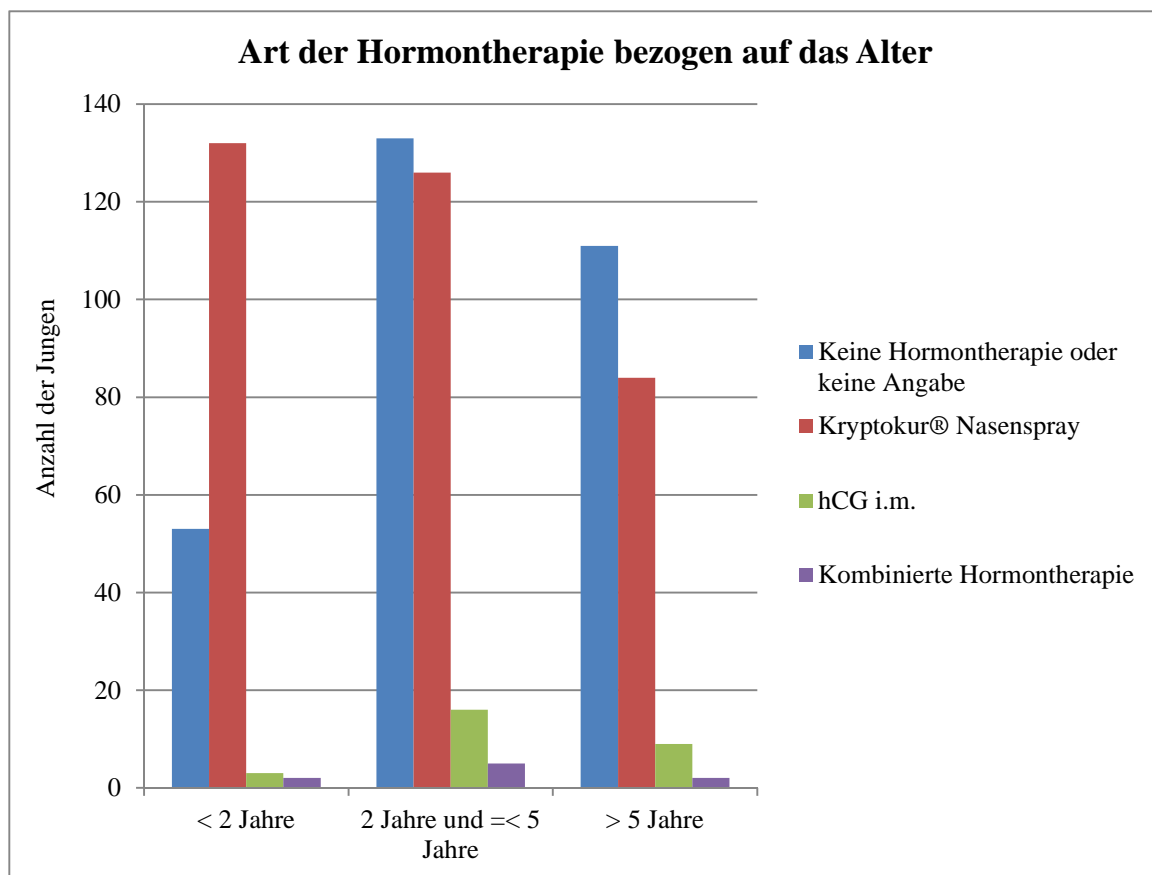


Abb. 8: Absolute Häufigkeit sowie Art der Hormontherapie, aufgeteilt nach Altersklassen

Nach einer präoperativen Hormontherapie sind sieben Hoden deszendiert. Sechs dieser Patienten wurden mit Kryptocur® behandelt, einer mit hCG. Bei einem Jungen konnte dadurch von einer Operation Abstand genommen werden, bei den anderen sechs Patienten musste die jeweils kontralaterale, nicht deszendierte Seite operiert werden. Somit beschränkte sich die Anzahl der operierten Jungen auf 679.

Eine postoperative Hormonbehandlung wurde bei 23 Kindern (3,4 %) durchgeführt:

- 20 Patienten erhielten Kryptocur® Nasenspray, ein Patient hCG.
- Zwei Patienten erhielten Testosteron-Propionat 0,1 %. Davon war der eine 72 Monate alt und litt an beidseitigen Leistenhoden sowie an einer Harnröhrenfistel, einer penilen Hypospadie, einer angeborenen Ventralverkrümmung des Penis, einem hypoplastischen Penis und Skrotum. Zudem bestand der Verdacht auf einen Androgenrezeptor-Defekt. Makroskopisch zeigten sich beidseitig verkleinerte und minderwertige Hoden, histologisch ein ausschließlich aus Sertolizellen bestehendes Hodenparenchym. Dieser Patient erhielt neben Testosteron-Propionat 0,1 % auch Kryptocur®. Hormonell vorbehandelt wurde er nicht.

Der zweite Patient war 20 Monate alt und besaß einen Inguinalhoden rechts sowie einen Pendelhoden links. Zudem litt er am Cornelia-de-Lange-Syndrom, an einer glandulären Hypospadie mit ausgeprägter ventraler Penisdeviation und angeborenen Urethralklappen im hinteren Teil der Harnröhre. Der rechte Hoden stellte sich verkleinert dar, eine Biopsie wurde nicht entnommen. Präoperativ wurde der Patient mit Kryptocur® vorbehandelt.

- 96,6 % der Patienten wurden postoperativ nicht mit Hormonen behandelt.

3.8 Präoperative Sonographie

Bei 371 Patienten (54,6 % von 679 operierten Jungen) wurde präoperativ eine Hodensonographie durchgeführt, bei 307 (45,2 %) nicht. Bei einem Patienten gab es keine Angabe dazu. 183 Patienten (75 Patienten mit einem beidseitigen Hodenhochstand, 108 mit einem unilateralen) wiesen beidseitig ein homogenes, regelrechtes Hodenparenchym auf. Das Parenchym des linken Hodens war bei weiteren 21 Patienten regelrecht und das des rechten Hodens bei weiteren 28 Patienten.

Auf der linken Seite zeigte sich das Hodenparenchym eines Patienten mit inguinal retiniertem Hoden sowie das eines Patienten mit kontralateralem Leistenhoden echoarm und inhomogen. Bei drei Patienten mit ipsilateralen Abdominalhoden und bei vier Patienten mit ipsilateral retinierten Inguinalhoden war das Hodenparenchym sonographisch nicht auffindbar bzw. darstellbar.

Auf der rechten Seite war das Hodenparenchym eines Patienten mit linksseitig inguinal retiniertem Vanishing Testis hypertrophiert, bei vier Jungen waren die ipsilateral inguinal gelegenen Hoden nicht darstellbar, ebenso wie bei einem Jungen der abdominal gelegene Hoden.

Ein Patient mit rechtsseitig sekundär aszendiertem Leistenhoden zeigte sonographisch einen verkleinerten Hoden mit regelrechtem Parenchym. Der Befund eines weiteren Jungen mit epifaszial umschlagendem ipsilateralen Leistenhoden lautete ebenfalls deutlich zu klein.

Beidseitig zeigte sich das Hodenparenchym eines Patienten mit bilateralen Leistenhoden echoarm. Die Hoden eines Jungen mit Hodenagenesie links sowie eines Jungen mit abdominal lokalisiertem Hoden links und inguinal gelegenen Hoden rechts und eines Jungen mit bilateralen Inguinalhoden konnten beidseitig sonographisch nicht dargestellt werden.

Zu den restlichen sonographierten Patienten (n = 118) wurden keine retrospektiv nachvollziehbaren Aussagen über das Hodenparenchym getroffen.

3.9 Familienanamnese

Ein kleiner Teil der Patienten wies eine positive Familienanamnese auf:

- 43 Familienangehörige von 40 Patienten (5,9 %) litten in Ihrer Vergangenheit ebenfalls an einem Hodenhochstand. Darunter waren 18 Väter, 14 Brüder, sechs Onkel, ein Cousin des Vaters und vier Großväter.
- Bei einem weiteren Jungen war in der Patientenakte ein fraglicher Hodenhochstand des Vaters dokumentiert, bei drei weiteren Jungen ein fraglicher Hodenhochstand der Großväter.
- 397 Patienten (58,4 %) hatten keinen Fall von Maldeszensus testis in der Familie.
- Zu den restlichen 239 Fällen konnten retrospektiv keine Angaben eruiert werden.

Drei Fälle von Hodenkrebs, davon zwei Fälle in derselben Familie, waren in den Akten dokumentiert: der Vater und Großvater eines Jungen sowie der Onkel eines anderen.

3.10 Hypoplasie und Atrophie des Hodens

41 Kinder (6,0 %) besaßen verkleinerte, (hypoplastische) retinierte Hoden:

- 20 Kinder linksseitig bei einem ipsilateralen Hodenhochstand
- 5 Kinder linksseitig bei einem bilateralen Hodenhochstand
- 10 Kinder rechtsseitig bei einem ipsilateralen Hodenhochstand
- 1 Junge rechtsseitig bei einem bilateralen Hodenhochstand
- 4 Patienten beidseitig bei einem bilateralen Hodenhochstand
- 1 Junge beidseitig bei einem rechtsseitigen Hodenhochstand

Weiterhin zeigte sich bei 52 Knaben (7,6 %) ein atrophiertes Hoden/Hodenrudiment/Vanishing Testis oder es war intraoperativ kein Hodengewebe auffindbar. Dies betraf bei 30 Kindern mit ipsilateralem sowie bei vier Kindern mit bilateralem Hodenhochstand den linken Hoden, bei 16 Jungen mit ipsilateralem und bei zwei Jungen mit bilateralem Hodenhochstand den rechten Hoden.

3.11 OP-Verfahren

Nach einer präoperativen Hormontherapie sind sieben Hoden deszendiert. Ein Junge konnte dadurch vor einer Operation bewahrt werden, bei den anderen sechs Patienten musste die jeweils kontralaterale, nicht deszendierte Seite operiert werden.

Das eindeutig häufigste Operationsverfahren (91,9 %) an den 870 nicht deszendierten Hoden war die Orchidopexie mit Funikulolyse. Sie wurde insgesamt – ungeachtet eines laparoskopischen oder offenen Verfahrens – 232-mal auf der rechten Seite, 210-mal auf der linken Seite und 179-mal beidseitig angewandt. Im Rahmen der Orchidopexie wurde bei fünf Patienten zudem eine Herniotomie mitverschlüsselt.

Eine Orchiektomie – ungeachtet eines laparoskopischen oder offenen Verfahrens – wurde insgesamt 28-mal auf der linken und 15-mal auf der rechten Seite durchgeführt. Darunter befand sich ein Patient, dessen Hoden nach Abszessbildung nach Orchidopexie atrophierte. Zwei Patienten wurde im Rahmen der Orchiektomie eine Hodenprothese implantiert.

An zwölf Hoden wurde die zweizeitige Orchidopexie nach Fowler Stephens vorgenommen, viermal auf der rechten Seite und achtmal auf der linken Seite. Diese Hoden benötigten zwei operative Eingriffe, um sie vom Abdomen ins Skrotum zu verlagern.

Im Rahmen der laparoskopischen Hodensuche wurde bei zehn Patienten kein Hoden gefunden, bei fünf Patienten mit Vanishing Testis Syndrom wurde der Ductus deferens mit anhängenden Strukturen und das Nebenhodenrudiment entfernt.

3.12 Hodenbiopsie

Histologische Präparate wurden nicht systematisch und nicht regelmäßig, sondern befundabhängig entnommen und versandt.

Bei 128 (18,8 %) der 679 operierten Patienten standen 131 histologische Beurteilungen (bei drei Knaben wurde beidseitig eine Biopsie entnommen) von intraoperativ gewonnenem Hodengewebe dieser retrospektiven Auswertung zur Verfügung. Die Hälfte der biopsierten Kin-

der (50,8 %) waren zum Zeitpunkt der Operation mindestens fünf Jahre alt, 39 Jungen (30,5 %) waren jünger als zwei Jahre und 24 (18,7 %) mindestens zwei Jahre und jünger als fünf Jahre.

13 der biopsierten Hoden (9,9 %) von zwölf Patienten (ein Patient wurde beidseitig biopsiert) zeigten altersentsprechend reguläres Hodengewebe. Das Durchschnittsalter dieser Kinder betrug 98,7 Monate (ca. 8 Jahre).

Zehn Hoden (7,6 %) zeigten eine diskrete interstitielle Fibrose, teilweise jedoch mit altersentsprechend vitalem Hodengewebe. Das Durchschnittsalter war 88,3 Monate (ca. 7 Jahre).

27 Hoden (20,6 %) wiesen vernarbtes, atrophisch rudimentäres, sklerosiertes und hypoplastisches Gewebe auf, teilweise ohne nachweisbare vitale Hodenstrukturen. 15 Patienten mit diesem Befund – und damit die Mehrheit – waren jünger als zwei Jahre, vier waren mindestens zwei Jahre alt und jünger als fünf Jahre und sieben Jungen waren mindestens fünf Jahre alt.

In 30 Fällen (22,9 %) bestätigte sich histologisch durch einen fehlenden Nachweis von Hodenparenchymstrukturen ein Hodenrudiment (Nubbin); davon waren 16 Kinder jünger als 24 Monate, zehn Patienten waren mindestens 24 Monate alt und jünger als fünf Jahre und vier waren älter als fünf Jahre. In zwei dieser Präparate zeigte sich zusätzlich versprengtes Nebennierengewebe.

Von 46 histologischen Befunden (35,1 %), die eine differenzierte Aussage zum Keimepithel angaben, zeigten 43 Befunde (von 42 Patienten) eine mittel- bis schwergradig ausgeprägte Schädigung des Keimepithels mit reduziertem (< 30 % der Tubuli) bis fehlendem Nachweis von Keimzellen. Zwei Befunde zeigten einen positiven Keimzellnachweis in über der Hälfte der Tubuli bei einem grenzwertigen Normindex adulter Spermatogonien vom Typ A-dark, ein weiterer Befund zeigte präpubertales Hodenparenchym mit vitalem Keimepithel. Das Tabellenblatt im Anhang (Anhang 13) zeigt die histologischen Ergebnisse mit differenzierter Aussage zum Keimepithel und Alter des Patienten.

Bei keinem Hoden ergab sich ein Anhalt für Malignität.

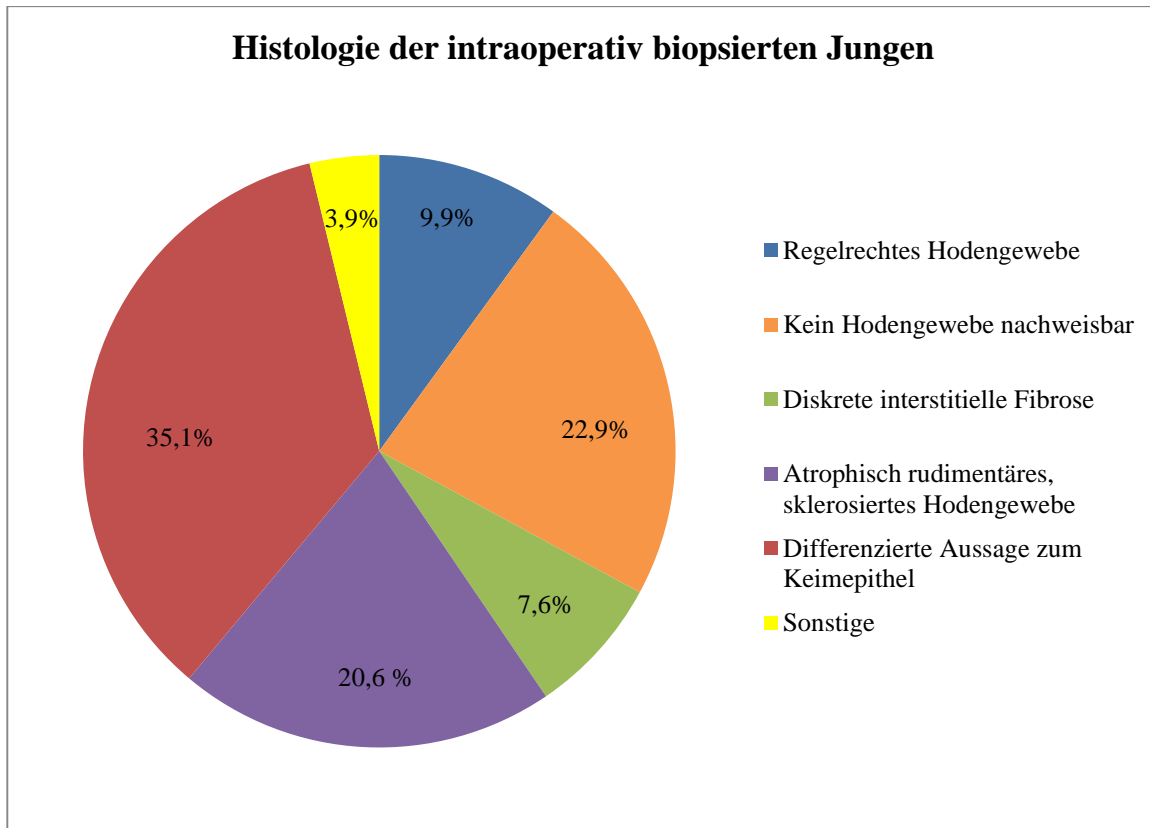


Abb. 9: Darstellung der prozentualen Anteile der histologischen Ergebnisse der 131 Hoden, die intraoperativ biopsiert wurden, eingeteilt in sechs Gruppen

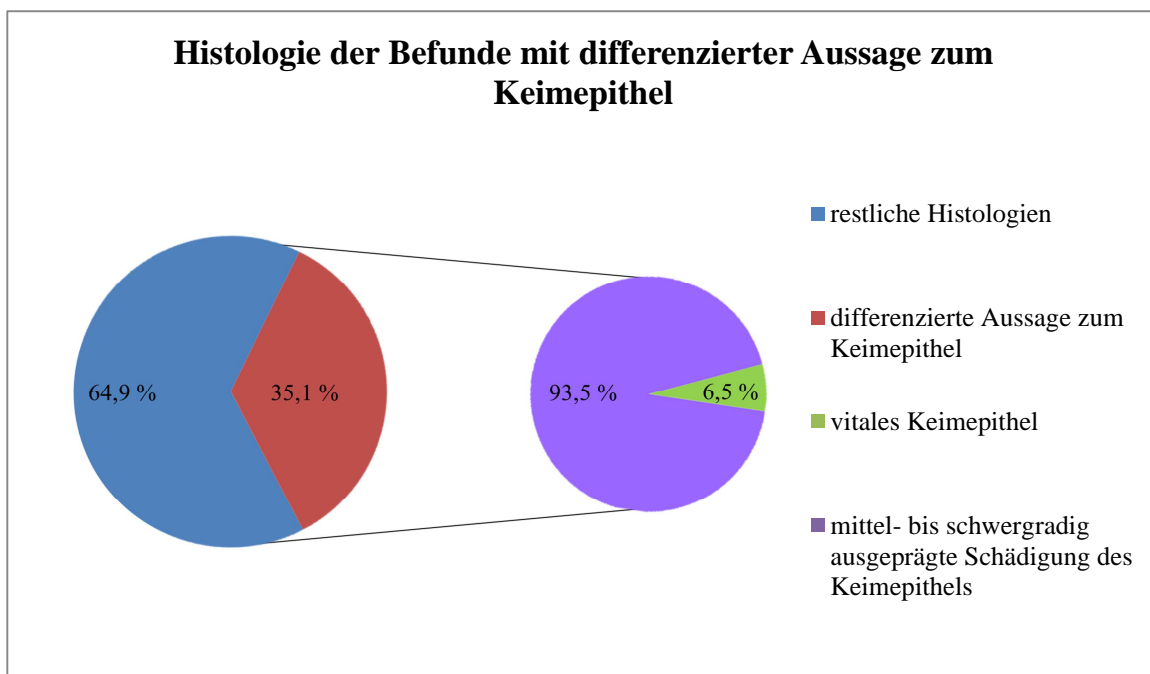


Abb. 10: Darstellung der 46 histologischen Befunde (35,1 %), die eine differenzierte Aussage zum Keimepithel trafen

Die 15 Kinder mit regelrechter Histologie – miteinbezogen diejenigen mit positivem Keimzellnachweis in über der Hälfte der Tubuli und grenzwertigem Normindex der Ad-Spermatogonien sowie der Knabe mit vitalem Keimepithel – waren 12, 24, 50, 76, 104, 108, 118, 124, 126, 130, 134, 137, 145, 147 und 158 Monate alt (Durchschnittsalter 106,2 Monate). Vier dieser Patienten erhielten präoperativ Kryptocur®, sechs erhielten keine Therapie und bei fünf Patienten gab es keine Angabe zur präoperativen Therapie. Das Alter der 42 Patienten mit einer mittel- bis schwergradig ausgeprägten Schädigung des Keimepithels mit reduziertem (< 30 % der Tubuli) bis fehlendem Nachweis von Keimzellen war 12, 13, 18, 22, 27, 30, 32, 47, 50, 53, 63, 67, 68, 69, 2 x 72, 2 x 73, 2 x 78, 79, 83, 84, 94, 2 x 95, 101, 110, 111, 113, 118, 2 x 121, 125, 130, 132, 137, 141, 159, 162, 168, 220 (Durchschnittsalter 85 Monate). Zwölf dieser Jungen erhielten eine präoperative Hormontherapie, elf mit Kryptocur® (darunter drei der Patienten unter zwei Jahren), einer mit hCG. 13 Jungen wurden nicht medikamentös behandelt, bei 17 Patienten fehlte eine Angabe dazu.

