

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Chirurgische Klinik I
Direktor: Prof. Dr. med. Arnulf Thiede

**Fertilitätsuntersuchungen nach operativer Behandlung
des Hodenhochstandes im Kindesalter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Florian Roland Tatzel
aus Göppingen

Boll, März 2005

Referent: Prof. Dr. med. B. Höcht
Koreferent: Prof. Dr. med. O. Elert
Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2005

Der Promovent ist Arzt

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1	Definition des Hodenhochstandes	1
1.2	Hodendeszenus	3
1.3	Hodenentwicklung	5
1.3.1	Einleitung	5
1.3.2	Die endokrine Funktion des Hodens in der fetalen Phase	5
1.3.3	Die endokrine Funktion des Hodens in der postnatalen Phase	6
1.3.4	Die exokrine Funktion des Hodens	7
1.3.5	Die Reifung und Funktion der Leydig-Zellen	8
1.3.6	Die Entwicklung und Funktion der Sertoli Zellen	9
1.3.7	Die Entwicklung der Geschlechtszellen	9
1.4	Ätiologie	12
1.5	Untersuchungstechnik	12
1.6	Therapiemöglichkeiten	14

2. Material und Methoden

2.1	Rekrutierung des Patientenstammes und Einschlusskriterien	16
2.1.1	Fragestellung	16
2.1.2	Patientengut und dessen Vorbehandlung	16
2.1.3	Behandlungsschema der Gruppe B und d. Erfolg	19
2.1.4	Operative Behandlung	20
2.1.5	Histologische Untersuchung der Hodenbiopsien	21
2.2	Körperliche Untersuchung	24
2.3	Hormonelle Untersuchung	25
2.3.1	Allgemein	25
2.3.2	Bestimmung von FSH und LH	25

2.3.3	Bestimmung von Testosteron	26
2.4	Gewinnung und Untersuchung des Ejakulates	26
2.4.1	Allgemein	26
2.4.2	Makroskopische Untersuchung des Ejakulates	27
2.4.3	Mikroskopische Untersuchung	28
2.4.4	Aufbereitung des Ejakulates zur mikroskopischen Untersuchung	28
2.4.5	Klassifizierung der Spermienmotilität	29
2.4.6	Agglutination	30
2.4.7	Zählung der Spermien	30
2.4.8	Morphologische Beurteilung der Spermien	31
2.4.9	Leukozyten im Ejakulat	32
2.4.10	Nomenklatur einiger Ejakulatparameter	33
2.5	Untersuchung der Biopsien aus der Operation in der Kindheit	35

3. Ergebnisse

3.1	Hodenlage	37
3.1.1	Hodenlage der nicht operierten Hoden	37
3.1.2	Hodenlage der operierten Hoden	38
3.1.3	Konsistenz der Hoden	40
3.1.4	Narbenheilung des Zugangsweges	40
3.2	Volumen der Hoden	41
3.2.1	Volumen der operierten Hoden	41
3.2.2	Volumen der nicht operierten Hoden	42
3.2.3	Gegenüberstellung von Lage und Größe aller ope- rierten Hoden	42
3.2.4	Gegenüberstellung von Lage und Größe der gesun- den und der operierten Seite bei unilateralem Kryp- torchismus	44
3.3	Auswertung der Blut-Hormonwerte	46

3.4	Auswertung der Spermioogramme	48
3.5	Auswertung der Biopsien	51
4.	<u>Diskussion</u>	
4.1	Fragestellung	53
4.2	Vergleich von Ergebnissen der körperlichen Untersuchung mit Ergebnissen aus den Spermioogrammen	53
4.3	Vergleich von Ergebnissen der Hormon – Blutwertbestimmung mit Ergebnissen aus den Spermioogrammen	55
4.4	Vergleich der Ergebnisse aus den Biopsien mit den Ergebnis- sen aus den Spermioogrammen	57
4.5	Verbesserung der Therapie	60
5.	<u>Zusammenfassung</u>	62
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	63

1. Einleitung

1.1 Definition des Hodenhochstandes

Die Lageanomalie des Hodens wird als Hodendystopie, Maldescensus testis oder im klinischen Sprachgebrauch als Kryptorchismus bezeichnet. Für das Zustandekommen des Maldescensus testis werden hormonale Störungen, dysgenetische Störungen und mechanische Störungen verantwortlich gemacht [36]. Die Hauptunterteilung des Maldescensus testis gliedert sich in Ektopie und Retention.

Bei der Ektopie kommt es zu einer Wanderung des Hodens außerhalb des für ihn physiologisch vorgesehenen Descendierungskanals. Der Hoden kann in diesem Fall in einer umbilikalen, femoralen, suprafascialen, penilen oder perinealen Position lokalisiert werden [18].

Die Retentio testis kommt durch das Ausbleiben der regelhaften Wanderung des Hodens zu Stande. Im Regelfall wandert der Hoden von kranial retroperitoneal ab der 5. Embryonalwoche in das Skrotum ab [36]. Bleibt diese Wanderung bis zur Geburt aus oder findet sie nur unvollständig statt, liegt ein Hodenhochstand vor.

Der Hoden kann an verschiedenen Positionen des Descendierungsprozesses verbleiben (Abb. 1). In diesem Fall spricht man von einem primären Kryptorchismus, der in eine hohe Form mit intraabdominaler oder hoch inguinaler Position und eine tiefe Form, bei der der Hoden den Leistenkanal passiert hat, aber nicht ins Skrotum descendiert ist, unterteilt wird. Bei der zuletzt genannten Form kommt der Hoden am äußeren Leistenring präskrotal oder über dem Leistenkanal als Testis reflexus zu liegen.

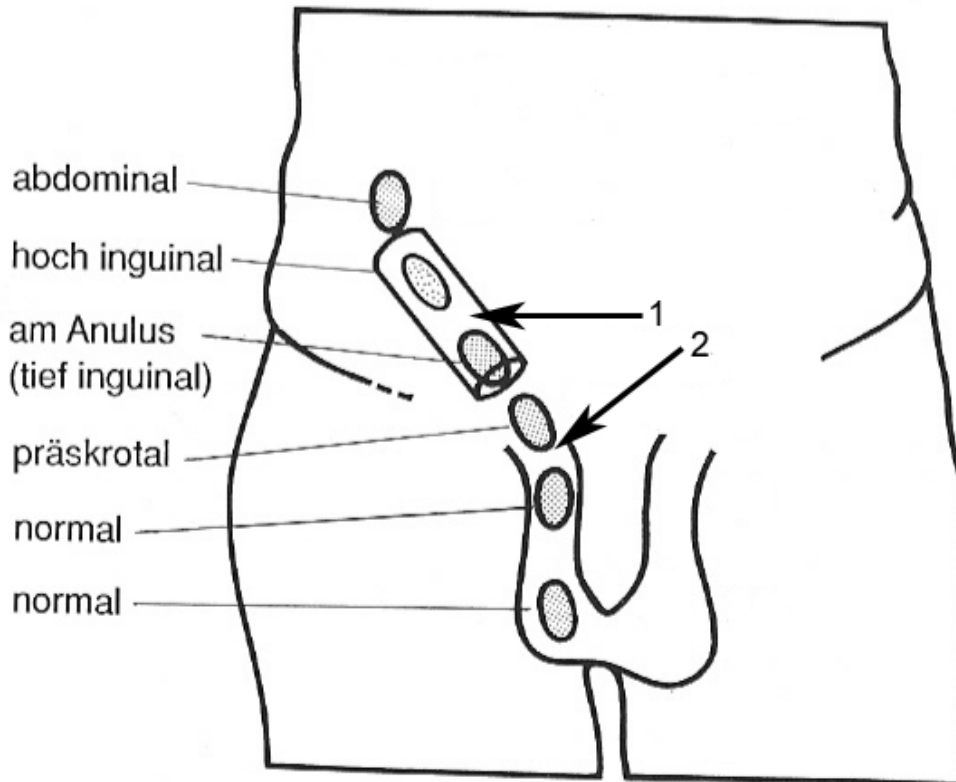
Bei der sekundären Form des Kryptorchismus wird in den ersten Lebensjahren ein normaler, beidseitig descendierter Hoden erfasst, im späteren Verlauf der Entwicklung kann dann jedoch ein eindeutiger Kryptorchismus festgestellt werden [34]. Für diese Art des Kryptorchismus kommen zwei Ursachen in Betracht. Erstens könnte es sich um einen fälschlich als Pendelhoden beurteilten kryptorchischen Gleithoden handeln, zweitens könnten dem regelmäßig descendierten

