

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

**Maldescensus testis und Hypospadia penis:
Untersuchungen zur Prävalenz und Disposition
im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annika Dittrich

2020

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

**Maldescensus testis und Hypospadia penis:
Untersuchungen zur Prävalenz und Disposition
im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Annika Dittrich

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Wolfgang H. Rösch
2. Berichterstatter:	PD Dr. Sara Fill Malfertheiner
Tag der mündlichen Prüfung:	29.06.2020

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	<i>1</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>4</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>6</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>7</i>
1 Einleitung	9
1.1 Allgemein	9
1.2 Embryologie der männlichen Genitale	11
1.2.1 Entwicklung der Hoden und inneren Genitale	11
1.2.2 Entwicklung der äußeren Genitale	14
1.3 Maldescensus testis	15
1.4 Hypospadias penis	18
2 Material und Methodik	19
2.1 Datenerhebung im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie	19
2.1.1 Allgemeiner Teil	20
2.1.2 Substudie Hodenhochstand und Hypospadias	23
2.1.3 Verwendete technische Geräte und Software	26
2.2 Datenauswertung	27
2.2.1 Auswahl der Analysestichproben	27
2.2.2 Validierung des Befundes Hodenhochstand in der Kinderurologie	30
2.2.3 Vergleiche anhand der Anamnese und Untersuchung in der Kinderurologie	30
2.2.4 Datenauswertung zur Suche nach Risikofaktoren	31
3 Ergebnisse	33
3.1 Analysestichprobe Hodenhochstand	33
3.2 Stichprobe Hypospadias	35

3.3	Angaben zur Hodenlage in U2 und Kinderurologie	36
3.4	Vergleich der Ergebnisse aus der Kinderurologie	38
3.5	Deskriptiver Vergleich der Risikofaktoren	41
4	<i>Diskussion</i>	48
4.1	Studienpopulation und Rekrutierung	48
4.2	Interne Validität bei Veränderung des Messinstruments	49
4.3	Untersuchungen zur Prävalenz von Hodenhochstand und Hypospadie	50
4.4	Diskrepanz der U2 Diagnose und der Diagnose in der Kinderurologie	57
4.5	Vergleich der Diagnosen aus der U2 Untersuchung und der Kinderurologie	59
4.6	Vergleiche der anthropometrischen Daten mit der Literatur	60
4.7	Risikofaktoren für genitale Malformationen	62
4.7.1	Kongenitale Fehlbildungen	62
4.7.2	Art der Konzeption	63
4.7.3	Familienanamnese und genetische Prädisposition	64
4.7.4	Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht	65
4.7.5	Maternale Faktoren	66
4.7.6	Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft	71
4.7.7	Nikotinexposition in utero	75
5	<i>Zusammenfassung</i>	78
6	<i>Anhang</i>	80
6.1	Fragebögen	80
6.1.1	Auszug aus der Einverständniserklärung der KUNO Kids Gesundheitsstudie	80
6.1.2	Auszug aus dem Interview	82
6.1.3	Auszug aus U2- Fragebogen	88
6.1.4	Auszug aus U2D- Fragebogen	90
6.1.5	QNOME-HOD- Fragebogen Kinderurologie	92
6.1.6	Fragebögen Kinderurologie Erstfassung (inhaltlich)	97

6.2	Analysepläne	98
6.2.1	Plan zur Analysestichprobe, 01.04.2019	98
6.2.2	Analyseplan Hodenhochstand, 27.11.2019	102
6.2.3	Analyseplan Hypospadie, 22.08.2019	106
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	110
8	<i>Danksagung</i>	
	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Aarhus Birth Cohort
AGD	Anogenitale Distanz
AMH	Anti-Müller-Hormon
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CGRP	Calcitonin Gene- Related Peptide
CI	Konfidenzintervall
COX	Cyclooxygenase
CSL	Cranial Suspensory Ligament
DNBC	Danish National Birth Cohort
EAU	European Association of Urology
EGF	Epidermal Growth Factor
EUROCAT	European Network of Population-Based Registries for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies
GIFT	Intratubarer Gametentransfer
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HH	Hodenhochstand
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
INSL3	Insulin-Like-Hormone 3
IVF	In-vitro Fertilisation
IVM	In-vitro Maturation
KUNO	KinderUNiversitätsklinik Ostbayern
LH	Luteinisierendes Hormon
LW	Lebenswoche
MPW	Masculinization Programming Window
N.	Nervus

NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nicht- steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PCP	Primary Care Provider
PI	Principle Investigator
SGA	Small for Gestational Age
SRY	Sex-Determining Region of the Y-Chromosome
SSW	Schwangerschaftswoche
TDF	Testis Determining Factor
TDS	Testicular Dysgenesis Syndrome
UBCS	Ulm Birth Cohort Study
UFH	Unfraktioniertes Heparin
WAGR	W ilms- Tumore, A niridie, (uro-) g enitale Fehlbildungen, geistige R etardierung
WECARE	Wissenschafts- und Entwicklungscampus Regensburg

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Abschnitte des Basisinterviews	22
Tabelle 2 Kreuztabelle U2 Befund und Befund Kinderurologie- Hodenhochstand	35
Tabelle 3 Gruppe 1- Vergleich der Hodenlage bei verifiziertem Hodenhochstand	37
Tabelle 4 Gruppe 2- Vergleich der Hodenlage bei nicht verifiziertem Hodenhochstand	37
Tabelle 5 Anogenitale Distanz	40
Tabelle 6 Penislänge	40
Tabelle 7 Längsdurchmesser Hoden	40
Tabelle 8 Geburtsgewicht	42
Tabelle 9 Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft	43
Tabelle 10 Zusatzpräparate in der Schwangerschaft	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Patient Flow bei Hodenhochstand.....28

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Hodenhochstand und Hypospadie bilden zusammen die häufigsten Fehlbildungen der männlichen Genitale. Die Prävalenz von Hodenhochstand wird mit 1,8 bis 4,6% bei Reifgeborenen und mit 1,1 bis 45% bei Frühgeborenen angegeben (1). Die Hypospadie stellt ein selteneres Krankheitsbild mit einer Prävalenz von 18,6 pro 10.000 Geburten dar (Daten aus EUROCAT Register Studie, 2015) (2,3). Eine Zunahme beider Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten wird diskutiert. Neben endokrin aktiven Substanzen, die die männliche Differenzierung stören und somit zu Fehlbildungen der männlichen Genitale führen können, werden als Ursache für vermeintlich steigende Inzidenzen auch verbesserte Dokumentation und Registrierung in Erwägung gezogen (1,4). Nach Thorup et al. (2010) gibt es keinen eindeutigen Beweis, dass die Inzidenzen von Hypospadie und Hodenhochstand in den letzten 40 bis 50 Jahren tatsächlich angestiegen sind (1).

Beide Malformationen können gravierende gesundheitliche Folgen haben. So werden Subfertilität im Erwachsenenalter und ein erhöhtes Risiko für Hodenkarzinome zu den Spätfolgen von Hodenhochstand gezählt (1,5–7). Bei Hypospadie können neben psychologischen Folgen auch Funktionseinschränkungen sowie Störungen der Sexualfunktion durch eine Penisschaftdeviation und Stenosen des Meatus urethrae auftreten (4).

Skaakkebaek et al. (2001) stellten die Hypothese auf, dass Hypospadie, Hodenhochstand, Hodenkarzinome und verminderte Fertilität eine gemeinsame Ätiologie haben und bezeichneten diesen Symptomkomplex als *Testicular Dysgenesis Syndrome* (TDS). Die Autoren diskutieren, dass die genannten Symptome mit steigender Inzidenz durch eine Dysbalance von Östrogenen und Androgenen in der Schwangerschaft ausgelöst werden, die durch sich verändernde Umwelt- und Lifestyle- Faktoren verursacht wird (8).

Thorup et al. (2010) widersprechen der TDS- Hypothese und verweisen darauf, dass kaum Patienten unter allen vier Symptomen leiden. Das gemeinsame Auftreten von Hodenhochstand und Hypospadie ist sehr selten, in 98 % tritt Hodenhochstand ohne begleitende Hypospadie auf. Bei einer Hypospadie mit uni- oder bilateralem Hodenhochstand oder Mikropenis sollten zum Ausschluss einer Intersexualität nach der aktuellen Leitlinie der

European Association of Urology (EAU) endokrinologische und genetische Untersuchungen durchgeführt werden. Die Autoren schlussfolgern, dass reduzierte Androgenlevel als Ursache für Hodenhochstand angesehen werden, die selbst durch Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und einer verminderten gonadalen Testosteronproduktion hervorgerufen werden (1,2,4).

Die Ätiologie des Hodenhochstands und der Hypospadie wird breit diskutiert und es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Dabei spielen familiäre Belastung, Hormoneinwirkung, aber auch Hormonmangel in der Frühschwangerschaft, maternale bzw. plazentäre Faktoren sowie Umwelteinflüsse eine Rolle. Als Beispiele für letztere seien neben einer Nikotinexposition in utero, der Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika und Bluthochdruck auch Diabetes der Mutter genannt. Auch geringes Geburtsgewicht und Frühgeburtslichkeit scheinen das Risiko der urogenitalen Fehlbildungen Hodenhochstand und Hypospadie zu erhöhen (5,7,9–14).

Um die Prävalenz für eine repräsentative, aktuelle deutsche Population festzulegen und mögliche Risikofaktoren in einer breit ausgelegten Studie zu identifizieren, haben wir diese Fragestellung in der KUNO Kids Gesundheitsstudie untersucht.

In der KUNO Kids Gesundheitsstudie, einer prospektiven Geburtskohortenstudie, wurden urogenitale Fehlbildungen bei der U2 Untersuchung durch eine*n Pädiater*in festgestellt und die Diagnose durch eine*n Kinderurolog*in bestätigt.

Die Prävalenz wurde anhand der bevölkerungsbasierten Studienpopulation der KUNO Kids Studie berechnet und Risikofaktoren, die generell noch unverstanden sind und häufig diskutiert werden, durch detaillierte Fragebögen untersucht. In diesen wurde neben der familiären Anamnese unter anderem auch der Verlauf der Schwangerschaft und eventuelle Komplikationen erfragt.

1.2 Embryologie der männlichen Genitale

1.2.1 Entwicklung der Hoden und inneren Genitale

Die Anlage der Gonaden befindet sich an der dorsalen Bauchwand, paarig jeweils medial der Urnieren gelegen. Bis zur 7. Lebenswoche (LW) entwickeln sich die Gonaden geschlechtsunabhängig aus Zölomepithel, Mesenchym und primordiales Keimzellen und lassen sich äußerlich und histologisch nicht nach Geschlechtern unterscheiden. Danach erfolgt die weitere geschlechtstypische Differenzierung je nach Chromosomenkonstellation aus Eizelle und Spermium. Die männliche Differenzierung findet bei dem Vorhandensein eines Y-Chromosom statt, das die geschlechterdeterminierende Region mit dem sogenannten SRY-Gen (*Sex-Determining Region of the Y-Chromosome*) enthält und für den Transkriptionsfaktor TDF (*Testis Determining Factor*) kodiert. Dieser bewirkt die Verdichtung der Keimstränge zu Hodensträngen, die sich dann wiederum weiter zu den *Tubuli seminiferi recti* bzw. *contorti* und dem *Rete testis* entwickeln. Die Hoden sind dann für die weitere Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale durch die Produktion von Androgenen und Anti-Müller-Hormon (AMH) verantwortlich. Die Differenzierung zum weiblichen Phänotyp findet bei Fehlen eines Y-Chromosom und Vorhandensein von zwei X-Chromosomen statt, wobei sich das Ovar ohne Hormoneinwirkung entwickelt (15,16).

In der Zeit der sexuell indifferenten Gonaden sind sowohl der Wolff-Gang (Ductus mesonephricus) als auch der Müller-Gang (Ductus paramesonephricus) vorhanden. Der Wolff-Gang entwickelt sich beim männlichen Geschlecht hormonabhängig zu den ableitenden Genitalwegen, wobei die Produktion der notwendigen Androgene wie Testosteron in den Leydig-Zellen stattfindet. Diese tragen zudem zur weiteren Differenzierung des männlichen Phänotyp bei. Das Rudiment des Wolff-Gangs ist die gestielte Hydatide, auch als Appendix epididymidis bekannt. Der Müller-Gang entwickelt sich beim männlichen Geschlecht zurück und verbleibt einerseits als Utriculus prostaticus andererseits als ungestielte Hydatide, die wiederum als Appendix testis bezeichnet wird. Die Regression des Müller-Gangs wird durch AMH aus den Sertoli-Zellen, den Stützzellen der Keimstränge, ab der 6. - 7. Lebenswoche induziert (7).

Die genauen Mechanismen, die zum Descensus der Hoden führen, sind umstritten, generell wird ein Descensus in zwei Phasen vermutet, wobei beim Menschen der Descensus physiologischerweise bis zur Geburt vollendet sein sollte (17). Die Insulin-Like-Hormone 3 (INSL3) dominierte, transabdominelle Phase geht hierbei der androgenabhängigen inguinokrotalen Phase voraus (16). Zwei Bandstrukturen spielen beim Descensus eine entscheidene Rolle: das *Cranial Suspensory Ligament* (CSL) und das Gubernaculum testis (18). Das CSL fixiert die Hodenanlage an der dorsalen Bauchwand, die Verbindung zum späteren Anulus inguinalis profundus schafft das Gubernaculum testis (18).

Transabdominelle Phase

Generell erfolgt die transabdominelle Wanderung des Hodens von der Genitalleiste in Richtung des Leistenkanals relativ zum Wachstum der übrigen Strukturen bei Verlängerung des Rumpfes und Vergrößerung des Beckens. Das CSL entwickelt sich androgenabhängig zurück und ermöglicht so den Abstieg, während der Hoden von dem anschwellenden Gubernaculum testis in der Nähe der Leiste gehalten wird. Die Schwellung des Gubernaculum wird durch INSL3 induziert und erfolgt durch Zellteilung und Ablagerung von Extrazellulärmatrix. Zudem bewirkt die Einlagerung von Glykosaminoglykanen und eine daraus resultierende Absorption von Wasser eine Zunahme der Schwellung. Die Rolle des AMH als beeinflussendes Hormon in der transabdominellen Phase, das potentiell eine Verkürzung des Gubernaculum bewirkt, ist weiterhin umstritten. Das INSL3 wird in den Leydig-Zellen unter Einfluss von Luteinisierendem Hormon (LH) gebildet, wobei vermutet wird, dass auch humanes Choriongonadotropin (HCG) eine Rolle spielt und nicht allein LH entscheidend ist. Diese Theorie wird dadurch bestätigt, dass bei LH-Rezeptor-Knockout Mäusen die transabdominelle Phase nicht gestört ist. Der Zeitraum für die transabdominelle Phase wird von der 8. bis zur 15. Schwangerschaftswoche (SSW) angegeben (15,16,18–20).

Inguinoskrotale Phase

Die zweite Phase des Descensus von der 25. bis zur 35. SSW, auch als inguinoskrotale Phase bezeichnet, ist androgenabhängig. Das Gubernaculum testis gibt den Weg der Hoden in das Skrotum vor, wobei der Descensus bis zum Anulus inguinalis superficialis rascher voranschreitet als der komplexere Schritt in die endgültige skrotale Position (19).

Ventral des Gubernaculum entsteht eine Aussackung des Peritoneum, der Processus vaginalis. Durch eine enge Verbindung der beiden Strukturen folgt der Processus vaginalis dem Gubernaculum beim Abstieg in das Skrotum und nimmt hierbei die Strukturen der vorderen Bauchwand mit nach skrotal. Hier bilden diese Schichten später die Hüllen des Samenstrangs und des Hodens. Der proximale Anteil des Processus vaginalis obliteriert mehrheitlich in den ersten Lebenswochen, der skrotale Anteil bleibt als Tunica vaginalis erhalten. Intraabdomineller Druck scheint bei der Dehnung des Processus vaginalis wichtig zu sein, allerdings sind die genauen Mechanismen noch nicht vollständig verstanden. Die Assoziation zwischen Fehlbildungen mit offener Bauchwand und Maldescensus geben jedoch Hinweise darauf, dass der intraabdominelle Druck beim Descensus der Hoden von Bedeutung ist (7,15,16).

Aktuelle Theorien gehen davon aus, dass auch der Nervus (N.) genitofemoralis eine wichtige Rolle bei der inguinoskrotalen Phase inne hat. In Experimenten mit Nagetieren maskulinisiert er durch Androgene und setzt das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) frei, welches wiederum im Gubernaculum testis rhythmische Kontraktionen auslöst und so zum Descensus beitragen soll. Generell ist die Rolle des N. genitofemoralis beim menschlichen Descensus weiterhin umstritten, jedoch lassen Experimente, bei denen exogenes CGRP bei Inguinalhernien in-vitro zu einer Obliteration des offenen Prozessus vaginalis führten, eine ähnlich wichtige Rolle vermuten (16).

1.2.2 Entwicklung der äußeren Genitale

Die Entwicklung der äußeren Genitale erfolgt wie die der inneren bis zur 7. LW indifferent, danach erst findet die weitere Differenzierung statt. Ab der 4. LW beginnt das Wachstum des Mesenchyms kranioventral der Kloake und es bildet sich der Genitalhöcker, auch Tuberculum genitale genannt. Daraus entwickelt sich im Weiteren der Phallus. Lateral der Kloake bilden sich beidseitig Genitalwülste und Urethrafalten. Am Ende der 6. LW teilt das Septum urorectale die Kloakenmembran in die dorsale Analmembran und die ventral gelegene Urogenitalmembran. In letztgenannter entsteht durch Spaltbildung die Urogenitalrinne, die lateral von den Urethrafalten umgeben wird. Durch Einreißen der Membranen entstehen Anus und Ostium urogenitale (15).

Durch den Einfluss von Testosteron bzw. Dihydrotestosteron erfolgt die für das männliche Geschlecht spezifische Differenzierung des Phallus zum Penis. Ein initiales Zeichen der Maskulinisierung ist die Verlängerung des Abstands zwischen Anus und Phallus, später als anogenitale Distanz messbar. An der ventralen Seite des Penis verschmelzen die Urethrafalten und bilden bis zur 12. LW die penile Harnröhre bis zum Sulcus coronarius. Die Verschmelzung ist später als *Raphe penis* sichtbar. Die Entstehung des glandulären Anteils der Urethra, der ab der 16. LW existiert, ist bis dato noch nicht vollständig geklärt. Einerseits wird vermutet, dass die glanduläre Urethra als Fortsetzung der penilen Harnröhre analog durch die Verschmelzung der Urethrafalten bis nach distal entsteht. Eine andere Theorie besagt, dass sich durch das Einwachsen eines ektodermalen Zellstrangs ausgehend von der Glans penis und dessen Kanalisierung nach proximal mit nachfolgender Fusion mit dem Pars spongiosa urethrae der glanduläre Teil der Urethra entwickelt. Über zirkuläres Wachstum des Ektoderms um die Glans penis bildet sich die Anlage des Präputium. Corpora cavernosa und spongiosa wiederum entstehen durch Mesenchymwachstum des Phallus bzw. der Urethrafalten. Die Genitalwülste fusionieren zum Skrotum, wobei die Verschmelzungszone als *Raphe scroti* bezeichnet wird (4,15,21).

1.3 Maldescensus testis

Bei der Hodendystopie bzw. dem Maldescensus testis werden einerseits die Hodenektopie und andererseits die Hodenretention unterschieden. Zu den Hodenretentionen als Fehlbildungen im Bereich des physiologischen Descensuswegs zählen der Kryptorchismus, der Leistenhoden und der Gleithoden, wobei Leisten- und Gleithoden die häufigeren Pathologien darstellen. Daher wird vermutet, dass vermehrt Störungen der inguinokrotalen Phase vorkommen. Beim Kryptorchismus, abgeleitet aus dem griechischen *kryptos* (verborgen) und *orchis* (Hoden), ist definitionsgemäß der Hoden weder sicht- noch tastbar. Eine Variante des Kryptorchismus ist der Bauchhoden (*Retentio testis abdominalis*), der durch seine intraperitoneale Lage proximal des Anulus inguinalis profundus gekennzeichnet ist. Nicht palpabel können zudem die Hodenatrophie oder Hodenagenesie sein. Diese können durch intrauterine Torsion der Gefäße und einem daraus resultierenden Infarkt auftreten. Im angloamerikanischen Raum wird der Begriff *Cryptorchidism* im Gegensatz zum deutschen Sprachgebrauch für alle Lageanomalien des Hodens verwendet. Der Leistenhoden (*Retentio testis inguinalis*) liegt zwischen innerem und äußerem Leistenring. Der Gleithoden (*Retentio testis praescrotalis*) ist zwischen dem äußeren Leistenring und dem hypoplastischen Skrotum lokalisiert. Er kann manuell in das Skrotum luxiert werden, gleitet aber durch die Verkürzung des Funiculus spermaticus wieder zurück in seine präskrotale Lage. Pendelhoden stellen eine Normvariante bei physiologischem Descensus dar und sind nicht behandlungsbedürftig. Sie sind jedoch häufig schwer von Gleithoden zu unterscheiden und zeichnen sich dadurch aus, dass bei überschießendem Cremasterreflex eine dystope Hodenlage vorliegen kann. Bei Palpation ist der Hoden aber spannungsfrei in das Skrotum luxierbar und verbleibt dort bis zur nächsten Cremasterkontraktion. Pendelhoden sollten mindestens jährlich kontrolliert werden, da in 2 - 45 % eine sekundäre Aszension auftreten kann (2,7,22,23).

Als Hodenektopie wird die extraskrotale Position außerhalb der natürlichen Descensusstrecke bezeichnet. Die häufigste Form (70 %) ist hierbei die epifasziale inguinale Ektopie, seltener sind die *Ektopia umbilicalis*, *Ektopia femoralis*, *Ektopia penilis*, *Ektopia transversalis* oder *Ektopia perinealis* (7).

Abhängig von der Ausgangslage des Hodens ist ein Spontandescensus bei primärem Hodenhochstand möglich. Dieser tritt meist in den ersten Lebensmonaten und nur selten nach dem 6. Lebensmonat ein, weshalb bei ausbleibendem Spontandescensus eine Vorstellung zur weiteren Therapieplanung erfolgen sollte. Im Alter von 3 Monaten wird die Prävalenz des Hodenhochstands mit 0,9 - 1,8 % bei Knaben mit einem Geburtsgewicht ≥ 2500 g angegeben. Dies verdeutlicht im Vergleich zur kongenitalen Prävalenz von 1,8 - 4,6 % die Rate des Spontandescensus. Spontan deszendierte Hoden können jedoch auch wieder aszendieren und so therapiebedürftig werden. Daher sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen obligat (1,23,24).

Die sekundäre Aszension zeichnet sich dadurch aus, dass nach primär orthotoper Lage im Wachstumsverlauf der Hoden extraskrotal liegt. Sie ist vom primären, kongenitalen Hodenhochstand zu unterscheiden und kann iatrogen durch inguinale Operationen wie die Korrektur von Leistenhernien oder Hydrozelen und daraus resultierender Narbenbildung verursacht sein. Als weitere Ursachen für die sekundäre Aszension primär orthotoper Hoden werden bspw. Fehlentwicklungen des Processus vaginalis, des Gubernaculum oder Pendelhoden diskutiert (7).

Einige Studien verwenden zur Definition des Hodenhochstands die Klassifikation einer Studie aus dem Jahr 1964 von C. G. Scorer. Hierbei wird der Abstand zwischen Tuberculum pubicum und Mittelpunkt des Hodens mit unter 4 cm als *undescended* gewertet. Bei Knaben mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g gilt ein Grenzwert von 2,5 cm. Die Messung erfolgt bei spannungsfreier Manipulation des Hodens entlang des anatomischen Descensuswegs. Hoden, die nicht vollständig descendiert sind, aber einen größeren Abstand als 4 cm aufweisen, werden als *incompletely descended* bezeichnet. Hochskrotal gelegene Hoden werden von Scorer zu den *incompletely descended testes* gezählt und mit einem Abstand 4 - 7 cm angegeben. Einen Abstand über 8 cm wertete Scorer bei Reifgeborenen als „normal“ (25).

Eine skrotale Temperatur von 33 °C sowie ein ausgeglichener Hormonhaushalt sind Voraussetzungen für eine normale Spermatogenese mit Reifung von Gonozyten zu Spermatogonien, weiter zu Spermatozyten und reifen Spermien. Höhere Temperaturen bei Maldescensus führen zu Störungen der Umwandlung und einer verminderten Apoptose der Gonozyten und dadurch zu Fertilitätsstörungen und einem erhöhten Risiko für Hodenkarzinome (6,26).

Die rechtzeitige Verlagerung des maldescendierten Hoden in eine physiologische skrotale Lage ist Ziel der Behandlung und soll potentielle Schäden der Keimzellen und das Risiko von Hodenkarzinomen verringern (2). Es ist nicht klar, ob eine Orchidopexie die Rate an Hodenkarzinomen senkt, jedoch ist der skrotal gelegene Hoden besser zugänglich für Vorsorgeuntersuchungen (22).

Daher wird bei bestehendem Maldescensus nach dem 6. Lebensmonat in den deutschen Leitlinien eine abgeschlossene Therapie vor Vollendung des 12. Lebensmonats angestrebt. In der aktuellen Leitlinie der EAU von 2019 wird eine Therapie ab dem 6. Lebensmonat mit Vollendung der Therapie bis zum 12., spätestens jedoch bis zum 18. Lebensmonat empfohlen (2,22).

Die operative Verlagerung der Hoden in das Skrotum wird abhängig von der Ausgangslage und Palpation der Hoden durchgeführt. Bei tastbarem Befund erfolgt eine inguinale Orchidolyse mit nachfolgender Pexie bzw. Verlagerung des Hodens in eine subkutane Tasche. Bei nicht palpablen Hoden dient eine laparoskopische Operation einerseits als Diagnostikum zur Lokalisation des maldescendierten Hoden, andererseits zur Therapie und Verlagerung des Hodens nach skrotal. Die Hormontherapie wird aktuell kontrovers diskutiert und in der deutschen Leitlinie von 2016 nur bei Gleithoden als Therapieversuch genannt. Eine Hormontherapie nach dem 12. Lebensmonat ist in keinem Fall indiziert (22).

1.4 Hypospadias penis

Die Hypospadias kommt durch eine gestörte Entwicklung der Urethra und ihrer umliegenden Strukturen zustande. Die komplexe Fehlbildung tritt aufgrund eines unvollständigen Verschlusses der Strukturen bei der Entwicklung des Penis während der 9. bis 13. Woche der Embryonalentwicklung auf. Man unterscheidet je nach Lokalisation des Meatus urethrae auf der ventralen Penisseite zwischen Glans und Perineum distal- anteriore, intermediäre bzw. penile und proximal- posteriore Formen. Am häufigsten treten distal- anteriore Formen auf (2,4,7).

Zusätzlich zur Lokalisation der Harnröhrenmündung bestimmen weitere Missbildungen des Genitals den Schweregrad der Hypospadias und damit die Indikationsstellung zur weiteren Therapie. Neben dem dystopen Meatus urethrae sind Malformationen der Glans penis, Corpora cavernosa und spongiosa, der Buck-Faszie und Tunica dartos, des Präputium, der Penisschafthaut sowie der Gefäßversorgung und eine möglicher Fehlbildung des Skrotum in verschiedenem Ausmaß möglich. Eine Penisschafthautdeviation nach ventral, die in ihrer vollen Ausprägung erst bei einer Erektion zu beurteilen ist, ist meist Folge einer Wachstumsstörung der Corpora cavernosa und eines bindegewebigen Stranges, der sogenannten Chorda. Diese Chorda besteht aus einer zu kurzen, dysplastischen Penisschafthaut, unelastischer Rudimente des Corpus spongiosum und einer fehlentwickelten Buck- und Dartos-Faszie. Eine häufig sichtbare dorsale Präputiumschürze entsteht aufgrund einer Fehlentwicklung des zirkulär wachsenden Präputium. Eine Penisschafthautverkrümmung ohne abweichende Harnröhrenmündung wird als *hypospadias sine hypospadias* bezeichnet. Insgesamt ist der Penis bei einer Hypospadias häufig verkürzt (4,7).

Indikationen für eine operative Korrektur der Hypospadias sind eine Penisschafthautverkrümmung, die zu Schmerzen und Schwierigkeiten beim Geschlechtsverkehr führen kann sowie Fertilitätsstörungen aufgrund anatomischer Behinderungen bei der Spermienwanderung bei proximalen Formen der Hypospadias. Durch eine erfolgreiche Operation soll die Fähigkeit zum Geschlechtsverkehr, zur Miktion im Stehen und die *„Existenz eines normalen männlichen Genitale für die emotionale, kognitive, psychosoziale und psychosexuelle Entwicklung eines Knaben zu einem ‚funktionstüchtigen‘ Mann“* gewährleistet sein (7).

2 Material und Methodik

2.1 Datenerhebung im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie

Die erhobenen Daten zum Projekt Hodenhochstand und Hypospadie wurden in einer Querschnittsstudie ausgewertet.

