

# KRYPTORCHISMUS -HYPOSPADIE: ENDOKRINOLOGISCHE ASPEKTE

Markus Janner, Bern

## 1. Kryptorchismus

### 1.1. Einleitung

Ein kryptorcher Hoden ist ein Hoden, der nicht bis ganz ins Scrotum hinunter gezogen werden kann, ohne den Samenstrang Übermehung zu dehnen.

Die Inzidenz bei Termingeborenen beträgt 6.7%; diese Zahl beträgt bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht von <2500g 29% und ist bei dreimonatigen Säuglingen noch 1.6%.

Im Deszensus können embryologisch zwei Phasen unterschieden werden: Die transabdominelle Phase, die in der 10-15 SSW erfolgt. Diese Phase kommt durch Verlängerung des Gubernaculum zustande und ist vom Anti-Müllerschen-Hormon abhängig. Die transinguinale Phase erfolgt zwischen der 28.-35. SSW und ist durch Androgene reguliert. Calcitonin-Gen-related-protein aus dem N. genitofemoralis bewirkt dabei die Migration des Gubernaculum.

Es werden drei Formen des kryptorchen Hodens unterschieden:

1. Der echte Maldezensus (=unvollständiger Deszensus entlang dem normalen Weg),
2. Ektope Testes (=Deszensus entlang einem abnormen Weg)
3. Retraktile Testes.

Diagnostisch steht die korrekte klinische Untersuchung im Vordergrund; diese ist einer Bildgebung mit Ultraschall, CT oder MRI Überlegen. Differentialdiagnostisch müssen bilaterale intraabdominelle Hoden von einer Anorchie abgegrenzt werden.

Zwei Probleme stehen beim Kryptorchismus im Vordergrund: die Fertilität und das maligne Entartungsrisiko.

### 1.2. Fertilität

Einleitend muss erwähnt werden, dass bei wissenschaftlicher Untersuchung der Fertilität bei Männern zum Teil grosse methodologische Probleme bestehen: Retrospektive vs. prospektive Untersuchung. Selektionierte Kollektive von Fertilitätskliniken. Goldstandard für Fertilität beim Mann: Fraglos die Paternität, diese wird aber oft nicht als Endpunkt der Studie gewählt.

Praktisch alle Männer mit unbehandeltem beidseitigem Kryptorchismus sind infertil.

6.25% der Männer aus einer grossen Serie, die in einer spezialisierten Poliklinik wegen ihrer Infertilität Hilfe suchten, hatten eine positive Anamnese für Kryptorchismus, 60% davon hatten bilateral kryptorche Hoden. In der gleichen Serie hatten 80% der Männer mit bilateral kryptorchen Hoden eine Azoospermie. In einer retrospektiven Umfrage mittels Fragebogen bei 697 Männern, die zwischen 1955 und 1975 am Children's Hospital in Pittsburgh wegen eines Kryptorchismus (88 bilateral, 609 unilateral) orchidopexiert worden waren, waren 65.3% der bilateral kryptorchen Männer zeugungsfähig verglichen mit 89.7% der unilateral kryptorchen Männer und 93.2% der 708 gesunden Kontrollen (Lee P.A. et al, 2001). Es gibt klare Hinweise darauf, dass essentielle Schritte in der Spermiogenese sowohl im kryptorchen wie auch, in geringerem Ausmass, im deszendierten kontralateralen Hoden gestört sind (Hadziselimovic F. et al. 2001; Huff D.S. et al. 2001(1)). Die Störung der Spermiogenese würde dann in einem abnormen Spermogramm beim jungen Erwachsenen resultieren. Die heute vorliegenden Studien, die Patienten bis ins Erwachsenenalter prospektiv verfolgen, untersuchen allerdings nur kleine und heterogene Kollektive. Auch scheint die Gleichung abnormes Spermogramm = Infertilität zu einfach zu sein, da es dokumentiert ist, dass auch Männer mit Azoospermie zeugungsfähig sein können.