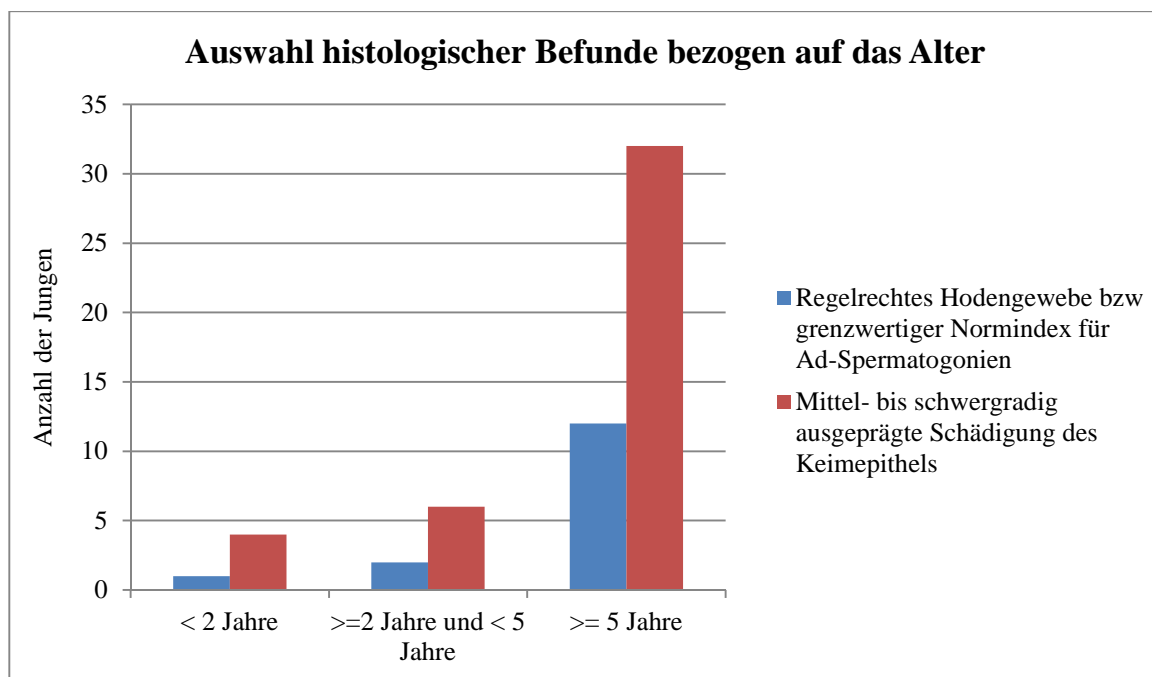


Abb. 11: Auswahl histologischer Befunde, die regelrechtes Hodengewebe enthielten oder eine differenzierte Aussage zum Keimepithel trafen, bezogen auf das Alter dieser 57 Patienten

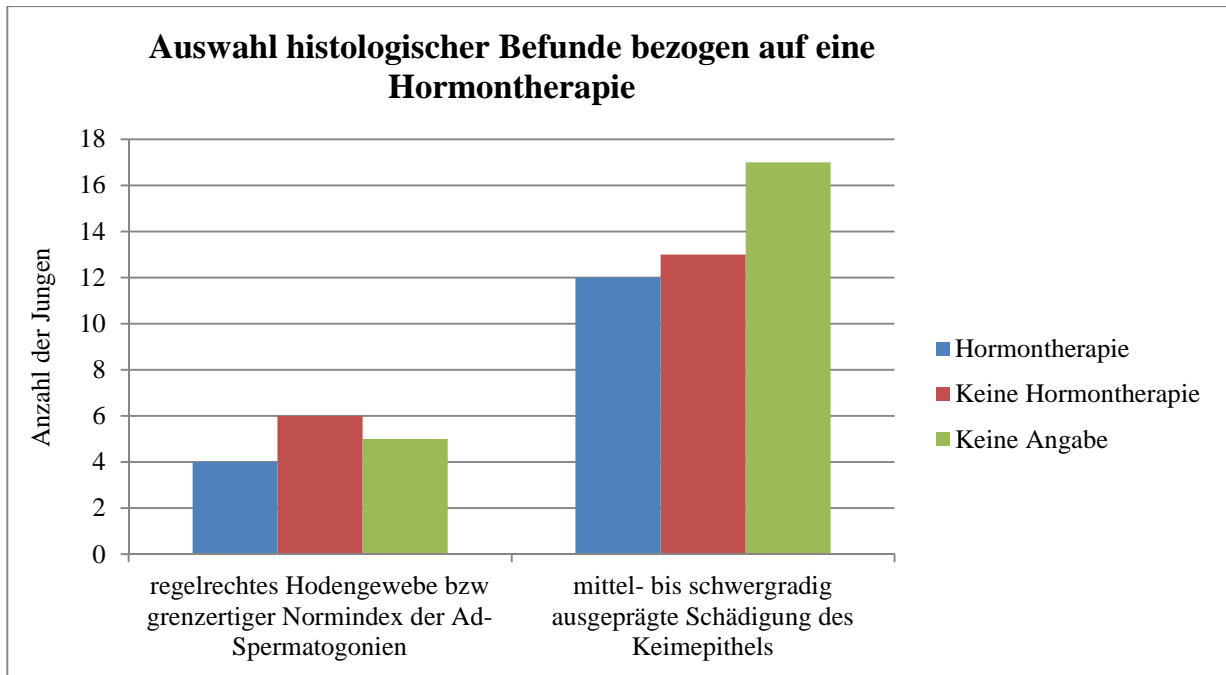


Abb. 12: Auswahl histologischer Befunde, die regelrechtes Hodengewebe enthielten oder eine differenzierte Aussage zum Keimepithel trafen, in Bezug auf eine Hormontherapie

4 DISKUSSION

Fertilität und Malignität sind neben endokrinologischen und kosmetischen Aspekten des Körperbildes die bedeutendsten Aspekte in der Behandlung des nicht in sein zugehöriges Skrotalfach deszendierten Hodens. Welche therapeutischen Maßnahmen geeignet sind, Fertilität zu schützen und malignitätsprotektiv zu behandeln, wird immer wieder diskutiert und erst zunehmend durch ein besseres Verständnis der testikulären Entwicklungsabläufe verstanden. Behandlungsempfehlungen in Form konsentierter Leitlinien liegen seit vielen Jahren zu diesem Krankheitsbild vor und wurden regelmäßig dem wissenschaftlichen Kenntnisstand angepasst.

Die Arbeitsgruppe um Huff und Kollegen konnte in ihren Untersuchungen zeigen, dass es im nicht deszendierten Hoden zu einer verspäteten und fehlerhaften Umwandlung von Gonozyten (fetaler Stammzellpool) in Ad-Spermatogonien (adulte Stammzellpool) kommt, welche normalerweise im Alter von zwei bis drei Monaten, dem Zeitraum der sog. Mini-Pubertät, stattfindet. Diesem Entwicklungsschritt, der Reifung von Gonozyten zu Ad-Spermatogonien, wird eine Schlüsselrolle späterer Fertilitätsentwicklung zugeschrieben (vgl. Huff et al. 2001 und Huff et al. 1993). So ließ sich zwischen dem Germinalzellstatus im betroffenen Hoden, dem späteren Hodenvolumen und der Spermiendichte im Spermiogramm ein signifikanter Zusammenhang belegen (vgl. Cortes 1998 und Hadziselimovic/Hoecht 2008). Ebenso zeigten Untersuchungen, dass das Alter zum Zeitpunkt der Orchidopexie von Relevanz für die Fertilitätsentwicklung ist, denn je älter ein Patient zum Zeitpunkt der Operation war, desto höher wurde das Risiko, dass das testikuläre Gewebe keine Germinalzellen (Spermatogonien und Gonozyten) mehr aufwies (vgl. Cortes et al. 2007). Der histologische Nachweis, dass die Zahl der Germinalzellen pro Tubulus-Querschnitt im während der Orchidopexie entnommenen Hodenbiopsat später direkt mit der Spermiendichte im Erwachsenenalter korreliert, zeigte in den vergangenen Jahren immer deutlicher, dass Fertilität im Erwachsenenalter gebunden ist an die testikulären Charakteristika, die der nicht deszendierte Hoden mitbringt (vgl. Cortes et al. 2001). Bilateral nicht deszendierte Hoden weisen schlechtere Fertilitätsparameter auf als nur unilateral nicht deszendierte. In abdominal retinierten Hoden lassen sich in der Regel keine Germinalzellen im testikulären Gewebe mehr finden, so dass für beidseitig vorliegende Abdominalhoden die Fertilitätsprognose extrem eingeschränkt ist (vgl. Thorup et al. 2010, S. 2080).

Dem Zeitpunkt der operativen Hodenverlagerung in den Hodensack könnte eine besondere parenchymprotektive Funktion zukommen. So zeigten Taskinen und Kollegen, dass die Operation eines uni- oder bilateralen Hodenhochstandes bei allen Patienten unter vier Jahren zu einer normalen Spermiendichte im Spermogramm führte, während dies bei 90 % der Patienten mit unilateralem und bei einem von sieben Patienten mit bilateralem Hodenhochstand der Fall war, die mit vier Jahren und älter operiert wurden (vgl. Taskinen et al. 1996).

In der vorliegenden Arbeit konnte in einem Subkollektiv von 15 Knaben (neun Knaben mit unilateralem Hodenhochstand, sechs mit bilateralem), die zum Operationszeitpunkt fünf Jahre oder älter waren, nur für einen Patienten mit linksseitigem Hodenhochstand eine altersentsprechende Anzahl an Ad-Spermatogonien histologisch nachgewiesen werden. Hinweise auf ein Carcinoma in situ fanden sich in dieser Subgruppe nicht (vgl. Körner et al. 2009). Diese Ergebnisse untermauern nochmals, dass der zu spät behandelte Hodenhochstand für den betroffenen Hoden eine eingeschränkte Fertilitätsprognose zur Folge hat und dass eine eingeschränkte Fertilität und ein vorliegender Hodenhochstand Facetten einer, auch das testikuläre Parenchym betreffenden, Erkrankung sind.

Während der letzten Jahrzehnte hat sich das empfohlene Operationsalter peu á peu nach vorne verlagert: 1950 – 1960 wurde die operative Hodenverlagerung noch zwischen neun und elf Jahren empfohlen, 1970 – 1980 im Vorschulalter (vgl. Rokitsky 2005, S. 446). In der ersten AWMF-Leitlinie zum therapeutischen Vorgehen bei Maleszensus testis wurde 1999 die Empfehlung, die Therapie bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr abgeschlossen zu haben, ausgesprochen. Diese Leitlinie war somit für die Behandlung des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs gültig. 2009 wurde in der aktualisierten S2k-Leitlinie der AWMF, dieser Zeitpunkt sogar nochmals vorverlegt; die Behandlung des maldeszendierten Hodens sollte leitliniengetreu nach 2009 mit dem vollendeten ersten Lebensjahr abgeschlossen sein.

4.1 Vergleichbarkeit des untersuchten Kollektivs mit der Literatur

4.1.1 Lokalisation des nicht deszendierten Hodens

Publizierte Daten beschreiben den unilateralen Hodenhochstand etwa doppelt so häufig wie den bilateralen (vgl. Leung/Robson 2004, S. 356). Dies entspricht ungefähr der Rate eines einseitigen Hodenhochstandes mit 71 % im untersuchten Kollektiv unserer Klinik. Während in der Literatur ein Hodenhochstand auf der rechten Seite mit 70 % deutlich häufiger vor-

kommt (vgl. Abacı 2013, S. 67), ist die Seitenverteilung in unserer Klinik ausgeglichen (243 rechtsseitig und 240 linksseitig).

Unsere retrospektive Datenanalyse ergab in 73,3 % der Fälle eine inguinale oder hochskrotale Hodenlage, während bei 5 % der Kinder der Hoden im Abdomen detektiert wurde. Dies entspricht angegebenen Fallzahlen in der Literatur, die in 80 % einen tastbaren, fehlpositionierten Hoden und in 20 % einen palpatorisch nicht zu lokalisierenden Hodenbefund beschreiben (vgl. Mouriquand 2008, S. 84).

4.1.2 Sekundärer Hodenhochstand

Eine sekundäre Aszension der Gonade lag in unserer Arbeit in 2,3 % der OP-Indikation zugrunde. Unter den Einjährigen betrug die Prävalenz des sekundären Hodenhochstandes 0,1 %, unter den Dreijährigen 0,6 %. Vergleichbare Ergebnisse zeigte eine Studie aus Copenhagen: Hier lag die Prävalenz aszendierter Hoden zwischen 1997 und 2007 bei 0,2 % unter den Kindern im Alter von drei Monaten, bei 0,6 % unter den eineinhalbjährigen und bei 0,6 % unter den dreijährigen Jungen (vgl. Wohlfahrt-Veje 2009). Damit weist auch dieser Parameter darauf hin, dass unser untersuchtes Kollektiv mit publizierten Daten vergleichbar ist. Die Prävalenz unter den älteren Kindern lag in der Literatur höher als in unserer Analyse: In Holland zeigten zwischen 2001 und 2003 1,2 %, 2,2 % und 1,1 % der sechs-, neun- und 13-Jährigen einen sekundären Hodenhochstand (vgl. Hack et al. 2007), verglichen mit 1,0 % der sechs- und siebenjährigen, 0,3 % der neunjährigen und 0 % der 13-jährigen Knaben in unserem Kollektiv.

4.1.3 Positive Familienanamnese

Weidner und Mitarbeiter berichten von einem fast vierfach erhöhten Risiko bei Patienten, deren älterer Bruder ebenfalls an einem Hodenhochstand litt (vgl. Weidner et al. 1999). Eine positive Familienanamnese wiesen in unserer Arbeit 40 Kinder (5,8 %) auf. Darunter waren 13 Patienten (1,9 %), die 14 Brüder mit einem Maleszensus testis hatten und 18 Patienten (2,6 %), die einen betroffenen Vater hatten. Sechs Onkel, ein Cousin des Vaters und vier Großväter wiesen in ihrer Vergangenheit ebenfalls einen Hodenhochstand auf.

4.1.4 Frühgeburtslichkeit

In unserer Datenerhebung waren 9,8 % der Jungen frühgeboren, das heißt vor der 37 + 0 Schwangerschaftswoche. Das Geburtsgewicht wurde in dieser Arbeit nicht erfasst. Verglichen

mit der Frühgeburtenrate von 9 % in Deutschland (vgl. Rath 2008, S. 125), ist die Rate an Frühgeborenen in unserem Patientenkollektiv nicht erhöht und kann auch diesbezüglich als ein repräsentatives Kollektiv bewertet werden.

4.1.5 Begleiterkrankungen

Kongenitale Fehlbildungen des Urogenitaltraktes werden gehäuft bei Jungen mit Hodenhochstand beobachtet (vgl. Preikša et al. 2005). 35 % unserer Patienten wiesen Anomalien des Urogenitaltraktes auf. Darunter waren sehr häufig die Hypospadie, die Leistenhernie, das hypoplastische Skrotum, die Hoden- und Nebenhodendissoziation vertreten. Auch Weidner und Mitarbeiter haben ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Hodenhochstand bei Vorliegen einer Hypospadie wie umgekehrt beschrieben (vgl. Weidner et al. 1999). Das gehäuft gemeinsame Auftreten einer Hypospadie mit einem Hodenhochstand könnte die These einer placentaren Malfunktion mit nachfolgend erniedrigter Testosteron-Ausschüttung aufgrund einer unzureichenden hCG-Stimulation aus dem maternalen Plazentakreislauf stützen (vgl. Davies et al. 1986, S. 200, Hjertkvist et al. 1989, S. 327 und Møller/Weidner 1999, S. 353). Epidemiologisch konnte verifiziert werden, dass mit einem Hodenhochstand häufig eine eingeschränkte Samenqualität, die Entwicklung eines Hodentumors sowie eine zusätzlich bestehende hypospade Harnröhrenfehlbildung assoziiert sind – ein Befund, der Shakkebaek erstmalig zu dem Begriff eines testikulären Dysgenesie-Syndrom (TDS) veranlasste (vgl. Shakkebaek et al. 2001). Dabei könnte allen Entitäten eine intrauterine Imbalance zwischen Östrogenen und Androgenen zugrunde liegen (vgl. Thorup et al. 2010, S. 2075).

Biggs und Kollegen beobachteten nicht nur urogenitale Fehlbildungen, sondern auch ophthalmologische sowie gastrointestinale Begleitfehlbildungen (vgl. Biggs et al. 2002, S. 199). Diese Beobachtung findet sich in unserer Arbeit insofern wieder, als sich ein Kind mit ophthalmologischer Problematik (angeborene Makuladegeneration und Glaukom) und drei weitere Kinder mit gastrointestinalen Begleiterkrankungen (Gastroschisis, Malrotation und Sigma elongatum) unter dem Patientenkollektiv befanden.

Eine mögliche Erklärung für die Assoziation von Hodenhochstand und kongenitalen gastrointestinalen Anomalien ist, dass durch die Fehlentwicklung die physiologische Abstiegsroute der Hoden verlegt wird und der Deszensus somit behindert ist (vgl. Biggs et al. 2002, S. 203 und Hutson et al. 1997, S. 271).