Hoden der nicht obliterierte Processus vaginalis oder dessen verbliebene fibröse Bindegewebsstränge anhaften, die den Hoden bei dem Wachstum des Kindes nach kranial ziehen, sodass er in den Leistenkanal zurückgezogen wird.

Von einem echten sekundären Kryptorchismus kann eigentlich nur dann gesprochen werden, wenn sich der primär descendierte Hoden nach einer Leistenhernien- oder Hydrozelenoperation aus dem Skrotum in eine kryptorchen Lage begibt und er dann wegen Verwachsungen oberhalb des Skrotums dort verbleibt. Die Häufigkeit wird unterschiedlich mit 0.5 – 2% angegeben [31]. Weiterhin gibt es auch Beobachtungen, dass ohne eine Voroperation ein primär descendierter Hoden nach einigen Jahren nicht mehr im Skrotum ist und ein sekundärer Ascensus erfolgt ist.

Bei über 5% aller männlichen Neugeborenen kann ein Maldescensus testis ein- oder beidseitig festgestellt werden. Bis zum 9. Lebensmonat reduziert sich die Zahl der kryptorchen Säuglinge auf 2%, da bis zu diesem Alter die Hoden noch spontan in das Skrotum wandern können [38] [36]. Der unilaterale Kryptorchismus ist im Vergleich zum bilateralen mit 60 – 75% wesentlich häufiger, wobei der unilaterale rechtsseitige Kryptorchismus mit 70% gegenüber dem linksseitigen deutlich überwiegt [32]. Wie schon dargestellt, gibt es unterschiedliche Lokalisationen, in denen der Hoden seinen Descendierungsprozeß unterbrechen kann. Diese kann man grob zusammenfassen in eine hohe Form, bei der der Hoden den Leistenkanal nicht passiert hat und eine tiefe Form des Kryptorchismus, bei der der Hoden am äußeren Leistenring oder praescrotal zu liegen gekommen ist (Abb. 1). Die tiefe Form stellt mit 80% im Vergleich zur hohen Form die häufigere Variante dar [18].

Abb. 1: Möglichkeiten der Lokalisation eines kryptorchen Hodens



- 1.) Bis zu dieser Lokalisation: Hohe Form des Kryptorchismus
- 2.) Bis zu dieser Lokalisation: Tiefe Form des Kryptorchismus

1.2 Hodendeszenus

Das Keimdrüsenfeld oder Mesonephros der frühen Embryonalphase enthält die Anlage des Hodens und liegt an der Hinterwand des Coelomas. Es reicht vom 6. thorakalen bis zum 2. sakralen Segment und stellt sich entlang der Bauchwand als longitudinaler Wulst dar [18] [36]. Der Hoden, nebst Müllerschem und Wolffschem Gang, entwickelt sich aus dem Mesonephros, welches erstmals in der 4. Schwangerschaftswoche abgegrenzt werden kann. Aus dem Wolffschem Gang entwickelt sich die Epididymis, der Ductus deferens und die Vesicula seminalia, der Müllersche Gang obliteriert.

Der epididymo-testikuläre Descensus läuft von dorso-kranial nach ventro-kaudal

ab. Erst beim Durchtritt durch den Inguinalkanal nimmt der Hoden seine endgültige ovale Form an, bis zu diesem Entwicklungszeitpunkt ist er rund. Während des größten Wachstumsschubes des Hodens und Nebenhodens, spiralisiert sich der Nebenhoden aus Platzmangel sehr stark auf und umgreift den Hoden.

Der Inguinalkanal ist an sich zu eng, um den Hoden und Nebenhoden passieren zu lassen. Damit es zu einem Descensus kommen kann, wird der Kanal durch das Aufquellen des Gubernakulums dilatiert, welches aus dem Mesenchym entstanden ist. Das Gubernakulum hat die gleiche Struktur wie die Whartonsche Sulze. In keinem Stadium des Descendierungsprozesses ist das Gubernakulum mit der Skrotalwand verbunden, sondern immer durch den Muskel cremaster oder Faszien von dieser getrennt. Die intraperitoneal gelegenen Hoden sind immer durch die retroperitoneale Lage des Gubernakulums von diesem getrennt, so dass es auch hier nicht zu Verwachsungen kommen kann [24].

Durch das Quellen des Gubernakulums wird der Abstieg der Hoden durch die Weitung des Leistenkanals passiv erleichtert, eine aktive Beteiligung des Gubernakulums durch Zug findet nicht statt. Die aktive Rolle beim Durchtritt durch den Inguinalkanal kommt dem Nebenhoden zu. Durch die Umklammerung des Hodens durch den Nebenhoden entsteht ein kaudal gerichteter Druck, der den Hoden durch den Leistenkanal schiebt. Bleibt diese Umklammerung aus, kommt es zu verschiedenen Graden der Dissoziation zwischen Hoden und Nebenhoden mit long loop Bildung des Ductus deferens und mit häufiger inguinaler und intravaginaler Position des Hodens [2].

Bei 66% der männlichen Neugeborenen obliteriert der Processus vaginalis bis 14 Tage postpartal [5], wobei der linke etwas schneller als der rechte obliteriert. Bei ca. 10% der männlichen Bevölkerung bleibt der Processus offen und ist post mortem noch als Spalt nachweisbar.

1.3 Hodenentwicklung

1.3.1 Einleitung

Ein reifes männliches Neugeborenes hat ein Hodenvolumen von ca. 1,5 cm³ pro Hoden, welches sich bis zur Pubertät auf das Doppelte, resp. 3,0 cm³ pro Hoden, erhöht. Die höchste Wachstumsgeschwindigkeit des Hodens findet in der Pubertät statt, damit eine Volumengröße von 10-15 ml bzw eine durchschnittliche Länge von 4,5 cm und ein Durchmesser von 2,5 cm beim Erwachsenen erreicht wird [7] [36].