Interessant ist die Frage, in wie weit die Fertilität von kryptorchen Hoden durch eine postoperative Nachbehandlung mit GnRH-Analoga (Buserelin oder Naferelin) verbessert werden kann. Vor allem die Basler Gruppe von Hadziselimovic und die Gruppe aus Philadelphia von Huff gehen davon aus, dass dem Kryptorchismus eine primäre Pathologie oder Unreife der Hypothalamus-Hypophysengonadenachse zu Grunde liegt, die für Störung in der Spermiogenese verantwortlich ist. Wenn dies so wäre, schiene es logisch, nach Orchidopexie mit GnRH-Analoga die Gonadotropine und letztlich die Testosteronproduktion der Leydigzellen anzuregen, damit die Spermiogenese sich erholen kann. Gegenwärtig liegen zwei Studien mit kleinen Kollektiven vor, die Hinweise darauf geben, dass eine GnRH-Analoga Behandlung von 6 Monaten Dauer nach Operation zu einer Verbesserung des Spermiogramms beziehungsweise der Keimzellzahl in der Hodenbiopsie führen (Hadziselimovic F. et al. 1997; Huff D.S. et al, 2001 (2)). Die Bedeutung dieser Untersuchungen ist schwierig abzuschätzen, da die Fallzahlen klein sind, die Studien nicht doppelblind-placebo-kontrolliert sind und das Patientenkollektiv heterogen ist. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es sicher verfrüht, eine postoperative GnRH-Analogabehandlung allgemein zu empfehlen.

### **1.3. Maligne Entartung**

Die Mehrzahl aller testikulären Neoplasien sind Keimzelltumoren. Frühere Studien zeigten ein relatives Risiko (RR) für Hodentumoren, das bei kryptorchen Hoden 35-50x dasjenige von normalen Hoden übertraf. In neueren Studien liegen die Zahlen um einiges darunter. Erwähnenswert sind die Untersuchungen aus Dänemark, da die Dänen über ein besonders gutes Krebsregister verfügen: Das RR für testikuläre Neoplasien bei bilateral kryptorchen Hoden lag bei 9.3 (Giwerzman A. et al. 1987). In Westeuropa und den USA liegt das RR bei 7.5 (Swerdlow A. et al. 1997).

Interessanterweise lag das RR für biopsierte Hoden in obiger Studie 10x höher als bei nichtbiopsierten. Der Grund dafür ist unklar. Alle ausser einer Biopsie waren normal. Das RR war am höchsten für bilateral kryptorche Hoden, die nicht operiert waren und am niedrigsten für unilateral orchidopexierte Hoden. Je höher der Hoden retiniert war, desto grösser das RR einer malignen Entartung.

### **1.4. Hormonelle Behandlung versus Operation**

Es gibt drei mögliche hormonelle Behandlungsstrategien:

- $\beta$ -hCG (Pregnyl<sup>®</sup>) allein 1500-3000 U/Wo im Über 3 Wochen
- GnRH oder Analog (z.B. Buserelin 20  $\mu$ g/Tag Über 28 Tage)
- Kombination mit Buserelin gefolgt von  $\beta$ -hCG

Die Resultate der wenigen doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien sind etwas kontrovers, lassen aber zusammengefasst folgendes aussagen:

- kein Unterschied von GnRH (Cryptocur<sup>®</sup>) und Placebo bezüglich Deszensus 4 Wochen nach Behandlungsende. Die einzigen Hoden, die unter Verum deszendierten, waren diejenigen, die distal des Annulus ing. externus lagen. (de Muinck Keizer-Schrama et al. 1986)
- $\beta$ -hCG wirksam bei retraktilen Testes.  $\beta$ -hCG führt in 6% und GnRH in 19% zu einem Deszensus bei echt kryptorchen Hoden (Rajfer J. et al. 1986).
- 28% Deszensus unter Buserelin allein, 0% unter Placebo. Werden beide Gruppen noch offen mit  $\beta$ -hCG nachbehandelt deszendieren insgesamt 36% in der Buserelingrouppe und 10% in der Placebogruppen. Wird die Lokalisation der Hoden vor Therapie berücksichtigt, fällt in dieser Studie auf, dass keiner der nicht-palpablen Hoden und nur 1 von 12 inguinalen Hoden deszendiert. Den besten Behandlungserfolg findet man bei präskrotal retinierten Hoden: 9/11 deszendierten nach  $\beta$ -hCG+Buserelin (Bica D and Hadziselimovic F, 1993).

-14.8% Deszensus bei einer Studie mit 155 Jungen mit unilateralem Kryptorchismus mit 4 verschiedenen Behandlungsprotokollen ( $\beta$ -hCG allein,  $\beta$ -hCG+hMG, GnRH allein, GnRH+ $\beta$ -hCG) ohne Unterschiede zwischen den vier Gruppen (Bertelloni S., 2001).

Dunkel und Mitarbeiter beschreiben, dass Choriongonadotropine die Apoptose von Keimzellen in kryptorchen Hoden erhöhen. Die Apoptoserate korreliert dabei negativ mit dem Hodenvolumen und positiv mit dem FSH-Spiegel. Allerdings war in dieser Studie die Spermaqualität unbeeinflusst (Dunkel L., 1997).