Der Maldeszensus testis ist auch Teil syndromaler Erkrankungen (vgl. Biggs et al. 2002, S. 203), was für eine genetische Komponente im Pathomechanismus des Hodenhochstandes

spricht. Das Down-Syndrom und das Prader-Willi-Syndrom sind häufig mit einem Hodenhochstand, einem Hypogonadismus und einer Hypoplasie des Penis assoziiert (vgl. Depue 2006, S. 312). Ein umschriebener Gendefekt konnte bisher jedoch nicht identifiziert werden. In unserer Studie befanden sich ebenfalls 28 Kinder (4,1 %) mit einem syndromalen Erkrankungsspektrum, darunter zwölf Jungen (1,8 %) mit Down-Syndrom und ein Junge mit Prader-Willi-Syndrom.

Zusammenfassend erachten wir unser retrospektiv aufgearbeitetes Kollektiv für repräsentativ und die erhobene Datenlage mit den in der Literatur beschriebenen Kollektiven vergleichbar.

4.2 Malignitätsentwicklung

Statistisch weisen etwa 5 % der Hodentumore einen vormals bestehenden Hodenhochstand auf (vgl. Thorup et al. 2010, S. 2082). Zugrunde liegt dieser Tumorentwicklung eine testikuläre Differenzierungsstörung, die histologisch als testikuläre intraepitheliale Neoplasie (Carcinoma in situ) in utero determiniert ist (vgl. Garner et al. 2005, S. 332 und Pettersson et al. 2007, S. 1836) und bereits im kindlichen Hoden nachgewiesen werden kann (vgl. Thorup et al. 2010, S. 2082). Eine rechtzeitig durchgeführte Orchidopexie vermag dabei das Risiko der Tumorentwicklung zu senken. Das Risiko nimmt nochmals zu, wenn der Hoden erst nach dem elften Lebensjahr im Skrotum ist (vgl. Herrinton et al. 2003, S. 605, Pettersson et al. 2007, S. 1840 und Thorup et al. 2010, S. 2082). Bei einem operativen Orchidopexie-Zeitpunkt im 12. bis 13. Lebensjahr ist das erhöhte Tumorrisiko und die erniedrigte Fertilitätsersparung gegen eine Orchiektomie – also eine Entfernung des Hodens – gut abzuwägen (vgl. Wood/Elder 2009, S. 458). Im untersuchten Kollektiv ergab sich in keinem Fall der zusätzlich zur Operation entnommenen Hodenbiopsien ein Anhalt für eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie.

Bis heute ist unklar, ob der Hodenhochstand und der Hodentumor eine gemeinsame Ursache besitzen oder ob der Hodenhochstand selbst eine mögliche Ursache für einen Hodentumor ist. Es gibt zwei verschiedene Theorien, die das gemeinsame Auftreten von Hodentumoren und Hodenhochstand erklären: „The position model“ und „The common cause model“. Die falsche Position des Hodens außerhalb des Hodensackes führt zu einer erhöhten lokalen Temperatureinwirkung auf den Hoden, die der „position model“-Theorie zufolge kanzerogen wirkt. Bekräftigt wird diese Vermutung dadurch, dass experimentell in Tierhoden ähnliche morphologische Veränderungen wie in kryptorchen menschlichen Hoden nachgewiesen werden konnten, wenn man sie in den Leistenkanal oder das Abdomen des Tieres verlagerte oder die

Temperatur im Skrotum erhöhte (vgl. Sadi 1957 und Strader et al. 1988, S. 1017). Somit müsste eine frühzeitige Operation malignitäts-protektiv wirken können. Inwieweit die durch eine erhöhte Umgebungstemperatur ausgelösten Stoffwechselprozesse auch den kontralateral, skrotal positionierten Hoden beeinträchtigen, bleibt zu hinterfragen. In den Untersuchungen von Akre und Mitarbeitern wiesen diese nämlich auch ein deutlich erhöhtes Malignitätsrisiko auf (vgl. Akre et al. 2009).

Das „common cause model“ geht von zugrunde liegenden, gemeinsamen Risikofaktoren aus, die sowohl den Hodenhochstand als auch die testikuläre Malignitätsentwicklung begünstigen. In diesem Fall würde eine Orchidopexie keinen Schutz vor der Hodenkrebs-Entwicklung bieten (vgl. Møller et al. 1996, S. 270 und Herrinton et al. 2003, S. 602).

Der am häufigsten beobachtete Tumor eines nicht deszendierten Hodens ist das Seminom, gefolgt vom Keimzelltumor und dem Teratokarzinom. Ein Nichtseminom wurde häufiger bei Patienten, die sich einer Orchidopexie unterzogen hatten, beobachtet (vgl. Leung/Robson 2004, S. 360).

Zum Malignitätsrisiko in unserem Patientengut kann keine Aussage gemacht werden; hierzu wäre eine Verlaufsbeobachtung der Patienten bis ins Erwachsenenalter erforderlich. In den Fällen jedoch, in denen zusätzlich zur Operation eine Hodenbiopsie entnommen wurde, zeigte sich histologisch in keinem Fall eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie.

4.3 Die Hormontherapie

Die Hormontherapie verfolgte zunächst zwei Ziele: die Induktion eines Deszensus des Hodens in sein Skrotalfach und die Verbesserung der testikulären Fertilitätsparameter durch eine verbesserte Transformation zu Ad-Spermatogonien.

Pyörälä und Kollegen versuchten anhand einer Metaanalyse von 33 publizierten Artikeln zwischen 1958 und 1990 die Effektivität einer Hormontherapie darzustellen. Die Erfolgsraten für einen Hodendeszensus reichten von 19 % für hCG und 21 % für LHRH in den randomisierten Studien bis 33 % für hCG und 47 % für LHRH in den nicht randomisierten. Je tiefer der Hoden bereits vor Beginn der Hormontherapie lag, desto größer waren die Erfolgchancen: 14 % bei abdominal, 47 % bei inguinal und 57 % bei hochskrotal gelegenen Hoden. Die Re-Aszensusrate lag bei 24 %. Anhand eines Vergleichs der Jungen unter und über vier Jahre konnte kein wesentlicher Einfluss des Alters auf die Erfolgsraten ermittelt werden (vgl.

Pyörälä et al. 1995). Vor allem die Hoden, die nicht ganz vollständig deszendiert waren, das heißt, die bereits aus dem Leistenkanal ausgetreten oder präskrotal liegen geblieben waren, profitierten von einer Hormontherapie und konnten so im besten Fall einer Operation entgehen (vgl. Klidjian et al. 1985).

Die Erfolgsrate für einen hormonell induzierten Deszensus wurde in mehreren Analysen (vgl. Christiansen et al. 1988 und De Muinck Keizer-Schrama et al. 1987) als eher gering angenommen, so dass die Behandlung der Wahl zum Erreichen einer skrotalen Hodenlage die operative Therapie ist.

Einen Anstieg der Gesamtkeimzellzahl und damit eine Verbesserung der Fertilität bei 75 % seiner Patienten konnte die Arbeitsgruppe um Huff zeigen, wenn diese im Vergleich zu Patienten, die nur operiert worden waren, zusätzlich präoperativ eine Therapie mit Naferelin, einem GnRH-Analogon (= LHRH), erhalten hatten (vgl. Huff et al. 2001).

Neben nicht invasiven Methoden zur Beurteilung der Fertilität, wie die Analyse des Spermias oder einer Vaterschaftsrate, d.h. der Fähigkeit Kinder zu zeugen, die jedoch erst nach der Pubertät untersucht werden können, steht mit dem „Tubular Fertility Index“ (TFI) ein histologischer Parameter zur Beurteilung der Fertilitätsprognose im Kindesalter zur Verfügung. Dieser beschreibt auf Grundlage des histologischen Schnittbildes den Prozentsatz an Hodentubuli, die Spermatogonien enthalten (vgl. Mathers et al. 2011, S. 23). Anhand dieses Fertilitätsindex konnten auch Jallouli und Kollegen sowie Schwentner und Kollegen einen höheren Index bei den Kindern beobachten, die präoperativ hormonell behandelt worden waren (vgl. Jallouli et al. 2009 und Schwentner et al. 2005). Ebenso zeigte Živković, dass Kinder, die präoperativ eine hormonelle Behandlung erhielten, eine höhere Anzahl von Ad-Spermatogonien pro Tubulus im Vergleich zu den Kindern aufwiesen, die präoperativ nicht hormonell behandelt worden waren (vgl. Živković et al. 2007). Lala und Mitarbeiter untersuchten die Hoden von retinierten Jungen, von denen der eine Teil eine kombinierte Hormontherapie vor der Operation erhielt, der andere nur operativ versorgt wurde. Die besten histologischen Ergebnisse erzielten dabei die Jungen, die vor dem ersten Lebensjahr sowohl hormonell als auch operativ versorgt worden waren (vgl. Lala et al. 1997 und Lala et al. 1993).

Bezogen auf die Funktion der Leydig-Zellen unterschied die Arbeitsgruppe um Živković zwei histologische Typen von maldeszendierten Hoden: die Hoden mit regelrechter Sekretion der Leydig-Zellen, die eine beinahe regelrechte Histologie aufwiesen und keine Einschränkung in der Fertilität zeigten und die Hoden mit verminderter Leydig-Zellfunktion, die zum Zeitpunkt der Operation zu wenig Ad-Spermatogonien aufwiesen, was mit einer eingeschränkten Fertili-

tät trotz erfolgreicher Orchidopexie einhergehen könnte (vgl. Živković/Fratrić 2014, S. 3). Von einer Atrophie der Leydig-Zellen und einer daraus resultierenden hormonellen Unterfunktion berichten zahlreiche Autoren (vgl. Chung/Brock 2011, S. 212, Hadziselimovic 1993, Huff et al. 1993, S. 14 und Lala et al. 1997, S. 1900). Die Atrophie der Leydig-Zellen könnte durch eine verminderte Sekretion von Gonadotropinen hervorgerufen werden (vgl. Huff et al. 1993, S. 14 und Mathers et al. 2011, S. 21) und untermauert die Hypothese, dass der Hodenhochstand ursächlich als eine Endokrinopathie einzuordnen ist.

Aus diesen Ergebnissen wurde die Empfehlung abgeleitet, beim Jungen mit einem Hodenhochstand eine präoperative Hormontherapie durchzuführen.

In unserer Untersuchung wurden 383 Jungen (56,3 %) präoperativ mit einer Hormontherapie behandelt. Davon waren 5 Patienten (1,3 %) jünger als zwölf Monate und 138 (36,0 %) jünger als zwei Jahre; die restlichen 245 Jungen waren älter. 342 der hormonell vorbehandelten Kinder (89,3 %) erhielten Kryptocur® nasal und 28 (7,3 %) wurden mit hCG intramuskulär behandelt. Sieben Hoden (0,8 % von 877 maldeszendierten Hoden) deszendierten im untersuchten Kollektiv, sechs nach Therapie mit Kryptocur®, ein Hoden nach Therapie mit hCG, womit in unserer retrospektiven Erhebung die Deszensusrate noch bedeutend niedriger liegt als in der Literatur angegeben.

Die Meinungen über das bessere Medikament zur hormonellen Therapie des Hodenhochstandes differieren (vgl. Christiansen et al. 1988 und Christiansen et al. 1992). M. Borkenstein sowie Illig und Kollegen sehen LHRH intranasal als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des Hodenhochstandes in allen Altersklassen, da die Behandlung einfach in der Anwendung, schmerzfrei, nicht invasiv und ohne Nebenwirkungen sei (vgl. Borkenstein 1987 und Illig et al. 1977). Dunkel und Mitarbeiter kamen demgegenüber in ihren Untersuchungen zu dem bemerkenswerten Schluss, dass die Gabe von hCG über eine vermehrte Apoptose von Keimzellen sowie inflammatorischen Reaktionen das Keimzellepithel nachhaltig schädigen könne. Daraus würden kleinere Hodenvolumina und erhöhte Plasma FSH-Werte im Erwachsenenalter resultieren (vgl. Dunkel et al. 1997 und Thorsson et al. 2007, S. 629). Eine Arbeitsgruppe aus Schweden sowie eine aus der Türkei berichten von entzündlichen Veränderungen der testikulären Gefäße nach einer Behandlung mit hCG, die sich nach Monaten wieder zurückbilden würden (vgl. Hjertkvist et al. 1993 und Demirbilek et al. 1997).

Eine differenzierte Aussage zur Wirksamkeit der beiden hormonellen Therapien kann in unserer Arbeit nicht getroffen werden, da ausreichende Daten für eine systematische Analyse nicht zur Verfügung standen. Es zeigte sich jedoch, dass Kryptocur® Nasenspray bei allen Altersklassen eingesetzt wurde, während die intramuskulären Injektionen mit hCG nur bei wenigen Kindern unter zwei Jahren angewandt wurden. Der naheliegendste Grund hierfür sowie für die insgesamt geringe Anzahl an mit hCG behandelten Patienten könnte der schmerzhaften Applikationsform geschuldet sein.

Eine Kombinationstherapie mit Kryptocur® und anschließenden hCG Injektionen erhielten neun Patienten. Hierfür wurden in der Literatur im Vergleich zur Monotherapie erfolgsversprechendere Ergebnisse beschrieben (vgl. Lala et al. 1993 und Waldschmitt et al. 1993). Die aktuell gültige Leitlinie (Stand 2013) lässt beide Arten der Hormontherapie, die „isolierte Gabe von GnRH (3-mal 400 µg/Tag als Nasenspray über 4 Wochen), von hCG (1-mal 500 I.E. wöchentlich als Injektion über 3 Wochen) oder als kombinierte Therapie mit GnRH mit der nachfolgenden Gabe von hCG“ (Ludwikowski 2013, S. 5) zu.

Inwieweit nicht-physiologische Hormonwerte unter einer Hormontherapie auch schädigende Einflüsse auf das testikuläre Gewebe ausüben könnten, veranlassten Cortes und Mitarbeiter die Anzahl der Spermatogonien pro Tubulus bei Jungen, die nur operiert wurden und bei Jungen, die beides erhielten, eine Hormontherapie, gefolgt von einer Orchidopexie, zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten – ganz anders als die der prospektiv randomisierten Studie von Schwentner und Kollegen (vgl. Schwentner et al. 2005) – eine höhere Anzahl an Spermatogonien pro Tubulus bei den Jungen im Alter von ein bis drei Jahren, die nur eine Orchidopexie erhielten, im Vergleich zu denen, die zusätzlich präoperativ hormonell therapiert wurden. Somit sollten ihrer Meinung nach Kinder dieser Altersklasse nicht mit Hormonen therapiert werden (vgl. Cortes et al. 2000).

Die vorliegende retrospektive Untersuchung kann keine Hinweise dafür erbringen, dass eine medikamentöse Vorbehandlung zu einer histologisch nachweisbar besseren Fertilitätsprognose führt, wobei unsere Ergebnisse keine Differenzierung zwischen Auswirkungen einer medikamentösen Vorbehandlung oder des primär fortgeschrittenen Alters der Jungen zum OP-Zeitpunkt zulassen.

Nur 15 der 128 Kinder, bei denen intraoperativ eine Biopsie durchgeführt wurde, wiesen ein regelrechtes Hodengewebe auf. Die meisten dieser Kinder (80 %) waren älter als fünf Jahre.

Nur vier der Kinder mit regelrechtem Hodengewebe wurden präoperativ mit Kryptocur® behandelt, sechs wurden definitiv nicht behandelt, bei fünf Kindern wurde keine Angabe gemacht. Das heißt, dass die meisten Patienten keine Hormontherapie erhielten und trotzdem ein altersentsprechendes Hodengewebe zeigten. Es muss zusätzlich auch darauf hingewiesen werden, dass beinahe kein Patient zeitgerecht, nach Empfehlung der Leitlinien, mit Hormonen behandelt wurde.

46 histologische Befunde trafen differenzierte Aussagen zum Keimepithel. 43 Biopsien (93,5 %) zeigten eine mittel- bis schwergradig ausgeprägte Schädigung des Keimepithels mit reduziertem (< 30 % der Tubuli) bis fehlendem Nachweis von Keimzellen. 76 % dieser Jungen waren älter als fünf Jahre. Jedoch kam es auch bei den vier Patienten unter zwei Jahren zu solch schwerwiegenden Schäden. Drei dieser vier Jungen (13, 18 und 22 Monate) waren mit Kryptocur® vorbehandelt. Weitere neun erhielten eine präoperative Hormontherapie, 13 Jungen wurden nicht medikamentös behandelt, bei 17 Patienten fehlte eine Angabe dazu.

Insgesamt kann mit diesen wenigen histologischen Befunden keine Aussage über die Wirksamkeit einer präoperativen Hormontherapie gemacht werden. Es wurden nur 128 der 679 operierten Patienten (18,8 %) biopsiert. Nicht in allen histologischen Befunden wurde eine spezifische Analyse des Keimzell- und Ad-Spermatogonien-Status vorgenommen. Biopsien erfolgten nur in einem kleinen Subkollektiv von 15 Jungen aufgrund einer standardisierten klinischen Situation (Alter zum Operationszeitpunkt: älter als vier Jahre) über einen festgelegten Zeitraum von zwölf Monaten (9/2007 bis 9/2008). In allen weiteren Biopsien wurde die Indikation abhängig vom Operateur, von der klinischen Ausgangslage (Alter des Kindes, klinischer Befund, intraoperativ makroskopisches Erscheinungsbild etc.) und der Einwilligung der Eltern gestellt.

Als klinische Nebenwirkungen einer Hormontherapie werden Erektionen, Wachstum des Penis, Schmerzen im Genitalbereich und psychische Veränderungen beschrieben. In unserer Arbeit wurde die Therapie zehnmal von den Eltern abgebrochen. Dokumentierte Gründe hierfür waren Unverträglichkeit, Wesensänderung, Schnupfen und Non-Compliance des Kindes.

Zusammenfassend gerät die Hormontherapie, vor allem beim unilateralen Hodenhochstand, im Hinblick auf Nebenwirkungen und Effektivität heute zunehmend in Kritik (vgl. Ludwowski/González 2013). In den skandinavischen Ländern (vgl. Ritzén et al. 2007) und seit

2014 auch in den Guidelines der American Urological Association (vgl. Kolon et al. 2014) wird die Hormontherapie nicht mehr empfohlen.

4.4 Sekundäre Hodenaszension

Die genaue Ätiologie der sekundären Hodenaszension ist bis heute unklar. Verschiedene Ansatzpunkte werden in der Literatur diskutiert: ein offener Processus vaginalis oder ein fadenförmiger Überrest dessen, der am Hoden und dem Peritoneum anhaftet und den Hoden während des Körperwachstums zurück in den Leistenkanal bringt, ein zunächst klinisch als Pendelhoden eingeschätzter Befund, der dann aber als Gleithoden eine überwiegend nicht skrotale Lage einnimmt oder ein zu kurzer Samenstrang (vgl. Hack et al. 2012, S. 43 und Stec et al. 2007, S. 1723). Gemutmaßt wird auch ein zu niedriger Testosteronspiegel im Säuglingsalter bzw. ein endokrinologisches Problem (vgl. Rusnack et al. 2002, S. 2591 und Acerini et al. 2009, S. 872).