Das Hodenparenchym wird von einer dicken Faserkapsel, der Tunika albuginea, umhüllt. Der Tunika albuginea liegt das glänzend erscheinende Peritoneum, die Tunika vaginalis, eng an. Zahlreiche Septen strahlen aus der Kapsel in das Mediastinum testis ein, und unterteilen es in etwa 250 pyramidenförmige Fächer, in denen die Lobuli liegen [18]. Jedes Hodenläppchen enthält einen oder mehrere Tubuli seminiferi contorti, die sich im Durchschnitt auf eine Gesamtmenge von etwa 500-1000 belaufen [18]. Diese aufgeknäuelten Tubuli laufen gegen den Hodenhilus zusammen, ziehen dort geradlinig weiter, anastomosieren miteinander und bilden so das Rete testis. Einige Kanälchen enden blind (Ductuli aberantes) und sind Reste der obliterierten Urnierenkanälchen. Außer den Septen mit den Lobuli befinden sich im Mediastinum testis noch Leydigzellen, Blut- und Lymphgefäße sowie Nervenfasern. Jeder Hoden enthält außer den Tubuli seminiferi contorti in etwa 800 Mio. Spermatogonien und ca. 700 Mio. Leydigzellen [18].

1.3.2 Die endokrine Funktion des Hodens in der fetalen Phase

Schon ab der 8. Schwangerschaftswoche sezerniert der fetale Hoden aktiv Testosteron, Östradiol und Anti-Müllersches Hormon [30]. Von der 12 Lebenswoche an, befindet sich die Testosteronproduktion unter der Kontrolle von LH (lutinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon), welches in der fetalen Hypopyse gebildet wird. Bis zu diesem Zeitpunkt wird die Testoste-

ronausschüttung von der HCG (Humanes Chorion Gonadotropin) Konzentration gesteuert [43]. Zwischen der 10. und 20. Schwangerschaftswoche erreichen die fetalen Plasmatestosteronwerte eine Konzentration, wie sie der eines erwachsenen Mannes entsprechen würde. Dieser Zeitpunkt kennzeichnet die erste Reifungsphase des fetalen Hodens [10] [43].

1.3.3 Die endokrine Funktion des Hodens in der postnatalen Phase

Der postnatale kindliche Hoden sezerniert in den ersten zwei Lebensjahren Anti-Müllersches Hormon und bis zu dem Erreichen des Erwachsenenalters Östradiol, Androgen Binding Globulin (ABG), Inhibin und Testosteron. Letzteres übt eine direkte Wirkung auf Niere, Muskelgewebe, Wolffschen Gang und Mesonephros aus und stellt das wichtigste Androgen dar. Dihydrotestosteron (DHT) nimmt vermutlich am stärksten Einfluss auf die Entwicklung des Ductus Epididymis und wirkt aber auch an anderen Geweben [18].

Östradiol spielt hauptsächlich in dem negativen Regelkreis Hypothalamus - Hypophyse - Gonade eine Rolle. Testosteron wird in der Peripherie in DHT oder in Östradiol umgewandelt. LH und FSH werden von der Hypophyse ausgeschüttet, wobei ersteres die Leydigischen-Zwischenzellen zur Testosteronsynthese anregt. Das über SHBG (Sex - Hormone - Binding - Globulin) gebundene Testosteron wird ins Blut transportiert, freigesetzt und entfaltet neben seinen anderen Wirkungen einen negativen Rückkopplungseffekt, sowohl an dem Hypophysenvorderlappen als auch am Hypothalamus. Der Hypothalamus bildet Gonadotropin Releasing Hormon (LH - RH). Der negative Rückkopplungsmechanismus entsteht durch Aromatisierung von Testosteron in Östradiol oder möglicherweise von Testosteron in DHT und die durch diese beiden Hormone bedingte Einschränkung der Ausschüttung von GN - RH durch den Hypothalamus. FSH wirkt vor allem auf die Sertoli-Zellen zur Hormonproduktion und Spermiogenesenkontrolle und auf die Leydig-Zellen, bei denen es die Vorstufen mobilisiert und die LH Rezeptoren an diesen Zellen reguliert.

Vier Testosteron abhängige Phasen sind entscheidend für die regelrechte Entwicklung der Geschlechtszellen. In der ersten Phase werden die Urgeschlechtszellen in Gonozyten umgewandelt, die dann wiederum im 2 – 4 Monat post Partum in Spermatogonien umgewandelt werden, was der zweiten Phase entspricht. Die dritte Phase spielt sich zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr ab. Es kommt zur Umwandlung der B-Spermatogonien in Spermatozyten erster Ordnung. In der Pubertät, der vierten Phase, wird die Spermatogenese vervollständigt [18]. Eine normal hohe LH und FSH Konzentration sowie eine ausreichend hohe intratestikuläre Testosteronkonzentration sind die Voraussetzung für eine normale Entwicklung der Spermiohistogenese.

1.3.4 Die exokrine Funktion des Hodens

Die maßgebliche exokrine Funktion des Hodens ist die Produktion von Spermien, welche ihren Normalwert (WHO) von mindestens 1.5 ml Volumen, 20×10^6 Spermien/ml und mehr als 60% gut gestaltete, gut bewegliche Spermien im Alter von 17 Jahren erreicht. Die Spermienmotilität bleibt in etwa bis zum 40. Lebensjahr konstant und fällt dann kontinuierlich ab [18]. Die Produktion des Spermas ist nicht nur einem tageszeitlichen Rhythmus unterworfen, sondern schwankt auch in Abhängigkeit zu der Jahreszeit. So erreicht ein normal fertiler Mann seine höchste Spermiedichte zwischen April und Mai die sich kontinuierlich einem Tiefstwert zwischen Oktober und Dezember nähert [39]. Eine Aussage über die Zeugungsfähigkeit eines Mannes anhand der im Spermioogramm enthaltenen Werte, Ejakulatvolumen, Spermatozoenmotilität, -dichte und -morphologie ist nur dann sicher möglich, wenn es sich um eine Azoospermie oder Aspermie handelt oder die Werte der Samendichte unter 10 Mio/ml gefallen sind [18].

1.3.5 Die Reifung und Funktion der Leydig-Zellen

Die fetalen Leydig-Zellen entwickeln sich aus Fibroblasten Typ II unter Gonadotropin Stimulation und sind konzentrisch Kapillaren angelagert [14]. Pro ausgezähltem Tubulus zählt man in den ersten 3 Lebensmonaten 3 Leydig-Zellen, die sich auf Grund der sinkenden Gonadotropinsekretion nach dem 4. Monat in juvenile Leydig-Zellen umwandeln und ihre Anzahl pro ausgezähltem Tubulus auf eine verringern. Im Vergleich sind die fetalen Leydig-Zellen größer als die juvenilen. Ein direkter Kontakt zwischen den Leydig-Zellen und den Kapillaren besteht nicht [18].