Als Grundlage diente dabei die prospektive, monozentrische Geburtskohortenstudie „KUNO Kids Gesundheitsstudie“. Die Studie wird seit Juni 2015 in der Klinik St. Hedwig in Regensburg durchgeführt und hat das Ziel, eine repräsentative Geburtskohorte aus der Region Ostbayern, insgesamt mindestens 5.000 jedoch maximal bis zu 10.000 Probandinnen und Probanden, zu rekrutieren. In dieser Region ist die Arbeitslosigkeit im bundesweiten Vergleich sehr gering und die Bevölkerungszahlen befinden sich aktuell im Wachstum (27,28). Für die KUNO Kids Gesundheitsstudie liegt ein positives Ethikvotum vor (Nr. 14-101-0347), das von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg erteilt wurde.

Mithilfe der Studie soll der Einfluss fetaler und frühkindlicher Faktoren auf die Gesundheitsentwicklung und die Entstehung von Krankheiten erfasst werden.

Die Studie zeichnet sich durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen und daraus entstandener Teilprojekte aus. Entscheidungen zu wissenschaftlichen Fragen werden im Rahmen der Hauptversammlung (Board) durch die Projektleiter*innen (Principle Investigators, PI) getroffen, die einmal jährlich stattfindet.

Alle im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form gespeichert und allen Mitglieder*innen des Konsortiums zur Auswertung in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Zur Datenerhebung und -speicherung wurde eigens für die Studie ein Software namens QNOME von Jakob Niggel entwickelt. Mithilfe des Programms QNOME ist die Erstellung der Fragebögen und auch das Scannen und Validieren selbiger möglich. Über weitere Tools, wie z.B. einer iOS® Applikation, erfolgt die Datenerhebung und -übertragung auf den Studienserver.

Leiter der KUNO Kids Gesundheitsstudie ist Herr Prof. Dr. Michael Kabesch. Die Informationen zur Studie wurden dem allgemeinen Studienprotokoll, Stand 03.07.2019, entnommen.

2.1.1 Allgemeiner Teil

Zur Studienteilnahme berechtigt sind prinzipiell alle Kinder, die in der Klinik St. Hedwig in Regensburg geboren werden. Das Klinikum St. Hedwig ist die größte Geburtenklinik in der Region Ostbayern, in der ca. 2/3 der Kinder zur Welt kommen (ungefähr 3.000 Geburten pro Jahr) (29). Die Eltern, die planen an der Klinik St. Hedwig ihr Kind zur Welt bringen zu lassen, werden über verschiedene Informationswege über die KUNO Kids Gesundheitsstudie informiert. Dazu zählen zum Beispiel Informationsbroschüren, die bei der Erstvorstellung oder beim Informationsabend für werdende Eltern verteilt werden. In dem Zeitraum, in dem das Teilprojekt Hodenhochstand ausgewertet wurde, gestaltete sich der Ablauf der Probandenrekrutierung wie folgt:

Während des stationären Aufenthalts erfolgte die Aufklärung durch eine*n Studienmitarbeiter*in über die KUNO Kids Gesundheitsstudie mithilfe eines standardisierten Aufklärungsbogens, der vom Studienteam entwickelt wurde und alle relevanten Informationen zur Studie enthält. Er wurde der Mutter zur Meinungsbildung nach einem persönlichen Gespräch überlassen.

Sofern keine Ausschlussgründe für die Teilnahme bestanden haben, wurden alle Mütter auf der Wöchnerinnenstation der Klinik für Frauenheilkunde St. Hedwig in Regensburg aufgeklärt. Gründe für einen Ausschluss waren mütterliches Alter unter 18 Jahren oder mangelnde Sprachkenntnisse, bei denen ein „*informed consent*“ nicht möglich war.

Nach einer 24-stündigen Bedenkzeit erfolgte die zweite Kontaktaufnahme, bei der offene Fragen erklärt wurden und die mündliche Einverständnis eingeholt und dokumentiert wurde.

Rekrutierung

Mithilfe der iOS® App auf Basis des QNOME Programms, bei der die Daten nicht auf dem iPad® selbst, sondern direkt auf den Server übertragen und dort gesichert werden, erfolgte die Datenerhebung. Nach der mündlichen Zustimmung der Eltern oder Erziehungsberechtigten

zur Teilnahme an der Studie wurden die benötigten Daten wie Namen, Geburtsdatum, Fallnummer und Adresse der Probandin bzw. des Probanden und ihrer bzw. seiner Mutter aus dem SAP®-Programm des Klinikum St. Hedwig entnommen und über die iPad®-Applikation auf dem Studienserver gespeichert.

Einverständniserklärung

Auf die Vorbereitungen folgte die Rekrutierung im Zimmer der Wöchnerin. Zuallererst wurde die Zustimmung zur Studienteilnahme schriftlich festgehalten, wobei einzelne Punkte, wie z.B. die körperliche Untersuchung des Kindes oder die Untersuchung der Erbinformation, ausgeschlossen werden konnten. Im Anhang (6.1.1) sind die für das Projekt relevanten Fragen der Einverständniserklärung angefügt. Nach dem Einholen des Einverständnisses erfolgte das Interview durch eine Studienmitarbeiterin bzw. einen Studienmitarbeiter, ein*e weitere*r Mitarbeiter*in führte parallel bei Zustimmung der Mutter die körperlichen Untersuchungen im Rahmen der KUNO Kids Studie beim Neugeborenen durch, die ein Elektrokardiogramm und Hautabstriche umfassten.

Interview

Das Interview wurde durch eine*n Studienmitarbeiter*in mit der Mutter web- basiert durchgeführt und ohne Zwischenspeicherung auf dem iPad® auf den Studienserver übertragen und dort gespeichert. Das Interview enthält unter anderem Fragen über die Geburt, Schwangerschaft, Medikamenteneinnahme, Sozialstatus, Wohnsituation und Tierkontakt während der Schwangerschaft. Die Abschnitte des Basisinterview sind in der Tabelle 1 dargestellt. Im Anhang 6.1.2 findet sich ein Auszug des Basisinterviews mit allen im Teilprojekt verwendeten Fragen.

Tabelle 1 Abschnitte des Basisinterviews

1.	Größe/ Gewicht des Kindes und der Mutter
2.	Ernährung während der Schwangerschaft
3.	Medikamentenanamnese in der Schwangerschaft/ bei Geburt
4.	Komplikationen während der Schwangerschaft
5.	Krankenhausaufenthalte und Operationen der Mutter
6.	Neurologische und kardiale Vorerkrankungen der Verwandtschaft
7.	Zugang zum Gesundheitssystem
8.	Gesunder Babyschlaf
9.	Unterstützungsangebote in der Schwangerschaft und nach der Geburt
10.	Familienstand
11.	Nationalität der Eltern
12.	Wohnsituation
13.	Tierkontakt in der Schwangerschaft
14.	Rauchverhalten im Haushalt
15.	Schul- und Berufsbildung der Mutter
16.	Versicherungsstatus
17.	Abschlussfragen

Klinische Untersuchungen im Rahmen der U2 Kindervorsorgeuntersuchung

Am ersten Morgen, der der Vollendung der 48. Lebensstunde folgte, fand die zweite Kindervorsorgeuntersuchung, die sogenannte U2 Untersuchung, statt. Im Vergleich zur standardmäßig durchgeführten U2 Untersuchung wurden männliche Studienteilnehmer bei Auffälligkeiten der Genitale in der Kinderurologie vorgestellt.

Außerdem erhielten die Eltern bzw. Mütter Informationen über das kindliche Schlafverhalten, zur Stuhlfarbe als Hilfe zur Früherkennung von Erkrankungen der Gallenwege sowie das Vorgehen bei dem Auftreten von Hautveränderungen. Ferner wurden die Mütter nochmals über die Studie informiert und offene Fragen geklärt.

Die Einverständniserklärung für die Teilnahme zur Studie wurde im Rahmen der U2 Untersuchung von der Ärztin bzw. dem Arzt unterschrieben und ein Duplikat an die Eltern ausgehändigt.

Die Befunde der U2 wurden mithilfe eines standardisierten Fragebogens durch die Ärztin bzw. den Arzt dokumentiert. Bis zum 31.08.2016 erfolgte die Dokumentation papiergebunden, danach direkt über das iPad® System im „U2- Fragebogen“. Der papiergebundene Fragebogen wurde nachträglich digitalisiert und zweifach validiert. Er entspricht dem „U2D- Fragebogen“. Die Fragebögen sind inhaltlich nicht identisch, in der web- basierten Version gibt es zum Beispiel ausführlichere Fragen zum männlichen Genitale und der Lokalisation des Hodens bei Hodenhochstand (Auszug aus dem U2- bzw. U2D- Fragebogen siehe Anhang 6.1.3 und 6.1.4).

2.1.2 Substudie Hodenhochstand und Hypospadie

Ein Teilprojekt der KUNO Kids Gesundheitsstudie ist das Projekt zur „Inzidenz und Verlauf von Hypospadie und Hodenhochstand“, das dieser Doktorarbeit zugrunde liegt. Projektleiter und Doktorvater ist Herr Prof. Dr. Wolfgang Rösch. Der Co- PI und Betreuer des Projekts und dieser Dissertation ist Herr Dr. Martin Promm.

Zur Datenauswertung des Projekts zum Hodenhochstand wurde der Zeitraum von Beginn der Studie im Juni 2015 bis zum 31. Dezember 2017 herangezogen. Die Daten wurden zum Zeitpunkt der Geburt bzw. in den ersten Lebenstagen erhoben.

Zusätzlich zu den standardmäßig erhobenen Daten aus der KUNO Kids Gesundheitsstudie wurden weitere Daten bei betroffenen Probanden in der Kinderurologie generiert.

Bei der U2 Untersuchung wurde die Hodenlage sowie der Penis auf Fehlbildungen von einer Pädiaterin bzw. einem Pädiater untersucht. Falls diese*r bei einem Probanden einen Hodenhochstand oder Hypospadie festgestellt hatte, erfolgte die Vorstellung in der kinderurologischen Abteilung der Klinik St. Hedwig innerhalb von 24 Stunden. Hier wurden die weiteren Untersuchungen zur Datenerhebung für das Teilprojekt Hodenhochstand und Hypospadie von einem Kinderurologen bzw. einer Kinderurologin durchgeführt.

Die Untersuchung erfolgte durch eine Fachärztin bzw. einen Facharzt aus der Kinderurologie und wurde in einem eigens entwickelten Fragebogen (HOD- Fragebogen) dokumentiert. Dieser wurde zur besseren Einlesbarkeit und Digitalisierung mit einem Patientenaufkleber inklusive Fallnummer versehen. Die Fragebögen wurden zu einem späteren Zeitpunkt gescannt und zweifach validiert. Da zu Beginn der Studie noch kein QNOME Fragebogen in

der Kinderurologie vorhanden war, wurden die Daten im ersten Studienjahr auf separaten Fragebögen für Hodenhochstand und Hypospadie festgehalten und nachträglich in den QNOME-HOD- Fragebogen übertragen, gescannt und validiert und so in das Studiensystem eingepflegt. Diese primären Fragebögen stellten die Grundlage für den QNOME-HOD- Fragebogen dar, der um zusätzliche Fragen erweitert wurde. Die Ergänzungen betrafen Fragen zur Art der Konzeption, die standardmäßige Messung der anogenitalen Distanz und Penislänge, Leistenhoden als Auswahlmöglichkeit neben Pendelhoden, Gleihoden und Kryptorchismus sowie Auswahlmöglichkeiten den Schweregrad der Hypospadie betreffend, die im primären Fragebogen mittels Freitext dokumentiert worden waren. Zum Teil konnten die fehlenden Informationen, wie die Frage nach der Art der Konzeption, durch ein telefonisches Interview ergänzt werden. Beide Fragebogenvarianten sind im Anhang 6.1.5 bzw. 6.1.6 zu finden.

Hodenhochstand

Im Gespräch mit den Eltern erfragte die Kinderurologin bzw. der Kinderurologe Informationen zur Art der Konzeption, urologischen Vorerkrankungen in der Familie und weiteren Fehlbildungen des Patienten. Danach erfolgte die strukturierte Untersuchung, beginnend mit der bimanuellen Tastuntersuchung des männlichen Genitals. Neben der Seitenlokalisation des Hodenhochstands wurde die genaue Hodenlage bestimmt. Die Diagnose Hodenhochstand wurde gestellt, wenn mindestens ein Hoden extraskrotal gelegen war und nicht spannungsfrei in das Skrotum luxiert werden konnte. Hochskrotal gelegene Hoden wurden nicht als Maldescensus gewertet. Bei der Dokumentation wurde für jede Seite die Hodenlage *skrotal*, *Pendelhoden*, *Gleihoden*, *Leistenhoden* oder *Kryptorchismus* festgehalten. Anschließend wurde mittels Sonographie die Textur des Hodenparenchyms und der Längsdurchmesser der Hoden bestimmt sowie die anogenitale Distanz und Penislänge mit einem Einmallineal gemessen. Die Messung der Penislänge erfolgte von der Basis des Penis zur Glansspitze, die anogenitale Distanz wurde als Abstand zwischen Skrotalansatz und Anus definiert.

Bei der Beurteilung des Hodenparenchyms erfolgte die Unterteilung nach *homogen*, *inhomogen*, *Mikrolithiasis* bzw. *nicht darstellbar*.

Den Eltern wurde eine Wiedervorstellung im Alter von 6 Monaten zur Hodenlagekontrolle in der Hedwigsklinik empfohlen. Es wurde aber auch die Möglichkeit gegeben, die Kontrolluntersuchungen durch ihre*n Pädiater*in durchführen zu lassen und erst bei Maldescensus nach der U5 Vorsorgeuntersuchung im Alter von 6 Monaten in der Hedwigsklinik vorstellig zu werden. Über die Notwendigkeit einer Therapie bei ausbleibendem Spontandescensus wurden die Eltern unterrichtet.

Hypospadie

Die Erstvorstellung in der Kinderurologie bei der U2 Diagnose einer Hypospadie erfolgte analog zur Untersuchung bei Hodenhochstand, jedoch wurde keine Sonographie durchgeführt. Der Anamnese folgte die manuelle Untersuchung. Zusätzlich zur Hodenlagekontrolle wurde der Grad der Hypospadie, die Länge des Meatus urethrae und die Ausprägung der Penisschaftdeviation festgehalten sowie die Penislänge und die anogenitale Distanz mittels Einmallineal bestimmt. Beim Grad der Hypospadie wurde zwischen *glanular*, *subcoronal*, *distal penil*, *mid shaft*, *proximal penil*, *penoscrotal*, *scrotal* und *perineal* unterschieden. Die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse fand wie bei Hodenhochstand papiergebunden zuerst im primären, dann im HOD- Fragebogen statt.

Neben der klinischen Untersuchung und Dokumentation erfolgte die Beratung zur möglichen operativen Korrektur im Alter von 6 bis 18 Monaten durch die Kinderurologin bzw. den Kinderurologen.

Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden nach Verfügbarkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt aus der Gesamtpopulation der Studie rekrutiert und stellen eine Ad-hoc-Stichprobe dar. Nach einer unauffälligen U2 Untersuchung und Einverständnis zur weiteren Untersuchung in der Kinderurologie wurde bei den Knaben analog zu den Patienten mit Hodenhochstand nach einem Anamnesegespräch eine bimanuelle Hodenuntersuchung, Sonographie der Hoden, Messung der anogenitalen Distanz sowie Penislänge durchgeführt. Die gewonnenen Daten wurden im HOD- Fragebogen festgehalten, wobei die Fragebögen der Kontrollgruppe zur Unterscheidung von den übrigen Teilnehmern markiert wurden.

2.1.3 Verwendete technische Geräte und Software

Neben bzw. nach der papiergebundenen Datenerhebung wurden die Studiendaten mithilfe der oben genannten iOS® App auf Basis des QNOME Programms über iPads® der Firma Apple® auf dem Studienserver gespeichert.

Alle nachträglich digitalisierten Fragebögen, darunter fallen der U2D- Fragebogen, das Basisinterview bis 31.08.2016 und der separate Fragebogen aus der Kinderurologie, wurden mit der Duplex Scaneinheit des Studiendruckers 4006ci der Firma Triumph-Adler eingescannt, mittels QNOME Programm erkannt und zweifach validiert, um Übertragungsfehler zu vermeiden.

Für die Ultraschalluntersuchungen in der Kinderurologie wurde der Gerätetyp Xario SSA-660A der Firma Toshiba® mit dem Linearschallkopf PLT 805 AT 12 MHz verwendet.

2.2 Datenauswertung

Die Auswahl der Analysemethoden sowie die Durchführung der statistischen Analysen wurden von Mitarbeitern im Wissenschafts- und Entwicklungscampus Regensburg (WECARE) durchgeführt. Grundlage war ein ausführlicher Analyseplan (siehe Anhang 6.2), in dem die zu untersuchenden Variablen und Fragestellungen spezifiziert waren. Alle Analysen wurden mit SPSS.24 (Windows) durchgeführt. Bei intervallskalierten Variablen wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dichotome bzw. kategoriale Variablen wurden mit einem Chi-Quadrat-Test nach Pearson untersucht. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt. Aufgrund der geringen Fallzahlen sind die Ergebnisse der statistischen Testung vorsichtig zu interpretieren.

Bei Zwillingen wurde nur der erstgeborene Zwilling mit in die Analysen inkludiert.

2.2.1 Auswahl der Analytestichproben

In einem ersten Schritt zur Definition der Analytestichprobe wurden aus der Datenbank der KUNO Kids Studie alle Probandinnen und alle nach dem Jahr 2017 geborenen Probanden exkludiert. Danach wurde die Analytestichprobe definiert, welche durch männliches Geschlecht, das Vorhandensein einer gültigen Einverständniserklärung mit dem Einverständnis zur körperlichen Untersuchung sowie einer digitalisierten U2 Untersuchung (U2- oder U2D- Fragebogen) oder des HOD- Fragebogens charakterisiert ist. Diese Stichprobe stellte die Grundlage aller weiteren Berechnungen dar.

Bei der Auswahl der Analytestichprobe zum Teilprojekt Hodenhochstand (HH) wurde vor den Analysen der „Patient Flow“ von der U2 Untersuchung in die Kinderurologie genauer betrachtet.

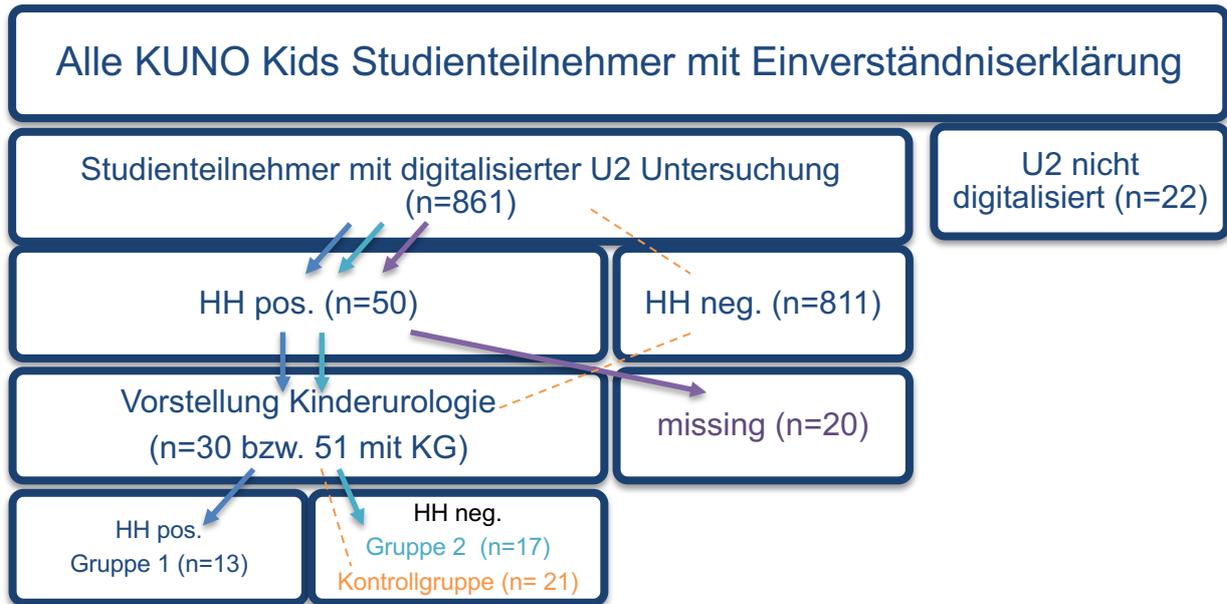


Abbildung 1: Darstellung des Patient Flow bei Hodenhochstand

Optimalerweise wurden männliche Probanden, deren Genitale bei der U2 Untersuchung Anomalien aufwiesen, zur weiteren Diagnostik in die hausinterne Kinderurologie überwiesen. Um die Analysen zur Prävalenz und Risikofaktoren an einer geeigneten Analysestichprobe durchführen zu können, wurden die Antworten der U2- Pädiater*innen zur Hodenlage und Mündung der Harnröhre mit den Antworten der Kinderurolog*innen aus dem HOD-Fragebogen verglichen. Dabei sollte auch herausgefunden werden, inwieweit die U2 Diagnose Hodenhochstand mit der Diagnose durch Spezialisten aus der Kinderurologie übereinstimmt. Hierzu wurden die Daten aus beiden U2 Fragebogenvarianten (U2 und U2D) und die Daten aus dem HOD- Fragebogen herangezogen. Es erfolgte die Unterscheidung der Diagnose Hodenhochstand aus der U2 Untersuchung und aus der Kinderurologie. Für die Diagnose Hypospadie wurden ebenfalls die U2 Daten sowie die Daten aus der Kinderurologie miteinander verglichen.

Patienten mit syndromalen Erkrankungen, die mit Hodenhochstand oder Hypospadie assoziiert sind, wurden bei den Vergleichen der anthropometrischen Daten sowie der Risikofaktoren aus der Analysestichprobe exkludiert, um ein mögliches Confounding zu vermeiden. Bei der Validierung des Befundes Hodenhochstand sind diese jedoch inkludiert.

Probanden, bei denen die U2 Untersuchung digitalisiert, entweder als U2- oder U2D-Variante vorliegt, sind in der Gruppe „U2 Untersuchung digitalisiert“ eingeschlossen. Die Patientengruppe „Diagnose Hodenhochstand in der U2 Untersuchung“ zeichnet sich dadurch aus, dass bei der Frage nach Auffälligkeiten der männlichen Genitale im U2- Fragebogen „Descensus testis“ oder im U2D- Fragebogen „Maldescensus testis“ angekreuzt wurde. Um alle Kinder mit Hodenhochstand in die Studie einzuschließen, wurden auch die Antworten bei „Sonstiges“ bei der Frage nach Auffälligkeiten ausgewertet und die Freitextvariablen ausgewertet (Fragen siehe Anhang 6.1.3 und 6.1.4). Hierbei zeigten sich unter „Sonstige“ im U2- Fragebogen ein Patient mit „Kryptorchismus“ und im U2D- Fragebogen ein weiterer Patient mit „Hodenhochstand bds.“. Diese Patienten wurden in der Gruppe „Diagnose Hodenhochstand in der U2“ berücksichtigt. Falls der Pädiater bzw. die Pädiaterin im U2- Fragebogen einen Pendelhoden diagnostiziert hatte, erfolgte der Ausschluss aus der Gruppe „Diagnose Hodenhochstand in der U2“.

Die Gruppe „Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie“ wurde über den HOD- Fragebogen definiert (Anhang 6.1.5). Die Seite des Hodenhochstands sowie die genaue Hodenlage wurden dokumentiert. Es erfolgte der Ausschluss der Probanden mit skrotal gelegenen Hoden und Pendelhoden aus der Gruppe „Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie“. Alle Probanden, bei denen ein uni- oder bilateraler Hodenhochstand im Sinne eines Gleithoden, Leistenhoden oder Kryptorchismus vorlag, wurden in die Gruppe „Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie“ eingeschlossen.

Nach Definition der oben genannten Gruppen wurden Kreuztabellen aus den Gruppen „U2 Untersuchung digitalisiert“, „Diagnose Hodenhochstand in der U2 Untersuchung“ und „Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie“ gebildet.

Zur besseren Vergleichbarkeit und Datenanalyse wurden nach Erstellen der Kreuztabelle „Diagnose Hodenhochstand in der U2 Untersuchung“ mit „Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie“ drei Gruppen gebildet. Es wurde unterschieden, ob die Diagnose Hodenhochstand aus der U2 mit der Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie übereinstimmt. Die Gruppe „Diagnose Hodenhochstand aus der U2 in Kinderurologie verifiziert“ stellt Gruppe 1, „Diagnose Hodenhochstand aus der U2 in der Kinderurologie verworfen“ Gruppe 2 dar. Die Probanden in der Kontrollgruppe bilden Gruppe 3, die weder in der U2 noch in der Kinderurologie die Diagnose Hodenhochstand erhalten hatten und

zufällig aus der KUNO Kids Gesamtkohorte ausgewählt und in der Kinderurologie untersucht wurden.

Bei den Studienteilnehmern mit Hypospadie wurden analog zu den Teilnehmern mit Hodenhochstand die Daten aus der U2 und die Daten aus der Kinderurologie untersucht. Hierbei wurde die Gruppe „*Diagnose Hypospadie*“ über den HOD- Fragebogen definiert, die im Weiteren als Gruppe 4 bezeichnet wird.

2.2.2 Validierung des Befundes Hodenhochstand in der Kinderurologie

In einem ersten Schritt wurden die ersten beiden Gruppen anhand der Hodenlageangabe in der U2 Untersuchung mit den Angaben der Kinderurologie verglichen. Hierzu wurde der U2- Fragebogen herangezogen, in dem nach der Seitenlokalisierung des Hodenhochstands auch die Art des Hodenhochstands, z.B. *Pendelhoden links*, *Gleithoden links*, *Leistenhoden links*, *Hoden links nicht tastbar* etc., von der untersuchenden Ärztin bzw. dem untersuchenden Arzt dokumentiert wurde. Diese Unterteilung sowie die Seitenangabe gab es im sekundär digitalisierten U2D- Fragebogen nicht, hier wurde lediglich nach „*Descensus testis regelrecht*“, „*Maldescensus testis?*“, „*Hypospadie*“ und „*Sonstiges*“ gefragt. Im Anhang 6.1.3 und 6.1.4 sind beide Fragebogenvarianten zu finden. Daher fehlen diese Informationen in einigen Fällen. Die vorhandenen Angaben aus dem U2- Fragebogen wurden mit der Hodenlageangabe in der Kinderurologie verglichen.

2.2.3 Vergleiche anhand der Anamnese und Untersuchung in der Kinderurologie

Im Weiteren folgten die Vergleiche anhand der kinderurologischen Anamnese und Untersuchung unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung. Die hierfür herangezogenen Daten wurden im HOD- Fragebogen erfasst und es wurden alle vorhandenen Fragebögen ausgewertet.

Aus der Anamnese wurde die Frage nach der Art der Konzeption - *natürlich* oder *künstlich*- und weiteren Fehlbildungen bei den Probanden ausgewertet. Bei künstlicher Befruchtung gab es eine weitere Unterteilung in *Insemination*, *In- vitro Fertilisation (IVF)*, *inratubarer Gametentransfer (GIFT)*, *In-vitro Maturation (IVM)* und *intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)*.

Die Familienanamnese bezüglich Hodenhochstand, Hypospadie sowie weiteren urologischen Erkrankungen bei männlichen Verwandten 1., 2. und 3. Grades wurden bei der Erstuntersuchung in der Kinderurologie abgefragt und im HOD- Fragebogen ausgewertet.

Außerdem wurden die anthropometrischen Maße, wie anogenitale Distanz, Penislänge und Längsdurchmessers der Hoden herangezogen und verglichen. Bei Probanden, bei denen sonographisch ein Hoden darstellbar war, wurde die Beschaffenheit des Hodenparenchyms ausgewertet. Da bei Probanden mit Hypospadie keine Sonographie durchgeführt wurde, fehlen die Daten für die Gruppe 4.

2.2.4 Datenauswertung zur Suche nach Risikofaktoren

Die in der KUNO Kids Studie verwendeten Fragebögen enthalten die durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von den PIs und Co- PIs ausgewählten Fragen. Dadurch ist ein breit gefächertes Fragenspektrum der KUNO Kids Gesundheitsstudie entstanden, das die Suche nach Risikofaktoren in umfangreichem Ausmaß möglich macht.

Zur Auswertung im Rahmen des Teilprojekts *Hodenhochstand und Hypospadie* wurden das Basisinterview, die Fragebögen U2- sowie U2D- und der HOD- Fragebogen herangezogen und die Kontrollgruppe (Gruppe 3) der Gruppe 1 (verifizierter Hodenhochstand) gegenüber gestellt. Bei den Probanden mit Hypospadie wurde aufgrund der geringen Anzahl auf statistische Signifikanztests verzichtet und diese lediglich deskriptiv mit den anderen beiden Gruppen verglichen.

Fragen zur Reife des Kindes wie Geburtsgewicht, Größe bei Geburt und Schwangerschaftswoche bei Entbindung sind im Basisinterview und im Bogen zur U2 Untersuchung enthalten. Anhand dieser Informationen ist eine Einteilung in Früh- und Reifgeborenen und *Small for Gestational Age* (SGA) erfolgt. Die Einordnung in Perzentilen und Berechnung der Standardabweichung fand nach Voigt et al. statt (30). SGA wurde definiert als Abweichung des Geburtsgewichts von mindestens 2 Standardabweichungen unter der Norm des Gestationsalters (31).