Für die Diagnose eines sekundären Hodenhochstandes müssen folgende vier Kriterien erfüllt sein:

- Ein erfahrener Arzt muss den Hoden einst als regelrecht im Skrotum liegend beurteilt haben.
- Derselbe oder ein genauso erfahrener Arzt darf den Hoden zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr manuell ins Skrotum bringen können.
- Im Vorfeld darf weder eine Operation am Hoden oder in der Leistengegend noch eine entzündliche Reaktion stattgefunden haben.
- Außerdem darf der Hoden auch bei einem narkotisierten Kind nicht in den Hodensack zu manövrieren sein (vgl. Rabinowitz/Hulbert 1997, S. 1893).

In der Literatur findet man für einen Pendelhoden ein bis zu 50 % erhöhtes Risiko, einen sekundären Hodenhochstand zu entwickeln (vgl. Barthold/González 2003, S. 2399). In einer Studie in Ohio mit 122 Jungen im Durchschnittsalter von 5,4 Jahren und 244 Pendelhoden deszendierten 30 %, 32 % wurden zu maldeszendierten Hoden und 38 % blieben Pendelhoden. Interessanterweise war die Chance für einen spontanen Hodenabstieg für Jungen ab sieben Jahren mehr als doppelt so groß als für jüngere Kinder. Um einen sekundären Hodenhochstand nicht zu übersehen, bedürfen Pendelhoden jahrelanger, regelmäßiger Kontrolluntersuchungen bis sie zweifellos dauerhaft deszendiert sind (vgl. Agarwal et al. 2006).

Bei einem sekundären Hodenhochstand sind dieselben Therapierichtlinien gegeben wie bei einem kongenitalen. In unserer Studie wurden vier (25 %) der 16 Hoden hormonell vorbehandelt, drei mit Kryptocur® und einer mit hCG.

Ältere Studien aus Holland stellten die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes in Frage, da die Mehrzahl aller Hoden in der Pubertät spontan deszendierten und zudem ein altersentsprechendes Volumen zeigten (vgl. Hack et al. 2003 und Sijstermans et al. 2006). Zudem würde hCG vielversprechende Ergebnisse in der Therapie aszendierter Hoden präsentieren (vgl. Meijer et al. 2001). Die Arbeitsgruppe um Rusnack konnte zeigen, dass bei einem sekundären Hodenhochstand ebenso schwerwiegende histologische Veränderungen nachgewiesen werden konnten wie bei einem kongenitalen (vgl. Rusnack et al. 2002). In unserer Arbeit waren zum Zeitpunkt der Operation fünf Hoden verkleinert. Die nur in drei Fällen durchgeführte Biopsie mit Histologie zeigte einmal unreifes, artifiziell verändertes Hodengewebe mit interstitiell diskreter Fibrose; in den beiden anderen Fällen konnten keine Ad-Spermatogonien mehr nachgewiesen werden. Somit untermauern auch unsere Ergebnisse, dass dem primären wie dem sekundären Hodenhochstand analoge testikuläre Parenchymveränderungen zugrunde liegen, die pathophysiologisch denselben Mechanismen unterliegen.

4.5 Leitlinientherapie

Leitlinien sind Handlungsempfehlungen für Ärzte. Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften werden systematisch entwickelt und nach neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen aktualisiert. Sie empfehlen dem Arzt in der Praxis bewährte Verfahren und berücksichtigen dabei auch ökonomische Aspekte (AWMF online).

Inwieweit in den Leitlinien gegebene Handlungsempfehlungen im täglichen medizinischen Alltag ihre Umsetzung finden, wurde, bezogen auf den Hodenhochstand, in verschiedenen Untersuchungen beleuchtet: Kongruent zu einer österreichischen Arbeitsgruppe, die eine über die Jahre signifikante Abnahme des Alters hin zu einem früheren Operationszeitpunkt belegen konnte (vgl. Springer et al. 2013), zeigten auch retrospektive Daten aus Baden-Württemberg (2009 – 2012) einen Trend zur frühzeitig durchgeführten Orchidopexie (vgl. Hrivataki et al. 2014). Eine Studie zwischen 1997 und 2007 in Neuseeland demonstrierte, dass die Anzahl der Jungen, die vor dem zweiten Geburtstag operiert wurden, ab 2003 anstieg (vgl. Bruijnen et al. 2008). In Liverpool stieg die Anzahl der Kinder unter zwei Jahren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 1997 und 2005 von 15,8 % auf 28,5 % (vgl. McCabe/Kenny 2008). Auch in New York State stieg die Anzahl der chirurgischen Interventionen unter den Einjährigen von

648 zwischen 1984 bis 1988 auf 1053 zwischen 1999 und 2002. Mögliche Gründe für diese positive Entwicklung sind das in den letzten Jahrzehnten gesunkene empfohlene Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation, das zunehmende Bewusstsein um das Problem des zu späten Handelns, das über die Jahre gewonnene Vertrauen in die Anästhesie und die verbesserten Operationstechniken (vgl. Capello et al. 2006).

Eine rechtzeitige Therapie des Hodenhochstandes ist wichtig, um degenerative Veränderungen des Keimepithels zu vermeiden und somit die Fertilität des Patienten zu bewahren sowie das Risiko für eine maligne Entartung zu minimieren. Trotz dieses Wissens wurde nur die Minderheit der Jungen (28,0 %) bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr operiert. Dieses Faktum ist nicht für den Standort Regensburg spezifisch, sondern kongruent zu vergleichbar zivilisierten Kulturen der sog. ersten Welt. Im Christchurch Hospital in Neuseeland wurden zwischen 1997 und 2007 788 Jungen mit einem durchschnittlichen Alter von 54,3 Monaten operiert, davon waren 335 (42,5 %) jünger als zwei Jahre und 509 (64,6 %) jünger als fünf Jahre (vgl. Bruijnen et al. 2008). Diese Daten sind vergleichbar mit den Daten unseres Kollektivs. In Italien konnte anhand eines an die Kinderärzte gerichteten Fragebogens ermittelt werden, dass die zwischen 2004 und 2006 geborenen Kinder mit Hodenhochstand mit durchschnittlich 22,8 Monaten operiert wurden. Zudem zeigte die Arbeit, dass sogar innerhalb Italiens regional signifikante Unterschiede in der Behandlung des Hodenhochstandes bezüglich Hormontherapie und Orchidopexie nachweisbar waren (vgl. Marchetti et al. 2012).

4.6 Mögliche Ursachen für die zu späte Behandlung

Eine zeitgerechte Therapie des Hodenhochstandes hat einen adäquaten Wissensstand zur Voraussetzung, der die Grundlage für die termingerechte, medizinische Behandlung eines jeden maldeszendierten Hodens darstellt. 1995 wurden in New Jersey, Washington D.C. und Portland 329 Kinder im durchschnittlichen Alter von 4,2 Jahren operiert. Nur 30 % der überweisenden Pädiater und 14 % der Allgemeinärzte empfahlen die Operation zwischen dem sechsten und zwölften Lebensmonat, 10 % der Kinderärzte und 30 % der Allgemeinärzte sogar erst im Alter von drei bis zehn Jahren (vgl. Steckler et al. 1995). Daraus könnte abgeleitet werden, dass eine mögliche Ursache für einen zu spät behandelten Hodenhochstand die Folge medizinischer Unkenntnis über die leitliniengerechte Therapie ist und der Patient deswegen zu spät zum behandelnden Chirurgen überwiesen wird. Dieser These ging eine 2010 veröffentlichte österreichische Studie nach, in der Kinderärzte per Fragebogen nach den Behandlungsmodali-

täten bei Jungen mit Hodenhochstand befragt wurden. Sie akzeptierten das zweite Lebensjahr als den spätesten Zeitpunkt, an dem beide Hoden deszendiert sein müssten. Es zeigte sich ferner, dass dem Großteil der in Österreich praktizierenden Pädiater der strikte zeitliche Therapierahmen vertraut war (vgl. Springer et al. 2010).

Brown und Mitarbeiter versuchten in ihrer 2003 veröffentlichten Arbeit am Northampton General Hospital anhand retrospektiver Aktenarbeit die Gründe für die verspätete chirurgische Behandlung zu ermitteln. Als Hauptursache fand sich die verzögerte Überweisung zum Spezialisten. Der Verlauf nach Diagnose eines Maleszensus testis postpartal zeigte, dass der entlassende Neonatologe den weiterbetreuenden Hausarzt im Entlassbrief bei vorhandenem Hodenhochstand zwar zur strengen Beobachtung aufforderte und gegebenenfalls eine Überweisung zum Spezialisten empfahl, jedoch ohne zeitlichen Rahmen. Auch die Eltern wurden mündlich über den Sachverhalt informiert, aber es wurde mit ihnen keine weitere Vorgehensweise besprochen. Die Arbeitsgruppe um Brown entwickelte aufgrund der vernachlässigten Aufklärung neue Strategien, um das Operationsalter zu senken. Dabei wurde im Einvernehmen von Pädiatern und Chirurgen festgelegt, dass im Falle eines zweifelhaften Hodendeszensus bei der Vorsorgeuntersuchung im Alter von acht Monaten eine Überweisung zum Spezialisten erfolgen müsse. Über diese Neuerung wurden alle Mediziner durch flächendeckende Informationsveranstaltungen in Kenntnis gesetzt. Zudem wurde eine Elternbroschüre erstellt und Richtlinien zum Management bei Hodenhochstand für junge Pädiater geschaffen. Es zeigte sich ein durchaus positives Ergebnis: Bei einem durchschnittlichen Operationsalter von 4,2 Jahren in den Jahren 1996 und 1997 wurden die Patienten 2001 – nach den Interventionen – mit durchschnittlich zwei Jahren chirurgisch versorgt. Diese Arbeit macht deutlich, dass es allein durch die Festlegung von fixen, aufeinanderfolgenden Handlungszeitpunkten – wie im beschriebenen Fall – die bewusste Untersuchung der Hoden im Alter von acht Monaten und die daraufhin eventuell folgende Überweisung leichter fällt, die Behandlung zeitgerecht durchzuführen. Nicht das bloße Wissen, dass die Behandlung bis zu einem bestimmten Alter abgeschlossen sein muss, sondern die Handlungsanweisung und Aufklärung über die unabdingbare Notwendigkeit einer Operation zeigten sich essentiell (vgl. Brown et al. 2004). Elterliches Unwissen über die Notwendigkeit einer Operation und über die Komplikationen des Hodenhochstandes führen ebenfalls zu einer verspäteten Therapie (vgl. Shiryazdi et al. 2011, S. 38).

Kongruent zeigten auch Guven und Mitarbeiter ähnliche Ursachen einer verspätet durchgeführten Orchidopexie: In 45 % der Fälle waren zuvor regelrecht gelegene Hoden aszendiert, in 22 % lag elterliches Versäumnis vor, 20 % der Kinder wurden zu spät zum Spezialisten

überwiesen oder es gab Probleme mit der Krankenversicherung. 9 % waren iatrogen nach einer Leistenoperation nicht im Skrotum tastbar, in 4 % der Fälle konnte der Grund nicht eruiert werden (vgl. Guven/Kogan 2008).

Als weitere Ursache für eine zu späte Behandlung muss auch ein zu spätes Erkennen des Hodenhochstandes aufgrund einer falschen Untersuchungsmethode oder nicht konsequent durchgeführter Untersuchungen erwähnt werden. Sarmah konkretisierte dies an Beispielen aus seiner Studie: Ein Junge wurde aufgrund einer Entwicklungsverzögerung regelmäßig von Ärzten gesehen. Trotz der wiederholten ärztlichen Vorstellungen wurde der Hodenhochstand übersehen. Ein anderer Junge wurde aufgrund seines Asthmas stationär in die Kinderklinik aufgenommen, jedoch wurde der Hodenhochstand nicht diagnostiziert (vgl. Sarmah 1992). Dabei sollte die Kontrolle der Hodenlage Teil einer jeden pädiatrischen Untersuchung darstellen. Dieser Punkt zeigte sich auch in unseren erhobenen Daten, da 305 Kinder Begleiterkrankungen aufwiesen, die in der Regel im Verlauf der ersten Lebensjahre mehrere Arztkontakte bedingten, was jedoch nicht zur zeitgerechten Behandlung des Hodenhochstandes führte.

4.7 Risikofaktoren für einen Hodenhochstand

Um einen Maleszensus testis rechtzeitig zu erkennen, ist es wichtig, ein besonderes Augenmerk auf die Jungen zu richten, die Risikofaktoren aufweisen.

Die Frühgeburtlichkeit und die sekundäre Aszension als Risikofaktoren wurden oben bereits aufgezeigt.

Folgende weitere Faktoren werden in der Literatur kontrovers diskutiert: Nikotinabusus (vgl. Damgaard et al. 2008, Preikša et al. 2005, S. 1930 und Thorup et al. 2006), Abhängigkeit von der Jahreszeit (vgl. Berkowitz et al. 1995, Hjertkvist et al. 1989, S. 326 und Jackson/Swerdlow 1986), eingeschränkte Fertilität der Mutter (vgl. Davies et al. 1986, S. 199 f. und Depue 1984, S. 314), Beckenendlage (vgl. Biggs et al. 2002, S. 199, Damgaard et al. 2008, S. 3 und Depue 1984, S. 314), intrauterine Insemination (vgl. Damgaard et al. 2008, S. 4), vaginale Blutungen (vgl. Damgaard et al. 2008, S. 4), Diabetes mellitus (vgl. Virtanen et al. 2006, Hjertkvist et al. 1989, S. 328 und Depue 1984, S. 314) und Erstgebärende (vgl. Biggs et al. 2002, S. 198, Preikša et al. 2005, S. 1930 und Hjertkvist et al. 1989, S. 326).

Diesbezüglich herrscht kein einheitlicher Konsensus und es müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um den Einfluss auf den Hodenabstieg eindeutig zu klären. Auch in der vorliegenden Studie wurden diese Faktoren nicht erfasst.

4.8 Zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten

Wie kann die Aufmerksamkeit der Kinder- und Hausärzte noch gezielter auf den Hodenhochstand bzw. dessen rechtzeitige Therapie gerichtet werden?

Wichtigste Voraussetzung ist die regelmäßige ärztliche Kontrolle der Hodenlage, wenigstens bei jeder Vorsorgeuntersuchung.

Jeder Mediziner, der mit Kindern arbeitet, sollte sich die Faktoren, die mit großer Wahrscheinlichkeit das Vorhandensein eines Hodenhochstandes begünstigen, wie eine positive Familienanamnese, kongenitale Fehlbildungen, syndromale Erkrankungen, Frühgeburtlichkeit etc. bewusst machen. Mit diesem Wissen sollte gerade bei den Kindern, die diese Risikofaktoren aufweisen, bei jeder Untersuchung besondere Aufmerksamkeit auf den Hodendeszensus gerichtet werden. Bei diesen Jungen darf eine Kontrolle der Hodenlage auf keinen Fall vergessen werden.

Eine genaue Dokumentation im Vorsorgeheft ermöglicht es, den Verlauf der Hodenlage nachzuvollziehen und zwischen kongenitalem und erworbenem Hodenhochstand zu unterscheiden. Findet man im Untersuchungsheft keinen ärztlichen Eintrag zur Hodenlokalisierung, geht daraus nicht eindeutig hervor, ob der Hoden regelrecht im Skrotum liegt oder ob die Hoden einfach nur nicht untersucht wurden.

Um noch dringlicher auf die Untersuchung der Hoden hinzuweisen, sollte dieses paarige Organ im Vorsorgeheft besser identifizierbar sein, um die Aufmerksamkeit des Untersuchers explizit darauf zu richten. Die Umgestaltung könnte wie folgt aussehen:

Bitte – falls zutreffend – die auffälligen Befunde bzw. Angaben **ankreuzen**

U5

(A) Erfragte Befunde

- Krampfanfälle
- Schwierigkeiten beim Trinken und Füttern, Erbrechen, Schluckstörungen
- abnorme Stühle
- Blickkontakt fehlt
- stimmhaftes Lachen fehlt
- Reaktion auf Klingel/Telefon/Zuruf der Eltern fehlt
- Interesse für angebotenes Spielzeug fehlt
- aktives Drehen v. Rücken in Seiten- oder Bauchlage fehlt

(B) Erhobene Befunde Körpermaße

(bitte in das Somatogramm eintragen)

- Untergewicht
- Übergewicht

Haut

- auffällige Blässe
- Cyanose
- Pigmentanomalie
- Hämatom
- ernste Verletzungsfolge
- chron. entzündliche Hautveränderung

Brustorgane

Hals/Herz

- Stridor
- Struma
- Herzgeräusch
- Herzaktion beschleunigt, verlangsamt, unregelmäßig
- Femoralispuls fehlt

Lunge

- path. Auskultationsbefund
- Dyspnoezeichen (z.B. thorakale Einziehungen)

Bauchorgane

- Hernie re/li
- Lebervergrößerung
- Milzvergrößerung
- anderer path. Befund

Geschlechtsorgane

- Hodenhochstand re/li
- andere Anomalie (z.B. Hydrocele, Hypospadie, Klitorishypertrophie, Hymenalatresie)

Skelettsystem

- Rachitische Zeichen (z.B. Kraniotabes, Epiphysenaufreibung, „Rosenkranz“)

Schädel

(bitte Schädelumfang in Diagramm eintragen)

- Mikrocephalie
- Makrocephalie
- auffällige Kopfform
- Fontanelle geschlossen

Brustkorb/Wirbelsäule

- Fehlhaltung
- Deformierung

Hüftgelenke

- Dysplasie- oder Luxationszeichen re/li (z.B. Längendiff. der Oberschenkel bei in Knie und Hüfte gebeugten Beinen, Öffnungswinkel bei beids. Abspreizen < 120°)

Gliedmaßen

- abn. Gelenkbeweglichkeit
- Fehlbildung oder Fehlhaltung

Sinnesorgane

Augen

- Fixieren und/oder Blickverfolgung fehlt
- Motilitätsstörung
- Pupillenreflexe fehlen
- konstantes Schielen re/li
- Anomalie (z.B. Katarakt, Mikro-/ Makro-Ophthalmie, – oberer Grenzwert für Hornhautdurchmesser 11 mm, Kolobom, Hinweis auf Tränen-Nasengangstenose)

Ohren

- Hörreaktion fehlt re/li (keine Kopfwendung zur Geräuschquelle seitlich hinter dem Kopf)

Motorik und Nervensystem

- Hypotonie (z.B. geringer Widerstand gegen passive Bewegungen, Froschhaltung der unteren Extremitäten, auffälliger Schulterzugreflex,

evtl. fehlende oder schwache Muskeleigenreflexe)

- Hypertonie (z.B. stark ausgeprägte Streck- oder Beugehaltung. Aufrecht gehalten: steife Streckstellung der Beine mit und ohne Überkreuzen. Im Sitzen: Tendenz zu Streckspasmus mit Fallneigung nach hinten. Evtl. gesteigerte Muskelreflexe, anhaltende Kloni)
- Bewegungsarmut (auch einzelner Extremitäten, z.B. nur der Beine)
- Bewegungsunruhe (einschließlich Tremor, auffälliger Tonuswechsel, auffällige Schreckhaftigkeit)
- konstante Asymmetrie von Tonus, Bewegungen, Reflexen
- Kopfkontrolle bei Änderung der Körperhaltung fehlt
- Abstützen mit geöffneten Händen bei aufrechter Kopfhaltung in Bauchlage fehlt
- gezieltes Greifen mit der ganzen Hand fehlt re/li

Weitere Diagnostik

- Durchführung des Neugeborenen-Hörscreenings anhand der gesonderten Dokumentation überprüft

(C) Ergänzende Angaben

- keine altersgem. Ernährung
- Rachitis/Fluoridprophyl. nicht fortgeführt
- Eltern unzufrieden mit Entwicklung und Verhalten des Kindes, weil:

- seit letzter Früherkennungsuntersuchung entwicklungsgefährdende Erkrankung oder Operation, welche:

Abb. 13: Auszug aus dem Vorsorgeheft. Der anzukreuzende Befund zum Hodenhochstand kann leicht übersehen werden. Zu überlegen wäre eine Verlagerung auf die rechte Seite, wie die nächste Abbildung zeigt.