Mit dem Beginn der Pubertät und dem damit verbundenem Anstieg der Gonadotropin Sekretion wandeln sich die juvenilen Leydig-Zellen in adulte Leydig-Zellen um, die vergleichsweise größer sind. Die adulten Leydig-Zellen sind nun nicht mehr wie die fetalen oder juvenilen den Kapillaren angelagert, sondern befinden sich in der Peripherie der Zelle [18]. Die adulte Leydig-Zelle verfügt über ein gER (glattes Endoplasmatisches Retikulum), welches für die Hormonproduktion verantwortlich ist. Die Hauptfunktion der Leydig-Zelle ist die Testosteronproduktion. Sowohl das gER als auch die Reinecke Kristalloide sind Zeichen für den adulten Zustand der Zelle. Die Leydig-Zellzahl beim erwachsenen fertilen Mann beträgt im Durchschnitt 6 / Tubulus. Die Erhöhung der Zellzahl wird einerseits durch die Entwicklung der bereits vorhandenen juvenilen in die adulte Leydig-Zelle bewerkstelligt, aber auch durch die Entstehung neuer juveniler Leydig-Zellen aus Fibroblasten Typ II, die sich unter Auslassung der Zwischenstufe der fetalen Leydig-Zelle in adulte Leydig-Zellen ausdifferenzieren [14]. Am gesamten Hodenvolumen haben die Leydig-Zellen einen Anteil von 5-12% [6]. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die periphere Testosteronkonzentration in direktem Zusammenhang mit der Anzahl oder dem Volumen der Leydig-Zellen zu sehen ist.

1.3.6 Die Entwicklung und Funktion der Sertoli Zellen

Die Sertoli-Zelle ist die Zelle, welche am häufigsten in den präpubertären Tubuli seminiferi des Hoden anzutreffen ist. Bis zur Pubertät, in der die Sertoli-Zelle sich in den adulten Typ ausdifferenziert, durchläuft sie drei Reifestadien [25]. Die Transformation der Sertoli-Zellen steht unter hormoneller Kontrolle [14]. Die Anzahl der Sertoli-Zellen bleibt - von wenigen Ausnahmen abgesehen, bei denen es unter Buserelin Langzeit Behandlung zu einer Vermehrung der Zellen kam - konstant [23]. Mit dem Beenden der Pubertät und der damit verbundenen Ausreifung der Blut Hoden Schranke ist eine Teilung der Sertoli-Zellen abgeschlossen [18].

Sertoli-Zellen haben verschiedene Aufgaben, zu denen die Ernährung der Geschlechtszellen, in der Hauptsache ab der Differenzierungsstufe der Spermatozyten erster Ordnung an aufwärts, die Phagozytose und eine hormonelle Funktion gehören. Die hormonelle Funktion der Sertoli-Zelle ist vielfältig und noch nicht vollständig geklärt.

1.3.7 Die Entwicklung der Geschlechtszellen (Abb. 2)

Die Urgeschlechtszellen wandern aus der Zölogegend in der 5. Schwangerschaftswoche in den Hoden ein, wo sie bis zum 145. Tag der Schwangerschaft anzutreffen sind [18].

Die Entwicklung der Urgeschlechtszellen bis hin zur vollständigen Spermiohistogenese kann in vier Reifephase eingeteilt werden.

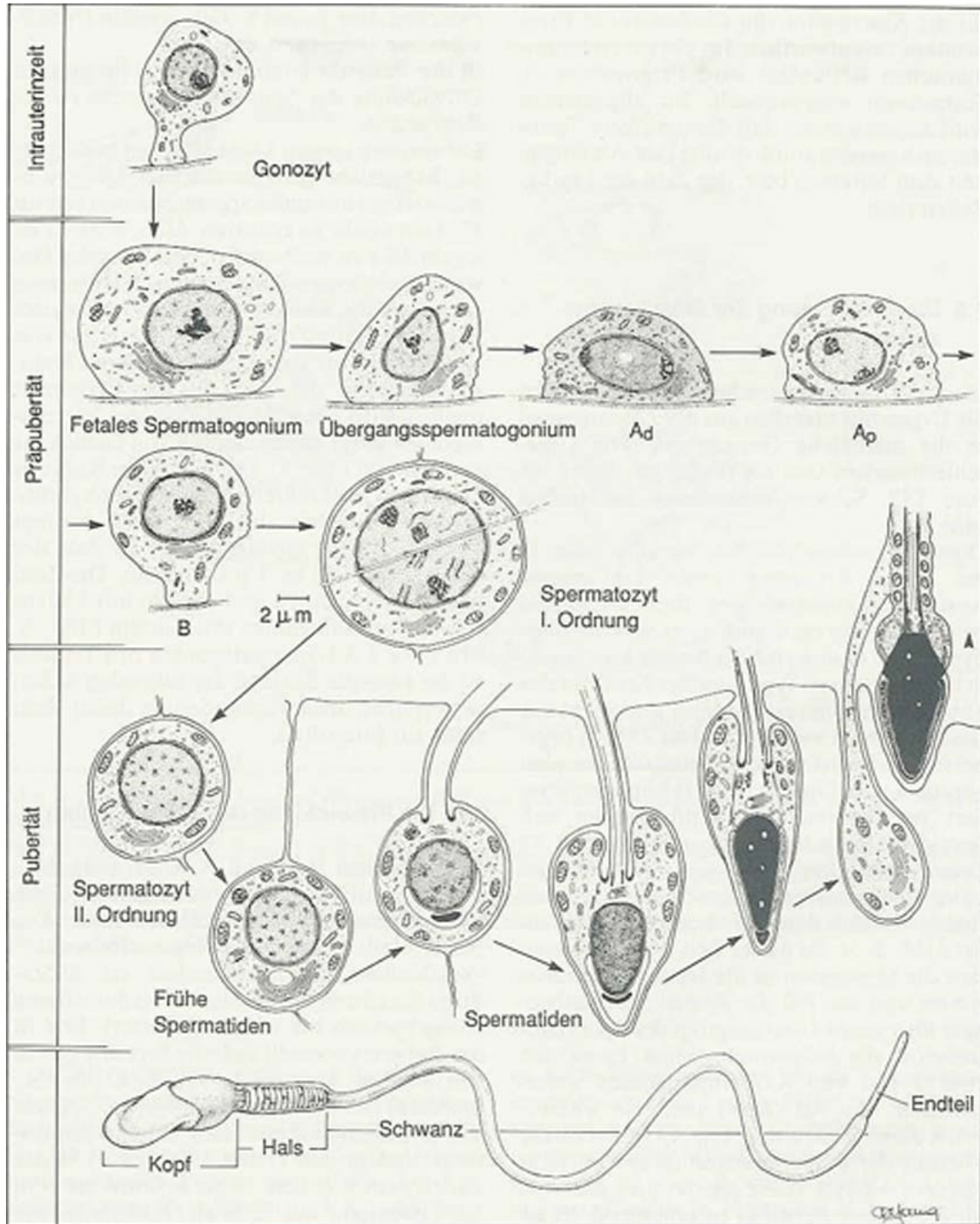
In der ersten Reifephase differenzieren sich die Urgeschlechtszellen unter Testosteronanstieg zu Gonozyten um, die sich in zwei verschiedene Typen unterteilen lassen. Typ I bleibt im Zentrum des Tubulus Seminiferus und wird nach seiner Degeneration von Sertoli-Zellen phagozytiert. Typ II wandert aus dem Zentrum zur Basalmembran und differenziert sich hier zur fetalen Spermatogonie um [18]. Ein Teil der an der Basalmembran befindlichen Spermatogonien wandelt sich nun im Verlauf der zweiten Reifephase unter einem erneuten Anstieg von Testosteron und der Entstehung eines Übergangstypes in wiederum

zwei unterschiedliche Zellen um. Es werden zwei Typen von A-Spermatogonien unterschieden, die Ad Spermatogonien, die sich im histologischen Schnitt dunkel darstellen (d für dark), und die Ap Spermatogonien, die sich heller darstellen (p für pale). Aus einem Teil der Ad Spermatogonien entwickeln sich die Ap Spermatogonien, die eine Vorratsfunktion erfüllen. Die zweite Reifephase ist nach dem 6. Lebensmonat beendet und ist entscheidend für die Fertilität des Mannes [26].