Im Interview wurde anamnestisch erhoben, ob eine Risikoschwangerschaft vorgelegen hatte. Generell wird eine Risikoschwangerschaft nach ärztlicher Bewertung diagnostiziert und im Mutterpass festgehalten.

Mithilfe des Gewichts und Größe der Mutter vor der Schwangerschaft aus dem Interview wurde die Assoziation zwischen Hodenhochstand und Übergewicht untersucht. Die Einteilung in die Gewichtsklassen erfolgte nach der Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2000. Die Grenzen des Body Mass Index (BMI) waren untergewichtig, mit einem BMI kleiner 18,4, normalgewichtig, 18,5 bis 24,9, übergewichtig, 25,0 bis 29,9 und adipös mit einem BMI über 30. Die Berechnung des BMI erfolgte aus dem Quotienten aus Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße in Meter.

Im Interview und im U2- Fragebogen wurden ebenfalls Fragen zu Erkrankungen der Mutter bzw. Komplikationen in der Schwangerschaft gestellt. Ausgewertet wurden die Antworten aus der U2 zu Diabetes der Mutter, Hypertonie, Nikotinabusus in der Schwangerschaft und Medikamenteneinnahme. Zur Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft wurden sowohl das Interview als auch der U2- und U2D- Fragebogen als Quellen herangezogen. Antibiotikaeinnahme und Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln wie Folsäure, Vitamin D, Eisen, Magnesium und Mischpräparaten wurden gesondert betrachtet und die Daten aus dem Interview verwendet. Zusätzlich wurde nach einer ersten Auswertung die Einnahme von Paracetamol sowie Levothyroxin in der Schwangerschaft in den Gruppen 1 und 3 auf statistische Signifikanz geprüft.

Des Weiteren wurde die Frage zur beruflichen Exposition mit ungünstigen Umgebungseinflüssen wie Lärm, Dämpfe, Hitze/ Kälte oder chemischen Substanzen aus dem Interview herangezogen.

Das Rauchverhalten im Haushalt der schwangeren Mutter bzw. des Neugeborenen wurde mit der Frage nach der Anzahl der Rauchenden und des Zigarettenkonsum pro Tag innerhalb des Hauses aus dem Interview analysiert.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum von Juni 2015 bis Ende Dezember 2017 wurden insgesamt 2353 Probanden für die KUNO Kids Gesundheitsstudie rekrutiert. Davon waren 1181 Teilnehmer männlich und 1145 Teilnehmerinnen weiblich, in 27 Fällen fehlte die Angabe zum Geschlecht.

Nach der Einschränkung der Stichprobe bestand diese aus insgesamt 883 Probanden. Zu den einschränkenden Kriterien zählen, wie bereits oben genannt, eine vorhandene Einverständniserklärung mit dem Einverständnis zur körperlichen Untersuchung des Kindes, männliches Geschlecht und Geburtsdatum bis Ende 2017 sowie das Vorhandensein des U2-, des U2D- oder des HOD- Fragebogens. Ein Patient mit syndromaler Erkrankung wurde bei den Vergleichsanalysen zu den anthropometrischen Daten sowie den Risikofaktoren exkludiert, somit bestand die Stichprobe dann aus 882 Probanden.

Die U2 Untersuchung lag in insgesamt 875 Fällen digitalisiert vor, 8 fehlten. Für den HOD-Fragebogen aus der Kinderurologie gab es insgesamt 69 digitalisierte Fälle, darunter sowohl die Konsile aus der U2 bei Hodenhochstand als auch Patienten mit Hypospadie und die Kontrollgruppe. Letztere umfasst 21 Teilnehmer.

3.1 Analysestichprobe Hodenhochstand

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der U2 Diagnosen mit den Diagnosen der Kinderurologie erfolgte die Auswertung mittels Kreuztabellen. Aus der definierten Stichprobe von 883 Probanden fehlten insgesamt 22 Angaben (2,5 %) zur Auffälligkeiten der männlichen Genitale in der U2, darunter bei 8 Probanden die komplette U2. Somit bleibt eine Angabe zu Auffälligkeiten in der U2 in 861 Fällen (97,5 %). Es zeigte sich, dass in 50 der 861 Fälle (5,8 %) mit digitalisierter U2 die Diagnose Hodenhochstand in der U2 Untersuchung von einer Pädiaterin bzw. einem Pädiater gestellt wurde. Somit ergibt sich eine Screeningprävalenz von Hodenhochstand in der U2 Untersuchung von 5,8 %. In 811 Fällen (94,2 %) wurde eine skrotale Hodenlage angegeben.

Aus der Kinderurologie konnten die Daten von 69 Knaben ausgewertet werden. Die Diagnose Hodenhochstand wurde in 18 von 63 Fällen (28,6 %) gestellt werden, darunter ein Proband mit Trisomie 21. Von den 63 gültigen Fällen gehören 21 Probanden der Kontrollgruppe an.

Eine Kreuztabelle der Gruppen „*Diagnose Hodenhochstand in der U2*“ und „*Diagnose Hodenhochstand in der Kinderurologie*“ zeigte, dass die Angaben der Ärzt*innen nach der ersten Untersuchung stark differierten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. In 56/883 Fällen war sowohl ein Fragebogen aus der Kinderurologie als auch der Fragebogen aus der U2 Untersuchung vorhanden. Davon war in 30 Fällen in der U2 die Diagnose Hodenhochstand gestellt worden, wobei nur in 13/30 Fällen (43,3 %) diese Diagnose in der Kinderurologie verifiziert werden konnte. In 17/30 Fällen (56,7 %) wurde die Hodenlage als skrotal oder Pendelhoden eingestuft. Das ergibt eine Falsch-Positiv-Rate von 56,7 %. In keinem Fall wurde die Diagnose Hodenhochstand nur in der Kinderurologie gestellt. Die weiteren 26 von 56 Fällen mit digitalisierter U2 und Fragebogen aus der Kinderurologie unterteilen sich in die Kontrollgruppe sowie die Hypospadie Patienten, wobei nur bei 4 von 5 Patienten mit Hypospadie die U2 Untersuchung digitalisiert vorliegt.

Eine exakte Angabe der Prävalenz von kongenitalem Hodenhochstand für die KUNO Kids Kohorte ist aufgrund der fehlenden konsiliarischen Untersuchung in der Kinderurologie bei 20 von 50 Probanden mit dem Befund *Maldescensus in der U2* nicht möglich. Wenn man davon ausgeht, dass keiner der 20 an einem Hodenhochstand gelitten hat, läge die Prävalenz bei 1,4 % (12/861), wenn hingegen alle die Diagnose Hodenhochstand erhalten hätten, wäre diese bei 3,7 % (32/861). Die Prävalenz von kongenitalem Hodenhochstand auf Basis der U2 Untersuchung und der Untersuchung in der Kinderurologie ist demzufolge zwischen 1,4 % bis 3,7 % anzugeben.

Die Vergleiche wurden anhand der in 2.2.1 beschriebenen Gruppen getätigt. In der Gruppe 1 findet sich eine wechselnde Stichprobenzahl, ursprünglich $n = 18$, bzw. mit digitalisierter U2 Untersuchung $n = 13$, nach Ausschluss des Probanden mit Trisomie 21 bleiben 17 bzw. 12 gültige Fälle. Die Anzahl der auswertbaren Daten schwankt zusätzlich, weshalb im Folgenden immer nur die Anzahl der ausgewerteten Fälle als Basis für die Berechnungen genommen wurde. In der Gruppe 2, die nur Probanden mit digitalisierter U2 und Untersuchung in der Kinderurologie umfasst, sind $n = 17$ gültige Fälle, in Gruppe 3 beträgt die Stichprobengröße $n = 21$.

Tabelle 2 Kreuztabelle U2 Befund und Befund Kinderurologie- Hodenhochstand

	Descensus testis regelrecht, Diagnose durch Kinderurolog*in	Maldescensus testis, Diagnose durch Kinderurolog*in	Gesamt
Descensus testis regelrecht, Diagnose durch Pädiater*in	26	0	26
Maldescensus testis, Diagnose durch Pädiater*in	17	13	30
Gesamt	43	13	56

3.2 Stichprobe Hypospadie

Insgesamt waren 5 Probanden aus der KUNO Kids Gesundheitsstudie mit Hypospadie in der Kinderurologie untersucht worden. Die U2 Untersuchung lag jedoch nur in 4 Fällen digitalisiert vor, weshalb die Analysestichprobe anders als bei Hodenhochstand nur durch das Vorliegen eines HOD- Fragebogens und nicht zusätzlich auch der U2 definiert wurde. Die Prävalenz der Hypospadie in der KUNO Kids Gesundheitsstudie ist mit 56,6 pro 10.000 männlichen Probanden anzugeben (5 von 883). Zum besseren Verständnis wird im Folgenden die Gruppe der Patienten mit Hypospadie als Gruppe 4 bezeichnet. Aufgrund der geringen Stichprobenanzahl wurde für die Gruppe der Probanden mit Hypospadie auf weiterführende statistische Untersuchungen verzichtet.

Die Probanden mit Hypospadie litten alle an einer distal- anterioren Hypospadie, wobei 3 der 5 Probanden eine glanuläre und 2 eine subkoronare Hypospadie hatten. Von den Probanden mit glanulärer Hypospadie wurde in einem Fall „keine Schaftdeviation“, in einem Fall eine diskrete und im dritten Fall eine „Schaftdeviation um 45 Grad nach links“ berichtet. Von den Patienten mit subkoronarer Hypospadie hatte ein Patient eine „Penisschaftdeviation von 45 Grad“, bei dem zweiten lag „keine Deviation“ des Penis vor. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Probanden der KUNO Kids Studie eher an milden Formen der Hypospadie litten.

3.3 Angaben zur Hodenlage in U2 und Kinderurologie

Die Ergebnisse des Vergleichs der Hodenlageangabe der Pädiater*innen mit der Angabe der Hodenlage der Kinderurologinnen bzw. Kinderurologen für die Gruppen 1 und 2 sind in Tabelle 3 und 4 dargestellt. In 8 von 13 Fällen aus Gruppe 1 gibt es keine weiteren Angaben zur Hodenlage in der U2 Untersuchung. Dies ist der Tatsache der fehlenden Dokumentation im sekundär digitalisierten „U2D- Fragebogen“ geschuldet. Aus Gruppe 2 fehlen in 10 von 21 Fällen die Angaben zur Hodenlage.

Ein bilateraler Hodenhochstand lag in Gruppe 1, den Probanden mit verifiziertem Hodenhochstand, nach kinderurologischer Diagnose bei 5 von 13 Patienten (38,5 %) vor. Darunter waren 3 mal beidseitige Gleithoden sowie 2 mal beidseitige Leistenhoden berichtet worden. Ein Patient mit bilateralem Leistenhoden ist frühgeboren, ein anderer mit bilateralem Gleithoden *Small for Gestational Age*. 8 Probanden (61,5 %) hatten unilateralen Hodenhochstand, davon waren beide Seitenlokalisationen jeweils zur Hälfte vertreten. Unter diesen 8 Lageanomalien sind einmal Gleithoden, 6 mal Leistenhoden, darunter einmal zusätzlich auf der Gegenseite Pendelhoden und 1 mal Kryptorchismus diagnostiziert worden. Zwei Probanden mit einseitigem Leistenhoden waren frühgeboren, davon einer zusätzlich SGA. Der Proband mit Trisomie 21 hatte einen rechtsseitigen Leistenhoden und war SGA.

Tabelle 3 Gruppe 1- Vergleich der Hodenlage bei verifiziertem Hodenhochstand

Anzahl n = 13	Diagnose Pädiatrie U2	Diagnose Kinderurologie
n = 3	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Gleithoden beidseitig
n = 2	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Leistenhoden rechts
n = 1	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Leistenhoden rechts, Pendelhoden links
n = 1	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Leistenhoden beidseitig
n = 1	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Kryptorchismus links
n = 1	Leistenhoden links	Gleithoden links
n = 1	Leistenhoden rechts, zusätzlich Kreuz bei Maldescensus links	Leistenhoden rechts
n = 1	Leistenhoden links	Leistenhoden links
n = 1	Leistenhoden beidseitig	Leistenhoden beidseitig
n = 1	Nicht tastbar, links	Leistenhoden links

Tabelle 4 Gruppe 2- Vergleich der Hodenlage bei nicht verifiziertem Hodenhochstand

Anzahl n = 17	Diagnose Pädiatrie U2	Diagnose Kinderurologie
n = 7	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Hoden beidseitig skrotal
n = 1	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Pendelhoden einseitig, rechts
n = 2	Diagnose Maldescensus testis in der U2, keine weitere Angabe	Pendelhoden beidseitig
n = 2	Leistenhoden beidseitig	Hoden beidseitig skrotal
n = 1	Nicht tastbar, links	Hoden beidseitig skrotal
n = 4	Nicht tastbar, beidseitig	Hoden beidseitig skrotal

3.4 Vergleich der Ergebnisse aus der Kinderurologie

Bei den Ergebnissen aus der Kinderurologie wurden alle vorhandenen HOD- Fragebögen ausgewertet, jedoch der Proband mit Trisomie 21 ausgeschlossen. Das bedeutet, dass insgesamt 17 Probanden mit Hodenhochstand, 21 Kontrollen und 5 Fälle mit Hypospadie untersucht wurden, wobei bei fehlenden Angaben die Referenzwerte angegeben wurden. Neben der Art der Konzeption, urologischen Fehlbildungen in der Familie und weiteren Fehlbildungen der Probanden wurden die anthropometrischen Daten und die sonographische Beurteilung des Hodenparenchyms ausgewertet.

Art der Konzeption

Bei der Frage nach der Art der Konzeption (natürlich vs. künstlich) zeigte sich in der Auswertung des HOD- Fragebogens, dass aus der ersten Gruppe 4/14 Kinder (28,6 %) durch künstliche Befruchtung entstanden waren, 71,4 % (10/14) natürlich, bei 3 Knaben fehlten die Angaben. 2 Kinder, bei denen eine künstliche Befruchtung vorlag, sind durch In-vitro-Fertilisation (IVF) gezeugt worden, die anderen 2 durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Aus der Kontrollgruppe war ein Knabe ebenfalls durch IVF entstanden (4,8 %), die übrigen 20 (95,2 %) auf natürliche Weise. Aus der Gruppe 4 waren 20 % (1/5) der Kinder durch IVF gezeugt worden, die übrigen 4 auf natürliche Weise. Insgesamt wurde die Frage nach der Art der Konzeption in 44 Fällen beantwortet, darunter 37 mal mit „natürlich“ und 7 mal mit „künstlich“. Davon waren die gewählten Methoden einmal Insemination, 4 mal IVF und 2 mal ICSI.

Ein Chi²-Test wurde zwischen den Gruppen 1 und 3 und den Angaben zur Konzeption durchgeführt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und Hodenhochstand, $\chi^2(1) = 3,89$, $p = 0,049$.

Urologische Fehlbildungen in der Familie und weitere Fehlbildungen der Patienten

Bei der Frage nach urologischen Fehlbildungen in der Familie zeigte sich in Gruppe 1 in 4/15 Fällen (26,7 %) ein Hodenhochstand bei Verwandten, darunter 2 mal bei Verwandten 1. Grades (2x Vater des Kindes) sowie 2 mal bei Verwandten 2. Grades (1x Großvater mütterlicherseits, 1x älterer Bruder). Dem gegenüber war in der Gruppe 3 nur in 4,8 % (1/21) ein Hodenhochstand in der Familie (Vater des Kindes) bekannt. Aus Gruppe 4 zeigte sich die Familienanamnese bezüglich Hodenhochstand blande.

Ein χ^2 Test zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hodenhochstand in der Familie und Hodenhochstand beim Probanden, $\chi^2(1) = 3,51$, $p = 0,061$.

Bei den Probanden der Gruppe 4 hatte ein Vater (1/5, 20 %) anamnestisch eine Hypospadie. Weder Verwandte der Probanden aus Gruppe 1 noch aus Gruppe 3 litten an einer Hypospadie. In der Gruppe 1 wurden als sonstige Fehlbildungen in 6,7 % (1/15) eine Nierenbeckenektasie beim zweieiigen Zwilling Bruder sowie in 6,7 % (1/15) eine Phimose beim Vater dokumentiert. In den beiden anderen Gruppen waren keine weiteren relevanten urologischen Fehlbildungen in der Familie berichtet worden.

Aus der Gruppe 1 wurden bei 3/16 (18,6 %) die Frage nach weiteren Fehlbildungen bejaht. Hierbei wurde einmal sechs Zehen beidseitig berichtet, bei einem anderen zeigte sich sonographisch ein offener Processus vaginalis und einmal wurde eine Ureterocele beschrieben. Bei keinem Kind aus den Gruppe 3 oder 4 wurden weitere Fehlbildungen dokumentiert.

Anthropometrische Daten

Die Ergebnisse der anthropometrischen Daten sind in den Tabellen 5 bis 7 dargestellt. Die Mittelwerte der Gruppen 1 und 3 wurden mittels t-Test auf statistische Signifikanz geprüft.

Bei der anogenitalen Distanz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Gruppe 1 und 3, 95 %-Konfidenzintervall (95 %- CI) [-0,79, 0,97]), $t(14,34) = -1,67$, $p = 0,166$.

Ebenso war der Unterschied der Mittelwerte der Penislängen nicht statistisch signifikant, (95 %- CI [-0,61, 0,24]), $t(12,56) = -0,93$, $p = 0,369$.

Auch der sonographisch gemessene Längsdurchmesser der Hoden war weder rechtsseitig statistisch signifikant unterschiedlich noch linksseitig. Die Ergebnisse des t-Tests der Messwerte sind für die rechte Seite mit (95 %- CI [-1,22, 0,25]), $t(32) = -1,34$, $p = 0,189$ und für die linke Seite mit (95 %- CI [-0,99, 1,08]), $t(17,61) = -0,10$, $p = 0,924$ anzugeben.

Tabelle 5 Anogenitale Distanz

Gruppe	Mittelwert in cm	N	Standardabweichung
1	2,22	11	.63
3	2,58	21	.40
4	2,53	4	.41
Gesamt	2,46	36	.49

Tabelle 6 Penislänge

Gruppe	Mittelwert in cm	N	Standardabweichung
1	2,55	11	.62
3	2,74	21	.30
4	2,55	4	.68
Gesamt	2,66	36	.46

Tabelle 7 Längsdurchmesser Hoden

Gruppe	Mittelwert Rechts in mm	N	Standardabweichung	Mittelwert Links in mm	N	Standardabweichung
1	10,06	13	1.07	10,57	14	1.70
3	10,55	21	1.00	10,52	21	.87
Gesamt	10,36	34	1.04	10,54	35	1.25

Beurteilung des Hodenparenchyms

Das Hodenparenchym wurde sonographisch beurteilt und in unauffällig (*homogen*), auffällig (*inhomogen* oder *Mikrolithiasis*) bzw. *nicht darstellbar* unterteilt. In der Auswertung zeigte sich, dass in den dokumentierten Fällen alle Hoden (10/10) rechts aus Gruppe 1 sowie alle Hoden (21/21) rechts der Gruppe 3 unauffällig waren. Ebenso waren linksseitig alle Hoden (10/10) aus Gruppe 1 und alle Hoden (21/21) aus Gruppe 3 unauffällig. Rechtsseitig war kein Hoden „nicht darstellbar“, auf der linken Seite konnte in einem Fall sonographisch in Gruppe 1 kein Hoden nachgewiesen und das Parenchym beurteilt werden.

3.5 Deskriptiver Vergleich der Risikofaktoren

Bei den deskriptiven Vergleichen wurde wie beim Vergleich der Daten aus der Kinderurologie alle Patienten mit syndromaler Erkrankung, in diesem Fall Trisomie 21, exkludiert. Deshalb schließt die Analysetichprobe statt 883 nur 882 Probanden ein und die Gruppe 1 besteht aus 12 statt 13 Patienten. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Gesamtstichprobe dargestellt sowie die Ergebnisse der Gruppe 1 „Diagnose Hodenhochstand verifiziert“ mit der Kontrollgruppe, Gruppe 3, verglichen. Hierfür werden für häufig diskutierte Risikofaktoren Signifikanztests durchgeführt. Zudem werden die Ergebnisse der Gruppe 4, Patienten mit der Diagnose Hypospadie, aufgeführt.

Risikoschwangerschaft und Alter der Mutter

In der Gesamtstichprobe lag eine Risikoschwangerschaft in 321 Fällen vor, in 540 Fällen wurden die Frage nach einer Risikoschwangerschaft von der Mutter verneint, in 7 Fällen lautete die Angabe „Weiß nicht“, in weiteren 14 Fällen fehlte diese gänzlich. Bei den Probanden mit verifiziertem Hodenhochstand hatte laut Aussage der Mutter in 6 von 12 Fällen (50 %) eine Risikoschwangerschaft vorgelegen, bei der Kontrollgruppe in 7 von 21 Fällen (33,3 %). In der Gruppe 4 lag anamnestisch in 40 % (2/5) eine Risikoschwangerschaft vor. Der durchgeführte χ^2 Test zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Risikoschwangerschaft und Hodenhochstand, $\chi^2(1) = 0,88$, $p = 0,346$.

Das mittlere Alter der Mütter lag bei der Gruppe 1 bei 37,17 Jahren, bei Gruppe 3 bei 33,86 Jahren und bei Gruppe 4 bei 36,20 Jahren. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Alter der Mütter in Gruppe 1 und dem Alter der Mütter in Gruppe 3, wobei die Mütter aus Gruppe 1 im Durchschnitt 3,3 Jahre älter waren als die Mütter aus Gruppe 3, $t(31) = 2,3$, $p = 0,027$.

Schwangerschaftsdauer, Geburtsgewicht, SGA- Einteilung

Die Auswertung der Schwangerschaftsdauer hat ergeben, dass es in der Analysestichprobe 49 (5,6 %) Frühgeborene (<37. SSW), 817 Reifgeborene (37. - 42. SSW) und 5 übertragende Neugeborene (>42. SSW) gab, 11- mal waren die Angaben fehlend. Insgesamt lag die Information zur Schwangerschaftsdauer also in 817 Fällen vor. In der Gruppe der verifizierten Hodenhochstände gab es 3/12 (25 %) Frühgeborene und 9/12 (75 %) Reifgeborene. In der Kontrollgruppe waren 2/21 (9,5 %) Frühgeborene, 18/21 (85,7 %) Reifgeborene und 1/21 (4,8 %) übertragenes Neugeborenes. In der Gruppe 4 waren alle Kinder reif geboren.

Im Chi² Test zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang im Auftreten von Hodenhochstand und der Schwangerschaftsdauer, $\chi^2(2) = 1,89$, $p = 0,390$.

Die Ergebnisse des Geburtsgewichts sind in Tabelle 8 nach Gruppen sortiert dargestellt.

Tabelle 8 Geburtsgewicht

	Verifizierter Hodenhochstand		Kontrollgruppe		Hypospadie	
<2500g	n = 2	16,7 %	n = 0	0,0 %	n = 0	0,0 %
≥2500g	n = 10	83,3 %	n = 21	100,0 %	n = 5	100,0 %
Gesamt	n = 12	100,0 %	n = 21	100,0 %	n = 5	100,0 %

In der Gruppe 1 waren 16,7 % (2/12) Kinder SGA, in Kontrollgruppe nur 4,8 % (1/21) und in der Gruppe 4 keines der Kinder (0/5). Es wurde ein Chi² Test für die Gruppen 1 und 3 durchgeführt. Hierbei gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Diagnose Hodenhochstand und einem SGA Neugeborenen, $\chi^2(1) = 1,31$, $p = 0,252$.

Einnahme von Medikamenten und Zusatzpräparaten in der Schwangerschaft

Die Einnahme von Medikamenten wurde mithilfe des U2- Fragebogens und des Interviews ausgewertet. In der U2 zeigte sich, dass 229 von 836 Müttern Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen hatten. Aus Gruppe 1 hatten laut U2 36,3 % (4/11) der Mütter Medikamente in der Schwangerschaft eingenommen, aus Gruppe 3 waren es laut U2 nur 14,3 % (3/21). Aus Gruppe 4 wurde in 50 % der Fälle (2/4) von einer Einnahme von Medikamenten berichtet. Antidepressiva oder Antiepileptika wurden in keinem der Fälle eingenommen.

Da sich im Vergleich zwischen U2 Dokumentation und Interview einige Informationen zu Medikamenten als fehlend erwiesen, wurde bei der Frage nach der Einnahme von Medikamenten das Interview als Quelle herangezogen. Hier zeigte sich, dass aus Gruppe 1 von den 12 Müttern 9 Mütter Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen hatten (75 %). Aus Gruppe 3 waren es 17 von 20 Müttern (85 %), in einem Fall war die Angabe fehlend, und aus Gruppe 4 40 % der Mütter (2/5). In der Tabelle 9 sind die Medikamente, zum Teil nach Gruppen sortiert, aufgelistet.

Tabelle 9 Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft

Medikamente	Gruppe 1	Gruppe 3	Gruppe 4
	N von 12	N von 20	N von 5
α- Methyl dopa	1	0	0
ASS 100	1	3	0
Levothyroxin	5	10	2
Lorazepam	0	1	0
Metformin	1	1	1
Metoprolol	1	0	0
Paracetamol	1	3	0
Progesteron	2	2	0
NMH/ UFH	3	0	0
Antibiotika*	0	7	0

NMH: niedermolekulares Heparin, UFH: unfraktioniertes Heparin

*Antibiotika: 2x Aminopenicillin, 1x Cephalosporin, 4x Wirkstoffgruppe anamnestisch unbekannt

Das Auftreten von Hodenhochstand im Vergleich zur Kontrollgruppe und die Einnahme von Paracetamol und Levothyroxin während der Schwangerschaft wurde auf statistische Signifikanz geprüft. Hierbei zeigte sich im Chi²-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang bei der Einnahme von Paracetamol, $\chi^2(1) = 0,35$, $p = 0,581$ und Levothyroxin, $\chi^2(1) = 3,51$, $p = 0,061$.

Die Ergebnisse der Frage zu Zusatzpräparaten sind in Tabelle 10 dargestellt. Es fehlten Angaben zur Frage in 13 Fällen, die Gesamtstichprobe betrug hier also nur 869 statt 882. In den ausgewerteten Gruppen waren die Angaben vollständig.

Tabelle 10 Zusatzpräparate in der Schwangerschaft

	Stichprobe	Gruppe 1	Gruppe 3	Gruppe 4
	Anzahl (n) von 869	Anzahl (n) von 12	Anzahl (n) von 21	Anzahl (n) von 5
Folsäure	320	8	7	2
Vitamin D	153	2	5	1
Eisen	486	6	8	4
Magnesium	618	12	16	3
Nahrungsergänzungsmittel	93	3	4	2
Mischpräparate	649	6	15	4
Sonstige	70	1	4	2
Keine	7	0	0	0

Komplikationen in der Schwangerschaft und Vorerkrankungen der Mutter

Die Frage nach Komplikationen in der Schwangerschaft in der U2 Untersuchung in 46 Fällen nicht dokumentiert, das heißt für die Antworten zu Diabetes, Hypertonus, Nikotinabusus in der Schwangerschaft und Medikamenteneinnahme aus der U2 gibt es nur 836 ausgewertete Fälle. Zu den 46 fehlenden Fällen zählt auch einer aus der Gruppe 1, womit nur in 11 Fällen Antworten zu Schwangerschaftskomplikationen vorliegen. Aus Gruppe 4 liegen ebenfalls nur in 4 Fällen Antworten vor.

In der Gesamtstichprobe von wie oben erklärt 836 Probanden wurde in 103 Fällen von Diabetes der Mutter berichtet, in 733 Fällen lag kein Diabetes vor. Von den 103 Frauen mit Diabetes hatten 3,9 % (4/103) bei Konzeption Diabetes mellitus Typ I, 1,9 % (2/103) Diabetes mellitus Typ II und 97/103 (94,2 %) Gestationsdiabetes. In der Kontrollgruppe hatten 3 von 21 (14,3 %) Müttern Gestationsdiabetes, in der Hodenhochstands Gruppe 1/11 (9,1 %), in einem Fall fehlte wie oben berichtet die Angabe zum Diabetes. An Diabetes mellitus Typ I oder Typ II war keine der Mütter der Gruppen 1 oder 3 erkrankt. Keine der Mütter (0/4) aus Gruppe 4 hatte vor oder während der Schwangerschaft Diabetes. Ein Chi²-Test wurde zwischen den Gruppen 1 und 3 und Diabetes der Mutter durchgeführt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes und Hodenhochstand, $\chi^2(1) = 0,18$, $p = 0,673$.

Hypertonus der Mutter lag laut Angaben der U2 in 23/836 Fällen (2,8 %) vor. Eine Mutter (9,1 %) eines von Hodenhochstand betroffenen Jungen hatte die Diagnose Hypertonus erhalten, die übrigen 10/11 Mütter sowie die 21 Mütter der Kontrollgruppe und die 4 Mütter der Hypospadie Gruppe litten nach den Angaben in der U2 Untersuchung nicht an Hypertonus. Im durchgeführten Chi²-Test wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Hypertonus und Hodenhochstand festgestellt, $\chi^2(1) = 1,97$, $p = 0,160$.