U...

...Lebensmonat

①

--	--

 männl. weibl.

20		
----	--	--

 Geburtsjahr des Kindes

②

Körpergewicht	Körperlänge	Kopfumfang									
<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> g						<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 40px; height: 20px;"></td><td style="width: 40px; height: 20px;"></td></tr></table> cm			<table border="1" style="display: inline-table;"><tr><td style="width: 40px; height: 20px;"></td><td style="width: 40px; height: 20px;"></td></tr></table> cm		

③ Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt ja nein

④ Hodendeszenus

	rechts	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
	links	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein

⑤

Gesicherte Diagnosen (ICD)	Abzuklärende Verdachtsdiagnosen (Klartext oder ICD)

Aufklärung über Impfungen erfolgt: ja nein
Impfungen altersentsprechend erfolgt: ja nein
Nächster Impftermin:

--	--	--	--	--	--

Sonstige Bemerkungen:	Arztstempel/Unterschrift
-----------------------	--------------------------

20

Datum

Abb. 14: Entwurf einer überarbeiteten Seite im Vorsorgeheft. Neu angelegt ist die Spalte zum Hodendeszenus. Der Untersucher ist verpflichtet, im entsprechenden Kästchen ein Kreuz zu setzen.

Der Untersucher wird mit einem Blick sowohl daran erinnert, die Hodenlage zu prüfen als auch aufgefordert, diese zu dokumentieren. Durch das Setzen des Kreuzes wird eine klare Angabe zur Lokalisation der Hoden gemacht, die beim Aufschlagen des Heftes sofort ins Auge fällt. Der betreuende Arzt kann die Hodenlage von Vorsorgeuntersuchung zu Vorsorgeuntersuchung genauestens mitverfolgen.

In der Literatur wird die zu späte Überweisung zum Spezialisten als einer der häufigsten Gründe für eine zu späte Behandlung des Hodenhochstandes angegeben. Um dies zu verhindern, könnte ein zeitgerechter Vermerk im Untersuchungsheft an die leitliniengerechte Behandlung im Falle eines Hodenhochstandes erinnern:

U6

10.-12. Lebensmonat

①	<table border="1"><tr><td> </td><td> </td></tr><tr><td>männl.</td><td>weibl.</td></tr></table>			männl.	weibl.	<table border="1"><tr><td>20</td><td> </td><td> </td></tr><tr><td colspan="3">Geburtsjahr des Kindes</td></tr></table>	20			Geburtsjahr des Kindes																				
männl.	weibl.																													
20																														
Geburtsjahr des Kindes																														
②	<table border="1"><tr><td colspan="5">Körpergewicht</td></tr><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td colspan="5">g</td></tr></table>	Körpergewicht										g					<table border="1"><tr><td colspan="2">Körperlänge</td></tr><tr><td> </td><td> </td></tr><tr><td colspan="2">cm</td></tr></table>	Körperlänge				cm		<table border="1"><tr><td colspan="2">Kopfumfang</td></tr><tr><td> </td><td> </td></tr><tr><td colspan="2">cm</td></tr></table>	Kopfumfang				cm	
Körpergewicht																														
g																														
Körperlänge																														
cm																														
Kopfumfang																														
cm																														
③	Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																											
④	Hodendeszensus	rechts <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																											
		links <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																											
		→ Überweisung Kinderurologie/Kinderchirurgie <input type="checkbox"/> ja																												
⑤	Gesicherte Diagnosen (ICD)	Abzuklärende Verdachtsdiagnosen (Klartext oder ICD)																												
	Aufklärung über Impfungen erfolgt:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																											
	Impfungen altersentsprechend erfolgt:	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein																											
	Nächster Impftermin:	<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>																												
Sonstige Bemerkungen:																														
		Arztstempel/Unterschrift																												
		<table border="1"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td colspan="6">20</td></tr><tr><td colspan="6">Datum</td></tr></table>								20						Datum														
20																														
Datum																														

Abb. 15: Überarbeitete Seite im Vorsorgeheft zur U 6. Neben der Kontrolle der Hodenlage wird im Falle eines Maldezensus testis an die Überweisung zum Kinderurologen/Kinderchirurgen, die nach der aktuell gültigen Leitlinie (Stand 2013) im 10. - 12. Lebensmonat im besten Fall bereits erfolgt ist, erinnert.

Dieses Konzept gäbe den Medizinern, sei es Kinder- oder Hausärzten, eine Reihe von Hilfestellungen in der Einhaltung der zeitgerechten Therapie des Hodenhochstandes. Auch können bei einem Arztwechsel der Verlauf der Hodenlage sowie die bisher durchgeführten Maßnahmen auf einen Blick erkannt werden. Damit sollte es zu einer Rarität werden, den Hodenhochstand zu spät zu diagnostizieren und zu behandeln.

Ebenso wichtig ist die Aufklärung der Eltern über Risiken und Komplikationen eines Hodenhochstandes und über die unabdingbare Notwendigkeit einer operativen Verlagerung im Falle eines Maldezensus.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Trotz des positiven Trends hin zur frühzeitigen Operation, wird der Hodenhochstand noch immer weltweit zu spät therapiert. Im untersuchten Kollektiv unserer Klinik war im beobachteten Zeitraum (2003 – 2008) bei einer Minderheit der Knaben (28,0 %) die Behandlung bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr und somit zeitgerecht abgeschlossen. Als Goldstandard der Therapie gilt die operative Hodenverlagerung. Die präoperative Hormontherapie wird im Hinblick auf Effektivität und Nebenwirkungen weltweit kontrovers diskutiert. Unsere retrospektive Untersuchung erbrachte keine Hinweise dafür, dass eine medikamentöse Vorbehandlung der Jungen zu einer histologisch nachweisbaren, besseren Fertilitätsprognose führt. Es muss jedoch in Frage gestellt werden, ob mit diesen wenigen histologischen Befunden eine Aussage über die Wirksamkeit einer präoperativen Hormontherapie gemacht werden kann. Um das Zeitmanagement in der Therapie des Hodenhochstandes zu optimieren, müssen einerseits die aktuellen Behandlungsleitlinien vertraut sein, andererseits muss die Überprüfung der Hodenlage Teil einer jeden pädiatrischen Untersuchung sein. Mit dem Wissen um die Risikofaktoren für einen Maleszensus testis kann ein besonderes Augenmerk auf diese Kinder gerichtet werden. Ebenso wichtig ist die genaue Dokumentation. Mit in Kapitel 4.8 dargestellten Vermerken im Vorsorgeheft wird eine Möglichkeit diskutiert, sowohl auf die Überprüfung der Hodenlage hinzuweisen als auch an die zeitgerechten Therapieschritte zu erinnern.

6 ANHANG

Datentabellen

	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
0	21	3.09	21	3.09
1	170	25.00	191	28.09
2	150	22.06	341	50.15
3	57	8.38	398	58.53
4	75	11.03	473	69.56
5	51	7.50	524	77.06
6	36	5.29	560	82.35
7	24	3.53	584	85.88
8	22	3.23	606	89.12
9	28	4.12	634	93.23
10	22	3.24	656	96.47
11	9	1.32	665	97.79
12	6	0.88	671	98.67
13	5	0.74	676	99.41
14	2	0.29	678	99.71
15	0	0.00	678	99.71
17	1	0.15	679	99.85
18	1	0.15	680	100.00

Anhang 1: Datentabelle zu Abbildung 1 „Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Lebensjahren)“

AK	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
<2 Jahre	191	28.09	191	28.09
>=2 und <5 Jahre	282	41.47	473	69.56
>=5 Jahre	207	30.44	680	100.00

Anhang 2: Datentabelle zu Abbildung 2 „Altersverteilung des Patientenkollektivs (nach Altersklassen)“

Frequency Percent Row Pct Col Pct	Frühgeburt	AK			Total
		<2 Jahre	>=2 und <5 Jahre	>=5 Jahre	
	nein	79 24.76 31.35 79.80	75 23.51 29.76 79.79	98 30.72 38.89 77.78	252 79.00
	ja	20 6.27 29.85 20.20	19 5.96 28.36 20.21	28 8.78 41.79 22.22	67 21.00
	Total	99 31.03	94 29.47	126 39.50	319 100.00
Frequency Missing = 361					

Anhang 3: Datentabelle zur Frühgeburtlichkeit

Frequency Percent Row Pct Col Pct	VorOP HHS	VorOP Leistenbruch				Total
		nein	links	rechts	beidseitig	
	nein	547 80.44 96.13 85.60	5 0.74 0.88 45.45	12 1.76 2.11 70.59	5 0.74 0.88 38.46	569 83.68
	links	32 4.71 84.21 5.01	5 0.74 13.16 45.45	0 0.00 0.00 0.00	1 0.15 2.63 7.69	38 5.59
	rechts	33 4.85 82.50 5.16	0 0.00 0.00 0.00	5 0.74 12.5 29.41	2 0.29 5.00 15.38	40 5.88
	beidseitig	27 3.97 81.81 4.22	1 0.15 3.03 9.09	0 0.00 0.00 0.00	5 0.74 15.15 38.46	33 4.85
	Total	639 93.97	11 1.62	17 2.50	13 1.91	680 100.00

Anhang 4: Datentabelle zu Voroperationen

HHS Inguinal	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
nein	157	23.09	157	23.09
links	191	28.09	348	51.18
rechts	214	31.47	562	82.65
beidseitig	118	17.35	680	100.00

HHS Pendel	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
nein	603	88.68	603	88.68
links	40	5.88	643	94.56
rechts	37	5.44	680	100.00
beidseitig	0	0.00	680	100.00

HHS Gleithoden	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
nein	529	77.79	529	77.79
links	68	10.00	597	87.79
rechts	55	8.09	652	95.88
beidseitig	28	4.12	680	100.00

HHS Abdominal	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
nein	645	94.85	645	94.85
links	19	2.79	664	97.65
rechts	13	1.91	677	99.56
beidseitig	3	0.44	680	100.00

HHS Ektoper	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
nein	679	99.85	679	99.85
rechts	1	0.15	680	100.00

Anhang 5: Datenblatt zur Hodenlage

Sekundärer Hodenhochstand			
HHS	HHS sekundär		Total
	nein	ja	
links	227	13	240
	33.38	1.91	35.29
	94.58	5.41	
	35.03	40.62	
rechts	228	15	243
	33.53	2.21	35.74
	93.83	6.17	
	35.19	46.88	
beidseitig	193	4	197
	28.38	0.59	28.97
	97.96	2.03	
	29.78	12.5	
Total	648	32	680
	95.29	4.71	100.00

Anhang 6: Datenblatt zu sekundärem Hodenhochstand

AK	Beglkrank		Total
	nein	ja	
<2 Jahre	88	103	191
	12.94	15.15	28.09
	46.07	53.92	
	23.47	33.77	
>=2 und <5 Jahre	179	103	282
	26.32	15.15	41.47
	63.47	36.52	
	47.73	33.77	
>=5 Jahre	108	99	207
	15.88	14.56	30.44
	52.17	48.83	
	28.80	32.46	
Total	375	305	680
	55.15	44.85	100.00

Anhang 7: Datenblatt zu Abbildung 5 „Prozentualer Anteil an Begleiterkrankungen unter dem Patientenkollektiv bezogen auf das Alter“

Art der Begleiterkrankung	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Age (months)
(Z.n.Ablatio testis li 9/2004) penoskrotale Hypospadie, Silver-Russel-Syndrom mit intersex. Genitale, Normaldruckhydrozephalus, ASD, hypoplastisches Skrotum, Hoden-Nebenhoden-Dissoziation	1	0.33	1	35
8;21 unbalancierte Translokation mit Entwicklungsretardierung, Sprachentwicklungsstörung und Schwerhörigkeit, Hypospadias coronaria, sehr kleines Genitale	1	0.33	2	97
ADHS	1	0.33	3	125
AO-Insuffizienz I°	1	0.33	4	102
ASD II, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	5	15
ASD II°	1	0.33	6	15
Adipositas	3	0.98	9	168; 65; 99
Adipositas permagna durch übermäßige Kalorienzufuhr	3	0.98	12	152; 38; 73
Adipositas permagna, Asthma bronchiale	1	0.33	13	92
Adipositas, re Skrotalfach hypoplastisch	1	0.33	14	75
Asthma bronchiale	2	0.65	16	17; 112
Asthma bronchiale, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	17	28
Asthma bronchiale, Brown-Syndrom	1	0.33	18	109
Atherom perineal, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	19	16
Atresie d. Ductus deferens li, Nierendysplasie	1	0.33	20	14
Balanitis xerotica obliterans	1	0.33	21	105
Beckennierte li, Z.n. Pylorusstenose, Z.n. Urachusfistel	1	0.33	22	16
Beckennierte re, hypoplastische Genitale, komplette Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	23	16
Burried Penis, hochansetzendes Skrotum	1	0.33	24	28
Burried Penis, hochansetzendes Skrotum, Enuresis nocturna et diurna	1	0.33	25	47
CHARGE-Syndrom, Vorhandensein eines ventrikuloperitonealen Shunts, Z.n. Resektion Aortenisthmusstenose, Leistenhernie re, hypoplastisches Skrotum, Hypospadias sine Hypospadias	1	0.33	26	53
Chrit-du-chat-Syndrom	1	0.33	27	15
Concealed Penis mit hochansetzendem Skrotum	1	0.33	28	27
Diabetes insipidus	1	0.33	29	39

Dissoziation zw.Ductus deferens u Hoden/Nebenhoden li, Hypothyreose	1	0.33	30	158
Down-Syndrom	1	0.33	31	41
Down-Syndrom,Nabelhernie ohne Einklemmung, Hoden-Nebenhodenrudiment	1	0.33	32	40
Dravet-Syndrom,schwere Ataxie,psychomotorische Retardierung	1	0.33	33	18
Dysgenese d.Niere 2% li,angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d.Harnröhre,sek.neurogene Reflexblase bei ehemaliger Klappenblase,Niereninsuffizienz mit kompensierter Retention,Nierendysplasie re,Kehlkopfstenose,sonstige Deletionen eines Chromosomenteils,partielle Trisomie,Minorform	1	0.33	34	27
Dysorder of sexual development mit penoscrotaler Hypospadie u großer Utrikuluszyste,Wilms-Tumor bds,chron.Niereninsuffizienz bds Stadium I,Denis-Drash-Syndrom	1	0.33	35	30
Dysurie,bds leichte Pyelektasie	1	0.33	36	145
Einzelniere re bei Z.n.Nephroureterektomie li,Skrotum grenzwertig hypoplastisch	1	0.33	37	51
Ekstrophie d.Harnblase	1	0.33	38	41
Ekstrophie d. Harnblase, Epispadie, Z.n. Blasenhaloplastik,Azidose	1	0.33	39	23
Entwicklungs-und Sprachstörung	1	0.33	40	38
Entwicklungsretardierung	1	0.33	41	22
Entwicklungsstörung	1	0.33	42	66
Entwicklungsverzögerung	1	0.33	43	44
Enuresis nocturna	1	0.33	44	68
Enuresis nocturna et diurna	1	0.33	45	95
Enuresis nocturna, ADHS	1	0.33	46	82
Epispadie I°, inkl.Meatusverengung	1	0.33	47	42
Epispadie bei Z.n.Harnblasenekstrophie mit prim. Blasenverschluss,VUR I° bds	1	0.33	48	52
Extravasationsmukozele Unterlippe	1	0.33	49	14
Funiculocele re	1	0.33	50	53
Funiculozele testis	1	0.33	51	31
Gastroschisis, Herzinsuffizienz beim Neugeborenen, resp.Versagen, akute Blutungsanämie, sonst. angeborene Deformitäten d. Hüfte	1	0.33	52	0

Gedeihstörung, Obstipation, infantile Genitale, Energie- und Eiweißmangelernährung	1	0.33	53	23
Harninkontinenz, Blasenentleerungsstörung	1	0.33	54	63
Harninkontinenz, Sakraldefekt, hypertensive low-Compliance Blase, Tethered Cord Syndrom, Vorhandensein eines Zystostomas, Stuhlinkontinenz III, Einzelniere re, Z.n.Nephrektomie li	1	0.33	55	50
Harninkontinenz, V.a. Beckenboden-Dysfunktion	1	0.33	56	134
Harnröhrendivertikel, Meatusstenose postoperativ, Z.n. nach operativer Hypospadiekorrektur u Penis-schaftaufrichtung u Urethralplastik, Z.n. Urethralfistelverschluss mittels Schwenklappen	1	0.33	57	92
Harnröhrenfistel, penile Hypospadie, angeborene Ventralverkrümmung des Penis, Verdacht auf Androgenrez.-Defekt, hypoplastischer Penis und Skrotum	1	0.33	58	72
Harnröhrensegel (Minorform), hypotone, stabile, gering hypokapazitive Blase, kindl. Harninkontinenz, Hodentorsion li	1	0.33	59	123
Hernia umbilicalis, Skrotum und Genitale hypoplastisch	1	0.33	60	15
Hernia umbilicans	2	0.65	62	16; 16
Hoden-Nebendissoziation	1	0.33	63	20
Hoden-Nebendissoziation li mit long loop-Epididymitis, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	64	21
Hoden-Nebenhoden-Dissoziation	5	1,3	69	13;19;28;29;58
Hoden-Nebenhoden-Dissoziation bds	1	0.33	70	13
Hoden-Nebenhoden-Dissoziation, Hodenrudiment	1	0.33	71	16
Hoden-Nebenhoden-Dissoziation, minderwertiger Hoden	1	0.33	72	28
Hoden-Nebenhodendissoziation	6	1.96	78	12;18;21;23;29;58
Hoden-Nebenhodendissoziation li, Entwicklungsverzögerung mit Sprachverzögerung, verkleinertes Skrotum	1	0.33	79	44
Hoden-Nebenhodendissoziation re	2	0.65	81	68;22
Hodendystrophie li, komplette Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	82	17
Hydrocele funiculi spermatici	1	0.33	83	38
Hydronephrose li, Pyeloektasie li I°	1	0.33	84	69