In der dritten Phase der Entwicklung entstehen erstmals um das 3. – 4. Lebensjahr aus den Ap Spermatogonien B-Spermatogonien. Diese Phase endet im 6. Lebensjahr mit der Beendigung der Differenzierung von Ap in B – Spermatogonien [14].

In der Pubertät - der vierten Reifephase - beginnt der Hoden unter hormoneller Stimulation seine Funktion - die Spermiohistogenese - aufzunehmen.

Abb. 2: Entwicklung der Geschlechtszellen



[18]

1.4 Ätiologie

Der Kryptorchismus ist die Folge einer mangelnden Gonadotropin Stimulation [22]. Für diese Theorie spricht, dass 75% der kryptorchen Kinder einen nachweisbaren hypogonadotropen Hypogonadismus haben, der durch eine passagere Hypothalamus – Hypophysen – Gonaden – Dysfunktion bedingt ist. Dies führt zum Maldescensus testis und beim Erwachsenen zu signifikant niedrigeren Testosteronwerten sowie zur Infertilität [15] [19]. Beobachtet wurde, daß sich eine Abnahme der Gonadotropine in einer Abnahme der Anzahl der Geschlechtszellen äußert [17]. Eine Behandlung der Kinder mit LH – RH oder HCG bewirkt in einer großen Zahl von Fällen die Descendierung der Hoden [18].

1.5 Untersuchungstechnik

Ein Zustand, der auf einen Kryptorchismus hinweist, stellt das ein- oder auch beidseitig hypoplastische Skrotum dar. In den ersten 8 Monaten ist es möglich, dass der Hoden des Kindes spontan descendiert, sodaß eine Behandlung in diesem Stadium der Entwicklung nicht sinnvoll ist. Ist nach diesem Zeitraum keine Änderung des Zustandes zu verzeichnen, muß eine Abgrenzung zwischen den behandlungsbedürftigen Formen des Kryptorchismus und dem Gleithoden sowie der nicht behandlungsbedürftigen Form - dem Pendelhoden - getroffen werden. Bei schlechter Abgrenzbarkeit sind wiederholte Untersuchungen für eine präzise Diagnose nötig.

Der Patient sollte keinem zusätzlichen Streß ausgesetzt werden, das heißt, die Untersuchung sollte in einem warmen, ruhigen Raum ohne Zeitdruck durchgeführt werden. Der Junge wird in eine Position gebracht, in der er entspannt, der Funikel nicht verkürzt und der Cremasterreflex weitgehend ausgeschaltet ist. Hierzu eignet sich bis etwa zum dritten Lebensjahr der Schneidersitz, bei dem das Kind von der Mutter an beiden Händen in einer aufrechten Position gehalten wird. Ältere Kinder lässt man an einer Tischkante sitzen, wobei die Füße auf den Oberschenkeln des Untersuchers abgestützt werden.

Zeigt sich nun der Hoden präskrotal oder im oberen Skrotalpol, kann er mit leichtem Daumendruck in der Nähe der Palpationsstelle der Arteria femoralis in das Skrotum gedrückt werden. Verbleibt der Hoden nach Aufhebung des Druckes im Skrotum, handelt es sich um den nicht behandlungsbedürftigen Pendelhoden. Wandert der Hoden spontan an seinen ursprünglichen Platz zurück, spricht man von einem Gleithoden, der behandelt werden muß. Zeigt sich der Hoden trotz der oben dargestellten Position des Kindes nicht, legt man den Jungen auf den Rücken und tastet die Inguinalregion nach dem Hoden ab. Bei adipösen Kindern oder Säuglingen kommt es aufgrund des Fettes oft zu falsch negativen Ergebnissen.

Läßt sich der Hoden trotz ausführlicher und mehrfacher Untersuchung nicht nachweisen, muß an eine Ektopie in perinealer, umbilikaler, femoraler oder peniler Lage gedacht werden. Hier ist eine Sonographie anzustreben, die in den meisten Fällen Aufschluß gibt, wo der Hoden lokalisiert ist [18].

Wenn der Hoden bei der Untersuchung auffindig gemacht werden konnte, sollte der Untersucher das Hodenvolumen bestimmen. Dies kann auf unterschiedliche Arten erfolgen.

1. Die schnellste und zugleich ungenaueste Methode ist die Bestimmung mittels Orchidometer (Abb.5), einer Kette von Ellipsoiden bekannten Volumens durch vergleichende Palpation.
2. Bei der zweiten, genaueren Methode wird der Hoden mittels eines Maßstabes vermessen und das Hodenvolumen (V) über die Formel $V = \pi/6 \cdot (D + d^2)$ errechnet [7], bei dem D den Längsdurchmesser und d den Querdurchmesser des Hodens angibt [18].
3. Die dritte Möglichkeit ist die Bestimmung mittels Sonographie, die auch bei nicht tastbarem Hoden möglich ist.

Seltener angewandte Untersuchungsmöglichkeiten, um Aufschluß über die Lage und die Größe des Hodens zu erlangen, stellt die nuklearmedizinische Untersuchung, die MRT oder MR Tomographie dar [18]. Sowohl Ultraschall als auch CT haben eine hohe Versagerquote von ca. 44% [13] [33]. Die zuverlässigsten Ergebnisse wurden mit der NMR – Tomographie erzielt.

Die wichtigste Untersuchung zur Abgrenzung des anorchien versus bilateral abdominal gelegenen Hodens stellt die Testosteron - Stimulation dar. Diese lässt sich mit einmaliger Gabe von 5000E HCG / m² Körperoberfläche am einfachsten durchführen. Kommt es in dem Zeitraum von 48 – 72h zu keinem Testosteron Anstieg im Blut und bleiben die LH + FSH Spiegel im Urin hoch, kann von einer Anorchie ausgegangen werden. Zur Sicherung der Diagnose kann gegebenenfalls eine NMR Tomographie durchgeführt werden, da bei manchen Patienten trotz negativem Testosteron – Stimulationstest, bilateral intraabdominelle rudimentäre Hoden nachgewiesen werden konnten [2]. Kann die Diagnose auch hierdurch nicht eindeutig gesichert werden, wurde früher zum Ausschluß eines atrophischen Hodens eine chirurgisch explorative Operation durchgeführt. Heute wird zum Ausschluß, da diese Hoden leicht entarten können [18] eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt.