Laut Angaben der U2 Ärzte gab es 23 Mütter aus der dokumentierten Stichprobe (836) mit Nikotinabusus in der Schwangerschaft, in 813 Fällen wurde kein aktiver Konsum vermerkt. Unter den Müttern der Gruppe 3 gab es eine Mutter (4,8 %), bei der in der U2 Dokumentation ein Nikotinabusus in der Schwangerschaft angegeben wurde. In der Gruppe 1 wurde in den 11 ausgewerteten Fällen kein Abusus in der Schwangerschaft berichtet ebenso in der Gruppe 4 (0/4). Auch hier zeigte sich im Chi²-Test kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Hodenhochstand, $\chi^2(1) = 0,54$, $p = 0,462$.

Rauchverhalten im Haushalt

Die Informationen aus dem Interview zum Rauchverhalten in dem Haushalt, in dem das Kind leben wird, haben gezeigt, dass in fast $\frac{1}{4}$ der Haushalte ein oder mehrere Raucher*innen lebten. Es lagen insgesamt 865 Angaben vor, darunter 204 positive Angaben. Davon lebten in 84,8 % (173/204) eine Raucherin bzw. ein Raucher im Haushalt, in 13,2 % (27/204) lebten zwei Raucher*innen und in 0,5 % (1/204) lebten 4 Raucher*innen in dem Haushalt des Neugeborenen. Bei den Probanden mit Hodenhochstand lebte in 1 von 12 Haushalten ein Raucher*in, was 8,3 % entspricht. Im Haus selbst würden aber nach Aussage der Mutter keine Zigaretten konsumiert. Bei der Gruppe 3 lebten in 19 % (4/21) der Haushalte Raucher*innen, darunter in einem Haushalt 2 Raucher*innen und in den übrigen 3 Haushalten je ein*e Raucher*in. Im Haus selbst würde jedoch nur in einer Familie 3 Zigaretten pro Tag konsumiert. In der Gruppe 4 lebte in $\frac{1}{5}$ Haushalten ein*e Raucher*in, wobei in keinem Fall im Haus selbst geraucht würde.

Body Mass Index

Bei der Auswertung des Body Mass Index der Mütter vor der Schwangerschaft zeigte sich, dass aus der Gesamtstichprobe 14 Mütter untergewichtig waren (14/863, 1,6 %), 515 normgewichtig (59,6 %), 221 übergewichtig (25,6 %) und 113 adipös (13,1 %). In 19 von 882 Fällen fehlten die Angaben.

5 von 10 Mütter aus der Gruppe 1 waren vor der Schwangerschaft normalgewichtig (50 %), 5 Mütter übergewichtig (50 %), in 2 Fällen fehlte die Angabe. In der Kontrollgruppe zeigten sich 9 von 21 normgewichtig (42,8 %), 6 übergewichtig (28,6 %) und weitere 6 waren adipös (28,6 %). Aus der Gruppe 4 waren 3/5 (60 %) der Mütter normalgewichtig, 2/5 (40 %) übergewichtig und keine Mutter adipös. Es wurde ein Chi²-Test zwischen Übergewicht (BMI \geq 25) und dem Auftreten von Hodenhochstand durchgeführt. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Übergewicht und Hodenhochstand festgestellt, $\chi^2(1) = 0,14$, $p = 0,709$.

Berufliche Exposition mit ungünstigen Umgebungseinflüssen

Die Frage nach der beruflichen Exposition der Mutter mit ungünstigen Umgebungseinflüssen wie Lärm, Dämpfe, Hitze/Kälte oder chemischen Substanzen bejahten 217 von 750 Mütter, 132 Antworten fehlten. In der Gruppe 1 gaben 16,7 % (2/12) der Mütter und in der Kontrollgruppe 27,8 % (5/18) eine berufliche Exposition mit ungünstigen Umgebungseinflüssen an. Eine von 18 Müttern aus der Gruppe 3 antwortete mit „Weiß nicht“ und bei 3/21 Müttern aus dieser Gruppe fehlte die Antwort zur Frage nach der beruflichen Exposition. Aus der Gruppe 4 gaben 50 % (2/4) der Mütter eine berufliche Exposition mit ungünstigen Umgebungseinflüssen an.

4 Diskussion

4.1 Studienpopulation und Rekrutierung

Die Studienpopulation der KUNO Kids Gesundheitsstudie spiegelt die wohlhabende Region rund um Regensburg mit guten sozioökonomischen Lebensbedingungen wider. Es sind im Vergleich zur Gesamtregion Ostbayern mehr Mütter mit hohem Schulabschluss repräsentiert. Deshalb muss bei der Interpretation ein mögliches erhöhtes Freiwilligenbias beachtet werden, das heißt, dass z.B. Mütter mit einem höheren Schulabschluss eher an dieser wissenschaftlichen Studie teilgenommen haben als Mütter mit niedrigerem Bildungsstatus. So hatten unter allen teilnehmenden Müttern 56 % die allgemeine Hochschulreife, die vergleichbare Altersgruppe aus der Region zwischen 20 und 39 Jahren aber nur zu 40 %. Die Väter der Studienteilnehmer hatten ebenfalls häufiger die allgemeine Hochschulreife (60 %) als Gleichaltrige zwischen 20 und 39 Jahren in der Region (34 %). Auch die Quote der verheiratet lebenden Paare (75 %) und die niedrige Arbeitslosenrate lassen auf einen hohen sozioökonomischen Status schließen. Über die Hälfte der Mütter, die an der Studie teilgenommen haben, hatten vor der Schwangerschaft einen Vollzeitjob (54 %), bei den Vätern waren 92 % in Vollzeit beschäftigt. Dies verdeutlicht die generelle Problematik für epidemiologische Studien, eine vielfältige Population zu rekrutieren. So sind auch nur eine geringe Zahl an Migranten bzw. ausländischen Staatsbürgern repräsentiert. Dies mag neben sprachlichen auch kulturellen Barrieren geschuldet sein. Die Zahl der Mütter mit deutscher Staatsangehörigkeit lag in der KUNO Kids Studie bei 90 %, 84 % waren in Deutschland geboren. Unter den Vätern hatten 93 % eine deutsche Staatsbürgerschaft, 86 % waren in Deutschland geboren. Sozial benachteiligte Familien sind in der Studie unterrepräsentiert, weshalb bei Rückschlüssen auf die Grundgesamtheit Vorsicht geboten ist (29,32).

Wenn man diese Zahlen vergleichbaren Geburtskohortenstudien, wie z.B. der Ulmer Geburtskohortenstudie (UBCS) und der Ulmer SPATZ- Gesundheitsstudie (SPATZ), gegenüberstellt, zeigen sich auch hier eine hohe Schulbildung unter den teilnehmenden Müttern und eine hohe Rate an Müttern mit deutscher Staatsbürgerschaft. Auch hatten 38 % der Mütter aus der UBCS und 61 % aus der Ulmer SPATZ- Gesundheitsstudie über 12 Jahre Schulunterricht. Die deutsche Staatsbürgerschaft hatten 80 % der Mütter aus der UBCS und 85 % der SPATZ- Studie inne. Zu den Vätern liegen keine Daten vor (33).

Die Ulmer Geburtskohortenstudie wurde von November 2000 bis November 2001, die Ulmer SPATZ- Gesundheitsstudie von April 2012 bis Mai 2013 am Universitätsklinikum Ulm durchgeführt und es wurden im Gegensatz zur KUNO Kids Studie nur Probanden eingeschlossen, die nach der 37. SSW geboren wurden (33).

4.2 Interne Validität bei Veränderung des Messinstruments

Die Erhebung und Dokumentation der Daten der KUNO Kids Gesundheitsstudie erfolgte über Fragebögen, die im zeitlichen Verlauf inhaltlich angepasst und deren Dokumentationsform geändert wurde. Das Interview mit den Müttern wurde anfangs papiergebunden und erst später web- basiert geführt. Übertragungsfehler können somit trotz mehrmaliger Kontrollen nicht ausgeschlossen werden. Zudem erfolgte die Rekrutierung und Erhebung der Daten des Interviews durch eine heterogene Gruppe an speziell geschulten Doktoranden.

Ein weiteres Beispiel für die Gefährdung der internen Validität durch Veränderung des Messinstruments stellt die U2 Untersuchung dar, die in den verschiedenen Fragebogenvarianten U2D und U2 dokumentiert wurde. In beiden Varianten differieren die Fragen nach genitalen Malformationen (siehe Anhang 6.1.3 und 6.1.4). Zudem wurde der Fragebogen aus der Kinderurologie im Studienzeitraum verändert und weitere Fragen, wie in 2.1.2 beschrieben, hinzugefügt. Auch die wechselnden Untersucher*innen in der U2 Untersuchung aus der Pädiatrie und in der Kinderurologie müssen bei der Interpretation der Daten beachtet werden. In der Literatur werden die Untersuchungen der Genitale meist durch geschultes Studienpersonal wie bei der Arbeitsgruppe John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group (1992) durchgeführt. Dem gegenüber war in einer Studie von Snodgrass et al. (2004) der Kinderurologe Snodgrass der alleinige Untersucher (34,35).

4.3 Untersuchungen zur Prävalenz von Hodenhochstand und Hypospadie

Bei der Interpretation der Ergebnisse zur Prävalenz der Fehlbildungen Hodenhochstand und Hypospadie muss ein mögliches Selektionsbias beachtet werden: einerseits durch das oben genannte Freiwilligenbias andererseits dadurch, dass die Rekrutierung zur KUNO Kids Studie nur auf der Wöchnerinnenstation der Hedwigsklinik erfolgte. Kinder, die auf Überwachungs- oder Intensivstation behandelt wurden, wurden nur eingeschlossen, wenn die Mütter auf der Normalstation, und nicht wie üblich ohne Kind auf der Frauenstation, untergebracht waren. Da Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht als Risikofaktoren für beide Fehlbildungen zählen, könnte man vermuten, dass die Prävalenz beider Erkrankungen für die Gesamtpopulation der in der Hedwigsklinik geborenen Kinder tatsächlich höher ist als die Ergebnisse der Studie zeigen. Dass in der Studie vorwiegend normalgewichtige, reifgeborene Kinder teilgenommen haben, zeigen auch die durchschnittliche Schwangerschaftswoche (39,5 SSW), in der die Probanden geboren wurden, und das durchschnittliche Geburtsgewicht (3352 g) (29). In einigen anderen Studien werden separate Prävalenzen für Früh- und Reifgeborene angegeben oder die Lagekontrolle am errechneten Geburtstermin wiederholt und die Prävalenz an diesem Termin angegeben (vgl. (36)). Ebenfalls zu berücksichtigen bei der Interpretation der Daten ist wie oben genannt die Tatsache, dass bei Mehrlingsgeburten nur der Erstgeborene in die Studie integriert wurde.

Hodenhochstand

Für die Kohorte der KUNO Kids Gesundheitsstudie ist die Screeningprävalenz von 5,8 % in der U2 Vorsorgeuntersuchung anzugeben. Zu betonen ist, dass es sich um eine gemischte Prävalenz aus Reif- und Frühgeborenen handelt. Um eine Prävalenz von kongenitalem Hodenhochstand in der Region Ostbayern auf Basis der Untersuchungsergebnisse der Kinderurologie angeben zu können, fehlen die Informationen zu 20 von 50 Probanden, bei denen in der U2 Untersuchung der Befund Hodenhochstand gestellt wurde, die aber nicht konsiliarisch in der Kinderurologie gesehen wurden. Dadurch kann in diesen Fällen keine Aussage zu dem U2 Befund *Maldescensus* getroffen werden und es ist lediglich möglich, eine Spanne der Gesamtprävalenz zwischen 1,4 % bis 3,7 % anzugeben.

Bei Vergleichen der Prävalenz bzw. Inzidenz in der Literatur zeigen sich enorme Differenzen, hervorgerufen vor allem durch methodische Unterschiede. Die Studien unterscheiden sich in Studienart (retrospektiv oder prospektiv), den Quellen der Daten (z.B. Fehlbildungsregister, Orchidopexierate, Patientenkurve) sowie Einschluss- und Diagnosekriterien. Ein Beispiel für Unterschiede der Diagnosekriterien wird bei der Einteilung des Hodenhochstands nach Scorer (1964) deutlich. Nach dieser Einteilung wird auch bei hochskrotal gelegenen Hoden die Diagnose Hodenhochstand gestellt. In der KUNO Kids Studie wurde diese Definition nicht verwendet und Hodenhochstand in der Kinderurologie wie in 2.1.2. definiert (25).

Des Weiteren muss bei Vergleichen der Prävalenz mit der KUNO Kids Gesundheitsstudie berücksichtigt werden, dass ausschließlich Probanden mit kongenitalem Hodenhochstand mit eingeschlossen wurden. Auch der untersuchte Zeitraum spielt eine entscheidende Rolle, da eine generelle Zunahme der Inzidenz von Hodenhochstand diskutiert wird. So ist die Inzidenz von primärem Hodenhochstand bei Kindern mit einem Geburtsgewicht > 2500 g in zwei Studien in England um mehr als 50 % zwischen den 1950er Jahren und 1980er Jahren angestiegen (2,7 % vs. 4,1 %) (25,35,37). Die Arbeitsgruppe des John Radcliffe Hospitals, die von 1984 bis 1988 ihre Studie durchgeführt hat, hatte die Definition und Untersuchungsmethoden von der Studie aus den 1950er Jahren von Scorer übernommen, wodurch ein Vergleich der beiden Studien und der Inzidenzen möglich war (25,35). Beim Vergleich mit der KUNO Kids Studie ist zu beachten, dass es sich um Inzidenzen handelt und die Klassifikation nach Scorer mit dem Einschluss von hochskrotal gelegene Hoden stattgefunden hat (25,35).

Eine Arbeitsgruppe aus Kanada (Dave et al., 2018) fand bei ihren Untersuchungen zur Inzidenz von Hodenhochstand und Hypospadie keinen Anstieg im Zeitraum zwischen 1997 und 2007 und berichtete von einer weitaus geringeren Inzidenz von Hodenhochstand von 8,2 pro 1.000 männliche Lebendgeburten im untersuchten Zeitraum. Hier muss aber beachtet werden, dass nicht der kongenitale Hodenhochstand untersucht, sondern die Inzidenz anhand der Orchidopexieraten definiert wurde. Bei der Erhebung der Inzidenz mittels Orchidopexieraten ist ferner zu berücksichtigen, dass neben ascendierten Hoden oder operativ versorgten Pendelhoden, die mitgerechnet werden könnten, auch spontan deszendierte Hoden wegfallen (38).

Neben den methodischen Unterschieden bei den Erhebungen zu Prävalenz und Inzidenz müssen auch regionale Unterschiede berücksichtigt werden. So zeigte eine prospektive Kohortenstudie von Boisen et al. (2004), dass sich die Prävalenz von kongenitalem Hodenhochstand in den zwei nordischen Ländern Dänemark und Finnland enorm unterscheidet. Der Untersuchungszeitraum lag in Dänemark zwischen 1997 und 2001, in Finnland von 1997 bis 1999. Hierbei wurde in Dänemark aufgrund geringerer Fallzahlen über einen längeren Zeitraum rekrutiert. Die teilnehmenden Krankenhäuser waren in beiden Ländern Universitätskliniken. Die Rekrutierung und Untersuchungen wurden standardisiert durchgeführt und durch einen regelmäßigen Austausch beider Zentren kontrolliert. Die Untersuchungen und Definition eines Hodenhochstands erfolgte wie in den oben genannten Studien aus England nach Scorer (1964). Es zeigte sich in Dänemark eine gegenüber Finnland 4-fach erhöhte Prävalenz von Hodenhochstand zum Zeitpunkt der Geburt. Bei Vergleichen der Inzidenz von Folgeerkrankungen wie verringerte Samenqualität mit daraus resultierender verminderter Fertilität und einem erhöhten Risiko für Hodenkarzinome werden diese geographischen Unterschiede verdeutlicht. Die Arbeitsgruppe um Adami et al., die im Jahr 1994 Daten zu Hodenkarzinomen veröffentlicht hatte, berichtete, dass die Inzidenz von Hodenkarzinomen in Dänemark im europäischen Vergleich am höchsten war, in Finnland zeigte sich dagegen eine viel geringere Inzidenz. Neben Karzinomraten zeigten auch die Forschungsergebnisse zur Samenqualität in beiden Ländern signifikante Unterschiede. So war die Anzahl und Motilität von Spermien und damit die Spermienqualität in einer Studie von Jørgensen et al. (2002) bei Männern aus Finnland signifikant höher als bei der Vergleichsgruppe aus Dänemark (25,35,36,39,40).

Eine weitere Studie aus Dänemark von Cortes et al. (2008) zeigte eine Prävalenz von primärem Hodenhochstand von 2,2 % zum Zeitpunkt der Geburt im Vergleich zur Studie von Boisen et al. mit 9 %. Die Arbeitsgruppe um Cortes wertete retrospektiv die Daten des Glostrup University Hospital des Jahres 2002 zur Bestimmung der Prävalenz aus. Ein Maldescensus wurde hier, wie in der KUNO Kids Studie, diagnostiziert, wenn mindestens ein Hoden extraskrotal gelegen war. Bei dieser Definition des Hodenhochstands wurden hochskrotale Hoden, die nach der Definition von Scorer (1964) - der Grundlage der Studie von 2004 um Boisen- zum Hodenhochstand gezählt wurden, als deszendiert erfasst. In der Studie von Boisen et al. waren in Dänemark hochskrotal gelegene Hoden mit 7 % am häufigsten aufgetreten, in Finnland mit 1,1 % deutlich seltener, stellten dennoch aber die häufigste Form des Maldescensus dar. Die Prävalenzen waren zum Zeitpunkt der Geburt bzw.

dem errechneten Geburtstermin angegeben worden. Wenn man die hochskrotal gelegenen Hoden in der Studie von Boisen et al. wie die Arbeitsgruppe um Cortes als descendiert wertet, ergibt sich mit 2 % für Dänemark eine ähnliche Prävalenz wie in der Studie von 2008. Für Finnland läge die Prävalenz bei 1,2 % anstatt bei 2,3 %. Damit wäre die Prävalenz in Dänemark immer noch um 40 % höher als in Finnland und eine Erklärung auf Basis der regionalen Unterschiede für oben genannte Spätfolgen möglich (25,36,41).

In einer neueren Studie von Kjersgaard et al. (2018), bei der Daten aus zwei Geburtskohortenstudien aus Dänemark ausgewertet wurden, wurde eine Prävalenz von Hodenhochstand von 2,2 % berichtet. Die beiden Kohorten waren die *Danish National Birth Cohort* (DNBC, 1996 bis 2003) und die *Aarhus Birth Cohort* (ABC, 1989 bis 2012), wobei bei insgesamt 1.864 von 85.923 Teilnehmern ein Hodenhochstand im *Danish National Patient Register*, in dem alle Krankenhausdiagnosen und -operationen erfasst werden, registriert wurde (42).

In einer Studie der Arbeitsgruppe um Arendt (2017) aus Schweden hatten von 1.055.705 männlichen Lebendgeborenen 9.768 einen Hodenhochstand (1,56 %). Der untersuchte Zeitraum lag zwischen 1992 und 2012, das *Swedish Patient Register* diente als Grundlage für die Diagnose Hodenhochstand (43).

Eine prospektive Kohortenstudie von 2002 bis 2005 aus Frankreich um Wagner-Mahler (2011) berichtete von einer Prävalenz von Hodenhochstand von 1,6 % zum Zeitpunkt der Geburt. Die Einteilung und Definition von Hodenhochstand erfolgte nach nicht-palpabel, inguinal, supra-skrotal und hoch-skrotal auf der Grundlage der Scorer Klassifikation (1964). Hoden, die nicht dauerhaft am kaudalen Hodenpol gelegen waren, wurden im Status *Maldescensus* gewertet. Die Studie wurde an zwei Zentren durchgeführt und der Studie vorausgegangen war ein Treffen der untersuchenden Ärzte, um eine standardisierte Untersuchung möglich zu machen (44).

In der KUNO Kids Studie wurden die männlichen Genitale zum Zeitpunkt der Geburt von Ärzten zweier unterschiedlicher Fachrichtungen untersucht, darunter eine Fachärztin/ ein Facharzt aus der Kinderurologie. Durch die mehrfachen Untersuchungen auch durch Spezialisten sollte die Rate an Falschdiagnosen möglichst gering und die Qualität der Diagnose *Hodenhochstand* hoch gehalten werden. Die Gesamtprävalenz von kongenitalem

Hodenhochstand zwischen 1,4 % und 3,7 % liegt in dem in der Literatur beschriebenen Bereich.

Um die Daten zu Prävalenzen bzw. Inzidenzen von Hodenhochstand besser vergleichen zu können, müssen weitere prospektive Kohortenstudien durchgeführt werden, bei denen sowohl Einschluss- als auch Untersuchungskriterien klar definiert sind und nach einer standardisierten, vergleichbaren Klassifikation erfolgen (37). Eine mehrmalige Untersuchung durch geschultes Personal ist obligat. Dadurch sind im Verlauf regionale Vergleiche aber auch Aussagen zur zeitlichen Entwicklung möglich.

Hypospadie

In der KUNO Kids Gesundheitsstudie liegt die Prävalenz der Hypospadie bei 56,6 pro 10.000 männlichen Probanden (1:177). Zu beachten ist, dass als Referenzwert für die Prävalenzberechnung der KUNO Kids Studie die Analytestichprobe mit ausschließlich männlichen Probanden und nicht die Gesamtheit der Geburten verwendet wurde. Wenn man zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien die Prävalenz pro Geburten angibt, läge die Prävalenz der KUNO Kids Studie bei 28,5 pro 10.000 Studienteilnehmer und-teilnehmerinnen (5 von 1.752; 1:350). Damit ist die Prävalenz höher als in der EUROCAT Register Studie von 2001 bis 2011, bei der die Prävalenz der Hypospadie bei 18,7 pro 10.000 Geburten gelegen hat (1:535). Das Akronym EUROCAT steht für „*European Network of Population-Based Registries for the Epidemiological Surveillance of Congenital Anomalies*“. Die Daten im EUROCAT Register setzten sich aus insgesamt 23 europäischen Zentren mit heterogenen Diagnosekriterien zusammen. Nach den EUROCAT Guidelines sollten bis zum Jahr 2005 glanuläre Hypospadien nur bei Vorhandensein von weiteren Fehlbildungen registriert werden. Da die Umsetzung der Richtlinie zum Ausschluss dieser milden Formen nur in 4 Zentren durchgeführt wurde, wurden im Jahr 2005 die Richtlinien geändert und alle Hypospadien ins Register mit eingeschlossen. Dies bedeutet, dass im untersuchten Zeitraum in 4 Zentren die Diagnosekriterien verändert wurden. Zudem waren in weiteren 4 Zentren eigene Kriterien für die Diagnosestellung gültig (z.B. wurden in Vaud in der Schweiz nur Hypospadien registriert, bei denen eine operative Korrektur geplant war). Nach den alten EUROCAT Richtlinien unter Ausschluss der milden glanulären Formen wären nur 2 von 5 Fällen aus der KUNO Kids Studie an das Register weitergeleitet worden, die Prävalenz wäre

viel geringer und läge bei 11,3 pro 10.000 Studienteilnehmer (1:885). Daten aus einzelnen EUROCAT Zentren und Studien, in denen die Daten prospektiv mit standardisierten Untersuchungen einer Geburtskohorte erhoben wurden, zeigen höhere Prävalenzraten als der Durchschnitt des Registers. In der Universitätskinderklinik in Mainz wurde die Prävalenz mit 36,8 pro 10.000 Geburten angegeben (1:272). In einer Studie von Pierik et al. (2002) aus Rotterdam lag die Prävalenz bei 38 pro 10.000 Lebendgeburten einschließlich glanulärer Hypospadien (1:263). Dem gegenüber war eine Prävalenz von 5,1 pro 10.000 Lebendgeburten von einem Zentrum in Portugal an das EUROCAT Register weitergeleitet worden (1:1.961). Dies verdeutlicht die Schwäche großer Register mit uneinheitlichen Untersuchungs-, Einschluss- und Diagnosekriterien und uneinheitlich geschultem, untersuchenden medizinischen Fachpersonal sowie unvollständiger Datenübermittlung und lässt dies als Ursachen für die Heterogenität der Prävalenzen der EUROCAT Zentren vermuten (3,45).

In der KUNO Kids Gesundheitsstudie wurden die Daten prospektiv erhoben, alle Formen der Hypospadie mit eingeschlossen und die Diagnose von einer Kinderurologin bzw. einem Kinderurologen gestellt. Die im Vergleich zum EUROCAT Register höhere Prävalenz lässt sich durch die unterschiedliche Methodik erklären. Dass im Vergleich mit einem anderen deutschen Universitätsklinikum mit 36,8 pro 10.000 Geburten in Mainz die Prävalenz von Hypospadie in der Kohorte der KUNO Kids Gesundheitsstudie geringer ist, könnte weitere Ursachen haben. Einerseits ist die Stichprobe und die Anzahl mit 5 Fällen von Mitte 2015 bis Ende 2017 im Vergleich zu Mainz mit 117 Fällen von 2001 bis 2010 viel kleiner. Aussagen sollten deshalb nur sehr vorsichtig getätigt werden. Andererseits könnte das oben genannte Selektionsbias mit vorwiegend normalgewichtigen, reifgeborenen Probanden dazu geführt haben, dass weniger Probanden mit Fehlbildungen wie Hypospadie für die Studie rekrutiert wurden. Die Mehrheit der Probanden der KUNO Kids Studie hatten keine zusätzliche pädiatrische Behandlung gebraucht und waren mit ihrer Mutter post partum auf der Wöchnerinnen untergebracht. Eine Studie von Fujimoto et al. (2008) zeigte die Prävalenz von Hypospadie bei Neugeborenen unter 1500 g 50 mal so hoch wie bei Reifgeborenen im gleichen Zeitraum (15,3 % vs. 0,3 %). Zudem sind lokale Unterschiede denkbar (3,46).

In einer Studie aus Dänemark zur Prävalenz von Hodenhochstand von Cortes et al. (2008) wurde eine Prävalenz von Hypospadie am Glostrup University Hospital von 75,3 pro 10.000 männlichen Probanden berichtet (8 von 1.062, 1:133). Die Diagnose wurde hier durch eine*n

Pädiater*in gestellt. Bei der Anwendung einer weiblich: männlich Ratio von 50:50 wäre die Prävalenz mit 1: 266 ähnlich zu den Kohorten aus Mainz bzw. Rotterdam (3,41,45).

Eine Studie um Arendt et al. (2017) aus Schweden berichtete neben Daten zum Hodenhochstand von 64 pro 10.000 männlichen Teilnehmern mit Hypospadie (6.807 von 1 055 705 männlichen Neugeborenen). Nach Schätzung der weiblich: männlich Ratio von 50:50 läge diese bei 1:128 (43).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2016 von Springer et al. wurde die Literatur zur Prävalenz von Hypospadie mit weltweiten Daten von 1910 bis 2013 untersucht. Die Mehrheit der Studien verwendete Register- basierte Daten. Im zeitlichen Verlauf konnten unterschiedliche Trends der Prävalenzraten beobachtet werden. In Schweden zeigten Nordenvall et al. (2014) zum Beispiel eine Zunahme von Hypospadie von 1973 bis 2009, mit deutlicher Zunahme vor allem in den Jahren von 1990 bis 1999. In der oben genannten EUROCAT Studie von Bergmann et al. (2015) konnte kein klarer Trend festgestellt werden. Die Veränderungen der Häufigkeit von Hypospadie können einerseits durch die Veränderung von Risikofaktoren erklärt werden, andererseits aber auch durch die verbesserte Registrierung und Übermittlung der Diagnose an die verschiedenen Register. Insgesamt zeigte sich in der Metaanalyse eine Prävalenz von Hypospadie von 19,9 pro 10.000 Lebendgeburten für Europa (Spanne: 1 - 464). Eine erhöhte Prävalenz wurde mit 34,2 pro 10.000 Lebendgeburten in Nordamerika und Australien (17,1 - 34,8) berichtet. Niedrige Prävalenzen zeigten sich in Südamerika (5,2), Asien (0,6 - 69) und Afrika (5,9). Die Angaben beziehen sich jeweils auf pro 10.000 Lebendgeburten. Um eine Vergleichbarkeit der Prävalenzen zu ermöglichen, wurde bei Angaben pro männlichen Lebendgeburten ein männlich: weiblich Verhältnis von 50:50 zur Prävalenzberechnung verwendet (47,48).

4.4 Diskrepanz der U2 Diagnose und der Diagnose in der Kinderurologie

Die enorme Differenz zwischen dem Befund Hodenhochstand in der U2 Vorsorgeuntersuchung und den verifizierten Diagnosen in der Kinderurologie mit einer Falsch-Positiv-Rate von 57 % zeigt, dass mehrmalige Untersuchungen zur Diagnosestellung und vor einer Operationsindikation obligat sind. Zudem ist die Standardisierung der Untersuchung ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Qualität der Diagnose Hodenhochstand. So sollte eine einheitliche Untersuchungsposition, bei Säuglingen Rückenlage mit gespreizten Beinen („frog legged“), sowie eine ausreichend warme Umgebungstemperatur sichergestellt sein. Zudem muss die Diagnose von einem erfahrenen Kollegen auch zur Unterscheidung von Gleit- und Pendelhoden, aber auch Leistenhoden, vor der weiteren Therapie bestätigt werden, um nicht indizierte Therapieentscheidungen, wie z.B. einer Hormontherapie bei Pendel- oder Leistenhoden, zu vermeiden. Frühgeburtlichkeit, Asymmetrie des Skrotums und Maldescensus bei Geburt erhöhen die Wahrscheinlichkeit für einen Hodenhochstand und sollten bei der Diagnosestellung berücksichtigt werden (34).