Hydronephrose re, Megaureter, Z.n. Urethrozystoskopie mit Segelklappenresektion, Hydrozele testis li, Hoden-Nebenhodendissoziation re	1	0.33	85	23
Hydrozele bds	1	0.33	86	18
Hydrozele li, Hernia inguinalis li	1	0.33	87	42
Hydrozele li, Hernia inguinalis li, Hydatide	1	0.33	88	66
Hydrozele testis	1	0.33	89	52
Hydrozele testis li	2	0.65	91	15;53
Hydrozele testis li, persist.Foramen ovale, supra-ventrikuläre Tachykardie	2	0.65	93	45;56
Hydrozele testis re	2	0.65	95	15;27
Hydrozele testis, li Skrotalfach hypoplastisch	1	0.33	96	29
Hydrozelensack re	1	0.33	97	24
Hypakussis	1	0.33	98	52
Hypakussis bds, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	99	34
Hypoplasie (d.Hodens u.) d.Skrotums, Adipositas permagna, Pollakisurie	1	0.33	100	125
Hypoplasie d. Hodens und d. Skrotums li, Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	101	52
Hypoplasie d. Skrotum	1	0.33	102	22
Hypoplasie d. Skrotums, Adipositas, Hydatiden	1	0.33	103	151
Hypoplasie d. Skrotums, Hoden-Nebenhoden-Dissoziation	1	0.33	104	19
Hypospadias coronaria	1	0.33	105	17
Hypospadias glandis	1	0.33	106	22
Hypospadias glandularis, angeborene Penisdeviation	1	0.33	107	9
Hypospadias sine hypospadias mit ventraler Penisdeviation	1	0.33	108	83
Häutige Meatusstenose, bulbäre Harnröhrenstenose, Segelklappen im hinteren Teil d. Harnröhre	1	0.33	109	84
Intersexualität, penoskrotale Hypospadias, Leistenhernie li, bifides Skrotum	1	0.33	110	1
Intersexualität, skrotale Hypospadias, partielles Androgenresistenz-Syndrom, perineale Hypospadias, Skrotum bipartum	1	0.33	111	16
Klinefelter-Syndrom, glanduläre Hypospadias, angeborene Meatusstenose, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	112	50
L-M-B-B-S, Hypertonus, Adipositas, Hypothyreose, Visusminderung, kompensierte Niereninsuffizienz mit Schrumpfnieren bds	1	0.33	113	66

Leistenhernie	1	0.33	114	11
Leistenhernie bds	1	0.33	115	116
Leistenhernie li	2	0.65	117	15;31
Leistenhernie li, deutl.kleinere linke Skrotalhälfte	1	0.33	118	0,5
Leistenhernie li, glanduläre Hypospadie	1	0.33	119	17
Leistenhernie re	6	1.94	125	0;1;13; 29;31;54
Leistenhernie re, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	126	5
Leistenhernienrezidiv li	1	0.33	127	30
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bds, penoscrotale Hypospadie, mildes Wolf-Hirschhorn-Syndrom, ASD II, Wachstumsretardierung	1	0.33	128	12
Malrotation, Leistenhernie re	1	0.33	129	2
Meatusenge, Z.n.Hypospadiekorrektur, Nierenagenese li, angeborener Megaureter re, POM re	1	0.33	130	71
Meatusstenose	1	0.33	131	72
Microzephalie, chron.Obstipation, Sigma elongatum, Blasenentleerungsstörungen	1	0.33	132	27
Minderwuchs	1	0.33	133	107
Minimalform einer Urethra-Douplex	1	0.33	134	15
Minor Restklappen in d.proximalen Harnröhre, Schrumpfniere re	1	0.33	135	30
Molluscum contagiosum	1	0.33	136	69
Nabelhernie	3	0.98	139	12;41;54
Nabelhernie, Leistenhernie re, konnatale Hypothyreose	1	0.33	140	24
Nabelhernie, Trisomie 21, AV-Klappeninsuffizienz I° bei AVSD, Z.n.VSD, Z.n.Syndakylie-Korrektur, Penis etwas verkleinert	1	0.33	141	50
Nebenhodendissoziation	3	0.98	144	15;18;87
Nebenhodenkopfzyste	1	0.33	145	111
Nebenhodenzyste	1	0.33	146	18
Neurodermitis vulgaris, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	147	17
Neurodermitis, Asthma bronchiale	1	0.33	148	50
Neurodermitis, Hoden-Nebenhoden-Dissoziation	1	0.33	149	76
Neurodermitis, bekanntes Herzgeräusch	1	0.33	150	28
Neurofibromatose Typ I, Hypothyreose, ASD II	1	0.33	151	61

Neurofibromatose von Recklinghausen,milde psychomotorische Retardierung,kleines Foramen ovale	1	0.33	152	30
Nierenagenesie li, Nierenmalrotation re, Z.n. transitörischer Hyperphosphatämie, Z.n.Bauchdeckenabszess postop.	1	0.33	153	20
Nierenhypoplasie re, valvuläre Pulmonalstenose	1	0.33	154	108
Obstipation	1	0.33	155	94
Pilonidalsinus, kleines Formane ovale ohne hämodynamische Relevanz	1	0.33	156	16
Pollakisurie	1	0.33	157	52
Pollinose	1	0.33	158	109
Prader-Willi-Syndrom, hypoplastisches äußeres Genitale	1	0.33	159	57
Primäre Enuresis nocturna	1	0.33	160	118
Pseudohermaphroditismus masculinus, Z.n. Genitalkorrektur u.a.Urethralplastik, Z.n. Urethralfistel, Korrektur einer penoskrotalen	1	0.33	161	46
Pyelektasie li, leicht hypoplastisches Skrotum bds	1	0.33	162	16
Pyelokaliektasie II° li bei V.a. Ureterabgangsenge, Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	163	12
Schilddrüsenunterfunktion, leichte Adipositas	1	0.33	164	102
Sinustachykardie mit abgeflachten T-Wellen li-präcordial	1	0.33	165	38
Skrotalfurunkel	1	0.33	166	55
Skrotum hypoplastisch	2	0.65	168	33;159
Spermatogenesestörung	1	0.33	169	76
Spermatozele, Aortenisthmusstenose	1	0.33	170	16
Trisomie 21, hyperreagiles Bronchialsystem	1	0.33	171	44
Trisomie 21, ASD II, Blasenentleerungsstörung, kleine Niere re, Uropathie in Zusammenhang mit vesikoureteralem Reflux, Makroglossie	1	0.33	172	14
Trisomie 21, Herzfehler, hypoplastisches Genitale	1	0.33	173	13
Trisomie 21, Hypothyreose, angeborene Hydronephrose, Hoden-Nebenhoden-Dissoziation, long loop-Epididymidis	1	0.33	174	30
Trisomie 21, VSD angeboren, Gastroenteritis	1	0.33	175	32
Trisomie 21,Z.n. ASD u VSD Verschluss, Phimose, pulmonary banding	1	0.33	176	54

Trisomie 21, angeborene Mitralinsuffizienz, Trikuspi-	1	0.33	177	14
--	---	------	-----	----

dalinsuffizienz, Ostium-secundum-Defekt(ASDII), AVSD Typ Rastelli				
V.a. Z.n. Hodentorsion li	1	0.33	178	15
V.a. Doppelhohlsystem li mit I-II° Pyeloektasie d. unteren Anteils	1	0.33	179	16
V.a. testikuläre Unterfunktion	1	0.33	180	50
VSD	1	0.33	181	56
Varikozele I° li, Hypothyreose	1	0.33	182	73
Ventraldeviation u Schaft-Torquierung d.Penis, Enuresis nocturna, hypokapazitäre Blase	1	0.33	183	81
Vesiko-uretero-renaler Reflex IV re u II li, Hutch-Divertikel, paracolliculäre Segelklappen (Minorform)	1	0.33	184	60
Vorhofseptumdefekt II, Vorhofseptumaneurysma, periphere Pulomanlstenose, Nabelhernie	1	0.33	185	50
Z.n. Epididymidis mit Begleitorchitis, adenoide Vegetationen, Hydrozele li	1	0.33	186	66
Z.n. Exartikulation li Arm bei Liposarkom 05	1	0.33	187	49
Z.n. Funikulozelen-Resektion	1	0.33	188	114
Z.n. Hypospadiä coronaria	1	0.33	189	16
Z.n. Hypospadiä-Korrektur	1	0.33	190	26
Z.n. Hypospadiä-Korrektur, ventral überschüssige Haut bei asymmetrischen Schwenklappen	1	0.33	191	67
Z.n. Hypospadiä-Op 2001, angeborene solitäre Nierenzyste li	1	0.33	192	95
Z.n. Inzision von transurethralen Segelklappen 8/2004	1	0.33	193	42
Z.n. Korrektur einer penilen Hypospadiä	1	0.33	194	35
Z.n. Lebertransplantation bei Gallengangsatresie	1	0.33	195	30
Z.n. MSH-Inlay u Chordektomie mit Penisschaftnähen nach Baskin bei penoscrotaler Hypospadiä	1	0.33	196	17
Z.n. Patchverschluss d. VSD, Infundibulumektomie, Pulmonalklappenkommissururotomie, Fallot-Tetralogie, Hoden-Nebenhoden-Dissoziation	1	0.33	197	26
Z.n. Pyeloplastik re, Hydatide re	1	0.33	198	21
Z.n. VP-Shunt bei posthämorrhagischem Hydrozephalus, Liquor-cerebrospinalis-Shunt, spastische Tetraplegie zerebraler Ursache, Hypoplasie d. Skrotums re	1	0.33	199	211
Z.n. Vorhofseptumdefekt	1	0.33	200	101
Z.n. Zwerchfellhernie	1	0.33	201	14

Z.n. einmaliger Balanitis, Z.n. Dermoiszystektomie, atopische Dermatitis, Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	202	17
Z.n. multiplen Voroperationen bei Hypospadie, Enuresis, ASD, VSD, hypoplastisches und hochansetzendes Skrotum	1	0.33	203	123
Z.n. penoskrotaler Hypospadie	1	0.33	204	124
Z.n. postpartaler Reanimation, Z.n. postpartaler Hirnblutung, Z.n. Rickham-Ventil-Anlage bei Hydrozephalus	1	0.33	205	50
Z.n. primärer Enuresis	1	0.33	206	98
Z.n. zweizeitiger Korrektur einer perinealen Hypospadie, angedeutetes bifides Skrotum, Meatus coronar, Hoden-Nebenhodendissoziation li, Hypoplasie d. Ductus deferens	1	0.33	207	18
Zyste d. Raphe scroti	1	0.33	208	52
angeb. Megaureter li	1	0.33	209	132
angeborene Dilatation d. prävesikalen Ureters li, long loop Epididymitis li	1	0.33	210	53
angeborene Hydronephrose, angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d. Harnröhre, Z.n. Pyeloplastik, Z.n. Op einer Pylorusstenose, persistierende III° Pyelokaliektasie li bei hypoplastischem Harnleiter li	1	0.33	211	38
angeborene Hydrozele re	1	0.33	212	34
angeborene Makuladegeneration mit Glaukom li, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	213	111
angeborene Meatusstenose, penoskrotale Hypospadie, Pseudohermaphroditismus masculinum, akzessorische Milz	1	0.33	214	12
angeborene Muskelhypotonie, axilläres Lymphangiom, Leistenhernie bds	1	0.33	215	15
angeborene Penisdeviation	1	0.33	216	31
angeborene Penisdeviation 80° ventral, re laufende verzogene Raphe bei hypoplastischen Skrotum, Hydatide li	1	0.33	217	65
angeborene Penisdeviation, schlaffe Hemiparese	1	0.33	218	62
angeborene Ureterozele, angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d. Harnröhre, Anti-M-AK, Hydatiden	1	0.33	219	26
angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d. Harnröhre, Pyelokaliektasie re, Megaureter re, Nierendysplasie li, Hodendysplasie li, Spalte d. weichen Gaumens, Vorhandensein eines suprapubischen Katheters	1	0.33	220	1
angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d.	1	0.33	221	114

Harnröhre, V.a. infravesikale Obstruktion				
angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d. Harnröhre, angeborene Striktur d. Harnröhre	1	0.33	222	50
angeborene Urethralklappen im hinteren Teil d. Harnröhre, nicht näher bezeichnete Harninkontinenz, Molluscum contagiosum	1	0.33	223	85
angeborene Ventralverkrümmung d. Penis	1	0.33	224	39
angeborene Zwerchfellücke, Leistenhernie li	1	0.33	225	0
angeborener VSD	1	0.33	226	35
angeborener VUR bds (li II°, re IV°)	1	0.33	227	15
angeborener vesiko-uretero-renaler Reflux Grad III li, Leistenhernie re, angeborene Hypothyreose, Eisenmangelanämie, Z.n. Pyelonephritis, Hydrozele re	1	0.33	228	4
asymmetrisches und hypoplastisches Skrotum re	1	0.33	229	68
auffällig hypoplastisches Skrotum	1	0.33	230	26
bikuspidale Aortenklappe	1	0.33	231	118
bulbärer Harnröhrenring, Pollakisurie, kleine glanduläre Harnröhrenfistel, Z.n. Laparotomie bei Ileus	1	0.33	232	128
burried Penis, angeborene Ventralverkrümmung d. Penis, sonstige angeborene Fehlbildungen d. Penis	1	0.33	233	2
burried penis, Trisomie 21, Z.n. VSD	1	0.33	234	115
ehemaliges Harnröhrenklappen-Kind mit neurogener Klappenblase u vesikoureteraler Reflux bds (IV° re u II° li), Z.n. Nierentransplantation bei niereninsuffizienter Nierendysplasie bds, Vorhandensein eines inkontinenten Vesikostomas seit 01/02, heterozygote Mutation im Prothrombin 20 Gen mit Thrombophilie-Risiko, komplette Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	235	72
ektopye Uretermündung in der prostatishen Harnröhre, Doppelnieren, Uropathie in Zusammenhang mit VUR, Myelomeningozele, neurogene Blasenentleerungsstörung bei Spina bifida S2-S5, Nierenhypoplasie eins., Via falsa Harnröhre, Ureterektopye, doppelter Ureter	1	0.33	236	16
fokale Epilepsie, Hemianopsie	1	0.33	237	90
gekammerte Hydrozele testis re	1	0.33	238	14
geringgradige Pyelokaliekktasie li > re, Gastroenteritis	1	0.33	239	16
glanduläre Hypospadie	1	0.33	240	65
glanduläre Hypospadie mit ausgeprägter ventraler Penisdeviation, angeborene Urethralklappen im hinteren Teil der Harnröhre, Cornelia de Lange Syndrom, Koarktation der Aorta, Vorhofseptumdefekt, Proteus mirabilis	1	0.33	241	20
glanduläre Hypospadie mit ventraler Penisdeviation u	1	0.33	242	11

dorsaler Vorhautschürze				
glanduläre Hypospadie, Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	243	15
glanduläre Hypospadie, Penisdeviation, Verdacht auf Intersexualität, Adipositas	1	0.33	244	141
glanduläre Hypospadie, V.a.Triple-A-Syndrom	1	0.33	245	110
glanduläre Hypospadie, V.a.Triple-A-Syndrom, geringgradig ventral verkrümmeter Penis, angedeutet bifides Skrotum	1	0.33	246	56
glanduläre Hypospadie, angeborene Penisdeviation, Hernia inguinalis bds	1	0.33	247	19
glanduläre Hypospadie, deutl. Penisschaftdeviation um 49°	1	0.33	248	124
glanduläre Hypospadie, minimale ventrale Penisdeviation von ca.20°, minderwertige Harnröhre	1	0.33	249	67
glandulärer Megalomeatus	1	0.33	250	124
hypoplastisches Skrotum	8	2.62	258	24;29;30; 50; 53;63;73; 88
hypoplastisches Skrotum bds	2	0.65	260	13;85
hypotrophes Skrotum	1	0.33	261	21
idiopathische Epilepsie, Adipositas	1	0.33	262	126
indir. Leistenhernie bei weit offenem Pr.vaginalis	1	0.33	263	76
Indirekte Leistenhernie, Z.n. Neuroborreliose, Mikrohämaturie, konnatale Hypothyreose, Adipositas, Z.n. Hydrozephalus 2001, Hoden-Nebenhoden-Dissoziation	1	0.33	264	54
inkarzierte Leistenhernie li, Trisomie 8, Balkenagenese mit Verdacht auf fokalen Krampfanfall, perimembranöser VSD, koronare Hypospadie	1	0.33	265	2
intersexuelles Genitale, Z.n. nach Korrektur einer Hypospadias penis distalis mit Penisschaffung, Hypoplasie d. Skrotums, Nebenhodenhydrotide	1	0.33	266	14
kaudales Regressionssyndrom, kongenitale Blasenektrophie, Analtresie, Z.n. Resektion d. Samenblasen, Epispadie, Penisplastik, Durchzugs-Op	1	0.33	267	126
kindl. Harninkontinenz bei kleinkapazitärer Blase	1	0.33	268	89
kindl. Harninkontinenz mit führender nächtlicher Komponente	1	0.33	269	58
kindl. Inkontinenz bei kleinkapazitärer Harnblase, Minor-Harnröhrenklappen in posteriorer Harnröhre, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	270	68

kindl.Inkontinenz mit führender nächtl. Symptomatik,Obstipation	1	0.33	271	95
kleine gekammerte Hydrozele re,hypoplastisches Gefäßbündel li	1	0.33	272	33
Kloakaler Ekstrophie-Epispadie-Komplex, Anuspraeter-Stenose, postop. Vasospasmus A.femoralis re., Oligurie, paralyt. Subileus	1	0.33	273	2
komplette Hoden-/Nebenhodendissoziation	3	0.98	276	36;73;137
koronare Hypospadie mit 20° ventraler Penisdeviation	1	0.33	277	28
leichte Pyeloektasie li	1	0.33	278	16
li deutl.hypoplastisches Skrotum	1	0.33	279	22
linkes Skrotalfach hypoplastisch	1	0.33	280	119
multizystische Niere li, Ureterektomie li, angeborene Fehlbildung d. Ductus deferens, d. Nebenhodens, d. Vesiculae seminales o. d. Prostata o.n.A., V.a. Megoureter li, im Nebenhoden mündender ektoper Harnleiter li	1	0.33	281	51
neurogene Blasenentleerungsstörung, Vorhandensein von urogenitalen Implantaten, Hydronephrose III° re u II-III° li	1	0.33	282	40
neurogene Blasenentleerungsstörung, Z.n. Nephrektomie bei dysplastischer Niere li, Enuresis nocturna et diurna, Hoden-Nebenhodendissoziation	1	0.33	283	68
neurogene Blasenentleerungsstörung, lumbale Spina bifida ohne Hydrozephalus, Arnold-Chiari-Syndrom, Mikrozephalie, Polysyndaktylie, kombiniertes Aortentivium, Obstipation, hypoplastisches Skrotum	1	0.33	284	50
neurogene Reflexblase, Sakrale Spina bifida, neurogene Darmentleerungsstörung, neurogene Blasenentleerungsstörung, Z.n. 2maliger ventrikuloperitonealer Shuntanlage, bekannte Epilepsie, Arnold-Chiari II	1	0.33	285	135
offenes o persistierendes Foramen ovale, Hernia inguinalis re	1	0.33	286	20
penile Hypospadie	1	0.33	287	17
penile Hypospadie, Short-urethra mit ventraler Penisdeviation	1	0.33	288	128
Penile Hypospadie, Z.n.Pylorusplastik, Pulmonalstenose, Trikuspidalinsuffizienz Grad I	1	0.33	289	50
penile Hypospadie,verzögertes Erreichen von Entwicklungsstufen,hypoplastisches Skrotum	1	0.33	290	19
penoskrotale Hypospadie	1	0.33	291	14
penoskrotale Hypospadie mit deutl. Schaftdeviation, Pseudohermaphroditismus masculinus, Z.n. Penisaufrichtung	1	0.33	292	11

penoskrotale Hypospadie, Z.n. Mundschleimhaut Onlay Plastik	1	0.33	293	17
penoskrotale Hypospadie, ventrale Penisschaftdeviation	1	0.33	294	60
phlegmonöse Appendizitis, Harnverhalt nach med. Maßnahmen, intestinale Adhäsionen im Dünndarmkonglomerat, persistierendes Foramen ovale, 3/6 Systolikum bei akzessorischem Sehnenfaden im li Ventrikel	1	0.33	295	27
re Skrotalfach etwas hypoplastisch	1	0.33	296	13
re Skrotalfach hypoplastisch	1	0.33	297	162
scrotales Nebenhodenrudiment re	1	0.33	298	7
spastische Bronchitis, kleines Skrotum	1	0.33	299	15
spontan verschlossenes Foramen ovale	1	0.33	300	28
subcoronare Hypospadie, dtl Penisdeviation, Nebenhodenrudiment	1	0.33	301	18
testikuläre Dysgenese, persistierende Müller-Strukturen mit großer Vaginalanlage, Z.n. penoskrotaler Hypospadie, Z.n. Penisschaftaufrichtung, hypoplastisches bifides Skrotum	1	0.33	302	102
testikuläre Unterfkt re	1	0.33	303	147
verkleinertes Skrotum	1	0.33	304	16
Ösophagusatresie	1	0.33	305	32