1.6 Therapiemöglichkeiten

Bei allen Patienten mit einem oder zwei kryptorchiden Hoden, mit Ausnahme des Gleithodens, sollte ab dem 10. Lebensmonat eine Hormonbehandlung begonnen werden. Diese wird mit HCG oder LH und FSH Releasing Hormon oder Kombinationen aus diesen durchgeführt. Bleibt die Hormonbehandlung bis zum zweiten Lebensjahr ohne Erfolg oder wird das Kind erst zu diesem Zeitpunkt einem Arzt vorgestellt, sollte ein Kinderchirurg eine Funikulolyse mit anschließender Orchidopexie durchführen, da die Fibrosierung und Kollagenisierung ab dem zweiten Lebensjahr am peritubulären Bindegewebe irreversibel zunimmt. Bei der Operation incidiert der Kinderchirurg den Patienten inguinal entlang der Hautlinien in einer Hautfalte und operiert sich vorsichtig unter Schonung des Nervus Ileo – Inguinalis bis zum Funikulus spermaticus vor. Hier werden der Ductus deferens und die Arteria testicularis freipräpariert und mit Zügeln ange-schlungen, die Kremasterfasern werden durchtrennt, die Kremastergefäße koaguliert. Es gibt zwei Methoden zur Fixierung des Hodens im Skrotum. Bei der ersten wird der Hoden temporär über einen außerhalb des Skrotums befindli-

chen Tupfer mittels Faden im Skrotum fixiert. Diese Methode wird von namhaften Kinderchirurgen als unzureichend beurteilt [18]. Besser bewährt hat sich die Methode nach Schoemaker, bei der eine Tasche zwischen Tunika dartos und Skrotalhaut schafft. Der Hoden wird über eine knopflochgroße Incision in der Tunica dartos in die neu entstandene „Skrotaltasche“ eingebracht, die anschließend mittels Naht wieder geschlossen wird. Abgesehen davon, dass der Hoden fixiert im Skrotum zu liegen kommt, wird die Elastizität der Tunika dartos genutzt um Durchblutungsstörungen zu vermeiden, die aufgrund zu kurzer Gefäße entstehen können. Es hat sich gezeigt, dass die Rezidivrate dabei wesentlich geringer ist als bei anderen Operationsmethoden [35].

2. Material und Methoden

2.1 Rekrutierung des Patientenstammes und Einschlusskriterien

2.1.1 Fragestellung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob Untersuchungsergebnisse im frühen Kindesalter, die anlässlich der Behandlung des Hodenhochstandes gewonnen werden, eine Aussage auf die spätere Fertilität zulassen.

2.1.2 Patientengut und dessen Vorbehandlung (Abb. 4)

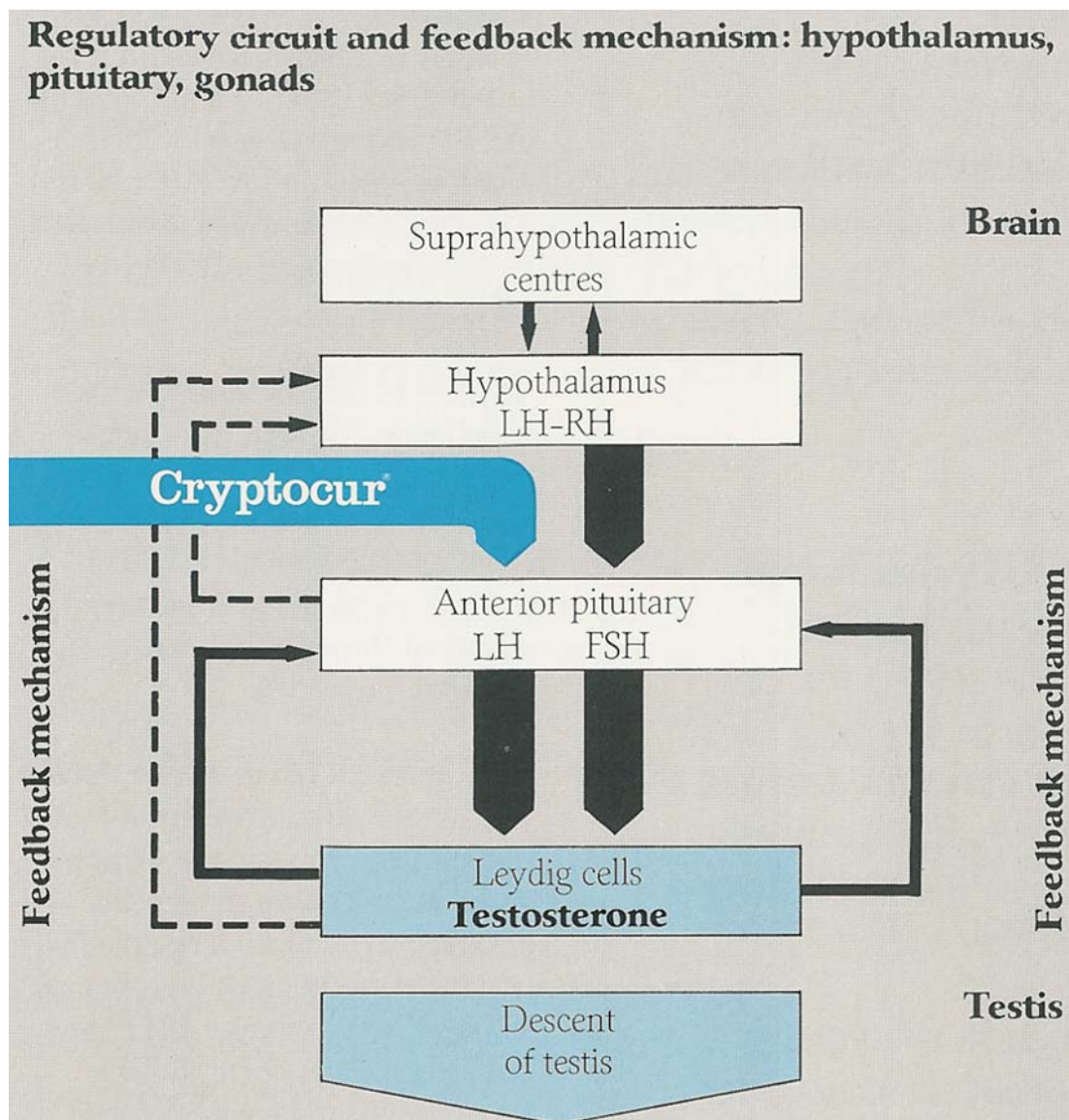
Das Patientengut bezieht sich auf Voruntersuchungen und deren Befunde die vor 15 bis 27 Jahre gewonnen wurden und zum teil aus einer veröffentlichten Arbeit stammen [27].

In dieser randomisierten Studie waren 60 Kinder mit uni- oder bilateralem Maldescensus testis behandelt worden. Die Voruntersuchungen waren von zwei unabhängigen Untersuchern vorgenommen worden, sodass Pendelhoden ausgeschlossen werden konnten und nur die behandlungsbedürftigen Kinder mit Kryptorchismus, Retentio testis und Gleithoden Eingang in die Untersuchung fanden.

Die kryptorchen Patienten waren entsprechend dem Randomisierungsplan in zwei Gruppen eingeteilt worden, deren gemeinsame Kriterien ein praepubertäres Alter unter 8 Jahren und das zu diesem Zeitpunkt entsprechende Reifestadium I nach Tanner war. Es wurde darauf geachtet, dass diese Patienten keine hormonelle Vorbehandlung mit HCG bekommen hatten. Angenommen wurde, dass der Kryptorchismus durch eine unzureichende intrauterine LH – RH Sekretion zustande kommt, was sich am Ende der Untersuchung bestätigte. Im Rah-

men der Untersuchung wurden die Patienten der Gruppe A ohne hormonelle Vorbehandlung operiert. Die Patienten der Gruppe B wurden hormonell mit einem LH – RH Nasalspray vorbehandelt, um durch Stimulierung der Hypophyse durch das Dekapeptid LH – RH eine Ausschüttung von LH & FSH (Abb. 3) zu erreichen.