Nicht nur in der KUNO Kids Gesundheitsstudie differiert die Einschätzung der Diagnose Hodenhochstand zwischen Pädiater*innen bzw. Hausarzt*innen und den Kinderurolog*innen bzw. Kinderchirurg*innen. Eine prospektive Studie aus den USA von Snodgrass et al. (2010) zeigte, dass Knaben, die von *Primary Care Providers* (PCP) mit Verdacht auf Hodenhochstand zur weiteren Therapieplanung überwiesen wurden, in 43 % skrotal gelegene Hoden hatten (34). Auch eine kanadische Arbeitsgruppe um Mau et al. (2017) berichtete, dass bei einer Auswertung der Daten von 2008 bis 2012 an einem Krankenhaus in Ottawa 51 % der überwiesenen Patienten mit dem Verdacht auf Hodenhochstand skrotal gelegene Hoden oder Pendelhoden hatten (49). In der KUNO Kids Studie wurden die Probanden mit der Verdachtsdiagnose innerhalb von 24 Stunden in der Spezialabteilung konsiliarisch untersucht. Ein Spontandescensus in der Zeit zwischen Überweisung und Vorstellung in der Kinderurologie kann somit ausgeschlossen werden. Bei den beiden oben genannten Studien ist hingegen aufgrund der großen Zeitspanne zwischen den Untersuchungen ein Spontandescensus nicht sicher auszuschließen, wobei dieser meist bis zum 3. Lebensmonat stattfindet und die Mehrheit der Überweisungen in diesen Studien erst weit danach erfolgte (25,50). So lag das mittlere Alter bei Überweisung bei Snodgrass et al. bei 43,3 Monaten (34).

Die hohe Rate falsch-positiver Befunde durch den primären Untersucher steht im Kontrast zur mangelnden leitlinienkonformen Vorstellung bzw. daraus resultierend zur zu späten Therapie des Hodenhochstands. So zeigte eine retrospektive Studie aus Baden- Württemberg (Zeitraum 2009 - 2012) von Hrivatikis et al. (2014), dass nur in 19 % der Fälle die Patienten leitliniengerecht vor Vollendung des 1. Lebensjahres therapiert wurden (51). Eine weitere deutsche Studie um Boehme hatte 2018 eine zwar steigende Rate der Therapie vor Vollendung des 1. Lebensjahres berichtet, diese lag im Zeitraum von 2013 bis 2016 jedoch nur bei 8 %. Faktoren, die eine verspätete Orchidopexie beeinflussen würden, sahen die Autoren in der Größe des Krankenhauses und dem Vorhandensein einer kinderchirurgischen Abteilung (52). In einer Studie aus Singapur von Nah et al. (2014) wurde der primäre Hodenhochstand in 30 % vor Vollendung des 1. Lebensjahres therapiert. Es wurden Daten von 2007 bis 2011 ausgewertet, wobei hinzugefügt werden muss, dass in diesem Zentrum schon seit 2004 die Empfehlung zur Orchidopexie vor Vollendung des 1. Lebensjahres gilt (53). Neuere Studien (Yi et al., 2018) zeigen eine Verbesserung beim Zeitpunkt der Therapie vor allem nach der Informationsweitergabe klarer Richtlinien an Haus- und Kinderärzte zur Überweisung und leitliniengerechten Therapie (54).

4.5 Vergleich der Diagnosen aus der U2 Untersuchung und der Kinderurologie

Bei einem geringen Teil der Gruppe 1 konnten die Diagnosen der Pädiater*innen mit den Diagnosen der Kinderurolog*innen verglichen werden. In einem Fall wurde die Diagnose eines Leistenhodens nicht bestätigt, es wurde ein Gleithoden diagnostiziert. Besonders kritisch ist in diesem Kontext die aktuelle Leitlinie zur Behandlung von Hodenhochstand zu betrachten, die bei Gleithoden eine Hormontherapie und bei allen anderen Formen eine operative Korrektur empfiehlt. Die mangelnde Übereinstimmung des Untersuchungsbefundes bei den selben Patienten zeigt jedoch, wie schwierig die Einordnung in Gleit-, Leisten- und Pendelhoden sein kann. In den übrigen 3 Fällen stimmten die Diagnosen der beiden Fachrichtungen überein, für die übrigen 8 Probanden stehen keine genaueren Angaben aus der U2 zur Verfügung.

Für etwa die Hälfte der Probanden aus Gruppe 2 liegen die Vergleichsdaten zur Hodenlage aus der U2 Untersuchung und der Untersuchung in der Kinderurologie vor. Da in allen Fällen in der U2 der Befund *Maldescensus* erhoben wurde, der aber in keinem Fall bestätigt werden konnte, stimmten hierbei die Diagnosen der Pädiater*innen in 0 % mit denen der Kinderurolog*innen überein. Die Problematik bei der Unterscheidung von Gleithoden und Pendelhoden erschwert die Diagnose, was auch durch die 3/17 Probanden mit Pendelhoden verdeutlicht wird, bei denen in der U2 Untersuchung der Befund Hodenhochstand erhoben wurde. Die vorliegenden Daten mit der Angabe der U2- Ärzt*innen, dass die Hoden *nicht tastbar* gewesen seien und in der Kinderurologie als *skrotal* eingestuft wurden, zeigen die Problematik bei der Diagnosestellung ein weiteres Mal. Die KUNO Kids Studie ist unserer Kenntnis nach die erste Studie, bei der zumindest in Teilen die genaue Diagnose des Erstuntersuchers mit der Diagnose des Spezialisten verglichen wurde.

Bei der Verteilung zwischen uni- bzw. bilateralen Hodenhochstands entsprechen die Daten der KUNO Kids Studie in etwa einer vergleichbaren Geburtskohortenstudie aus Dänemark und Finnland. In der Studie lag in 1/3 der Fälle, in der KUNO Kids Studie in 38,5 %, bilateraler Hodenhochstand vor (36). Bei Frühgeborenen in der finnischen Kohorte war bilateraler Hodenhochstand sogar doppelt so häufig wie unilateraler (36). In der KUNO Kohorte trat bei Frühgeborenen bilateraler Hodenhochstand seltener (12,5 %, 1/8) im Vergleich zu unilateralem in 25 % (2/8) auf. In einer Studie aus Frankreich von Wagner-

Mahler et al. (2011) wurde bilateraler Hodenhochstand insgesamt deutlich seltener gefunden (12,6 %) als unilateraler (87,4 %) (44).

4.6 Vergleiche der anthropometrischen Daten mit der Literatur

In dem Teilprojekt der KUNO Kids Gesundheitsstudie war die Messung der anogenitalen Distanz (AGD) inkludiert, die in der Literatur als Marker der intrauterinen Androgenexposition diskutiert wird. Eine Verkürzung stelle nach der Arbeitsgruppe um Welsh (2008) eine verminderte Androgenexposition in utero dar (55). Zudem korreliere nach Welsh et al. eine verkürzte AGD als Folge der verminderten Androgenexposition bei Ratten mit Hypospadie, Hodenhochstand, einer verringerten Penislänge und einem reduzierten Gewicht der Samenbläschen (55). In der KUNO Kids Studie war die AGD bei Probanden mit Hodenhochstand mit durchschnittlich 2,22 cm im Vergleich zwar kürzer als bei den Probanden der Kontrollgruppe mit 2,58 cm, diese Durchschnittswerte zeigten aber keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es kann diskutiert werden, ob bei einer größeren Stichprobe ein signifikanter Effekt nachweisbar gewesen wäre. Die AGD bei Probanden mit Hypospadie ergab einen ähnlichen Durchschnitt wie in der Kontrollgruppe (2,53 cm).

Neben der anogenitalen Distanz soll nach Welsh et al. auch die Penislänge abhängig von der Androgenexposition in der frühen Schwangerschaft sein (55). Die Messung der Penislänge in der KUNO Kids Studie ergab eine durchschnittliche Penislänge (nicht gestreckt) von 2,55 cm in der Gruppe 1 und 2,74 cm in der Gruppe 3. In der Gruppe 4 lag diese bei 2,55 cm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3. Vergleiche mit der Literatur sind aufgrund der ungestreckten Messung nicht möglich.

Eine Studie aus Korea von Ryu et al. (2018) berichtete, dass die Penislänge bei Knaben mit Hodenhochstand im Alter von 6 - 24 Monaten kürzer war als in der gesunden Vergleichsgruppe (56). In einer Studie von Thankamony et al. (2014) waren Penislänge und anogenitale Distanz sowohl bei Knaben mit Hypospadie als auch mit Hodenhochstand im Vergleich zu einer gesunden Kohorte verringert (57). Bei Vergleichen beider Malformationen zeigten sich in der selben Studie anogenitale Distanz und Penislänge bei Jungen mit Hypospadie kürzer als bei Hodenhochstand (57). Dieser Unterschied konnte in der KUNO Kids Studie nicht bestätigt werden.

Welsh et al. (2008) zeigten im Tierversuch, dass in einem bestimmten Zeitfenster in der frühen Schwangerschaft die Androgenspiegel ausschlaggebend für die weitere Differenzierung des männlichen Genitaltraktes sind. Verminderte Androgenspiegel in diesem *Masculinization Programming Window* (MPW) führten bei männlichen Ratten u.a. zu den genitalen Malformationen Hodenhochstand und Hypospadie. Eine Blockade der Androgenwirkung in der späten Schwangerschaft führte nach Welsh et al. hingegen nicht zu einer Hypospadie. Die Autoren waren zudem erstaunt, dass der transinguinale Descensus der Hoden, der bei Ratten erst nach der Geburt stattfindet, von den Androgenspiegeln im frühschwangerschaftlichen MPW abhängig war. Da jedoch nicht alle Ratten, die im MPW und späteren Zeitpunkten mit Antiandrogenen behandelt wurden, einen Maldescensus entwickelten, vermuteten Welsh et al., dass der Descensus der Hoden nicht allein von Androgenen abhängig ist. Analog zu den Erkenntnissen im Tierexperiment hatten Welsh et al. bei Menschen das *Programming Window* von der 8. bis zur 14. SSW angegeben. So soll die Exposition mit endokrin aktiven Substanzen in diesem Zeitraum das Risiko von Fertilitätsstörungen und Fehlbildungen erhöhen (55).

4.7 Risikofaktoren für genitale Malformationen

4.7.1 Kongenitale Fehlbildungen

Berkowitz et al. (1995) berichteten ebenso wie Biggs et al. (2002) von einem erhöhten Risiko von Hodenhochstand bei Knaben mit weiteren kongenitalen Fehlbildungen (58,59). Vor allem syndromale Erkrankungen gehen häufig mit einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand und Hypospadie einher, als Beispiel sei das WAGR- Syndrom, das mit dem erhöhten Auftreten von Wilms- Tumoren, Aniridie, (uro-) genitalen Fehlbildungen und geistiger Retardierung assoziiert ist, genannt (60). In unserem Kollektiv war ein Proband mit Trisomie 21, der an einem Hodenhochstand gelitten hat. Das Down- Syndrom und das Prader-Willi-Syndrom sind nach Smith et al. (1982) bzw. Depue et al. (1984) mit Hypogonadismus, peniler Hypoplasie und Hodenhochstand assoziiert (61). Aufgrund eines möglichen Confounding durch die syndromale Erkrankung wurde der Patient mit Down- Syndrom aus den Analysen exkludiert. In der Kontrollgruppe und unter den Knaben mit Hypospadie zeigten sich keine weiteren kongenitalen Fehlbildungen oder syndromale Erkrankungen.

Neben einem Knaben mit Down- Syndrom wurde bei einem Jungen mit Hodenhochstand eine Hexadaktylie beider Füße dokumentiert, ein weiterer hatte einen sonographisch offenen Processus vaginalis und wiederum ein anderer hatte eine Ureterocele.

Einen möglichen Erklärungsansatz für die Assoziation zwischen kongenitalen Fehlbildungen und Hodenhochstand sehen Biggs et al. in einer möglichen Behinderung des physiologischen Descensus durch Obstruktion des Abstiegswegs oder verminderten intraabdominellen Druck aufgrund weiterer Fehlbildungen (59).

Als Ätiologie des gleichzeitigen Auftretens eines offenen Processus vaginalis und Hodenhochstand vermuten Clarnette et al. (1996) einerseits, dass der Processus vaginalis nicht vor dem vollständigen Descensus obliteriert, andererseits aber, dass der Mechanismus des Descensus mit dem Verschluss des Processus vaginalis zusammenhängt (59,62). Die Autoren gehen davon aus, dass dem Verschluss des Processus vaginalis die Freisetzung von CGRP aus dem N. genitofemoralis zugrunde liegt und verminderte CGRP- Spiegel vor der Geburt zu einem Maldescensus, nach der Geburt zu Leistenhernien, Hydrozelen oder einem sekundären Aszensus führen können (62).

4.7.2 Art der Konzeption

Bei der Art der Konzeption konnte in der KUNO Kids Studie eine statistisch signifikante Assoziation zwischen künstlicher Befruchtung und Hodenhochstand nachgewiesen werden. So war die Rate der durch assistierte Reproduktionsverfahren entstandenen Kinder mit Hodenhochstand mit 28,6 % fast 6 mal so hoch wie in der Kontrollgruppe (4,8 %). Auch in der Gruppe der Probanden mit Hypospadie waren 20 % der Kinder durch künstliche Befruchtung entstanden, jedoch ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl mit $n = 1$ vorsichtig zu interpretieren.

Ein Erklärungsansatz für ein erhöhtes Risiko genitaler Malformationen bei der assistierten Reproduktion ist, dass es durch die hormonelle Stimulation der Ovarien zu Störungen des endokrinen Systems des Fetus kommt (5). Es wird jedoch auch diskutiert, ob ein erhöhtes Risiko einer Frühgeburtslichkeit oder für geringes Geburtsgewicht bei IVF/ ICSI als Confounder oder Mediator wirkt, der das Risiko für kongenitale Malformationen erhöht (5,11). In der KUNO Kids Studie war nur eines der 6 Kinder, die durch künstliche Befruchtung entstanden sind, frühgeboren bzw. zusätzlich SGA und hatte ein Geburtsgewicht von unter 2500 g.

Bang et al. (2013) berichteten, dass IVF und ICSI das Risiko für Frühgeburtslichkeit und geringes Geburtsgewicht erhöhen. Bei den Ergebnissen der Studie war Hodenhochstand nach einer IVF- oder einer ICSI- Behandlung statistisch signifikant häufiger aufgetreten. Auch Hypospadie war in der ICSI- Gruppe signifikant häufiger. Nach der Durchführung von Regressionsanalysen zeigte sich jedoch, dass die assistierten Reproduktionsverfahren an sich nicht die Ursache eines erhöhten Risikos waren, sondern Frühgeburtslichkeit und geringes Geburtsgewicht (11).

Funke et al. (2010) zeigten ähnliche Ergebnisse wie Bang et al., wobei IVF und ICSI die Prävalenz genitaler Malformationen indirekt durch eine Steigerung des Risikos für Frühgeburtslichkeit, geringem Geburtsgewicht und Mehrlingsschwangerschaft erhöht hatten. Bei normalem Geburtsgewicht und Einlingsschwangerschaft war die ICSI ein spezifischer Risikofaktor für Hypospadie (63).

Als weiteren Faktor bei assistierter Reproduktion, der zu einem erhöhten Risiko für kongenitale Malformationen führen kann, ist die Subfertilität der Eltern zu nennen, die meist den Grund der Reproduktionsbehandlung darstellt. In einer Studie aus Dänemark hatten Zhu

et al. (2006) das Risiko kongenitaler Malformationen zwischen fertilen und subfertilen Eltern, bei denen eine Schwangerschaft entweder nach 12 Monaten regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs oder erst nach einer Behandlung eingetreten ist, verglichen. Die Arbeitsgruppe fand heraus, dass Infertilität und Subfertilität zu einer erhöhten Prävalenz von kongenitalen Malformationen führen. Genitale Malformationen seien gehäuft nach einer Infertilitätsbehandlung aufgetreten. Um den Risikofaktor einer assistierten Reproduktionsbehandlung unabhängig von Subfertilität im Allgemeinen vergleichen zu können, fordern die Autoren einen Vergleich von subfertilen Gruppen mit und ohne Behandlung und bemängeln den Vergleich mit fertilen Eltern (64).

Eine Metaanalyse von Wolff et al. (2020) untersuchte IVF- Therapien und ihre Auswirkungen auf das gesundheitliche Risiko von Kindern (65). „Die Risiken für Fehlbildungen des Herzens, des muskuloskelettalen und des Zentralnervensystems sowie für Frühgeburten und niedrige Geburtsgewichte sind bei Kindern, die mithilfe einer In-vitro-Fertilisations (IVF)- Technologie gezeugt wurden, erhöht.“ (65, S. 29). Neben Risiken durch die IVF- Therapie selbst sehen die Autoren maternale und paternale Faktoren als ausschlaggebend (65).

4.7.3 Familienanamnese und genetische Prädisposition

In der Gruppe der Probanden mit Hodenhochstand hatten 26,7 % eine positive Familienanamnese bezüglich Hodenhochstand, darunter war 2 mal der Vater des Kindes, 1 mal der Großvater und 1 mal der Bruder betroffen. Im Vergleich dazu waren es in der Kontrollgruppe nur 4,8 % (1x Vater) und in der Gruppe der Hypospadie Patienten 0 %. In der Auswertung zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen positiver Familienanamnese mit Hodenhochstand und dem Auftreten von Hodenhochstand bei dem Probanden selbst, jedoch lässt die 5-fach höhere Häufigkeit in der Gruppe 1 einen statistisch signifikanten Unterschied bei einer größeren Stichprobenzahl vermuten. Eine positive Familienanamnese wird nach Gurney et al. (2017) als „wahrscheinlich mit Hodenhochstand assoziiert“ eingeteilt (5). Wagner- Mahler et al. (2011) berichteten von einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand, wenn der Vater einen Maldescensus hatte und vermuteten eine genetische Prädisposition als Ursache (44). Eine Studie von Elert et al. (2003) hatte das Risiko eines Leistenhoden bei Knaben, bei denen ein Familienmitglied einen Leistenhoden hatte, als 3,6-fach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht angegeben (66). Die Autoren stellten die Hypothesen auf, dass eine „genetische Prädisposition der

testosteronempfindlichen Organe vor[liegt]“ und ein „umweltbedingter Kofaktor oder eine weitere genetische Alteration [...] die Ausbildung des Krankheitsbildes [bedingen]“ (66, S. 44).

Neben familiärem Hodenhochstand wurden in der Studie um Elert auch weitere urogenitale Missbildungen in der Familie untersucht. Es zeigte sich, dass neben Hydrozelen Nierenmissbildungen die häufigsten Fehlbildungen bei Verwandten darstellten und häufiger in der Patientengruppe auftraten (66). Hypospadie bei Familienmitgliedern war in der Kontrollgruppe mit 25 % häufiger als in der Patientengruppe mit 3,85 % (66). In der KUNO Kids Gesundheitsstudie wurden ebenfalls weitere urogenitale Missbildungen in der Familie erfasst. Dabei zeigte sich in der Gruppe 1 in 6,7 % eine Nierenbeckenektasie bei einem zweieiigen Zwillingsbruder, zudem eine Phimose des Vaters in 6,7 %. In der Kontrollgruppe und Gruppe 4 wurden keine urogenitalen Fehlbildungen in der Familie dokumentiert.

Unter den Probanden mit Hypospadie hatten 20 % eine positive Familienanamnese bezüglich Hypospadie (1x Vater des Kindes), die Ergebnisse unseres Kollektivs sind jedoch aufgrund der geringen Stichprobenzahl vorsichtig zu interpretieren. In den beiden anderen Gruppen war die Familienanamnese bezüglich Hypospadie blande. In der aktuellen Leitlinie (2019) der European Association of Urology (EAU) wird das zusätzliche Auftreten eines weiteren Familienmitglieds mit Hypospadie in 7 % der Fälle angegeben (2,67). Eine Studie von Schnack et al. (2008) berichtete von einer familiären Häufung von Hypospadie, die Autoren gehen von einer genetischen Komponente als Ursache einer Hypospadie aus (68).

4.7.4 Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht

In der oben genannten Studie von Bang et al. (2013) wurde geringes Geburtsgewicht als unabhängiger Faktor für ein erhöhtes Risiko von Hodenhochstand beschrieben, Frühgeburtlichkeit hingegen war kein unabhängiger Risikofaktor (11). Bei der Malformation Hypospadie zeigten die Ergebnisse von Bang et al. eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Frühgeburtlichkeit und Hypospadie, geringes Geburtsgewicht war ebenfalls mit Hypospadie assoziiert, jedoch nicht statistisch signifikant (11). Hutson et al. (1997) vermuten die erhöhte Rate an Hodenhochstand bei Frühgeborenen als Folge einer unvollendeten inguinokrotalen Phase (69).

In untersuchten Kollektiv lag die Rate an Frühgeborenen unter den Probanden mit Hodenhochstand bei 25 %, in der Kontrollgruppe bei 9,5 %, wobei sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Gestationsalter und Hodenhochstand zeigte. Ein Geburtsgewicht von unter 2500 g lag bei 16,7 % der Gruppe 1 vor und 16,7 % der Knaben waren *Small for Gestational Age*. Aus der Kontrollgruppe waren lediglich 4,8 % SGA, keiner hatte ein Geburtsgewicht von unter 2500g. Auch für diese Parameter zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation.

Die Diskussionen in der Literatur um die Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht und SGA machen jedoch ihre Bedeutung klar. Erkrankungen bzw. Dysfunktionen, die zu geringem Geburtsgewicht und Frühgeburtlichkeit führen, werden als Risikofaktoren beider Malformationen diskutiert. Dabei werden beispielsweise Diabetes und hypertensive Erkrankungen der Mutter als Risikofaktoren für intrauterine Wachstumsretardierung genannt, die sich bei Geburt mit einem niedrigen Geburtsgewicht und SGA manifestiert (59). Auch Plazentadysfunktionen, die zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führen können, werden als Risikofaktoren diskutiert (46).

Unter den Probanden mit Hypospadie war keiner frühgeboren, SGA oder hatte ein Geburtsgewicht von unter 2500 g. In der aktuellen EAU Leitlinie wird geringes Geburtsgewicht als Risikofaktor für Hypospadie genannt (2). Das Geburtsgewicht war auch in einer Studie von Thankamony et al. (2014) bei Patienten mit Hypospadie im Vergleich zu einer gesunden Kohorte reduziert (57). Wachstumsretardierung in der Frühschwangerschaft war in einer Studie von Hussain et al. (2002) mit Hypospadie assoziiert (70).

4.7.5 Maternale Faktoren

In der KUNO Kids Gesundheitsstudie zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und dem Auftreten von Hodenhochstand. Die Mütter aus der Patientengruppe mit Hodenhochstand waren im Schnitt 3,3 Jahre älter als die Mütter der Vergleichsgruppe. Das durchschnittliche Alter lag in beiden Gruppen über 30 Jahren mit 37,17 Jahren in Gruppe 1 und 33,86 Jahren in Gruppe 3. Das mütterliche Alter der Gruppe 4 lag mit 36,20 Jahren dazwischen.

Das Alter der Mutter als potentieller Risikofaktor für Hodenhochstand wurde in einigen Studien untersucht. Dabei wird sowohl ein mütterliches Alter unter 20 als auch über 30 Jahren

diskutiert (5). Berkowitz et al. (1995) fanden keine Assoziation zwischen jungem Alter der Mutter und Hodenhochstand (58). Auch eine Studie von Wagner- Mahler et al. (2011) zeigte keine Assoziation zwischen dem Alter der Mutter und Hodenhochstand (44). Eine Studie von Lund et al. (2009) fand keine Assoziation zwischen dem Alter der Mutter und dem Auftreten von Hypospadie (71). Diese Ergebnisse werden bekräftigt durch eine Studie der Arbeitsgruppe um Weidner (1999), die weder zwischen dem Alter der Eltern und Hodenhochstand noch Hypospadie eine Assoziation berichteten (72).

Diabetes wird als Risikofaktor für kongenitale Malformationen diskutiert (siehe auch S. 66), darunter auch für genitale Fehlbildungen. In der KUNO Kids Gesundheitsstudie zeigte sich keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Hodenhochstand und Diabetes. Zu beachten sind die Subtypen des Diabetes mellitus, Typ 1, Typ 2 und Gestationsdiabetes (73). Keine der Mütter der drei Gruppen aus der KUNO Kids Studie litt unter einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Zwischen Hodenhochstand und Gestationsdiabetes wurde in unserem Kollektiv keine signifikante Assoziation gefunden (9,1 % in der Hodenhochstand Gruppe vs. 14,3 % in der Kontrollgruppe). Keine der Mütter der Probanden mit Hypospadie litt an Gestationsdiabetes, wobei Aussagen zur Risikoeinschätzung durch Hypospadie aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich sind.

Die Literatur zum Risikofaktor Diabetes ist sehr kontrovers. Ein Teil der Studien berichten von einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand (10,14,74), andere fanden keine Assoziation (75,76). Bei der Fehlbildung Hypospadie ist die Datenlage ebenso inhomogen. Studien, die keine Assoziation zeigen (70,75), stehen Studien, die ein erhöhtes Risiko beschreiben, gegenüber (14). Eine Studie von Arendt et al. (2018) untersuchte in Dänemark und Schweden die Assoziation zwischen genitalen Malformationen und Diabetes der Mutter (14). Diabetes mellitus Typ 1 war in dieser Studie mit einem höheren Risiko für Hodenhochstand und Hypospadie assoziiert, vor allem bei mangelnder Blutzuckerkontrolle mit daraus resultierender möglicher Plazentadysfunktion oder konsekutiven Hormonstörungen (14). Gestationsdiabetes war nur mit einem gering erhöhten Risiko assoziiert (14). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 von Zhang et al. fand ein um 20 % erhöhtes Risiko für Hodenhochstand (Odds Ratio (OR) = 1,21, 95 % CI: 1,00–1,46) bei Müttern mit Gestationsdiabetes (10). Die Daten sind jedoch aufgrund der Heterogenität der 12 verglichenen Studien vorsichtig zu interpretieren (10). In einer retrospektiven Kohortenstudie

von Trabert et al. (2014), die auch in der Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Zhang berücksichtigt wurde, zeigte sich keine Assoziation zwischen Hodenhochstand und Gestationsdiabetes (OR = 0,93, 95 % CI: 0,77–1,10) (75). Die Studie zeichnete sich durch strikte Diagnosekriterien und eine hohe Fallzahl aus, wobei ein Screening auf Gestationsdiabetes auf Basis eines Glukose- Toleranz- Tests durchgeführt und 150.144 Mutter- Kind- Paare in die Studie eingeschlossen wurden (75). Hierbei gab es 3.649 Fälle mit Hodenhochstand, was einer Prävalenz von 2,4 % entspricht (75). Zwischen Hypospadie und Gestationsdiabetes zeigte sich in der Studie von Trabert et al. ebenfalls keine Assoziation bei einer ebenfalls relativ hohen Fallzahl (OR: 0,83, 95 % CI: 0,66–1,04; 2.342 Hypospadie-Fälle) (75).

In einer Studie aus Finnland von Virtanen et al. (2006) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Gestationsdiabetes und Hodenhochstand. Zu beachten ist, dass zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes ein oraler Glucose-Toleranz-Test in Finnland anders als bei der Studie um Trabert et al. nur beim Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt wurde (BMI > 25 kg/m², Geburt eines Kindes über 4,5 kg, mütterliches Alter > 39, fetale Makrosomie oder Gestationsdiabetes in einer vorherigen Schwangerschaft) (74,75).

Als weiteren Risikofaktor genitaler Malformationen wurde arterielle Hypertonie untersucht. In der Kohorte der KUNO Kids Studie ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen Hypertonus und Hodenhochstand, jedoch ist eine endgültige Aussage aufgrund der geringen Fallzahl nur schwer zu treffen (9,1 % in Gruppe 1 vs. 0 % in der Kontrollgruppe). Chronische Hypertonie war jedoch auch in einer Review von Gurney et al. (2017) nicht mit dem Auftreten von Hodenhochstand assoziiert. Gurney et al. nannten Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierten Hypertonus als Risikofaktoren, wobei vermutet wurde, dass diese über eine Plazentadysfunktion und weitere komplexe Mechanismen zu Malformationen führen könnten (5).

In einer Studie von Van Zutphen et al. (2014) war Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonus mit Hypospadie assoziiert. Agopian et al. (2016) haben in einer amerikanischen Studie eine Assoziation zwischen maternalem Hypertonus und nicht- syndromaler Hypospadie gefunden. Da eine höhere Assoziation zwischen schwangerschaftsinduziertem Hypertonus und Hypospadie bestand als zwischen chronischer

Hypertonie und Hypospadie, vermuteten Agopian et al. komplexe zugrundeliegende Mechanismen. In ihrer Studie wurde die Assoziation zwischen verminderten HCG- Spiegeln und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie diskutiert, aber auch, ob niedrige HCG- Spiegel mit einem erhöhten Risiko für Hypospadie einhergehen. In der KUNO Kids Studie wurde keine Assoziation zwischen Hypertonus der Mutter und Hypospadie gefunden. Keine der Mütter der Probanden mit Hypospadie litt an einer arteriellen Hypertonie. Auch eine Studie von Akre et al. (2008) fand einen Zusammenhang zwischen Hypospadie und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, die wiederum mit dem Auftreten einer Präeklampsie und einer plazentären Dysfunktion assoziiert wurde (63–65).