Anhang 8: Datentabelle zu Abb. 6 „Absolute Häufigkeit sowie Art der Begleiterkrankungen, aufgeteilt nach Altersklassen“

Vorbehandlung Kryptocur®				
	AK			
Frequency Percent	<2 Jahre	>=2 und <5 Jahre	>=5 Jahre	Total
	132 38.60	126 36.84	84 24.56	342 100.00

Vorbehandlung hCG				
	AK			
Frequency Percent	<2 Jahre	>=2 und <5 Jahre	>=5 Jahre	Total
	3 10.71	16 57.14	9 32.15	28 100.00

Vorbehandlung Kryptocur® und hCG				
	AK			
Frequency Percent	<2 Jahre	>=2 und <5 Jahre	>=5 Jahre	Total
	2 22.22	5 55.56	2 22.22	9 100.00

Anhang 9: Datentabellen zur Hormontherapie

Sonographie prae	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
nein	307	45.21	307	45.21
ja	371	54.64	678	99.85

Anhang 10: Datentabelle zur präoperativen Sonographie

Familie	Frequency	Percent
Negativ	397	58.38
Keine Angabe	239	35.15
Vater positiv	18	2.65
Bruder positiv	12	1.76
Beide Brüder positiv	1	0.15

Familie_andere	Frequency	Percent
Cousin von Vater	1	0.15
Onkel	5	0.73
Onkel und 2 Opas	1	0.15
Opa	2	0.29
Vater fraglich	1	0.15
Opa fraglich	3	0.44
Onkel Hodenkrebs	1	0.15
Vater u Großvater Ho- denkrebs	1	0.15

Anhang 11: Datentabellen zur Familienanamnese

Hypoplasie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
k.A.	639	93.97	639	93.97
links	25	3.68	664	97.65
rechts	11	1.62	675	99.26
beidseitig	5	0.74	680	100.00

Atrophie	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
k.A.	628	92.35	628	92.35
links	34	5.00	662	97.35
rechts	18	2.65	680	100.00

Anhang 12: Datentabellen zur Hodenhypoplasie/-atrophie

Alter (Mon.)	Histologie
12	Hodenbiopsie mit hypoplastischen und minimal sklerosierten Hodenkanälchen, die weitgehend nur von Sertoli-Zellen ausgekleidet sind. Nachweis solitärer Spermatozoen in weniger als 28 % d.Tubuli belegt die mittelschwere Keimepithelschädigung
13	frühkindliches Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 2,2 % d.Tubuli und fehlendem Nachweis adulter Spermatozoen sowie primärer Spermatozyten
18	unreifes Hodenparenchym ohne Nachweis von Spermiogenese bei kleinem Bauchhoden
22	kryptorcher Hoden mit sehr geringem Anteil an keimzellhaltiger Tubuli, wenige Spermatozoen vom Typ A-pale, keine A-dark-Spermatozoen bzw. primären Spermatozyten. Leydig-Score LZ=0,5
27	präpubertäres Hoden-u Neben Hodenparenchym mit deutlicher Reduktion des testikulären Fertilitätsindex, einer mittelschweren Keimepithel-Hypoplasie entsprechend.
30	Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 3% der Tubuli und fehlendem Nachweis adulter Spermatozoen sowie primärer Spermatozyten. Praktisch Sertoli-Cell-Only-Syndrom, keine intraepitheliale Neoplasie
32	altersentsprechendes Hodengewebe mit fokaler Hyperplasie der Leydigischen Zwischenzellen und begleitender Fibrose. Der Nachweis solitärer Spermatozoen in weniger als 28 % der Tubuli belegt die mittelschwere Keimepithelschädigung
47	artefiziell verändertes Hodenparenchym mit deutlich reduziertem Bestand an Spermatozoen sowie unauffällige Tunica albuginea
50	präpuberales Hodenparenchym mit schwerer Keimzellhypoplasie (Typ III)
53	kindliches Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 15 % der Tubuli, dabei handelt es sich um fetale Spermatozoen bei fehlendem Nachweis höher differenzierter Spermatozoen (ungünstige Fertilitätsprognose)
63	präpubertäres Hodenparenchym ohne Atypien; positiver Keimzellnachweis in 16 % Tubuli, weitgehend Spermatozoen Typ-A-pale
67	präpertäre Hodenbiopsie mit hypoplastisch und sklerosierten Hodenkanälchen, die weitgehend nur von Sertolizellen ausgekleidet sind. Nachweis solitärer Spermatozoen in < 14 % d.Tubuli belegt eine schwere Keimepithelschädigung
68	kindliches Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in kaum 5 % der Tubuli; negative Evidenz der A-dark Spermatozoen
69	hochgradig durchsetztes winziges Parenchymrestgewebe des rechten Hoden neben leicht vernarbtem Nebenhoden und Samenstrangstrukturen. Spermatozoenaktivität ist nicht zu erkennen.
72	Hodenparenchym ausschließlich aus Sertolizellen, keine Malignität (beidseitiger Befund)
72	unreifes Hodenparenchym mit verminderter Zahl von Keimzellen (bei hypoplastischem Hoden links)
73	präpubertäres Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in 21 % der Tubuli, wobei es sich hier weitgehend um Spermatozoen vom Typ A-pale handelt. Es fehlen die Spermatozoen vom Typ A-dark, ungünstige Fertilitätsprognose
73	präpubertales Hodenparenchym mit vitalem Keimepithel in Hodenkanälchen und Auftreten singulärer Spermatozoen. Tubuläre Hodenatrophie nach SIGG. III (herdförmig bis disseminiert verteilt)
78	unreifes Hodenparenchym mit einzelnen Spermatozoen, keine Malignität
78	infantiler Hoden mit verbreiteter Tubulusmembran, Narben und verdickten Hodenhüllen ohne nachweisbare Spermatozoenaktivität
79	unreifes Hodenparenchym mit einzelnen Spermatozoen und reichlich Stützzellen, keine Malignität, kein vollständiger Verlust der Keimepithelien
83	präpubertäres Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in 30 % der Tubuli, wobei es sich hier um Spermatozoen vom Typ A-pale handelt. Es fehlen weitgehend die Spermatozoen vom Typ A-dark, ungünstige Fertilitätsprognose.
84	präpubertales Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 11 % der Tubuli, wobei es sich ausschließlich um Spermatozoen A-pale handelt.
94	präpubertäres Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in 71 % der Tubuli, wobei es sich hier um Spermatozoen vom Typ A-pale und wenige fetale Spermatozoen handelt. Spermatozoen vom Typ A-dark fehlen weitgehend (ungünstige Fertilitätsprognose)
95	präpubertäres Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in ca. 61 % der Tubuli, wobei es sich weitgehend um Spermatozoen vom Typ A-pale handelt. Stark reduzierte Anzahl der Spermatozoen vom Typ A-dark, ungünstige Fertilitätsprognose.
95	präpubertales Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 1 % der Tubuli, wobei es sich hier ausschließlich um Spermatozoen vom Typ A-pale handelt. Kompletter Verlust der

	Spermatogonien vom Typ A-dark, ungünstige Fertilitätsprognose
101	kindliches Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 11 % der Tubuli und fehlendem Nachweis von A-dark Spermatogonien sowie primären Spermatogonien
110	präpubertaler Hoden mit sehr geringem Anteil keimzelliger Tubuli, nur wenige Keimzellen vom Typ adulter Spermatogonien A-pale enthalten. Die keimzellhaltigen Tubuli sind diffus im Hodenparenchym verteilt. Es handelt sich um ein Sertoli-Cell-Syndrom
111	ausgeprägte Hypoplasie mit nur einzelnen Spermatogonien
113	hypoplastische und sklerosierte Hodenkanälchen, weitgehend nur von Sertoli-Zellen ausgekleidet. Der Nachweis solitärer Spermatogonien in weniger als 28 % der Tubuli belegt die mittelschwere Keimepithelschädigung. Daher ist auch von einer vorliegenden Keimepithelschädigung des rechten Leistenhodens auszugehen
118	geringer Anteil keimzellhaltiger Tubuli, nur wenige adulte Spermatogonien A-pale. Keine A-dark-Spermatogonien bzw. primären Spermatozyten. Entwicklungsstopp auf der Stufe der adulten Spermatogonien. Index G/T=0,16, keine intratubuläre Neoplasie
121	präpubertäre Hodenbiopsie mit hypoplastischen und sklerosierten Hodenkanälchen, die weitgehend von Sertolizellen ausgekleidet sind. Der Nachweis solitärer Spermatogonien in weniger als 13 % der Tubuli belegt eine schwere Keimepithelschädigung
121	3 präpubertäre Hodenbiopsien mit hypoplastischen und sklerosierten Hodenkanälchen, weitgehend ausgekleidet von Sertoli-Zellen; solitärer Spermatogonien-Nachweis < 16 % der Tubuli als Beleg für eine schwere Keimepithelschädigung
124	präpubertäres Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in 58 % der Tubuli, wobei es sich überwiegend um Spermatogonien vom Typ A-pale handelt. Der Anteil der Spermatogonien vom Typ A-dark unterschreitet nur minimal den Normindex von 0,2 A-dark-Spermatogonien pro Tubulus. Es finden sich auch einzelne primäre Spermatozyten in singulären Tubuli, gute Fertilitätsprognose
125	präpubertäres Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in 10 % der Tubuli, wobei es sich hier ausschließlich um Spermatogonien vom Typ A-pale handelt. Es fehlen komplett Spermatogonien vom Typ A-dark sowie primäre Spermatozyten, ungünstige Fertilitätsprognose
126	kryptorcher Hoden mit positivem Keimzellnachweis in über der Hälfte der Tubuli, aber fehlendem Nachweis primärer Spermatozyten und grenzwertigem Index der adulten Spermatogonien vom Typ A-dark. Die keimzellhaltigen Tubuli sind herdförmig verteilt im Hodenparenchym, im Keimepithel finden sich nur wenige mehrkernige Spermatogonien.
130	präpubertales Hodenparenchym mit vitalen Keimepithel u solitären Spermatogonien. Sertolizell-Degeneration in etwa 10% der Hodenkanälchen. JOHNSEN-Score=2,1.
132	kindliches Hodenparenchym mit positivem Keimzellnachweis in lediglich 6 % der Tubuli, wobei weitgehend Spermatogonien vom Typ A-pale; Germinalzellen/Tubulus=0,12; A-dark Spermatogonien/Tubulus=0,001; prim.Spermatozyten/Tubulus=0,0; ungünstige Fertilitätsprognose
137	schwergradige Hypoplasie des Hodenparenchyms und Fehlen von Keimzellen
141	leicht fibrös verbreiterte Hodenhüllen, kleine Narbenzone und infantile Hodenkanälchen ohne Spermatogeneseaktivität, keine Malignität.
158	präpubertales Hodenparenchym mit vitalem Keimepithel
159	präpubertales Hodenparenchym mit fetalen Spermatogonien in lediglich 4 % der Tubuli, in den restlichen Tubuli nur Sertolizellen erkennbar. Weder Spermatogonien vom Typ A-pale noch A-dark nachweisbar (ungünstige Fertilitätsprognose)
162	kryptorcher Hoden mit praktisch vollständiger Atrophie des Keimepithels; Nachweis singulärer Spermatogonien in wenigen Kanälchen. Leydigzellstatus stark reduziert mit fakultativer Verfettung; tubuläre Hodenatrophie nach SIGG=IV
168	kryptorcher Hoden mit sehr geringem Anteil keimzellhaltiger Tubuli. Unter den Keimzellen keine adulten Spermatogonien vom Typ A-dark bzw. primäre Spermatozyten nachweisbar. Es handelt sich hier um einen Entwicklungsstopp auf der Höhe der Spermatogonien. Kein Anhalt für eine intratubuläre Neoplasie
220	vitales Hodengewebe mit reichlich nachweisbaren Sertolizellen, jedoch ohne wesentliche Spermatogenese

Anhang 13: Tabellenblatt zu den histologischen Befunden im Bezug auf die Keimzellen und Ad-Spermatogonien und das Alter

7 LITERATURVERZEICHNIS

Abaci, A./Çatlı, G./Anık, A./Böber, E., Epidemiology, Classification and Management of Undescended Testes: Does Medication Have Value in its Treatment?, in: *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2013, 5(2):65-72.

Acerini, C. L./Miles, H. L./Dunger, D. B./Ong, K. K./Hughes, I. A., The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort, in: *Archives of Disease in Childhood*, 2009, 94:868-872.

Agarwal, P. K./Diaz, M./Elder, J. S., Retractable Testis – Is it really a Normal Variant?, in: *The Journal of Urology*, 2006, 175:1496-1499.

Akre, O./Pettersson, A./Richiardi, L., Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis, in: *International Journal of Cancer*, 2009, 124:687-689.

Barthold, J. S./González, R., The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy, in: *The Journal of Urology*, 2003, 170:2396-2401.

Bay, K./Main, K. M./Toppari, J./Skakkebaek, N. E., Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu, in: *Nature Reviews Urology*, 2011, 8:187-196.

Berkowitz, G. S./Lapinski, R. H./Godbold, J. H./Dolgin, S. E./Holzman, I. R., Maternal and neonatal risk factors for cryptorchidism, in: *Epidemiology*, 1995, 6(2):127-131.

Biggs, M. L./Baer, A./Critchlow, C. W., Maternal, delivery and perinatal characteristics associated with cryptorchidism: a population-based case-control study among birth in Washington State, in: *Epidemiology*, 2002, 13(2):197-204.

Borkenstein, M., Intranasal LH-RH for cryptorchidism: response to initial treatment and to treatment after relapse, in: *European Journal of Pediatrics*, 1987, 146(Suppl 2):42-43.

Brown, J. J./Wacogne, I./Fleckney, S./Jones, L./Ni Bhrolchain, C., Achieving early surgery for undescended testes: quality improvement through a multifaceted approach to guideline implementation, in: *Child: Care, Health & Development*, 2004, 30:97-102.

Bruijnen, C. J. P./Vogels, H. D. E./Beasley, S. W., Review of the extent to which orchidopexy is performed at the optimal age: Implications for health services, in: *ANZ Journal of Surgery*, 2008, 78:1006-1009.

Capello, S. A./Giorgi, L. J./Kogan, Jr. and B. A., Orchiopexy Practice Patterns in New York State From 1984 to 2002, in: *The Journal of Urology*, 2006, 176:1180-1183.

Christiansen, P./Müller, J./Buhl, S./Hansen, O. R./Hobolth, N./Jacobsen, B. B./Jørgensen, P. H./Kastrup, K. W./Nielsen, K./Nielsen, L. B., Treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin or gonadotropin releasing hormone. A double-blind controlled study of 243 boys, in: *Hormone Research*, 1988, 30(4-5):187-192.

Christiansen, P./Müller, J./Buhl, S./Hansen, O. R./Hobolth, N./Jacobsen, B. B./Jørgensen, P. H./Kastrup, K. W./Nielsen, K./Nielsen, L. B., Hormonal treatment of cryptorchidism--hCG or GnRH--a multicentre study, in *Acta Paediatrica*, 1992, 81(8):605-608.

Chung, E./Brock, G. B., Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature, in: *Canadian Urological Association Journal*, 2011, 5:210-214.

Cortes, D., Cryptorchidism – aspects of pathogenesis, histology and treatment, in: *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 1998, 196:1-54.

Cortes, D./Petersen, BL./Thorup, J., Testicular Histology in Cryptorchid Boys - aspects of fertility, in: *Journal of Pediatric Surgical Specialities*, 2007, 34-38.

Cortes, D./Thorup, J./Petersen, B. L., Testicular neoplasia in undescended testes of cryptorchid boys - does surgical strategy have an impact on the risk of invasive testicular neoplasia?, in: *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2004, 46(supplement):35-42.

Cortes, D./Thorup, J. M./Visfeldt, J., Hormonal Treatment may harm the Germ Cells in 1 to 3- year-old boys with cryptorchidism, in: *The Journal of Urology*, 2000, 163:1290-1292.

Cortes, D./Thorup, J. M./Visfeldt, J., Cryptorchidism: Aspects of Fertility and Neoplasms, in: *Hormone Research*, 2001, 55:21-27.

Damgaard, I. N./Jensen, T. K./The Nordic Cryptorchidism Study Group/Petersen, J. H./Skakkebaek, N. E./Toppari, J./Main, K. M., Risk Factors for Congenital Cryptorchidism in a Prospective Birth Cohort Study, in: *PLoS One*, 2008, 3:1-8.

Davies, T. W./Williams D. R. R./Whitaker R. H., Risk Factors for Undescended Testis, in: *International Journal of Epidemiology*, 1986, 15(2):197-201.

Demirbilek, S./Atayurt, H. F./Çelik, N./Aydin, G., Does treatment with human chorionic gonadotropin induce reversible changes in undescended testes in boys?, in: *Pediatr Surg Int*, 1997, 12:591-594.

De Muinck Keizer-Schrama, S. M. P. F., Hazebroek, F. W. J., Drop, S. L. S. Molenaar, J. C., Visser, H. K. A., LH-RH nasal spray treatment for cryptorchidism, *European Journal of Pediatrics*, 1987, 146(Suppl 2):35-37.

Depue, R. H., Maternal and Gestational Factors Affecting the Risk of Cryptorchidism and Inguinal Hernia, in: *International Journal of Epidemiology*, 1984, 13(3):311-318.

Dieckmann, K.-P./Pichlmeier, U., Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors, in: *World Journal of Urology*, 2004, 22:2-14.

Dunkel, L./Taskinen, S./Hovatta, O./Tilly, J. L./Wikström, S., Germ Cell Apoptosis After Treatment of Cryptorchidism with Human Chorionic Gonadotropin is Associated with Im-

paired Reproductive Function in the Adult, in: *Journal of Clinical Investigation*, 1997, 100:2341-2346.

Foresta C./Zuccarello, D./Garolla, A./Ferlin, A., Role of Hormones, Genes, and Environment in Human Cryptorchidism, in: *Endocrine Reviews*, 2008, 29:560-580.