Gesamthaft kann es auf Grund dieser Erfahrungen sinnvoll sein, bei präskrotal gelegenen Testes einen Versuch mit Buserelin gemäss obigem Protokoll durchzuführen. In Anbetracht der Arbeit von Dunkel ist mehr Vorsicht bei der Verwendung von  $\beta$ -hCG angebracht.

## 2. Hypospadie

Man findet bei der Hypospadie drei Anomalien assoziiert: Ektope Mündung des Meatus, ventrale Krümmung des Penis (engl: Chordee), Präputialschürze.

**Embryologisch** gilt es zwei Formen zu unterscheiden:

- penile/penoscrotale Hypospadie 25% d.F. ---> fehlender Verschluss der Urethralplatte in der 11. SSW
- glanduläre Hypospadie 75% d.F. ---> gestörte Ausbildung des Meatus in der 16. SSW.

**Inzidenz:** 1:300 männliche NG, die Häufigkeit hat sich in den letzten 10 Jahren verdoppelt.

**Aetiologie:** Heterogen. Verschiedene Faktoren spielen eine Rolle:

- Fehlen von EGF (Epidermal growth factor) im Bereich des ventralen Radius des Penis.
- Vaskularisationsstörung?
- Hormone (Gestagene), Toxine (Organophosphate etc.)
- Genetik: RR für männliche Nachkommen bei betroffenem Bruder 17-21%.
- Immer daran denken! : partielle Androgenresistenz und Testosteronbiosyn-thesedefekte (nur bei penoscrotalen Hypospadien).

Drei Fragestellungen sollen im Rahmen dieses Vortrags diskutiert werden:

- sexuelle Funktion nach Operation
- endokrine Funktion, Fertilität
- psychologisches "outcome"

Auf die interessante und wichtige Frage des praktischen Vorgehens bei Neugeborenen mit schweren penoscrotalen Hypospadien, mithin der Frage nach dem Vorgehen bei Neugeborenen mit intersexuellem Genitale, verweise ich auf den Workshop.

### 2.1. Sexuelle Funktion

Nach Korrektur von Hypospadien liegt der Anteil von Männern, die "erfolgreichen Geschlechtsverkehr" haben je nach Untersuchung zwischen 77-90%. Bei schweren penoscrotalen Hypospadien liegt die Zahl etwas tiefer bei 63%. Problematisch ist in dieser Gruppe sind vor allem Patienten mit partieller Androgenresistenz, da bei diesen nur schwer vorausgesagt werden kann, wieviel der Phallus während der Pubertät unter Androgenstimulation letztlich wächst. Dies macht eine Rekonstruktionsoperation problematisch.

Patienten mit Zustand nach Hypospadie haben signifikant mehr erektile Probleme (Peniskrümmung, ungenügende Penislänge, Schmerzen). Allerdings zeigen modernere Operationsverfahren diesbezüglich bessere Resultate, da z.B. der "Chordee" mehr Rechnung getragen wird (Aho M. et al., 2000).

Unbefriedigende Ejakulation wird auch in gut 60% d.F. von schweren Hypospadien erwähnt, wobei die Fähigkeit, zum Orgasmus zu gelangen, gleich ist wie bei Kontrollen.

Interessant ist, dass oft eine Diskrepanz zwischen der Beurteilung des Operationsresultat von Seiten der Chirurgen und der Patienten besteht. Bracka z.B. berichtet, dass 80% der Adoleszenten nach Hypospadioperation im "Follow-up" das Resultat als ästhetisch unbefriedigend beurteilten, allerdings nur 38-44% so, dass eine Korrekturoperation notwendig war (Bracka A., 1995).

## **2.2. Endokrine Funktion und Fertilität**

Bei leichten und milden Formen der Hypospadie ist die endokrine Funktion und die Fertilität unbeeinträchtigt. Bei penoscrotalen Hypospadien ist die endokrine Funktion und die Fertilität oft beeinträchtigt, letztlich aber abhängig vom Grundleiden.

## **2.3. Psychologischer "outcome"**

Die Abschätzung psychologischer Folgen einer Hypospadie und deren Korrekturoperation(en) ist methodologisch schwierig.