Die Auswertungen zum Body Mass Index (BMI) der Mutter vor der Schwangerschaft ergaben keine signifikante Assoziation zwischen Übergewicht/ Adipositas und Hodenhochstand. Aus der Gruppe 1 hatten 50 % der Probandinnen und aus der Kontrollgruppe 57,2 % einen BMI über 25 kg/m² und waren demnach mindestens übergewichtig. Auch die Daten aus der Gruppe 4 lassen kein erhöhtes Risiko für Hypospadie bei Übergewicht vermuten, hier waren 40 % der Mütter übergewichtig.

Die Datenlage zum Risikofaktor eines erhöhten BMI vor der Schwangerschaft ist inhomogen. Berkowitz et al. (1995) berichteten von einem vergrößerten Risiko für Hodenhochstand bei erhöhtem Body Mass Index der Mutter vor der Schwangerschaft und vermuteten zugrundeliegend erhöhte Spiegel ungebundenen Östrogens, die zu einer testikulären Hypoplasie und Maldescensus führen könnten (58). Die Daten konnten jedoch in einer zweiten Studie von Berkowitz et al. (1996) nicht reproduziert werden und erreichten in der Studie von 1996 keine statistische Signifikanz (79). Eine Studie um Snijder et al. (2012) fand eine erhöhtes Risiko bei Übergewicht der Mutter (BMI 25 - 30 kg/m²) ein Kind mit Hodenhochstand zu gebären (80).

Eine Metaanalyse von Zhang et al. (2015) entdeckte weder eine Assoziation zwischen Übergewicht der Mutter vor der Schwangerschaft und Hodenhochstand noch zwischen Adipositas und Hodenhochstand (10).

Eine Studie um Adams (2011), die in der Studie von Zhang et al. beim Thema Hodenhochstand berücksichtigt wurde, untersuchte auch die Assoziation zwischen Adipositas und Hypospadie und fand keine Assoziation (OR: 1,07, 95 % CI: 0,95–1,21) (81). Dem

gegenüber war nach einer Studie von Blomberg und Källén (2010) Adipositas der Mutter vor der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Hypospadie assoziiert (82).

Auch aufgrund steigender Raten übergewichtiger und adipöser Menschen in der aktuellen Gesellschaft ist der Risikofaktor eines erhöhten BMIs für kongenitale Malformationen in weiteren Studien zu untersuchen und neu zu bewerten.

Die Mütter des Kollektivs der KUNO Kids Gesundheitsstudie wurden im Interview nach ihrer beruflichen Exposition mit ungünstigen Umgebungseinflüssen gefragt. Als Beispiele waren „Lärm, Dämpfe, Hitze/Kälte oder chemischen Substanzen“ genannt. Die Frage bejahten 16,7 % der Mütter der Gruppe 1, 27,8 % der Mütter der Kontrollgruppe und die Hälfte der Mütter aus Gruppe 4. Aufgrund der mangelnden Spezifizierung der Frage ist ein Vergleich mit der Literatur schwierig. Neben der Exposition mit potentiell endokrin-aktiven chemischen Substanzen wurde von einigen Müttern die Frage z.B. auch bei einer erhöhten Lärmbelastung im Beruf als Lehrerin bejaht.

Biggs et al. (2002) fanden ein erhöhtes Risiko für Hodenhochstand bei Müttern, die in der Landwirtschaft oder Gartenbau tätig waren. Die Überlegung der Autoren war, dass die Exposition mit endokrin-aktiven Substanzen, z.B. Pestiziden, die normale Entwicklung der männlichen Genitale gestört habe (59).

Die Tätigkeit im Gartenbaugewerbe und der Landwirtschaft war nach Jørgensen et al. (2014) ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand assoziiert, wobei die Autoren die Hypothese der vermehrten Exposition mit Pestiziden als eher unwahrscheinlich verantwortlich sehen (83). Die Assoziation zeigte sich nämlich nicht bei Müttern, die nur im 1. Trimester beschäftigt waren, das als sensibles Zeitfenster der männlichen Differenzierung vermutet wird (55,83).

Knaben, deren Mütter als Friseurinnen tätig waren, hatten nach Jørgensen et al. (2013) kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hodenhochstand oder Hypospadie, auch wenn die Mütter in ihrer beruflichen Umgebung mit einer Vielzahl an potentiellen hormonaktiven Substanzen ausgesetzt sind (84).

Plazentadysfunktionen werden als Ursache für genitale Malformationen diskutiert. So ist die Hypothese, dass Plazentaschäden vor allem in der Frühschwangerschaft die Funktion der Plazenta einschränken und zur verminderten Sekretion von HCG führen (76,78). Das HCG sei vor allem zu Beginn der Schwangerschaft zur Produktion von Hormonen zur geschlechtlichen Differenzierung in den Leydig-Zellen notwendig und könne bei Mangel nach Brouwers et al. (2012) bzw. Akre et al. (2008) zum Maldescensus bzw. Hypospadie führen (76,78). In weiteren Studien von Chen et al. (2015) sowie Fujimoto et al. (2008) wurden Plazentadysfunktionen und eine dadurch verminderte HCG Produktion, aber auch Plazentadysfunktionen selbst, als Ursache für die Entstehung einer Hypospadie diskutiert (46,85). Zusätzlich könne eine Plazentadysfunktion nach Fujimoto et al. ursächlich für eine intrauterine Wachstumsretardierung und daraus resultierend *Small for Gestational Age* sein, beides Risikofaktoren für genitale Malformationen (46). Thorup et al. (2010) diskutieren, ob eine gestörte Blutzirkulation zwischen Fetus und Plazenta zu hormoneller Dysregulation und verminderten Hormonproduktion führt und somit das Risiko für Hodenhochstand erhöht (1).

Die Hypothese der plazentären Dysfunktion als Ursache der genitalen Malformationen wird unterstützt, wenn man betrachtet, welche Faktoren als Risikofaktoren für Hodenhochstand und Hypospadie diskutiert werden. So können Medikamenten- und Nikotinexposition sowie maternale Erkrankungen die Funktion der Plazenta beeinflussen und durch potentiellen Folgen wie intrauteriner Wachstumsretardierung zu kongenitalen Malformationen führen. Ob die Risikofaktoren der gleichen Pathologie zugrunde liegen oder ursächlich für Wachstumsretardierung und genitale Fehlbildungen sind, ist Gegenstand aktueller Diskussionen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Hodenhochstand und Hypospadie mit Markern einer mangelhaften fetalen Entwicklung assoziiert sind (59).

4.7.6 Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft

Bei Vergleichen antihypertensiver Medikamente zeigten Zutphen et al. (2014), dass nicht-selektive Beta-Blocker mit einem erhöhten Risiko, Methyldopa, selektive Beta-Blocker und weitere antihypertensive Medikamente dagegen nicht mit einem erhöhten Risiko für Hypospadie assoziiert waren (77). In einer in-vitro-Studie von Houlihan et al. (2004) wurde der Effekt von Alphamethyldopa und anderen antihypertensiven Medikamenten auf den

Strömungswiderstand der Umbilikalarterie untersucht und festgestellt, dass Alphamethyldopa den fetoplazentären Kreislauf im Vergleich zu den anderen Antihypertensiva kaum beeinflusst und daher seltener zu Plazentadiffusionsstörungen führt (86). In der KUNO Kids Studie wurde in einem Fall mit Hodenhochstand ein arterieller Hypertonus mit Alphamethyldopa im 3. Trimenon behandelt. Eine weitere Mutter hatte den selektiven Beta-1-Blocker Metoprolol im 3. Trimenon eingenommen. Nicht-selektive Beta-Blocker stehen im Verdacht durch eine Beta-2-Rezeptor vermittelte Wirkung die Leydig-Zellen und dadurch die Produktion von Androgenen negativ zu beeinflussen, für selektive Beta-Blocker wurde dieser Effekt nicht nachgewiesen (77).

In der KUNO Kids Gesundheitsstudie konnte aufgrund offener Fragen nach Medikamentenkonsum während der Schwangerschaft eine Vielzahl von Medikamenten dokumentiert werden. Die geringe Stichprobenanzahl macht jedoch Untersuchungen zur Assoziation mit Hodenhochstand schwierig. Daher wurde nur die Assoziation zwischen dem Analgetikum Paracetamol sowie dem Schilddrüsenhormon Levothyroxin und der Malformation Hodenhochstand statistisch untersucht. Hierbei zeigten sich für beide Medikamente keine statistisch signifikante Assoziationen.

In der Gruppe der Probanden mit Hodenhochstand hatten 8,3 % und in der Kontrollgruppe 15 % Paracetamol eingenommen, wobei sich die Häufigkeit und der Einnahmezeitraum zwischen den Müttern wie folgt unterschieden hatten: in der Gruppe 1 hatte die Mutter einen gelegentlichen Konsum im 1. - 10. Monat angegeben, in der Kontrollgruppe differierten die Angaben zwischen gelegentlichem Konsum in den Monaten 1, 3, 5, 7, 9, einmal monatlicher Einnahme im 2., 6. und 10. Monat und gelegentlichem Konsum im 5. Monat. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) des untersuchten Kollektivs erfolgte nur in einer geringen Dosierung, die zur Prävention bzw. Thrombozytenaggregationshemmung (100 mg) und nicht als Analgetikum (500 mg) angewandt wird. Es hatten 8,3 % der Mütter der Probanden mit Hodenhochstand und 15 % aus der Kontrollgruppe ASS 100 mg während der Schwangerschaft eingenommen. Ibuprofen, ein weiteres mildes Analgetikum, hatte keine der Mütter aus den drei Vergleichsgruppen eingenommen. Unter den Mütter der Probanden mit Hypospadie hatten zwei Levothyroxin, und eine davon zusätzlich Metformin, eingenommen, was einer Einnahme von Levothyroxin in 40 % der Fälle entspricht.

Unserer Kenntnis nach ist die KUNO Kids Gesundheitsstudie die erste Studie, die die Assoziation zwischen Hodenhochstand und der Einnahme von Levothyroxin untersucht hat.

Aus der Gruppe 1 hatten 41,7 % und aus der Kontrollgruppe 50 % Levothyroxin während der Schwangerschaft eingenommen. Es zeigte sich, wie oben berichtet, keine statistisch signifikante Assoziation.

Die Assoziation zwischen milden Analgetika und Hodenhochstand wurde in einigen Studien untersucht. Die Bedeutung der Analgetika als endokrin-aktive Medikamente wird häufig diskutiert. Paracetamol und die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) Ibuprofen und Acetylsalicylsäure entfalten ihre Wirkung über die Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und führen zu einer verminderten Produktion von Prostaglandinen. Die Arbeitsgruppe um Gupta zeigte in Tierversuchen (1986, 1992) die Rolle der Prostaglandine bei der Testosteron-abhängigen männlichen Differenzierung (80,87,88). Kristensen et al. (2010) fanden in Mausexperimenten heraus, dass Paracetamol die fetale Androgenproduktion unterdrücken kann, dies geschah jedoch nicht im signifikanten Maße (13). Auch Acetylsalicylsäure hatte in den Experimenten von Kristensen et al. zu einer verringerten AGD, aber auch zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung geführt (13). Eine Studie von Mazaud-Guittot et al. (2013) vermutete eine Analgetika-induzierte Inhibition von INSL3 als zugrundeliegenden Mechanismus für ein erhöhtes Auftreten von Hodenhochstand bei Störung der transabdominellen Phase (89). Die oben genannten Studien zur Wirkweise lassen eine Assoziation zwischen Hodenhochstand und Hypospadie und der Einnahme der milden Analgetika vermuten.

In einer Studie von Jensen et al. (2010) war die kombinierte Einnahme von Paracetamol im ersten und zweiten Trimester mit einem erhöhten Auftreten von Hodenhochstand assoziiert (HR: 1,33, 95 % CI: 1,00–1,77). Die Einnahme von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure war nicht mit Hodenhochstand assoziiert (90).

Snijder et al. (2012) fanden ein erhöhtes Risiko für Hodenhochstand bei der Einnahme von milden Analgetika, insbesondere Paracetamol, im Zeitraum der 14. - 22. SSW. Das Risiko für Hypospadie war durch die Einnahme von milden Analgetika in dieser Studie nicht erhöht (80).

Auch eine Studie von Kristensen et al. (2010) zeigte ein erhöhtes Risiko für Hodenhochstand bei der Einnahme von milden Analgetika im 2. Trimester in der untersuchten dänischen Kohorte (OR: 2,3, 95 % CI 1,12–4,73). Zu den milden Analgetika zählten in dieser Studie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Paracetamol. Die kombinierte Einnahme mehrerer

Subgruppen erhöhte das Risiko. In der finnischen Kohorte konnte keine Assoziation zu Hodenhochstand gefunden werden, wobei die Autoren von einer Häufung im 2. Trimester berichten und eine geringe statistische Power durch eine kleine Stichprobenzahl bemängeln. Auch in dieser Studie war die Einnahme von milden Analgetika nicht mit einem erhöhten Risiko für Hypospadie assoziiert. (13).

Lind et al. (2017) fanden eine Assoziation zwischen der kombinierten Einnahme von Paracetamol mit mindestens einem NSAR und einer verringerten anogenitalen Distanz bei männlichen Neugeborenen (91).

Nach der Hypothese von Welsh et al. sollte die Einnahme der endokrin aktiven Substanzen, hier der Analgetika Paracetamol, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure, von der 8. bis 14. SSW im männlichen *Programming Window* mit einer erhöhten Rate an genitalen Fehlbildungen einhergehen, jedoch war nach den oben genannten Studien vor allem die Einnahme im 2. Schwangerschaftstrimester (13. - 28. SSW) mit einem erhöhten Risiko verbunden (13,55,80,90).

Neben Daten, die ein erhöhtes Risiko für Hodenhochstand bei Analgetikaeinnahme der Mutter in der Schwangerschaft aufzeigen, existieren in der Literatur auch Studien, die kein erhöhtes Risiko oder nur eine milde Assoziation berichten (44,92).

In einer Metaanalyse von Gurney et al. (2017) zeigte sich eine schwache Assoziation zwischen Hodenhochstand und der Einnahme von Analgetika (gepooltes OR: 1,11, 95 % CI: 1,00-1,23). Vor allem die Einnahme in der Mitte der Schwangerschaft war mit einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand assoziiert. Die Autoren kritisieren jedoch die mangelnde Unterscheidung zwischen einmaliger und regelmäßiger Einnahme in der Mehrheit der Studien und ein mögliches Reporting Bias mit der häufigeren Veröffentlichung von Studien mit positiver Assoziation. Sie fordern aufgrund der Omnipräsenz der Analgetika auch während der Schwangerschaft und den möglichen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem weitere Studien mit hohen Fallzahlen und einer detaillierten Erfassung der Einnahme während der Schwangerschaft (92).

Van den Driesche et al. (2015) fanden in einem Xenograft- Experiment heraus, dass die Einnahme von Paracetamol in therapeutischer Dosis von über 7 Tagen mit einer verminderten Testosteronproduktion des fetalen humanen Hoden einhergeht. Die Testosteronproduktion war von einer eintägigen Einnahme nicht gestört. Diese Ergebnisse unterstreichen die

Wichtigkeit der genauen Erfassung der Medikamenteneinnahme bei Vergleichen der potentiellen Effekte auf den Descensus oder die Entwicklung einer Hypospadie (93).

4.7.7 Nikotinexposition in utero

Als weiterer Risikofaktor für Hodenhochstand und Hypospadie wird Nikotinkonsum in der Schwangerschaft diskutiert. In der KUNO Kids Studie wurde keine Assoziation gezeigt, nur eine der Mütter aus der Kontrollgruppe (4,8 %) und keine Mutter der Probanden mit Malformationen, weder Hodenhochstand noch Hypospadie, hatten geraucht. Die Daten zum Nikotinkonsum in der Schwangerschaft wurden anamnestisch durch die U2- Ärztin/ den U2- Arzt in der U2 Untersuchung erhoben. Ein mögliches *Underreporting* des Nikotinabusus durch vermindertes Bekenntnis der Mutter sollte in Betracht gezogen werden.

Die Review von Gurney et al. (2017) teilte Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft als „wahrscheinlich“ für einen mit Hodenhochstand assoziierten Risikofaktor ein (5). Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Nikotinabusus der Mutter während der Schwangerschaft und Hodenhochstand wurde in einer Metaanalyse von Yu et al. (2019) gezeigt (OR= 1,18, 95 % CI: 1,12 - 1,24) (94). Auch Zhang et al. (2015) berichteten von einem 1,17- fach erhöhten Risiko für Hodenhochstand durch Rauchen während der Schwangerschaft (OR = 1,17, 95 % CI: 1,11 - 1,23) (10). Jensen et al. (2007) fanden eine erhöhtes Risiko für Hodenhochstand, wenn die Mutter über 10 Zigaretten pro Tag in der Schwangerschaft geraucht hatte (95).

In einer Studie von Mongraw- Chaffin et al. (2008) zeigten die prospektiv erhobenen Daten von 1959 - 1967 gegenteilige Effekte. So berichteten die Autoren eine nicht signifikante Verringerung des Risikos für Hodenhochstand bei maternalem Zigarettenkonsum. Die Autoren heben in der Studie hervor, dass die Daten vor der Stigmatisierung und dem daraus eventuell folgend möglichen *Underreporting* des Konsums erhoben wurden und so eine sicherere Aussage zum Zusammenhang getroffen werden könne als in neueren Studien (96).

Generell sind kontroverse Daten zum Risikofaktor Zigarettenkonsum in der Schwangerschaft zu finden. Yu et al. beschrieben differierende Odds Ratios für Kohortenstudien (OR 1,06, 95 % CI 0,89–1,27, p = 0,51) und Fall- Kontroll- Studien (OR 1,19, 95 % CI 1,12–1,25, p < 0.00001) (94).

Lindquist et al. (1999) fanden heraus, dass bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen die HCG- und *Epidermal Growth Factor* (EGF)- Level niedriger waren (97). Die Arbeitsgruppe vermutete eine entscheidende Rolle des EGF als Wachstumsfaktor für Plazenta und Fetus in der Frühschwangerschaft (97). Dies könnte einen Erklärungsansatz für eine intrauterine Wachstumsretardierung bei Nikotinabusus in der Schwangerschaft darstellen, die wiederum zu genitalen Malformationen führen könnte.

Für das Auftreten von Hypospadie hatte eine Metaanalyse von Hackshaw et al. (2011) ein erniedrigtes Risiko bei Nikotinkonsum der Mutter gefunden (OR 0,90, 95 % CI 0,85–0,95) (98). In einer Metaanalyse von 2014 berichteten Håkonsen et al., dass die Mehrzahl der Studien keine Assoziation zwischen Hypospadie und Zigarettenkonsum zeigten, jedoch ein protektiver Effekt maternalen Nikotinkonsums nicht ausgeschlossen werden könne (9). Hierfür gäbe es jedoch keine plausible Erklärung und der protektive Effekt könne auch über Confounding entstanden sein (9).

Neben dem Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft wurde in der KUNO Kids Gesundheitsstudie das Rauchverhalten im Haushalt, in dem das Kind leben wird, analysiert. In der Gruppe der Probanden mit Hodenhochstand lebten in 8,3 % der Fälle Raucher*innen im Haushalt des Neugeborenen, dagegen in 19 % aus der Kontrollgruppe. In der Gruppe der Probanden mit Hypospadie waren es sogar 20 %, wobei diese Ergebnisse bei einer geringen Stichprobenzahl vorsichtig zu interpretieren sind.

Einige Studien berichteten von einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand bei Nikotinabusus des Vaters. Da der Großteil der Eltern der KUNO Kids Probanden verheiratet zusammen leben, kann davon ausgegangen werden, dass die weitere im Haushalt lebende, rauchende Person der Vater ist. Die Daten zum Nikotinabusus des Vaters wurden im 4- Wochen-Fragebogen erhoben, der in dieser Auswertung dieses Projekts jedoch nicht berücksichtigt wurde, um die Stichprobe nicht weiter einzuschränken. Der genaue Pathomechanismus eines erhöhten Risikos durch paternalen Nikotinkonsum ist umstritten. Es wird diskutiert, ob Passiv- Rauchen oder Genschäden der Spermien ursächlich sein könnten. Daneben wurde eine höhere Wahrscheinlichkeit für das kombinierte Auftreten von maternalem und paternalem Zigarettenkonsum vermutet, wobei die Mütter aufgrund einer möglichen Stigmatisierung den eigenen Nikotinkonsum seltener angeben würden. Jensen et al. fordern daher eine prospektive Studie mit Messungen von Cotinin Spiegeln, einem

Stoffwechselprodukt des Nikotins, während der Schwangerschaft, um den Konsum genauer quantifizieren zu können (5,29,95).

5 Zusammenfassung

Ziel des Teilprojekts der KUNO Kids Gesundheitsstudie war es, die Prävalenzen der beiden kongenitalen Fehlbildungen Hodenhochstand und Hypospadie zu erheben und Risikofaktoren beider Erkrankungen zu untersuchen.

Aufgrund der Diskrepanz zwischen den Diagnosen der Pädiater*innen und Kinderurolog*innen einerseits, andererseits durch die unvollständige konsiliarische Vorstellung in der Kinderurologie, ist eine Angabe der Prävalenz nur als Spanne zwischen 1,4 % bis 3,7 % möglich. Die Falsch-Positiv-Rate von 57 % in der U2 Untersuchung unterstreicht die Schwierigkeiten der exakten Diagnose bei dem Verdacht auf Hodenhochstand, die allein durch eine körperliche Untersuchung gestellt wird und die Grundlage einer Therapieindikation bildet. Mehrfache Untersuchungen vor Einleitung einer Therapie sind demnach zu empfehlen und sollten von auf diesem Gebiet erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Dies darf aber nicht dazu führen, dass die zeitgerechte Therapie hinausgezögert wird.

Eine Standardisierung der körperlichen Untersuchung könnte zudem helfen, die Qualität der Diagnose zu verbessern und Kinderärzt*innen und Hausärzt*innen einen Leitfaden bei der klinischen Untersuchung der Hoden zu geben. Eine Aufklärung über die Diagnose Hodenhochstand und Weitergabe klarer Richtlinien zur Überweisung und leitliniengerechten Therapie sollte regelmäßig stattfinden.

Die kongenitalen Fehlbildungen Hodenhochstand und Hypospadie und ihre Ätiologie wurden in dieser Arbeit vielseitig diskutiert, aufgrund des kleinen Patientenkollektivs sind Aussagen über Risikofaktoren jedoch nur vorsichtig zu treffen. Neben einem höheren Alter der Mutter waren assistierte Reproduktionsverfahren mit einem erhöhten Risiko für Hodenhochstand assoziiert. Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht und SGA lagen bei den Probanden mit Hodenhochstand im Vergleich zur Kontrollgruppe gehäuft vor.

Diese Risikofaktoren zeigten sich nicht in der Gruppe der Probanden mit Hypospadie, was aber auch der geringen Größe des Kollektivs geschuldet sein könnte. In der Literatur waren diese Faktoren mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Eine positive Familienanamnese der jeweiligen Malformation lag bei Patienten mit Hodenhochstand und Hypospadie in der KUNO Kids Studie gehäuft vor und lässt ein erhöhtes Risiko durch genetische Prädisposition

vermuten. Über die in der Literatur vielseitig diskutierten weiteren Risikofaktoren wie die Einnahme von Analgetika, Diabetes, Hypertonus und Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahl in dieser Studie keine eindeutige Aussage treffen.

Weitere prospektive Studien mit klar definierten Einschluss- und Diagnosekriterien und einer standardisierten Klassifikation sind notwendig, um Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz von Hodenhochstand und Hypospadie im internationalen Vergleich und zeitlichen Verlauf zu tätigen, aber auch um die Suche nach Risikofaktoren präziser gestalten zu können. Dafür ist zudem ein größeres Patientenkollektiv notwendig.

6 Anhang

6.1 Fragebögen

6.1.1 Auszug aus der Einverständniserklärung der KUNO Kids Gesundheitsstudie

Frage **1** **EIN1177**
Wir sind mit der **Erhebung und Speicherung von Daten** einverstanden.
① **VERPFLICHTEND Ja**
Wenn Antwort "Nein" keine Studienteilnahme möglich! Einfachauswahl

Ja
 Nein

Frage **2** **EIN1178**
Wir sind mit der **körperlichen Untersuchung unseres Kindes** einverstanden. Einfachauswahl

Ja
 Nein

Frage **7** **EIN1183**
Wir hatten Gelegenheit **Fragen zu stellen**, die zufriedenstellend beantwortet wurden. Wir hatten **ausreichend Zeit**, uns für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.
① **VERPFLICHTEND Ja**
Wenn Antwort "Nein" keine Studienteilnahme möglich! Einfachauswahl

Ja
 Nein

Frage **8** **EIN1184**
Wir wissen, dass die **Teilnahme freiwillig** ist und die Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen und die Vernichtung der gewonnenen Proben fordern können, ohne dass unserem Kind daraus irgendwelche Nachteile entstehen.
① **VERPFLICHTEND Ja**
Wenn Antwort "Nein" keine Studienteilnahme möglich! Einfachauswahl

Ja
 Nein

Frage **9** **EIN185**
Eine **Kopie** der Elterninformation sowie der Einwilligungserklärung haben wir erhalten.

① **VERPFLICHTEND** Ja
Wenn Antwort "Nein" keine Studienteilnahme möglich!

Einfachauswahl

Ja
 Nein

Frage **10** **EIN186**
Wir sind mit der Teilnahme an der KUNO Kids Gesundheitsstudie im beschriebenen einverstanden.

① **VERPFLICHTEND** Ja
Wenn Antwort "Nein" keine Studienteilnahme möglich!

Einfachauswahl

Ja
 Nein

6.1.2 Auszug aus dem Interview

Frage **3** **IN387**
 In welcher Schwangerschaftswoche haben Sie entbunden?
 ⓘ Bitte in SSW+SST angeben, Beispiel: 37+3
IN387_1 SSW
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **4** **IN388**
 Wie groß war Ihr Kind bei der Geburt?
IN388_1 cm
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **5** **IN389**
 Wie schwer war Ihr Kind bei der Geburt?
 ⓘ zur Digitalisierung: kg Angaben bitte in Gramm umrechnen!
IN389_1 g
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Fragen zur Mutter

Frage **10** **IN394**
 Wie groß sind Sie?
IN394_1 cm
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **11** **IN395**
 Wie war Ihr Gewicht vor dieser Schwangerschaft?
IN395_1 kg
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Medikamentenanamnese

Frage **20** **IN404**
 Haben Sie in der Schwangerschaft folgende Präparate eingenommen?
 Mehrfachauswahl

IN404_1	<input type="checkbox"/> Folsäure
IN404_2	<input type="checkbox"/> Vitamin D
IN404_3	<input type="checkbox"/> Eisen
IN404_4	<input type="checkbox"/> Magnesium
IN404_5	<input type="checkbox"/> Nahrungsergänzungsmittel
IN404_6	<input type="checkbox"/> Mischpräparate
IN404_7	<input type="checkbox"/> Sonstiges
IN404_8	<input type="checkbox"/> Keines

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 21 **IN405**
Folsäure - vom Arzt verordnet/empfohlen?
Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 28 **IN412**
Nahmen Sie während dieser Schwangerschaft andere Medikamente ein?
Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 29 **IN413**
Welches Medikament haben Sie eingenommen?
i Bei mehreren Medikamenten, bitte nur das erste Medikament eintragen. Die weiteren werden im Folgenden abgefragt.

IN413_1 Medikament

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 30 **IN414**
In welchen Schwangerschaftsmonaten haben Sie das eben genannte Medikament zu sich genommen?
i Bitte markieren Sie für jeden zutreffenden Monat, unabhängig von der Dauer der Einnahme.
Mehrfachauswahl

IN414_1 Monat 1
IN414_2 Monat 2
IN414_3 Monat 3
IN414_4 Monat 4
IN414_5 Monat 5
IN414_6 Monat 6
IN414_7 Monat 7
IN414_8 Monat 8
IN414_9 Monat 9
IN414_10 Monat 10

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage

31

IN415

Wie haben Sie das Medikament eingenommen?

i Wenn die Einnahmefrequenz in Papierform nicht notiert ist, bitte als missing deklarieren. Einfachauswahl

- 1 Gelegentlich
 2 Regelmäßig, 1 x / Monat
 3 Regelmäßig, 1 x / Woche
 4 Regelmäßig, 1 x / Tag
 5 Regelmäßig, mehrmals täglich

-1 Weiß nicht
 -2 Keine Angabe
 -3 missing
 -4 conflict

Frage

32

IN416

Haben Sie ein weiteres Medikament während dieser Schwangerschaft eingenommen?

Einfachauswahl

- 1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht
 -2 Keine Angabe
 -3 missing
 -4 conflict

Frage

33

IN417

Welches Medikament haben Sie eingenommen?