Abb. 3:



[28]

Diesen beiden Gruppen wurde eine Dritte hinzugefügt. In dieser Gruppe C wurden die Patienten zusammengezogen, die ausschließlich einer erfolglosen HCG Hormontherapie zugeführt worden waren.

Diese Gruppe von Patienten rekrutierte sich nicht aus dem aus 60 Patienten bestehenden Kollektiv, sondern wurde ohne Randomisierung den ersten beiden Gruppen angefügt und bestand aus 14 Kinder.

Bei allen in der Studie [27] behandelten Patienten wurde vor Behandlungsbeginn das Knochenalter mittels Röntgendiagnostik sowie Körpergröße und Gewicht festgehalten.

Abb.4: Darstellung der Kriterien zur Einteilung in die Gruppen A – C

	Unterschiedliche Kriterien	Gemeinsame Kriterien
Gruppe A	<ul style="list-style-type: none"> • <u>keine</u> Vorbehandlung mit HCG • sofortige Operation • randomisiert aus Patientenkollektiv mit 60 Patienten [=> entstehen einer Gruppe von n=30] 	<ul style="list-style-type: none"> • behandlungsbedürftiger Kryptorchismus, Retentio testis oder Gleithoden • Ausschluss eines Pendelhoden • praepubertäres Alter unter dem 8. Lebensjahr • Reifestadium I (nach Tanner)
Gruppe B	<ul style="list-style-type: none"> • <u>keine</u> Vorbehandlung mit HCG • Behandlung mit LH – RH Nasalspray • randomisiert aus Patientenkollektiv mit 60 Patienten [=> entstehen einer Gruppe von n=30] 	

Gruppe C	<ul style="list-style-type: none"> • ein oder zweimalige Vorbehandlung mit HCG (nach Behandlungsschema von van Keep) • <u>keine</u> Randomisierung 	
-----------------	--	--

2.1.3 Behandlungsschema der Gruppe B und dessen Erfolg

Die Patienten dieser Gruppe bekamen über einen Zeitraum von 4 Wochen LH – RH Nasalspray - mit einer Tagesdosis von 1,2 mg/d täglich auf 6 Applikationen verteilt - verabreicht. Die Hodenlage wurde wieder von zwei unabhängigen Untersuchern nach 14 und nach 28 Tagen festgestellt, wobei auffiel, dass der Hoden in den ersten 14 Tagen der Behandlung schneller wanderte als in den folgenden 14 Tagen. Der Behandlungszeitraum vom 15. – 28. Tag unterschied sich innerhalb des Patientenkollektivs dahingehend, dass bei den erfolgreich therapierten – im Gegensatz zu den erfolglos therapierten Patienten - auch in diesem Zeitintervall eine abwärts gerichtete Wanderung der Hoden zu verzeichnen war.

Bei 17 Kindern, was 57% entspricht, konnte ein vollständiger Descensus testis mit spannungsfreier scrotaler Hodenlage erreicht werden. Dies stellte das Behandlungsende dieser Patienten dar.

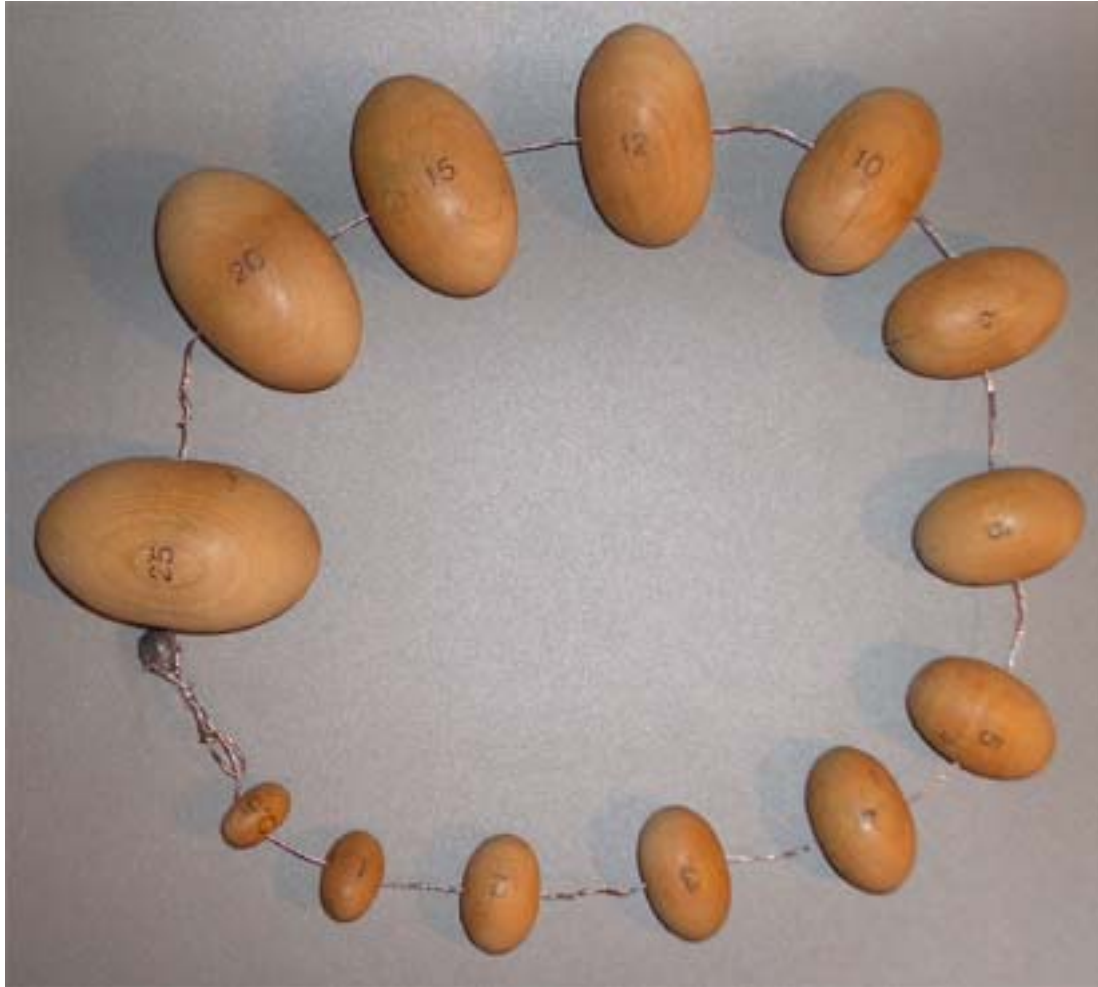
13 Jungen (43%), bei denen der Descensus nicht oder nur unvollständig eintrat, mussten sich in Folge einer Operation unterziehen.

Bei allen hormonbehandelten Kindern wurden vor und nach der LH – RH Behandlung LH und FSH im Blut und im Urin bestimmt. Es wurden sowohl Basal- als auch Peakwerte nach Stimulation, sowie eine 24-Stunden-Ausscheidung nach Stimulierung bestimmt. Betrachtet wurden die Werte im Hinblick auf die erfolgreiche oder erfolglose Behandlung [27].