Eines der methodologischen Probleme ist die richtige Auswahl der Kontrollen. Psychologische Folgen können nämlich im Zusammenhang mit der Genitalmissbildung selber liegen oder Folge der multiplen chirurgischen Eingriffe sein. Es gibt aber kein vernünftiges Kontrollkollektiv, das sich mit Hypospadiepatienten vergleichen liesse. So mag es auch nicht erstaunen, dass je nach Optik des Untersuchers die Resultate verschieden ausfallen.

In der bereits erwähnten Untersuchung von Bracka hatten etwa 20% der Männer die chirurgischen Eingriffe als traumatisierend in Erinnerung. In einer anderen Untersuchung über den Langzeitverlauf von Hypospadiepatienten erklärten ein Drittel der Männer, sie vermieden es, sich in der Öffentlichkeit umzuziehen. Eine niederländische Untersuchung fand keine Anhaltspunkte für Störungen der psychosozialen Anpassung bei Adoleszenten mit Hypospadie verglichen mit gesunden Gleichaltrigen (Mureau M. et al. 1995). Berg und Mitarbeiter fanden hingegen in einer gross angelegten detaillierten psychiatrischen Arbeit, dass junge Männer mit Hypospadie eine signifikante Verminderung der Ich-Stärke, des Selbstwertgefühls und der Nutzung eigener Ressourcen hatten. In der Kindheit seien sie vermehrt schüchtern, zurückgezogen und isoliert gewesen. Als Erwachsene zeigten sie vermehrt neurotische Störungen. Die Kontrollen in dieser Studie waren Männer mit Zustand nach Appendektomie. (Berg G. et al., 1983).

Zusammenfassend kann, glaube ich, zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Frage nach den psychologischen Folgen nicht abschliessend beantwortet werden. Sie bietet aber sicher Gelegenheit zu einer ausgiebigen Diskussion.

## **LITERATUR**

### **Allgemein Endokrinologie**

Charles G.D. Brook, editor: Clinical Paediatric Endocrinology, 3rd edition, 1995, Blackwell Science.  
Ze'ev Hochberg, editor: Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 1st edition, 1999, Karger.

### **Kryptorchismus**

Whitaker R. Undescended testis - the need for a standard classification. Br. J. Urol, 70:1-6, 1992.

### **hCG oder GnRH Therapie**

Rajfer J. et al. N. Engl. J. Med. 314:466-70. 1986.

deMuinck Keizer-Schrama S.M. et al. Lancet. 19:876-880. 1986

Bica D.T. and Hadziselimovic F. Eur. J. Pediatr. 152 Suppl 2:S38-42. 1993

Bertelloni S. et al. Horm. Res. 55:236ff. 2001

Dunkel L. et al. J Clin. Invest. 100:2341ff. 1997

### **Fertilität**

Lee P.A. et al. Horm Res. 55:28 ff. 2001

Huff D.S. et al. Horm Res. 55:11ff. 2001 (1)

Huff D.S. et al. Horm Res. 55:38ff. 2001 (2)

Hadziselimovic F. and Herzog B. Horm Res. 55:6ff. 2001

Hadziselimovic F. et al. J. Urol. 158:1193ff. 1997

### **Maligne Entartung**

Giwerzman A. et al. J. Urol. 138:1214ff. 1987

Swerdlow A. et al. Br. Med. J. 314:1507ff. 1997

### **Hypospadie**

#### **Genetik**

Stool C. et al. J. Med. Gen. 27:559ff. 1990

#### **Chirurgischer "Outcome"**

Bracka A. Br. J. Urol. 76 Suppl. 3:31-41. 1995

#### **Sexuelle Funktion**

Aho M. et al. Eur. J. Urol. 37:95-100.2000

#### **Psychologische Aspekte**

Berg R. et al. Acta Psychiatr. Scand. 68:143ff. 1983

Mureau M. et. al. J. Urol. 154:1351ff. 1995

#### **Mikropenis**

Schonfield W. Am.J. Dis. Child. 65:535ff. 1943

Feldman K. et al. Pediatrics 87:395ff. 1975

Flateau E et al. J. Pediatr. 87:663ff. 1975

## **Gynäkomastie**

Braunstein G. N. Engl. J. Med. 328:490ff. 1993

## **Pubertas tarda**

Rosen D.S. and Foster C. Ped. Rev. 22(9):309ff. 2001

## **WEB-Links**

NG mit intersexuellem Genitale: <http://www.aap.org/policy/re9958.html>

Seltene Krankheiten: <http://www.rarediseases.org/cgi-bin/nord>

Male hypogonadism: <http://www.aace.com/clin/guidelines>

Allgemein Endokrinologie: <http://endocrine.medscape.com>