IN417_1  Medikament

-1 Weiß nicht
 -2 Keine Angabe
 -3 missing
 -4 conflict

Frage

34

IN418

In welchen Schwangerschaftsmonaten haben Sie das eben genannte Medikament zu sich genommen?

i Bitte markieren Sie für jeden zutreffenden Monat, unabhängig von der Dauer der Einnahme. Mehrfachauswahl

- IN418_1 Monat 1
 IN418_2 Monat 2
 IN418_3 Monat 3
 IN418_4 Monat 4
 IN418_5 Monat 5
 IN418_6 Monat 6
 IN418_7 Monat 7
 IN418_8 Monat 8
 IN418_9 Monat 9
 IN418_10 Monat 10

-1 Weiß nicht
 -2 Keine Angabe
 -3 missing
 -4 conflict

Frage **35** **IN419**
Wie haben Sie das Medikament eingenommen?
Einfachauswahl

i Wenn die Einnahmefrequenz in Papierform nicht notiert ist, bitte als missing deklarieren.

1 Gelegentlich
 2 Regelmäßig, 1 x / Monat
 3 Regelmäßig, 1 x / Woche
 4 Regelmäßig, 1 x / Tag
 5 Regelmäßig, mehrmals täglich

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **36** **IN420**
Haben Sie ein weiteres Medikament während dieser Schwangerschaft eingenommen?
Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **37** **IN421**
Welches Medikament haben Sie eingenommen?
Medikament

IN421_1 

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **48** **IN432**
Nahmen Sie während der Schwangerschaft Antibiotika ein?
Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **49** **IN433**
Welches Antibiotikum haben Sie eingenommen?
Antibiotikum

IN433_1 

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage **50** **IN434**
In welchen Schwangerschaftsmonaten haben Sie das eben genannte Antibiotikum zu sich genommen?
Mehrfachauswahl

i Bitte markieren Sie für jeden zutreffenden Monat, unabhängig von der Dauer der Einnahme.

IN434_1 Monat 1
IN434_2 Monat 2
IN434_3 Monat 3
IN434_4 Monat 4
IN434_5 Monat 5
IN434_6 Monat 6
IN434_7 Monat 7
IN434_8 Monat 8
IN434_9 Monat 9
IN434_10 Monat 10

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 51 **IN435**
Über welche Dauer haben Sie das Antibiotikum eingenommen?
 ⓘ Bei der Digitalisierung darf die Dauer aus der Angabe der SSW umgerechnet werden. Einfachauswahl

1 < 1 Woche
 2 1-2 Wochen
 3 > 2 Wochen/Dauerhaft

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 52 **IN436**
Haben Sie ein weiteres Antibiotikum während dieser Schwangerschaft eingenommen? Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 53 **IN437**
Welches Antibiotikum haben Sie eingenommen?

IN437_1
Antibiotikum

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 71 **IN455**
Lag eine so genannte Risikoschwangerschaft vor? Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Rauchverhalten im Haushalt

Die folgenden Fragen betreffen das Rauchverhalten in der Wohnung, in der Ihr Kind leben wird.

Frage 168 **IN552**
Leben in Ihrem Haushalt Raucher? Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 169 **IN553**
Wie viele Personen rauchen in diesem Haushalt?

IN553_1 Personen

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 170 **IN554**
Wie viele Zigaretten werden insgesamt durchschnittlich pro Tag in der Wohnung geraucht?
 ⓘ Bewusst unabhängig von Raucher in Haushalt gefragt. (Personen die nicht dort leben eingeschlossen, etc.)

IN554_1 Zigaretten pro Tag
IN554_2 Zigaretten

-1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

Frage 179

IN563

Waren Sie in Ihrer Arbeit ungünstigen Umgebungseinflüssen ausgesetzt, wie bsp. Lärm, Dämpfen, Hitze/Kälte, chemischen Substanzen?

Einfachauswahl

 1 Ja 2 Nein -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe -3 missing -4 conflict

6.1.3 Auszug aus U2- Fragebogen

Frage 5 U21194
 Trat während der Schwangerschaft eine der folgenden Komplikationen auf?
 Mehrfachauswahl

U21194_1 Diabetes der Mutter

U21194_2 Hypertonus der Mutter

U21194_3 Adipositas der Mutter

U21194_4 Nikotinabusus in der Schwangerschaft

U21194_5 Hepatitis B-Ag positiv

U21194_6 Morbus Basedow

U21194_7 Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft

U21194_8 Sonstiges

U21194_9 Keine Komplikationen

Keine Angabe

Frage 6
 Sonstige Komplikationen während der Schwangerschaft:

U21195_1 Komplikationen

Frage 7 U21196
 Um welche Diabetesform handelt es sich?
 Einfachauswahl

Typ 1 Diabetes bei Konzeption

Typ 2 Diabetes bei Konzeption

Gestationsdiabetes

Frage 8
 Welche Medikamente hat die Mutter während der Schwangerschaft eingenommen?
 Mehrfachauswahl

U21197_1 Antidepressiva

U21197_2 Antiepileptika

U21197_3 Antihypertensiva

U21197_4 Antibiotika

U21197_5 Sonstiges

Frage 9
 Sonstige Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft:

Medikamente 1:
 U21198_1_1

Medikamente 2:
 U21198_1_2

Medikamente 3:
 U21198_1_3

Frage 77 Zeigen sich beim männlichen Genitale bei einem/mehreren der folgenden Punkte Auffälligkeiten? Wenn ja, bitte ankreuzen: Mehrfachauswahl

U21265_1 Descensus testis

U21265_2 Praeputium (Norm: physiologische Phimose)

U21265_3 Harnröhrenmündung (Bei Auffälligkeiten Vorstellung Kinderurologie!)

U21265_4 Sonstiges

U21265_5 Keine Auffälligkeiten

Frage 78 **U21266** Wo besteht der Maldescensus testis? Mehrfachauswahl

 Vorstellung Kinderurologie!

U21266_1 Links

U21266_2 Rechts

Keine Angabe

Frage 79 Welche Lageanomalie des Hodens liegt vor? Mehrfachauswahl

U21267_1 Hoden nicht tastbar links

U21267_2 Hoden nicht tastbar rechts

U21267_3 Leistenhoden links

U21267_4 Leistenhoden rechts

U21267_5 Gleithoden links

U21267_6 Gleithoden rechts

U21267_7 Pendelhoden links

U21267_8 Pendelhoden rechts

Frage 80 Sonstige Auffälligkeiten bei der Untersuchung der männlichen Genitale:

U21268_1  Auffälligkeiten

6.1.4 Auszug aus U2D- Fragebogen

Frage

12

Trat während der Schwangerschaft eine der folgenden Komplikationen auf?

Mehrfachauswahl

- U2D1360_1** Diabetes der Mutter (Blutzuckerkontrollen bei Kind unauffällig)
- U2D1360_2** Hypertonus der Mutter
- U2D1360_3** Nikotinabusus in der Schwangerschaft
- U2D1360_4** Hepatitis B-Ag positiv (Kind geimpft)
- U2D1360_5** Morbus Basedow (TSH und fT4 beim Kind unauffällig)
- U2D1360_6** Einnahme von Medikamenten in der Schwangerschaft
- U2D1360_7** Sonstiges
- U2D1360_8** Keine Komplikationen

Frage

13

Sonstige Komplikationen:

Komplikationen 1:

U2D1361_1_1

Komplikationen 2:

U2D1361_1_2

Komplikationen 3:

U2D1361_1_3

Frage

14

U2D1362

Um welche Diabetesform handelt es sich?

Einfachauswahl

- 1** Typ 1 Diabetes bei Konzeption
- 2** Typ 2 Diabetes bei Konzeption
- 3** Gestationsdiabetes

Frage

16

Welche Medikamente haben Sie während der Schwangerschaft eingenommen?

Mehrfachauswahl

- U2D1364_1** Antidepressiva
- U2D1364_2** Antiepileptika
- U2D1364_3** Sonstiges
- U2D1364_4** Keine Medikamente

Frage

17

Sonstige Medikamente:

Medikament 1:

U2D1365_1_1

Medikament 2:

U2D1365_1_2

Medikament 3:

U2D1365_1_3

6.1.5 QNOME-HOD- Fragebogen Kinderurologie

KUNO Kids Gesundheitsstudie: Allgemeine Fragen

Den allgemeinen Teil bitte bei Hodenhochstand UND Hypospadie ausfüllen. Die Patienten sollen sich bitte nach 6 Monaten zur Verlaufskontrolle vorstellen. Danke für Ihre Mithilfe!

Frage 1

Bitte Patientenetikett einkleben barcode

oder

Fallnummer angeben

Frage 2 **HOD1314**

Vorname des Kindes

Vorname

Weiß nicht Keine Angabe

Frage 3 **HOD1315**

Name des Kindes

Nachname

Weiß nicht Keine Angabe

Frage 4 **HOD1316**

An welchem Tag ist das Kind geboren?

HOD1316_1 Datum

Weiß nicht Keine Angabe

Frage 5 **HOD1317**

Entbindungsart Einfachauswahl

Spontangeburt

Sectio

Frage 6

Geburtsgewicht

HOD1318_1 g

Frage 7 **HOD1319**

Art der Konzeption Einfachauswahl

natürlich

künstlich

Weiß nicht Keine Angabe

Falls Sie natürlich, Weiß nicht oder Keine Angabe angekreuzt haben, weiter mit Frage 9.

Frage 8 **HOD1321** Art der künstlichen Befruchtung

ⓘ Falls die Mutter keine genauen Angaben machen kann/ will, "Weiß nicht oder Keine Angabe" ankreuzen und weiter mit Frage 9.

Einfachauswahl

1 Insemination
 2 IVF (in- vitro- Fertilisation)
 3 GIFT (intra-tubarer- Gametentransfer)
 4 IVM (in- vitro Maturation)
 5 ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion)
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe

Urologische Anamnese

Frage 9 **HOD1322** Gibt es in der Verwandtschaft urologische Fehlbildungen?

Einfachauswahl

1 Ja
 2 Nein
 -1 Weiß nicht -2 Keine Angabe

Wenn Sie **Nein, Weiß nicht oder Keine Angabe** angekreuzt haben, bitte weiter mit Frage 15.

Frage 10 Falls ja, welche urologische Fehlbildung ist aufgetreten?

ⓘ Bitte in den nachfolgenden Fragen ankreuzen, bei wem die jeweilige Fehlbildung aufgetreten ist.

Mehrfachauswahl

HOD1324_1 Hypospadie
HOD1324_2 Hodenhochstand
HOD1324_3 andere urologische Fehlbildung

Frage 11 Welche andere urologische Fehlbildung ist aufgetreten?

HOD1325_1 Text

Frage 12 Falls Hypospadie familiär aufgetreten ist, bei wem?

Mehrfachauswahl

HOD1326_1 älterer Bruder
HOD1326_2 Zwillingbruder, eineiig
HOD1326_3 Zwillingbruder, zweieiig
HOD1326_4 Vater
HOD1326_5 Großvater mütterlicherseits
HOD1326_6 Großvater väterlicherseits
HOD1326_7 Onkel mütterlicherseits
HOD1326_8 Onkel väterlicherseits

Frage 13

Falls Hodenhochstand familiär aufgetreten ist, bei wem?

Mehrfachauswahl

- HOD1327_1 älterer Bruder
 HOD1327_2 Zwilling Bruder, eineiig
 HOD1327_3 Zwilling Bruder, zweieiig
 HOD1327_4 Vater
 HOD1327_5 Großvater mütterlicherseits
 HOD1327_6 Großvater väterlicherseits
 HOD1327_7 Onkel mütterlicherseits
 HOD1327_8 Onkel väterlicherseits

Frage 14

Falls eine andere urologische Fehlbildung familiär aufgetreten ist, bei wem?

Mehrfachauswahl

- HOD1328_1 älterer Bruder
 HOD1328_2 Zwilling Bruder, eineiig
 HOD1328_3 Zwilling Bruder, zweieiig
 HOD1328_4 Vater
 HOD1328_5 Großvater mütterlicherseits
 HOD1328_6 Großvater väterlicherseits
 HOD1328_7 Onkel mütterlicherseits
 HOD1328_8 Onkel väterlicherseits

Frage 15

HOD1329

Gibt es weitere Fehlbildungen beim vom Hodenhochstand/ Hypospadie betroffenen Jungen?

Einfachauswahl

- Ja
 Nein
 Weiß nicht Keine Angabe

Falls Sie **Nein**, **Weiß nicht** oder **Keine Angabe** angekreuzt haben, weiter mit Frage 17.

Frage 16

Wenn ja, welche Fehlbildungen

HOD1331_1 Text

Untersuchungsbefunde Hodenhochstand

Dieser Untersuchungsteil muss nur bei von Hodenhochstand betroffenen Patienten ausgefüllt werden.

Frage 17

Seitenlokalisierung des Hodenhochstandes

Mehrfachauswahl

- HOD1332_1 rechts
 HOD1332_2 links

Frage 18 **HOD1333**
Hodenlage rechts

Einfachauswahl

- 1 skrotal
- 2 Pendelhoden
- 3 Gleithoden
- 4 Leistenhoden
- 5 Kryptorchismus

Frage 19 **HOD1334**
Hodenlage links

Einfachauswahl

- 1 skrotal
- 2 Pendelhoden
- 3 Gleithoden
- 4 Leistenhoden
- 5 Kryptorchismus

Sonographischer Befund

Frage 20
Hoden rechts

Mehrfachauswahl

- HOD1335_1** homogen
- HOD1335_2** inhomogen
- HOD1335_3** Mikrolithiasis
- HOD1335_4** nicht darstellbar

Frage 21
Längendurchmesser rechts

HOD1336_1  mm

Frage 22
Hoden links

Mehrfachauswahl

- HOD1337_1** homogen
- HOD1337_2** inhomogen
- HOD1337_3** Mikrolithiasis
- HOD1337_4** nicht darstellbar

Frage 23
Längendurchmesser links

HOD1338_1  mm

Frage 24
Penislänge

HOD1339_1  cm

Frage 25 Anogenitale Distanz (AGD)

HOD1340_1 cm

Frage 26 HOD1341
Grad der Hypospadie

Einfachauswahl

- 1 glanular
- 2 subcoronal
- 3 distal penil
- 4 mid shaft
- 5 proximal penil
- 6 penoscrotal
- 7 scrotal
- 8 perineal

Frage 27 Meatuslänge

HOD1342_1 cm

Frage 28 HOD1343
Hodenlage rechts

Einfachauswahl

- 1 skrotal
- 2 inguinal
- 3 abdominell

Frage 29 HOD1344
Hodenlage links

Einfachauswahl

- 1 skrotal
- 2 inguinal
- 3 abdominell

Frage 30 Ausprägung der Penisschaftdeviation

HOD1345_1 text

Frage 31 Penislänge

HOD1346_1 cm

Frage 32 Anogenitale Distanz (AGD)

HOD1347_1 cm

6.1.6 Fragebögen Kinderurologie Erstfassung (inhaltlich)

Studie- Hodenhochstand

- Name des Patienten: _____
- Geburtsdatum: _____
- Entbindung: _____ Schwangerschaftswoche: _____
- Geburtsgewicht: _____ Größe: _____
- Familiäre urologische Anamnese (Hypospadie/ Hodenhochstand):

- Weitere wesentliche Fehlbildungen

- Seitenlokalisierung
 - links rechts
 - Pendelhoden
 - Gleithoden
 - Kryptorchismus
- Sonographischer Befund: _____
- Hoden rechts: _____ Längsdurchmesser: _____
- Hoden links: _____ Längsdurchmesser: _____

Hypospadie Studie

- Name des Patienten: _____
- Geburtsdatum: _____
- Entbindung: _____ Schwangerschaftswoche: _____
- Geburtsgewicht: _____ Größe: _____
- Familiäre urologische Anamnese (Hypospadie/ Hodenhochstand):

- Weitere wesentliche Fehlbildungen

- Grad der Hypospadie: _____
- Meatuslänge: _____
- Hodenlage: _____
- Ausprägung Penisschaftdeviation: _____

6.2 Analysepläne

6.2.1 Plan zur Analysestichprobe, 01.04.2019

Maldescensus testis und Hypospadiä penis: Untersuchungen zur Prävalenz und Disposition im Rahmen der KUNO Kids Gesundheitsstudie

Konkrete Fragestellung

- Prävalenz des Maldescensus testis zum Zeitpunkt der Geburt bei männlichen Teilnehmern der KUNO Kids Gesundheitsstudie
- Prävalenz der Hypospadiä penis zum Zeitpunkt der Geburt bei männlichen Teilnehmern der KUNO Kids Gesundheitsstudie
- Welche Faktoren spielen bei der Genese des Maldescensus testis eine Rolle? Suche nach Einflussfaktoren während der Schwangerschaft und präkonzeptionell.
- Welche Faktoren spielen bei der Genese der Hypospadiä penis eine Rolle? Suche nach Einflussfaktoren während der Schwangerschaft und präkonzeptionell.

Auswahl einer geeigneten Analysestichprobe

Bei der KUNO Kids Gesundheitsstudie wurden männliche Probanden, deren Genitale bei der U2 Untersuchung Anomalien aufwiesen, optimaler Weise zur weiteren Diagnostik in die hausinterne Kinderurologie überwiesen. Um diesen Patient Flow darstellen und die Analysen zur Prävalenz und den Risikofaktoren an einer geeigneten Analysestichprobe durchführen zu können, werden die Antworten der U2-Pädiater zur Hodenlage und Mündung der Harnröhre mit den Antworten der Kinderurologen aus dem HOD-Fragebogen verglichen. Dabei soll auch herausgefunden werden, ob Pädiater einen Hodenhochstand bei Geburt sicher erkennen können oder ob sie diesen überdiagnostizieren. Hierzu werden die Daten aus beiden U2 Fragebogenvarianten (U2 und U2D) und die Daten aus dem HOD-Fragebogen herangezogen. Es erfolgt die Unterscheidung der Diagnose der Hodenhochstand oder Hypospadiä aus der U2 Untersuchung und aus der Kinderurologie.

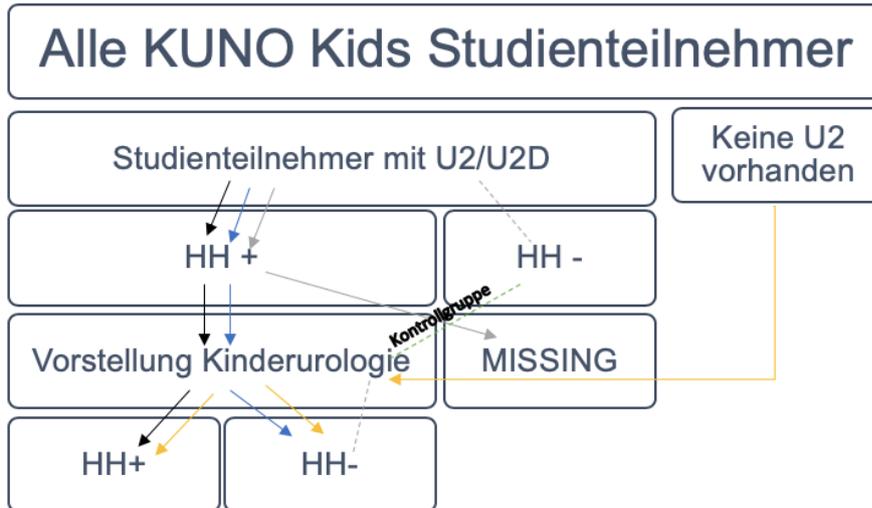


Abbildung 1 aus Plan für Analysestichprobe: Darstellung des Patient Flow bei Hodenhochstand

- *Diagnose Hodenhochstand aus der U2 Untersuchung*
 - Hodenhochstand oder Sonstiges in der U2
 - Zeigen sich beim männlichen Genitale bei einem/mehreren der folgenden Punkte Auffälligkeiten? Wenn ja, bitte ankreuzen:
 - Descensus testitis U21265_1
 - Sonstiges U21265_4
 - Antwortmöglichkeit von Sonstiges: U21268_1
 - Oder
 - Bestehen Auffälligkeiten beim männlichen Genital?
 - U2D1420_1 Maldescensus testis ? Information Kinderurologie
 - U2D1420_3 Sonstiges
 - Antwortmöglichkeiten von Sonstiges: U2D1421_1_1, U2D1421_1_2, U2D1421_1_3, U2D1421_1_4
 - Kein Hodenhochstand in der U2
 - Keine Auffälligkeiten U21265_5
 - Und Descensus testis regelrecht U2D1419_1

- *Diagnose Hodenhochstand aus den Daten der Kinderurologie*
 - Diagnose Hodenhochstand in Kinderurologie
 - Stichprobe der Patienten, die in der Kinderurologie vorgestellt wurden und bei denen die Diagnose Hodenhochstand von einem Kinderurologen verifiziert wurde.
 - In HOD bei Frage 17 Seitenlokalisierung mindestens eine Seite angekreuzt: HOD1332_1 (rechts) oder HOD1332_2 (links)
 - Kein Hodenhochstand in Kinderurologie
 - Hodenlage rechts HOD1333 Antwort 1 oder 2 angekreuzt (= skrotal oder Pendelhoden)
- UND
 - Hodenlage links HOD1334 Antwort 1 oder 2 angekreuzt (= skrotal oder Pendelhoden)

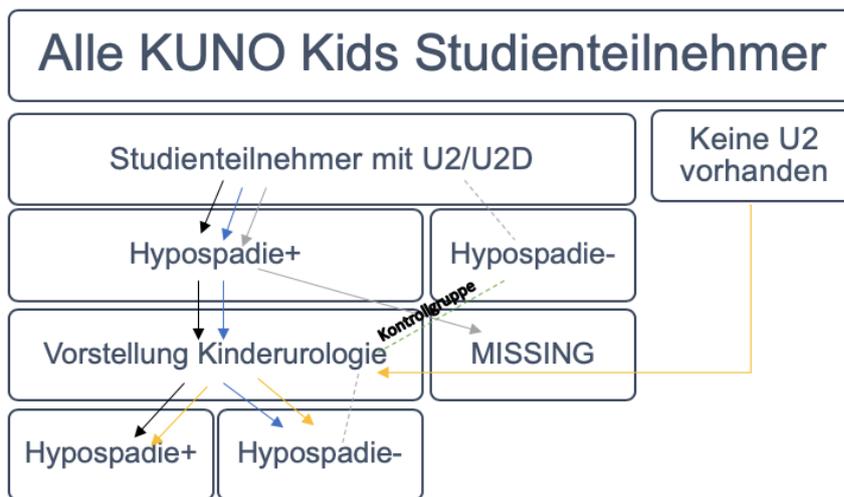


Abbildung 2 aus Plan für Analytestichprobe: Darstellung des Patient Flow bei Hypospadiа penis

- *Diagnose Hypospadiе laut U2 Untersuchung*
 - Diagnose Hypospadiе oder Sonstiges
 - Zeigen sich beim männlichen Genitale bei einem/mehreren der folgenden Punkte
 - Auffälligkeiten? Wenn ja, bitte ankreuzen:
 - Harnröhrenmündung U21265_3
 - Sonstiges U21265_4
 - Antwortmöglichkeit von Sonstiges: U21268_1

Oder

- Bestehen Auffälligkeiten beim männlichen Genital?
- U2D1420_2 Hypospadie
- U2D1420_3 Sonstiges
- Antwortmöglichkeit von Sonstiges: U2D1421_1_1, U2D1421_1_2, U2D1421_1_3, U2D1421_1_4

○ Keine Hypospadie in der U2 Untersuchung

- Keine Auffälligkeiten U21265_5

Oder

- Kein Kreuz bei Hypospadie, Sonstiges U2D1420_2, U2D1420_4

▪ *Diagnose Hypospadie laut Kinderurologie*

○ Hypospadie HOD- Fragebogen

- Stichprobe von Patienten, bei denen in der Kinderurologie eine Hypospadie diagnostiziert wurde.
- Frage 26 HOD1341 Antwort 1-8

○ Keine Hypospadie in Kinderurologie

- Kein Kreuz bei HOD1341 Antwort 1-8

6.2.2 Analyseplan Hodenhochstand, 27.11.2019

Maldescensus testis

- Ausführungen
 - Screening-Prävalenz des Maldescensus testis bei der U2 Untersuchung bei männlichen Teilnehmern der KUNO Kids Gesundheitsstudie (Gruppe u2_hod und deren Anteil an allen männlichen Studienteilnehmern mit digitalisierter U2 Untersuchung und vorliegender Einverständniserklärung („U2vorh“=(IF EINyes=1 and IN386=2 and ((U2 =1) or (U2D=1)))
 - Validierung des Befundes Hodenhochstand durch die Kinderurologie
 - Anteil der Patienten mit „Diagnose verifiziert“ ((u2_hod= 1 and HOD_hod= 1)) vs. „Diagnose verworfen“ ((u2_hod= 1) and (HOD_hod= 0)) an Gesamtzahl der in der U2 diagnostizierten Hodenhochstände (u2_hod)
 - Vergleich der Hodenlageangabe in der U2 mit der Hodenlageangabe in der Kinderurologie
 - U2D- Fragebogen: Descensus testis regelrecht= kein Hodenhochstand (U2D1419_1=1); Maldescensus testis (U2D1420_1=1)
 - Im U2- Fragebogen gibt es eine genauere Einteilung:
 - Kryptorchismus rechts/ links (U21267_2=1) or (U21267_1=1)
 - Leistenhoden re/ li (U21267_4=1) or (U21267_3=1)
 - Gleithoden re/ li (U21267_6=1) or (U21267_5=1)
 - Pendelhoden re/ li (U21267_8=1) or (U21267_7=1)
 - Skrotal bds. (U21265_1=0)
 - Vergleich mit Kinderurologie Daten
 - Kryptorchismus rechts/links (HOD1333=5) or (HOD1334=5)
 - Leistenhoden re/li (HOD1333=4) or (HOD1334=4)
 - Gleithoden re/li (HOD1333=3) or (HOD1334=3)
 - Pendelhoden re/li (HOD1333=2) or (HOD1334=2)
 - Skrotal re/li (HOD1333=1) or (HOD1334=1)
 - Vergleich der beiden Gruppen: „Diagnose verifiziert (u2_hod= 1 and HOD_hod= 1)“ und Kontrollgruppe (HOD1345_1= „Kontrollgruppe, ad“) anhand des HOD- Fragebogens unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung (HOD1346_1=1111)
 - Vergleich anhand der anthropometrischen Daten
 - Sonographiebefund:
 - Homogenität der Hoden- Anzahl der einzelnen Befunde
 - Unauffällig rechts (HOD1335_1=1)
 - Unauffällig links (HOD1337_1=1)

- Auffällig rechts (HOD1335_2=1) or (HOD1335_3=1)
 - Auffällig links (HOD1337_2=1) or (HOD1337_3=1)
 - Nicht darstellbar rechts (HOD1335_4=1)
 - Nicht darstellbar links (HOD1337_4=1)
 - Längsdurchmesser der Hoden in mm rechts HOD1336_1
 - Längsdurchmesser der Hoden in mm links HOD1338_1
 - Penislänge in cm HOD1339_1
 - Anogenitale Distanz (AGD) in cm HOD1340_1
 - Weitere Fehlbildungen bei Studienteilnehmer HOD1329=1 mit Folgefrage Freitext (HOD1331_1); (keine Fehlbildung HOD1329=2)
- Zusätzlich zu 1.3. Vergleich der zwei Gruppen anhand des Interviews unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung (HOD1346_1=1111)
 - Folgende Fragen können mit „Ist XY mit dem Auftreten von Hodenhochstand assoziiert?“ gestellt werden:
 - Risikoschwangerschaft IN455=1
 - Schwangerschaftswoche Freitext IN387_1
 - Daraus resultierend Frühgeburtlichkeit (IN387_1 <37)
 - Reifgeboren (IN387_1 = >37-42)
 - Übertragung (IN387_1 >42)
 - „Small for Gestational Age“= SGA
 - Geburtsgewicht in g IN389_1
 - Schwangerschaftswoche IN387_1
- Deskriptiver Vergleich der Risikofaktoren anhand der zwei Gruppen „Diagnose verifiziert“ (Gruppe 1) und Kontrollgruppe (Gruppe 3) unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung (HOD1346_1=1111)
 - Folgende Fragen können mit „Ist XY mit dem Auftreten von Hodenhochstand assoziiert?“ gestellt werden:
 - Art der Konzeption mit natürlich vs. künstliche Befruchtung
 - HOD1319=1 natürlich
 - HOD1319=2 künstlich
 - Keine Werte: HOD1319=-1 weiß nicht, HOD1319=-2 keine Angabe;
 - bei HOD1319=2 (künstlich): Art?
 - HOD1321 Antwort 1-5 (1=A)
 - Keine Werte: HOD1321=-1 weiß nicht, HOD1321=-2 keine Angabe