Gapany, C./Frey, P./Cachat, F./Gudinchet, F./Jichlinski, P./Meyrat, B.-J./Ramseyer, P./Theintz, G./Burnand, B., Management of cryptorchidism in children: guidelines, in: *Swiss Medical Weekly*, 2008, 138(33-34):492-498.

Garagorri, J.-M./Job, J.-C./Canlorbe, P./Chaussain, J.-L., Results of early treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin, in: *The Journal of Pediatrics*, 1982, 101:923-927.

Garner, M. J./Turner, M. C./Ghadirian, P./Krewski, D., Epidemiology of testicular cancer: an overview, in: *International Journal of Cancer*, 2005, 116:331-339.

Guven, A./Kogan, B. A., Undescended testis in older boys: further evidence that ascending testes are common, in: *Journal of Pediatric Surgery*, 2008, 43:1700-1704.

Hack, W. W. M./Goede, J./van der Voort-Doedens, L. M./Meijer, R. W., Acquired undescended testis: putting the pieces together, in: *International Journal of Andrology*, 2012, 35:41-45.

Hack, W. W. M./Meijer, R. W./van der Voort-Doedens, L. M./Bos, S. D./Haasnoot, K., Natural course of acquired undescended testis in boys, in: *British Journal of Surgery*, 2003, 90:728-731.

Hack, W. W. M./Sijstermans, K./van Dijk, J./van der Voort-Doedens, L. M./de Kok, M. E./Hobbelt-Stoker, M. J., Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys, in: *Archives of Disease in Childhood*, 2007, 92:17-20.

Hadziselimovic, F., Die Bedeutung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadendysfunktion für die Entstehung und Behandlung des Hodenhochstandes, in: *Acta Chirurgica Austriaca*, Heft 6, 1993, 25. Jahrgang, 404-407.

Hadziselimovic, F./Emmons, L. R./Buser, M. W., A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism, in: *Swiss medical Weekly*, 2004, 134:381-384.

Hadziselimovic, F./Herzog, B., Hodendystopie (Kryptorchismus, das leere Skrotum), in: *Thüroff, W. J./Schulte-Wissermann, H.* (Hrsg), *Kinderurologie in Klinik und Praxis*, 2. komplett überarbeitete Auflage, Stuttgart, New York, 2000, S. 484 – 500.

Hadziselimovic, F./Hoecht, B., Testicular Histology Related to Fertility Outcome and Postpubertal Hormone Status in Cryptorchidism, in: *Klinische Pädiatrie*, 2008, 220:302-307.

Hadziselimovic, F./Zivkovic, D./Bica, D. T. G./Emmons, L. R., The Importance of Mini-Puberty for Fertility in Cryptorchidim, in: *The Journal of Urology*, 2005, 174:1536-1539.

Heidenreich, A./Dieckmann, K.-P., Maligne Hodentumoren, in: *Rübben, H. (Hrsg), Uroonkologie*, 4. vollständig überarbeitete Auflage, Heidelberg, 2007, 521-610.

Herrinton L. J./Zhao, W./Husson, G., Management of Cryptorchism and Risk of testicular cancer, in: *American Journal of Epidemiology*, 2003, 157:602-605.

Hjertkvist, M./Damber, J.-E./Bergh, A., Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance, in: *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1989, 43:324-329.

Hrivatakis, G./Astfalk, W./Schmidt, A./Hartwig, A./Kugler, T./Heim, T./Clausner, A./Frunder, A./Weber, H./Loff, S./Fuchs, J./Ellerkamp, V., The Timing of Surgery for Undescended Testis, in: *Deutsches Ärzteblatt International*, 2014, 111:649-657.

Hughes, I. A./Acerini, C. L., Factors controlling testis descent, in: *European Journal of Endocrinology*, 2008, 159:75-82.

Huff, D. S./Fenig, D. M./Canning, D. A./Carr, M. C./Zderic, S. A./Snyder, H. M., Abnormal Germ Cell Development in Cryptorchidism, in: *Hormone Research*, 2001, 55:11-17.

Huff, D. S./Hadziselimovic, F./Snyder, H. McC./Blythe, B./Ducket, J. W., Histologic maldevelopment of unilaterally cryptorchid testes and their descended partners, in: *European Journal of Pediatrics*, 1993, 152:10-14.

Huff, D. S./Snyder, H. M./Rusnack, S. L./Zderic, S. A./Carr, M. C./Canning, D. A., Hormonal Therapy for the Subfertility of Cryptorchidism, in: *Hormone Research*, 2001, 55:38-40.

Husmann, D. A., Cryptorchidism, in: *Belman, A. B./King, L. R./Kramer, S. A. (Hrsg), Clinical Pediatric Urology*, Fourth Edition, London 2002, 1125-1172.

Hutson, J. M./Hasthorpe, S./Heyns, C. F., Anatomical and Functional Aspects of Testicular Descent and Cryptorchidism, in: *Endocrine Reviews*, 1997, 18(2):259-280.

Illig, R./Kollmann, F./Borkenstein, M./Kuber, W./Exner, G. U./Kellerer, K./Lunglmayr, L./Prader, A., Treatment of cryptorchidism by intranasal synthetic luteinising-hormone releasing hormone, in: *The Lancet*, 1977, 518-520.

Ivell, R./Hartung, S., The molecular basis of cryptorchidism, in: *Molecular Human Reproduction*, 2003, 9:175-181.

Jackson, M. B./Swerdlow, A. J., Seasonal variations in cryptorchidism, in: *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1986, 40:210-213.

Jallouli, M./Rebai, T./Abid, N./Bendhaou, M./Kassis, M./Mhiri, R., Neoadjuvant Gonadotropin-releasing Hormone Therapy Before Surgery and Effect on Fertility Index in Unilateral

Undescended Testes: A Prospective Randomized Trial, in: *Pediatric Urology*, 2009, 73:1251-1254.

Kolon, T. F./Herndon, C. D. A./Baker, L. A./Baskin, L. S./Baxter, C. G./Cheng, E. Y./Diaz, M./Lee, P. A./Seashore, C. J./Tasian, G. E./Barthold, J. S., Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline, in: American Urological Association Education and Research, Inc. (Hrsg.): American Urological Association (AUA) Guideline, 2014, <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Cryptorchidism.pdf> (18.08.2015).

Klidjian, A. M./Swift, P. G. F./Johnstone, J. M. S., Luteinising hormone releasing hormone for incomplete descent of the testis, in: *Archives of Disease in Childhood*, 1985, 60:568-571.

Körner, I./Neissner, C./Steckermeier, J./Rösch, W. H., Der spät diagnostizierte Hodenhochstand, in: *Der Urologe* 9, 2009, 48:1032-1037.

Körner, I./Rübber, H., Hodenhochstand, Aspekte der Behandlung, in: *Der Urologe*, 2010, 4:1199-1206.

Kurpisz, M./Havryluk, A./Nakonechnyj, A./Chopyak, V./Kamieniczna, M., Cryptorchidism and long-term consequences, in: *Reproductive Biology*, 2010, 10:19-35.

Lala, R./Matarazzo, P./Chiabotto, P./de Sanctis, C./Canavese, F./Hadziselimovic, F., Combined therapy with LHRH and HCG an cryptorchid infants, in: *European Journal of Pediatrics*, 1993, 152(Suppl 2):31-33.

Lala, R./Matarazzo, P./Chiabotto, P./Gennari, F./Cortese, M. G./Canavese, F./De Sanctis, C., Early Hormonal and Surgical Treatment of Cryptorchidism, in: *The Journal of Urology*, 1997, 157:1898-1901.

Lee, M. M., Testicular Development and Descent, in: *Polin, R. A./Fox, W. W./Abman, S. H.* (Hrsg.), *Fetal and Neonatal Physiology*, Volume 2, Fourth Edition, Philadelphia 2011, 2031-2038.

Leung, A. K. C./Robson, Wm. L. M., Current Status of Cryptorchidism, in: *Advances in Pediatrics*, 2004, 51:351-376.

Li, R./Vannitamby, A./Meijer, J./Southwell, B./Hutson, J., Postnatal germ cell development during mini-puberty in the mouse does not require androgen receptor: implications for managing cryptorchidism, *Journal of Urology*, 2015, 193:1361-1367.

Ludwikowski, B., S2k Hodenhochstand – Maldescensus testis, in: AWMF online, 2013, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-0221_SS2k_Hodenhochstand_Maldescensus_testis_2013-04.pdf (09.08.2015).

Ludwikowski, B./González, R., The controversy regarding the need for hormonal treatment in boys with unilateral cryptorchidism goes on: a review of the literature, in: *European Journal of Pediatrics*, 2013, 172:5-8.

Marchetti, F./Bua, J./Tornese, G./Piras, G./Toffol, G./Ronfani, L., Management of cryptorchidism: a survey of clinical practice in Italy, in: *BMC Pediatrics*, 2012, 12:1-8.

Mathers, M. J./Degener, S./Roth, S., Hodenhochstand und Infertilität unter besonderer Berücksichtigung der interdisziplinären Leitlinie, in: *Urologe*, 2011, 50:20-25.

Mathers, M. J./Sperling, H./Rübber, H./Roth, S., The Undescended Testis: Diagnosis, Treatment and Long-Term Consequences, in: *Deutsches Ärzteblatt International*, 2009, 33:527-532.

McCabe, J. E./Kenny, S. E., Orchidopexy for undescended testis in England: is it evidence based?, in: *Journal of Pediatric Surgery*, 2008, 43:353-357.

Meijer, R. W./Hack, W. W. M./Haasnoot, K., Successful treatment of acquired undescended testes with human chorionic gonadotropin, in: *European Journal of Pediatrics*, 2001, 160:66-67.

Møller, H./Prener A./Skakkebaek, N. E., Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark, in: *Cancer Causes and Control*, 1996, 7:264-274.

Mouriquand, P. D., Undescended testes in children: the paediatric urologist's point of view, in: *Eur J Endocrinol.*, 2008, 159:83-86.

Myrup, C./Schnack, T. H./Wohlfahrt, J., Correction of Cryptorchidism and Testicular cancer, in: *The New England Journal of Medicine*, 2007, 825-826.

Orth, J. M./Jester, W. F./Li, L. H./Laslett, A. L., Gonocyte-Sertoli cell Interactions during Development of the Neonatal Rodent Testis, in: *Current Topics in Developmental Biology*, 2000, 50:103-124.

Pettersson, A./Richiardi, L./Nordenskjold, A./Kaijser, M./Akre, O., Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of testicular cancer, in: *The New England Journal of Medicine*, 2007, 356:1835-1841.

Preikša, R. T./Žilaitienė, B./Matulevičius, V./Skakkebaek, N. E./Petersen, J. H./Jørgensen, N./Toppari, J., Higher than expected prevalence of congenital cryptorchidism in Lithuania: a study of 1204 boys at birth and 1 year follow-up, in: *Human Reproduction*, 2005, 20:1928-1932.

Pyörälä, S./Huttunen, N.-P./Uhari, M., A Review and Meta-Analysis of Hormonal Treatment of Cryptorchidism, in *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995, 80:2795-2799.

Rabinowitz, R./Hulbert, W. C., Late presentation of cryptorchidism: the etiology of testicular re-ascent, in: *The Journal of Urology*, 1997, 157:1892-1894.

Rath, W., Progesteron – Eine alte–neue Option zur Prävention der Frühgeburt, in: *Zeitschrift für Geburtshilfe & Neonatologie*, 2008, 212(4):125-126.

Ritzén, E. M./Bergh, A./Bjerknes, R./Christiansen, P./Cortes, D./Haugen, S. E./Jørgensen, N./Kollin, C./Lindahl, S./Läckgren, G./Main, K. M./Nordenskjöld, A./Rajpert-De Meyts, E./Söder, O./Taskinen, S./Thorsson, A./Thorup, J./Toppari, J./Virtanen, H., Nordic consensus on treatment of undescended testes, in *Acta Pædiatrica*, 2007, 96:638-643.

Rösch, W., Maldescensus testis, in: *Sigel, A./Ringert, R.-H. (Hrsg.), Kinderurologie*, 2. vollständig überarbeitete Auflage, Berlin, Heidelberg, 2001, 460-476.

Rösch, W., Hodenhochstand: Frühzeitige Therapie Voraussetzung für spätere Fertilität, in: *Deutsche Zeitschrift für klinische Forschung*, 2011, 62-67.

Rokitansky, A. M., Chirurgische Therapie des Hodenhochstands, in: *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2005, 153:444-450.

Rusnack, S. L./Wu, H.-Y./Huff, D. S./Snyder, H. M./Zderic, S. A./Carr, M. C./Canning, D. A., The ascending testis and the testis undescended since birth share the same histopathology, in: *The Journal of Urology*, 2002, 168:2590-2591.

Sadi A., Experimental cryptorchidism in rats and its influence on the spermatogenic function, in: *Urol Int*, 1957, 5:232-252.

Sarmah, A., Late diagnosis of cryptorchidism: a failure of medical screening?, in: *Archives of Disease in Childhood*, 1992, 67:728-730.

Schwentner, C./Oswald, J./Kreczy, A./Lunacek, A./Bartsch, G./Deibl, M./Radmayr, C., Neo-adjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial, in: *Journal of Urology*, 2005, 173:974-977.

Setchell, B. P., Heat and the testis, in: *Journal of Reproduction and Fertility*, 1998, 114:179-194.

Skakkebak, N. E./Rajpert-De Meyts, E./Main, K. M., Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects, in: *Human Reproduction*, 16(5):972-978.

Shiryazdi, S. M./Modir, A./Benrazavi, S./Moosavi, N./Kermani-Alghoraishi, M./Ghahramani, R., Causes of delay in proper treatment of patients with undescended testis, in: *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2011, 9:37-40.

Siemer, S., Hodendystopie, in: *Steffens, J./Siemer, S. (Hrsg), Häufige urologische Erkrankungen im Kindesalter*, 1. Auflage, Darmstadt 2000, 41-50.

Sijstermans, K./Hack, W. W. M./van der Voort-Doedens, L. M./Meijer, R. W./Haasnoot, K., Puberty stage and spontaneous descent of acquired undescended testis: implications for therapy?, in: *International Journal of Andrology*, 2006, 29:597-602.

Springer, A./Huber, C./Reck, C. A./Fengler, D./Horcher, E., Delayed Referral Despite Appropriate Knowledge in Cryptorchidism As a Cause of Delayed Orchidopexies in Austria, in: *Klinische Pädiatrie*, 2010, 222:1-4.

Springer, A./Subramaniam, R./Krall, C./Fülöp, G., Orchidopexy patterns in Austria from 1993 to 2009, in: *Journal of Pediatric Urology*, 2013, 9:535-541.

Stec, A. A./Thomas, J. C./DeMarco, R. T./Pope, J. C./Brock, J. W./Adams, M. C., Incidence of Testicular Ascent in Boys with Retractable Testes, in: *The Journal of Urology*, 2007, 178:1722-1725.

Steckler, R. E./Zaontz, M. R./Skoog, S. J./Rushton, H. G., Cryptorchidism, pediatricians and family practitioners: Patterns of practice and referral, in: *The Journal of Pediatrics*, 1995, 127:948-951.

Strader, C. H./ Weiss, N. S./Daling, J. R./Karagas, M. R./McKnight, B., Cryptorchism, Orchiopexy, and the Risk of testicular cancer, in: *American Journal of Epidemiology*, 1988, 127(5):1013-1018.

Swerdlow, A. J./De Stavola, B. L./Swanwick, M. A./Mangtani, P./Maconochie, N. E. S., Risk factors for testicular cancer: a case-control study in twins, in: *British Journal of Cancer*, 1999, 80:1098-1102.

Taran, I./Elder, J. S., Results of orchiopexy for the undescended testis, in: *World Journal of Urology*, 2006, 24:231-239.

Taskinen, S./Hovatta, O./Wikstrom S., Early treatment of cryptorchidism, semen quality and testicular endocrinology, in: *The Journal of Urology*, 1996, 156:S.82-84.

Thorsson, A. V./Christiansen, P./Ritzen, M., Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of the art, in: *Acta Pædiatrica*, 2007, 96:628-630.

Thorup, J./Cortes, D./Petersen, B. L., The Incidence of Bilateral Cryptorchidism is Increased and the Fertility Potential is Reduced in Sons Born to Mothers who Have Smoked During Pregnancy, in: *The Journal of Urology*, 2006, 176:734-737.

Thorup, J./Haugen, S./Kollin, C./Lindahl, S./Läckgren, G./Nordenskjold, A./Taskinen, S., Surgical treatment of undescended testes, in: *Acta Pædiatrica*, 2007, 96:631-637.

Thorup, J./McLachlan, R./Cortes, D./Nation, T. R./Balic, A./Southwell, B. R./Hutson, J. M., What is new in cryptorchidism and hypospadias - a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis, in: *Journal of Pediatric Surgery*, 2010, 45:2074-2086.

Villumsen, A. L./Zachau-Christiansen, B., Spontaneous Alterations in Position of the Testes, in: *Archives of Disease in Childhood*, 1966, 41:198-200.

Virtanen, H. E./Tapanainen, A. E./Kaleva, M. M./Suomi, A.-M./Main, K. M./Skakkebaek, N. E./Toppari, J., Mild Gestational Diabetes as a Risk Factor for Congenital Cryptorchidism, in: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91(12):4862-4865.

Virtanen, H. E./Toppari, J., Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism, in: *Human Reproduction Update*, 2008, 14:49-58.

Waldschmitt, J./Doede T./Vygen, I., The results of 9 years of experience with a combined treatment with LH-RH and HCG for cryptorchidism, in: *European Journal of Pediatrics*, 1993, 152 (Suppl 2):34-36.

Weidner, I. S./Møller, H./Jensen, T. K./Skakkebaek, N. E., Risk factors for cryptorchidism and hypospadias, in: *The Journal of Urology*, 1999, 161:1606-1609.

Wohlfahrt-Veje, C./Boisen, K. A./Boas, M./Damgaard, I. N./Kai, C. M./Schmidt, I. M./Chellakooty, M./Suomi, A.-M./Toppari, J./Skakkebaek, N. E./Main, K. M., Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood, in: *International Journal of Andrology*, 2009, 32:423-428.

Wood, H. M./Elder, J. S., Cryptorchidism and Testicular Cancer: Separating Fact From Fiction, in: *The Journal of Urology*, 2009, 181:452-461.

Zivkovic, D./Bica, D. T. G./Hadziselimovic, F., Relationship between adult dark spermatogonia and secretory capacity of Leydig cells in cryptorchidism, in: *BJU International*, 2007, 100:1147-1149.

Živković, D./Fratrić, I., Disturbances of Sperm Maturation and Minipuberty: Is There a Connection?, in: *BioMed Research International*, 2014, 1-4.

8 DANKSAGUNG

Die Erstellung der vorliegenden Arbeit hat mich sowohl fachlich als auch in Bezug auf meine Persönlichkeitsentwicklung nachhaltig positiv geprägt und wäre ohne die Unterstützung einiger wichtiger Menschen nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Rösch danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung. Danke auch für die konstruktive Kritik und die Durchsicht dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gebührt Frau Dr. med. Iris Rübben für die intensive Betreuung, Unterstützung und Beratung bei der Erstellung der Arbeit.

Großer Dank gilt insbesondere meiner Mutter, die mir das Studium ermöglicht hat, mir stets mit Rat und Tat zur Seite steht, mich immer unterstützt und vor allem immer an mich glaubt. Ohne Dich wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.