- Diabetes der Mutter U21194_1 ; U2D1360_1
 - Welcher Diabetes: U21196 Antwort 1-3 ; U2D1362 Antwort 1-3
- Hypertonus der Mutter U21194_2 ; U2D1360_2
- Nikotinabusus in der SS U21194_4 ; U2D1360_3
- Einnahme von Medikamenten in der SS aus U2 ((U21194_7=1) or (U2D1360_6=1))
 - Welche Medikamente aus U2?
 - Antidepressiva U21197_1 ; U2D1364_1 ,
 - Antiepileptika U21197_2 ; U2D1364_2,
 - Antihypertensiva U21197_3
 - Sonstiges U21197_5; U2D1364_3,
 - Sonstige Freitext:
 - U21198_1_1 ; U21198_1_2 ; U21198_1_3
 - U2D1365_1_1; U2D1365_1_2 ; U2D1365_1_3
- Einnahme Medikamente in der SS aus Interview IN412=1 ; IN416=1 ; IN420=1 ; IN424=1 ; IN428=1
 - Freitext IN413_1 ; IN417_1 ; IN421_1 ; IN425_1 ; IN429_1
 - Wann? IN414_1, IN414_2, .. bis IN414_10 ; IN418_1 bis IN418_10; IN422_1 bis IN422_10 ; IN426_1 bis IN426_10 ; IN430_1- IN430_10
 - Wie? IN415 Antwort 1-5 ; IN419 Antwort 1-5 ; IN423 Antwort 1-5 ; IN427 Antwort 1-5 ; IN431 1-5
- Antibiotikaeinnahme der Mutter während der SS (IN432=1 oder U21197_4)
 - Welches? Freitext IN433_1 ;
 - Welcher Monat? IN434_1 bis IN434_10 ;
 - Wie lange? IN435 Antwort 1-3
 - Weitere AB? IN436=1; IN440=1, IN444=1, IN448=1 dann Folgefragen
 - Welches Freitext: IN437_1 ; IN441_1; IN445_1 ; IN449_1
 - Wann? IN438_1 bis IN438_10 ; IN442_1 bis IN442_10 ; IN446_1 bis IN446_10 ; IN450_1 bis IN450_10
 - wie lange? IN439 Antwort 1-3 ; IN443 Antwort 1-3 ; IN447 Antwort 1-3 ; IN451 Antwort 1-3
- Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln IN404_1,.. bis IN404_7
- Berufliche Exposition der Mutter mit ungünstigen Umgebungseinflüssen IN563=1
- Urologische Fehlbildungen in der Verwandtschaft HOD1322=1
- Keine Fehlbildungen in Verwandtschaft: HOD1322=2

- Keine Angabe: HOD1322=-1, HOD1322=-2
 - Hypospadie HOD1324_1
 - Hodenhochstand HOD1324_2
 - Weitere urologische Fehlbildungen HOD1324_3
 - Welche weiteren? Freitext HOD1325_1
 - Bei wem urologische Fehlbildung?
 - Hypospadie HOD1326_1, HOD1326_2.. bis HOD1326_8
 - Hodenhochstand HOD1327_1, ... bis HOD1327_8
 - Weitere HOD1328_1,HOD1328_2, ..bis HOD1328_8
- Weitere Einflussfaktoren:
- Rauchverhalten im Haushalt der schwangeren Mutter
 - Raucher? IN552=1
 - Wieviele Raucher? IN553_1
 - Zigaretten in Wohnung konsumiert? Freitext IN554_1 Keine: IN554_2
- Ist Übergewicht der Mutter mit dem Auftreten von Hodenhochstand assoziiert? Adipositas der Mutter auch in U21194_3 (Einteilung aus Analyseplan David Wethmar)
 - Übergewicht der Mutter (BMI>25kg/m²)
 - Berechnung BMI= Gewicht/Größe²
 - BMI (Mutter)= IN395_1/(IN394_1:100)²
 - Übergewicht der Mutter =IN395_1/IN394_1²= >25kg/m²
 - Keine übergewichtige Mutter= IN395_1/IN394_1²= <25kg/m²
 - Keine Werte =Anzahl von =>IN394_-1, IN394_-2, IN394_-3, IN394_-4
- Fehlende Auswertungen
 - Alter der Mutter by group 2 und by group_hy 1, 2, 3
 - Hodenlänge rechts HOD1336_1 by group_hy Gruppe 2
 - Hodenlänge links HOD1338_1 by group_hy Gruppe 2
- Statistische Tests- Siginifikante Unterschiede?
 - AGD HOD1340_neu by group_hy 2 und 3
 - Penislänge HOD1339_neu by group_hy 2 und 3
 - Hodenlänge rechts HOD1336_1 by group_hy 2 und 3
 - Hodenlänge links HOD1338_1 by group_hy 2 und 3
 - Art der Konzeption HOD1321 by group_hy 2 und 3
 - Hodenhochstand in der Familie HOD1324_2 by group_hy 2 und 3
 - Alter der Mutter by group 1 und 3
 - Risikoschwangerschaft IN455_re by group 1 und 3
 - Schwangerschaftsdauer IN387_kat by group 1 und 3
 - Diabetes der Mutter diab by group 1 und 3
 - Hypertonus der Mutter hypert by group 1 und 3
 - Nikotinabusus der Mutter nik by group 1 und 3

- BMI der Mutter IN_bmi_mvs_kat= > 3 by group 1 und 3
- Neue Variablen- statistische Tests
 - SGA nach SD by group 1 und 3
 - Paracetamol by group 1 und 3
 - Levothyroxin by group 1 und 3

6.2.3 Analyseplan Hypospadie, 22.08.2019

Hypospadias penis

- Ausführungen
 - Screening-Prävalenz der Hypospadias penis bei der U2 Untersuchung bei männlichen Teilnehmern der KUNO Kids Gesundheitsstudie (Gruppe u2_hyp und deren Anteil an allen männlichen Studienteilnehmern mit digitalisierter U2 Untersuchung und vorliegender Einverständniserklärung
„U2vorh“= (IF EINyes=1 and IN386=2 and ((U2 =1) or (U2D=1))))
 - Vergleich der drei Gruppen: „Diagnose Hypospadie (HOD_hyp= 1)“, „Diagnose Hodenhochstand (HOD_hod= 1)“ und Kontrollgruppe (HOD1345_1= „Kontrollgruppe,ad“) anhand des HOD Fragebogens unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung (HOD1346_1=1111)
 - Vergleich anhand der anthropometrischen Daten
 - Meatuslänge HOD1342_1
 - Hodenlage rechts:
 - Physiologisch rechts= HOD1343=1 or HOD1333 le 2
 - Hodenhochstand rechts= HOD1343 ge 2 or HOD1333 ge 3
 - Hodenlage links:
 - physiologisch links= HOD1344=1 or HOD1334 le 2
 - Hodenhochstand links= HOD1344 ge 2 or HOD1334 ge 3
 - Ausprägung Penisschaftdeviation Freitext HOD1345_1
 - Penislänge in cm HOD1346_1 HH/ Kontrollgruppe HOD1339_1
 - Anogenitale Distanz in cm HOD1347_1 HH/ Kontrollgruppe HOD1340_1
 - Zusätzlich zu 1.3. Vergleich der drei Gruppen anhand des Interviews unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung (HOD1346_1=1111)
- Folgende Fragen können mit „Ist XY mit dem Auftreten von Hypospadie assoziiert?“ gestellt werden:
 - Risikoschwangerschaft IN455=1
 - Zwillingsgeburt
 - Schwangerschaftswoche Freitext IN387_1

- Daraus resultierend Frühgeburtlichkeit (IN387_1 <37)
 - Reifgeboren (IN387_1 = >37-42)
 - Übertragung (IN387_1 >42)
 - „Small for Gestational Age“= SGA
 - Geburtsgewicht in g IN389_1
 - Schwangerschaftswoche IN387_1
 - Deskriptiver Vergleich der Risikofaktoren anhand der drei Gruppen „Diagnose Hypospadie“ ((U2_hyp= 1 or U2_hyp=0) and HOD_hyp= 1), „Diagnose Hodenhochstand U2 (u2_hod= 1 and HOD_hod= 1)“ und Kontrollgruppe (HOD1345_1= „Kontrollgruppe, ad“) unter Ausschluss der Patienten mit syndromaler Erkrankung (HOD1346_1=1111)
- Folgende Fragen können mit „Ist XY mit dem Auftreten von Hypospadie assoziiert?“ gestellt werden:
 - Art der Konzeption mit natürlich vs. künstliche Befruchtung
 - HOD1319=1 natürlich
 - HOD1319=2 künstlich
 - Keine Werte: HOD1319=-1 weiß nicht, HOD1319=-2 keine Angabe;
 - bei HOD1319=2 (künstlich): Art?
 - HOD1321 Antwort 1-5 (1=Insemination, 2 IVF, 3 GIFT, 4 IVM, 5 ICSI)
 - Keine Werte: HOD1321=-1 weiß nicht, HOD1321=-2 keine Angabe
 - Diabetes der Mutter U21194_1 ; U2D1360_1
 - Welcher Diabetes: U21196 Antwort 1-3 ; U2D1362 Antwort 1-3
 - Hypertonus der Mutter U21194_2 ; U2D1360_2
 - Nikotinabusus in der SS U21194_4 ; U2D1360_3
 - Einnahme von Medikamenten in der SS aus U2 ((U21194_7=1) or (U2D1360_6=1))
 - Welche Medikamente aus U2?
 - Antidepressiva U21197_1 ; U2D1364_1 ,
 - Antiepileptika U21197_2 ; U2D1364_2,
 - Antihypertensiva U21197_3
 - Sonstiges U21197_5; U2D1364_3,
 - Sonstige Freitext:
 - U21198_1_1 ; U21198_1_2 ; U21198_1_3
 - U2D1365_1_1; U2D1365_1_2 ; U2D1365_1_3
 - Einnahme Medikamente in der SS aus Interview IN412=1 ; IN416=1 ; IN420=1 ; IN424=1 ; IN428=1
 - Freitext IN413_1 ; IN417_1 ; IN421_1 ; IN425_1 ; IN429_1

- Wann? IN414_1, IN414_2, .. bis IN414_10 ; IN418_1 bis IN418_10; IN422_1 bis IN422_10 ; IN426_1 bis IN426_10 ; IN430_1- IN430_10
 - Wie? IN415 Antwort 1-5 ; IN419 Antwort 1-5 ; IN423 Antwort 1-5 ; IN427 Antwort 1-5 ; IN431 1-5
- Antibiotikaeinnahme der Mutter während der SS (IN432=1 oder U21197_4)
 - Welches? Freitext IN433_1 ;
 - Welcher Monat? IN434_1 bis IN434_10 ;
 - Wie lange? IN435 Antwort 1-3
 - Weitere AB? IN436=1; IN440=1, IN444=1, IN448=1 dann Folgefragen
 - Welches Freitext: IN437_1 ; IN441_1; IN445_1 ; IN449_1
 - Wann? IN438_1 bis IN438_10 ; IN442_1 bis IN442_10 ; IN446_1 bis IN446_10 ; IN450_1 bis IN450_10
 - Wie lange? IN439 Antwort 1-3 ; IN443 Antwort 1-3 ; IN447 Antwort 1-3 ; IN451 Antwort 1-3
- Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln IN404_1,.. bis IN404_7
- Berufliche Exposition der Mutter mit ungünstigen Umgebungseinflüssen IN563
- Urologische Fehlbildungen in der Verwandtschaft HOD1322=1
 - Keine Fehlbildungen in Verwandtschaft: HOD1322=2
 - Keine Angabe: HOD1322= -1, HOD1322= -2
 - Hypospadie HOD1324_1
 - Hodenhochstand HOD1324_2
 - Weitere urologische Fehlbildungen HOD1324_3
 - Welche weiteren? Freitext HOD1325_1
 - Bei wem urologische Fehlbildung?
 - Hypospadie HOD1326_1, HOD1326_2.. bis HOD1326_8
 - Hodenhochstand HOD1327_1, ... bis HOD1327_8
 - Weitere HOD1328_1, HOD1328_2, ..bis HOD1328_8
- Weitere Einflussfaktoren:
- Rauchverhalten im Haushalt der schwangeren Mutter
 - Raucher? IN552=1
 - Wieviele Raucher? IN553_1
 - Zigaretten in Wohnung konsumiert? Freitext IN554_1 Keine: IN554_2
- Ist Übergewicht der Mutter mit dem Auftreten von Hypospadie assoziiert? Adipositas der Mutter auch in U21194_3 (Einteilung aus Analyseplan David Wethmar)
 - Übergewicht der Mutter (BMI>25kg/m²)
 - Berechnung BMI= Gewicht/Größe²
 - BMI (Mutter)= IN395_1/(IN394_1:100)²
 - Übergewicht der Mutter =IN395_1/IN394_1²= >25kg/m²

-
- Keine übergewichtige Mutter= $\text{IN395_1}/\text{IN394_1}^2 < 25\text{kg/m}^2$
 - Keine Werte=Anzahl von $\Rightarrow \text{IN394_1}, \text{IN394_2}, \text{IN394_3}, \text{IN394_4}$

7 Literaturverzeichnis

1. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias - a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg.* 2010;45(10):2074–86.
2. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM, Stein R, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology. Barcelona; 2019 [cited 2019 Dec 10]. p. 1–158. Available from: <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
3. Bergman JEH, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJM, Addor MC, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol.* 2015;33(12):2159–67.
4. Stehr M, Schuster T, Dietz H-G. Hypospadie - häufigste Fehlbildung des Knaben. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2004;152:789–800.
5. Gurney JK, Mcglynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol.* 2017;14(9):534–48.
6. Hutson JM. Undescended testis: The underlying mechanisms and the effects on germ cells that cause infertility and cancer. *J Pediatr Surg.* 2013;48(5):903–8.
7. Sigel A, Ringert R-H, Westenfelder M, Rösch WH. *Kinderurologie.* 2. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2001. p. 404–477.
8. Skakkebak NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM, Vom Saal F, Skakkeboek N, Joffe M, et al. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972–8.
9. Håkonsen L, Ernst A, Ramlau-Hansen C. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl.* 2014;16:39–49.
10. Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang W Bin, Zheng H, et al. Maternal Gestational Smoking, Diabetes, Alcohol Drinking, Pre-Pregnancy Obesity and the Risk

- of Cryptorchidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2015;10(3):1–17.
11. Bang JK, Lyu SW, Choi J, Lee DR, Yoon TK, Song SH. Does Infertility Treatment Increase Male Reproductive Tract Disorder? *Urology*. 2013;81(3):644–8.
 12. Agopian AJ, Hoang TT, Mitchell LE, Morrison AC, Tu D, Nassar N, et al. Maternal Hypertension and Risk for Hypospadias in Offspring. *Am J Med Genet Part A*. 2016;170A:3125–32.
 13. Kristensen DM, Hass U, Lesn L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. 2010;26(1):235–44.
 14. Arendt LH, Lindhard MS, Henriksen TB, Olsen J, Cnattingius S, Petersson G, et al. Maternal Diabetes Mellitus and Genital Anomalies in Male Offspring: A Nationwide Cohort Study in 2 Nordic Countries. *Epidemiology*. 2018;29(2):280–9.
 15. Moore KL, Persaud TV. N, Torchia MG, Viebahn C. *Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2013. p. 315–360.
 16. Hutson JM, Thorup J, Beasley SW. *Descent of the Testis*. Second Edi. Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer International Publishing Switzerland; 2016.
 17. Hutson JM. A Biphasic Model for the Hormonal Control of Testicular Descent. *Lancet*. 1985;326(8452):419–21.
 18. Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, Ferlin A. Role of Hormones, Genes, and Environment in Human Cryptorchidism. *Endocr Rev*. 2008;29(5):560–80.
 19. Niedzielski JK, Oszukowska E, Słowikowska-Hilczer J. Undescended testis - current trends and guidelines: a review of the literature. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):667–77.
 20. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, et al. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96:622–7.

21. Baskin LS. Hypospadias and Urethral Development. *J Urol.* 2000;163:951.
22. Ludikowski B. S2k Leitlinie Hodenhochstand – Maldescensus testis. AWMF-Register Nr. 006/022. 2016 [cited 2020 Feb 28]. p. 1–12. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-022l_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08-verlaengert..pdf
23. Stec AA, Thomas JC, DeMarco RT, Pope IV JC, Brock JW, Adams MC. Incidence of Testicular Ascent in Boys With Retractable Testes. *J Urol.* 2007;178:1722–5.
24. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update.* 2008 Jan;14(1):49–58.
25. Scorer CG. Descent of the testis. *Arch Dis Child.* 1964;39:605–9.
26. Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19:215–24.
27. Regierung der Oberpfalz. Oberpfalz in Zahlen 2019. 2019 [cited 2020 Jan 23]. p. 1–24. Available from: https://www.regierung.oberpfalz.bayern.de/leistungen/landesplanung/statistik/oiz_kompakt.pdf
28. City of Regensburg. Regensburg in Zahlen 2019. 2019 [cited 2020 Jan 23]. p. 1–24. Available from: <http://www.statistik.regensburg.de/menu/publikationen.php>
29. Brandstetter S, Toncheva AA, Niggel J, Wolff C, Gran S, Seelbach-Göbel B, et al. KUNO-Kids birth cohort study: rationale, design, and cohort description. *Mol Cell Pediatr.* 2019;6(1):1–10.
30. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2006;66:956–70.
31. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development. *Pediatrics.* 2003;111(6):1253–61.
32. Winkler V, Leitzmann M, Obi N, Ahrens W, Edinger T, Giani G, et al. Response in

- individuals with and without foreign background and application to the National Cohort in Germany: which factors have an effect? *Int J Public Health*. 2014;59(3):555–63.
33. Logan C, Zittel T, Striebel S, Reister F, Brenner H, Rothenbacher Di, et al. Changing Societal and Lifestyle Factors and Breastfeeding Patterns Over Time. *Pediatrics*. 2016;137(5):1–10.
34. Snodgrass W, Bush N, Holzer M, Zhang S. Current Referral Patterns and Means to Improve Accuracy in Diagnosis of Undescended Testis. *Pediatrics*. 2011;127(2):e382–8.
35. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch Dis Child*. 1992;67:892–9.
36. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto A-M, Schmidt IM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004 Apr 17;363:1264–9.
37. Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*. 2001;7(3):282–6.
38. Dave S, Liu K, Garg AX, Shariff SZ. Secular trends in the incidence and timing of surgical intervention for congenital undescended testis and surgically treated hypospadias in Ontario, Canada between 1997 and 2007. *J Pediatr Urol*. 2018;14(6):552.e1-552.e7.
39. Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I, Punab M, Suominen J, Anderse A-G, et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2199–208.
40. Adami H -O, Bergström R, Möhner M, Zatoński W, Storm H, Ekblom A, et al. Testicular cancer in nine northern european countries. *Int J Cancer*. 1994;59:33–8.
41. Cortes D, Kjellberg EM, Breddam M, Thorup J. The True Incidence of Cryptorchidism in Denmark. *J Urol*. 2008;179(1):314–8.

42. Kjersgaard C, Arendt LH, Ernst A, Lindhard MS, Olsen J, Henriksen TB, et al. Lifestyle in pregnancy and cryptorchidism in sons: A study within two large Danish birth cohorts. *Clin Epidemiol.* 2018;10:311–22.
43. Arendt LH, Ramlau-Hansen CH, Lindhard MS, Henriksen TB, Olsen J, Yu Y, et al. Maternal Overweight and Obesity and Genital Anomalies in Male Offspring: A Population-Based Swedish Cohort Study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(4):317–27.
44. Wagner-Mahler K, Kurzenne J-Y, Delattre I, Bérard E, Mas J-C, Bornebush L, et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl.* 2011;34:499–510.
45. Pierik FH, Burdorf A, Nijman RJM, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Juttman RE, Weber RFA. A high hypospadias rate in The Netherlands. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1112–5.
46. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg.* 2008;43(2):358–61.
47. Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):152.e1-152.e7.
48. Nordenvall AS, Frisé L, Nordenström A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: Incidence and risk factors. *J Urol.* 2014;191(3):783–9.
49. Mau EE, Leonard MP. Practical approach to evaluating testicular status in infants and children. *Can Fam Physician.* 2017;63:432–5.
50. Wenzler DL, Bloom DA, Park JM. What is the rate of spontaneous testicular descent in infants with cryptorchidism? *J Urol.* 2004;171(2 I):849–51.
51. Hrivataki G, Astfalk W, Schmidt A, Hartwig A, Kugler T, Heim T, et al. The timing of surgery for undescended testis- a retrospective multicenter analysis. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:649–57.
52. Boehme P, Geis B, Doerner J, Wirth S, Hensel KO. Shortcomings in the management

- of undescended testis: guideline intention vs reality and the underlying causes – insights from the biggest German cohort. *BJU Int.* 2018;122(4):644–53.
53. Nah SA, Yeo CSW, How GY, Allen JC, Lakshmi NK, Yap TL, et al. Undescended testis: 513 patients' characteristics, age at orchidopexy and patterns of referral. *Arch Dis Child.* 2014;99:401–6.
54. Yi W, Sheng-De W, Lian-Ju S, Tao L, Da-Wei H, Guang-Hui W. Management of undescended testis may be improved with educational updates and new transferring model. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):1–5.
55. Welsh M, Saunders PTK, Fisker M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479–90.
56. Ryu DS, Cho WY, Chung JM, Kang D Il, Lee SD, Park S. Comparison of penile length at 6- 24 months between children with unilateral cryptorchidism and a healthy normal cohort. *Investig Clin Urol.* 2018;59:55–60.
57. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, et al. Anogenital Distance and Penile Length in Infants with Hypospadias or Cryptorchidism: Comparison with Normative Data. *Environ Health Perspect.* 2014;122(2):207–11.
58. Berkowitz GS, Lapinski RH, Godbold JH, Dolgin SE, Holzman IR. Maternal and Neonatal Risk Factors for Cryptorchidism. *Epidemiology.* 1995;6(2):127–31.
59. Biggs M Lou, Baer A, Critchlow CW. Maternal, Delivery, and Perinatal Characteristics Associated with Cryptorchidism: A Population-Based Case-Control Study among Births in Washington State. *Epidemiology.* 2002;13(2):197–204.
60. Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular Mechanisms of External Genitalia Development. *Differentiation.* 2012;84(3):261–8.
61. Depue RH. Maternal and Gestational Factors Affecting the Risk of Cryptorchidism and Inguinal Hernia. *Int J Epidemiol.* 1984;13(3):311–8.
62. Clarnette TD, Hutson JM. The genitofemoral nerve may link testicular inguinoscrotal

- descent with congenital inguinal hernia. *Aust N Z J Surg.* 1996;66:612–7.
63. Funke S, Flach E, Kiss I, Sándor J, Vida G, Bódis J, et al. Male reproductive tract abnormalities: More common after assisted reproduction? *Early Hum Dev.* 2010;86:547–50.
64. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *Br Med J.* 2006;333(7570):679–81.
65. Wolff M Von, Haaf T. In vitro fertilization technology and child health- risks, mechanisms and possible consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117:23–30.
66. Elert A, Jahn K, Heidenreich A, Hofmann R. Der familiäre Leistenhoden. *Klin Pädiatrie.* 2003;215:40–5.
67. van der Horst HJR, de Wall LL. Hypospadias, all there is to know. *Eur J Pediatr.* 2017;176(4):435–41.
68. Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, Westergaard T, Christensen K, Wohlfahrt J, et al. Familial Aggregation of hHypospadias: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2008;167(3):251–6.
69. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and Functional Aspects of Testicular Descent and Cryptorchidism. *Endocr Rev.* 1997;18(2):259–80.
70. Hussain N, Chaghtai A, Anthony Herndon CD, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and Early Gestation Growth Restriction in Infants. *Pediatrics.* 2002;109(3):473–8.
71. Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Nørgaard M, Sørensen HT. Prevalence of Hypospadias in Danish Boys: A Longitudinal Study, 1977-2005. *Eur Urol.* 2009;55(5):1022–6.
72. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias. *J Urol.* 1999;161:1606–9.
73. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes- 2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S13–27.

-
74. Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Mild Gestational Diabetes as a Risk Factor for Congenital Cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4862–5.
 75. Trabert B, Chodick G, Shalev V, Sella T, Longnecker MP, McGlynn KA. Gestational diabetes and the risk of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology.* 2014;25(1):152–3.
 76. Brouwers MM, De Bruijne LM, De Gier RPE, Zielhuis GA, Feitz WFJ, Roeleveld N. Risk factors for undescended testis. *J Pediatr Urol.* 2012;8(1):59–66.
 77. Van Zutphen AR, Werler MM, Browne MM, Romitti P a, Bell EM, McNutt L-A, et al. Maternal Hypertension, Medication Use, and Hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol.* 2014;123:309–17.
 78. Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, Wilbrand K, Westergaard T, Hjalgrim H, et al. Maternal and Gestational Risk Factors for Hypospadias. *Environ Health Perspect.* 2008;116(8):1071–6.
 79. Berkowitz GS, Lapinski RH. Risk factors for cryptorchidism: A nested case-control study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1996;10:39–51.
 80. Snijder CA, Kortenkamp A, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Hofman A, Hass U, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics during pregnancy and the occurrence of cryptorchidism and hypospadias in the offspring: The Generation R Study. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1191–201.
 81. Adams S V., Hastert TA, Huang Y, Starr JR. No Association between Maternal Pre-Pregnancy Obesity and Risk of Hypospadias or Cryptorchidism in Male Newborns. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2011;91(4):241–8.
 82. Blomberg MI, Källén B. Maternal Obesity and Morbid Obesity: The Risk for Birth Defects in the Offspring. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2010;88(1):35–40.
 83. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark. *Scand J Work Environ Heal.* 2014;40(3):323–30.

84. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism and hypospadias among boys of maternal hairdressers - A Danish population-based cohort study. *Scand J Work Environ Heal.* 2013;39(3):302–9.
85. Chen Y, Sun L, Geng H, Lei X, Zhang J. Placental pathology and hypospadias. *Pediatr Res.* 2016;81(3):489–95.
86. Houlihan DD, Dennedy MC, Ravikumar N, Morrison JJ. Anti-hypertensive therapy and the fetoplacental circulation: Effects on umbilical artery resistance. *J Perinat Med.* 2004;32:315–9.
87. Gupta C, Goldman AS. The arachidonic acid cascade is involved in the masculinizing action of testosterone on embryonic external genitalia in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:4346–9.
88. Gupta C, Bentlejewski CA. Role of Prostaglandins in the Testosterone-Dependent Wolffian Duct Differentiation of the Fetal Mouse. *Biol Reprod.* 1992;47:1151–60.
89. Mazaud-Guittot S, Nicolaz CN, Desdoits-Lethimonier C, Coiffec I, Maamar M Ben, Balaguer P, et al. Paracetamol, Aspirin, and Indomethacin Induce Endocrine Disturbances in the Human Fetal Testis Capable of Interfering With Testicular Descent. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):E1757–67.
90. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, et al. Maternal use of Acetaminophen, Ibuprofen, and Acetylsalicylic Acid During Pregnancy and Risk of Cryptorchidism. *Epidemiology.* 2010;21(6):779–85.
91. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppari J, Andersen HR, et al. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: A cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod.* 2016;32(1):223–31.
92. Gurney J, Richiardi L, McGlynn KA, Signal V, Sarfati D. Analgesia use during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1118–29.
93. van den Driesche S, Macdonald J, Anderson RA, Johnston ZC, Chetty T, Smith LB, et al. Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the

-
- human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med.* 2015;7(288):1–24.
94. Yu C, Wei Y, Tang X, Liu B, Shen L, Long C, et al. Maternal smoking during pregnancy and risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2019;178(3):287–97.
95. Jensen MS, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J. Cryptorchidism according to maternal gestational smoking. *Epidemiology.* 2007;18(2):220–5.
96. Mongraw-Chaffin ML, Cohn BA, Cohen RD, Christianson RE. Maternal Smoking, Alcohol Consumption, and Caffeine Consumption During Pregnancy in Relation to a Son's Risk of Persistent Cryptorchidism: A Prospective Study in the Child Health and Development Studies Cohort, 1959- 1967. *Am J Epidemiol.* 2008;167(3):1–9.
97. Lindqvist P, Grennert L, Maršál K. Epidermal growth factor in maternal urine - a predictor of intrauterine growth restriction? *Early Hum Dev.* 1999;56:143–50.
98. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: A systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):589–604.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich insbesondere Herrn Prof. Dr. Wolfgang Rösch für die Möglichkeit einer Promotion in seiner Abteilung, die Unterstützung und den fachlichen Rat bei der Anfertigung dieser Arbeit danken. Auf seine Expertise war bei Fragen bezüglich klinischer und wissenschaftlicher Hintergründe immer Verlass.

Mein weiterer besonderer Dank gilt Herrn Dr. Martin Promm für die ausgezeichnete Betreuung. Danke für Ihr herausragendes Engagement und Ihre Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemstellungen jeder Art.

Ein großes Dankeschön gilt auch Frau Dr. Susanne Brandstetter, die mich mit Rat und Tat bei der Auswertung und den statistischen Analysen der Daten unterstützt hat.

Außerdem will ich Herrn Prof. Dr. Michael Kabesch für die Betreuung im Profilbildungssemester danken und freue mich, ein Teil der KUNO Kids Gesundheitsstudie sein zu dürfen.

Mein großer Dank gilt zudem den Probanden und Eltern der KUNO Kids Gesundheitsstudie. Ohne ihre Teilnahme wäre meine Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Von ganzem Herzen möchte ich auch meinen Eltern und meinen beiden Schwestern danken. Danke für die Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung dieser Doktorarbeit, danke für die Geduld, Ermutigungen und einfach, dass es Euch gibt.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.“

Ort, Datum, Unterschrift