2.1.4 Operative Behandlung

Sowohl die Gruppe A als auch die Patienten, bei denen eine Hormontherapie mit LH – RH oder HCG zu keinem Descensus testis geführt hatte, wurden operiert. Die Operation wurde nach dem Verfahren von Gross und die Unterfahrung der epigastrischen GefäÙe - bei zu kurzen GefäÙen - nach dem Verfahren von Frangenheim durchgeführt. Intraoperativ wurde das Hodenvolumen mittels eines Orchidometers (Abb. 5) bestimmt, mit dem Ergebnis, dass kein Hoden das NormalmaÙ von 2ml überschritt. In allen Operationen wurde eine maximal reiskorngrosse Biopsie des Hodens aus der gegenüberliegenden Seite der GefäÙeinsprossung entnommen, die sofort mit 3 % Glutaraldehyd fixiert wurde. Die Orchidopexie des kryptorchen Hodens erfolgte über einen kleinen Tupfer nach der Methode von v. Gross, der präescrotal gelegt wurde und den Hoden im Scrotum fixierte.

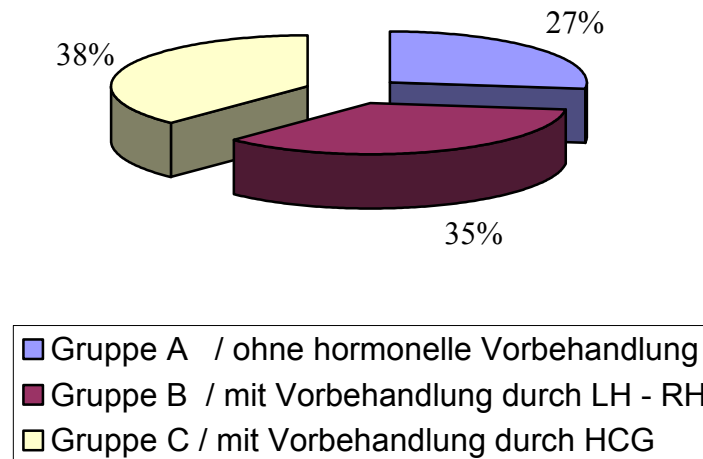
Abb.5: Orchidometer nach Prader



2.1.5 Histologische Untersuchung der Hodenbiopsien

Von allen Patienten der drei Gruppen wurden Hodenbiopsien entnommen (Abb. 6). Bei den Patienten aus Gruppe B und C war dies nur bei den erfolglos mit LH – RH respektive HCG behandelten Kindern, die sich einer Operation unterziehen mussten, möglich. In Gruppe B beliefen sich die erfolglos behandelten Kinder auf 13 in Gruppe C auf 14 Patienten. Aus der randomisierten Gruppe A wurden die Biopsien von 10 Kindern als Vergleich herangezogen.

Abb. 6:
Histologiegewinnung aus den Gruppen A; B; C



Bestimmt wurde aus der Histologie der mittlere Durchmesser der Tubuli seminiferi und die Anzahl der Spermatogonien pro Tubulus. Die Schnitte wurden ebenfalls für licht und ultrastrukturelle Untersuchungen bei den mit LH-RH behandelten Kindern herangezogen. Als Parameter für die spätere Fertilität der Kinder wurde die Morphometrie der Tubuli seminiferi herangezogen. Im Ergebnis stellt sich heraus, dass es keinen signifikanten Unterschied der mittleren Spermatogonienzahl pro Tubulus bei den mit LH – RH oder HCG vorbehandelten Kindern gegenüber der Vergleichsgruppe, die ohne Vorbehandlung operiert wurde, gibt. Die altersentsprechenden Werte bei Jungen, deren Hoden regulär descendiert ist, liegen weit über den Werten der Patienten der Gruppen A – C [27].

Da aus dieser oben angeführten Untersuchung [27] nur acht Patienten gewonnen werden konnten und diese Untersuchung zu keinem signifikanten Ergebnis kommen kann wurden 18 Patienten mit der Diagnose Kryptorchismus, die außerhalb der Studie ebenfalls in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg behandelt worden waren, dazugenommen. Kriterium zur Aufnahme in die vor-

liegende Untersuchung stellte die operative Kryptorchismus - Behandlung mit Funikulolyse und Orchidopexie dar, bei der auch eine Hodenbiopsie entnommen worden war. Wie schon in der Einleitung angesprochen, wurde die Methode von v. Gross, bei der der Hoden über einen praescrotal festgeknoteten, gerollten Tupfer fixiert wird, durch die Methode von Schoemaker, bei der ein Pouch zwischen Tunica dartos und der Skrotalhaut gebildet wird, abgelöst.

Die Tatsache, ob bei den Patienten ein einseitiger oder beidseitiger Kryptorchismus diagnostiziert und dieser evtl. hormonell mit HCG oder LH-RH behandelt worden war, wurde zur Kenntnis genommen und floss in die Untersuchungsergebnisse mit ein.

Die meisten Probleme ergaben sich dadurch, dass durch den langen Zeitabstand zum einen die Patienten nicht mehr zu erreichen waren und zum anderen die Patienten aufgrund von räumlicher Entfernung zu Würzburg oder wegen anderer Gründe nicht an der Nachuntersuchung teilnehmen wollten. Die Patienten, die erreicht wurden, wurden zunächst teils telefonisch, teils schriftlich über den Inhalt der Untersuchung und die Vorteile für sie informiert. Den Patienten wurde ausreichend Zeit gegeben sich mit dem Inhalt der Untersuchung auseinander zu setzen. Meist wurde für das zweite Gespräch im Lauf der nächsten Woche ein Termin vereinbart, bei dem der Patient seine Entscheidung mitteilte und noch Fragen klären konnte, die er nicht verstanden hatte oder die noch ungeklärt geblieben waren.

Inhalt der Nachuntersuchung ist eine Anamneseerhebung, sowie eine anschließende ganzkörperliche Untersuchung. Dabei wurden besonders die Folgen des operativen Eingriffes, sei es mit oder ohne hormonelle Vorbehandlung, festgestellt. Es wurde versucht zu vermitteln, dass der Nutzen dieser Untersuchung die rechtzeitige Erkennung von potentiell malignen Erkrankungen ist und weitere Untersuchungen eingeleitet werden können.

Im Anschluss an diese Untersuchung wird dem Patienten Blut abgenommen, um die hormonelle Situation zu bestimmen.

Nach dem Abschluss dieser beiden Untersuchungen wurde den Patienten vorgeschlagen ein Spermogramm durchführen zu lassen. Die Patienten wurden darüber in Kenntnis gesetzt, dass die Qualität des Spermas mit zunehmendem Alter abnimmt. Als Anreiz wurde das Einfrieren von Sperma in der Universitäts-Frauenklinik in Aussicht gestellt. Es wäre für die Patienten also auch später, nachdem sie die Partnerin fürs Leben gefunden haben, noch möglich, Kinder mit dieser zu bekommen und keinem zeitlichen Druck zu unterliegen. Nachdem den Patienten die Konsequenzen klar gemacht worden waren, entschieden sich die meisten für die Untersuchung des Spermas.

Die Patienten wurden außerdem darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie nicht die Bedingung beinhaltet, an allen Untersuchungen teilzunehmen, sondern die Nachsorge nur teilweise möglich ist. Diese Option wurde von 5 Patienten wahrgenommen, die sich in der Frauenklinik keinem Spermogramm unterziehen wollten.

Bei einem Patienten, der körperlich und geistig stark behindert ist, wurde primär auf ein Spermogramm verzichtet.

2.2 Körperliche Untersuchung

Bei den Patienten, die sich bereit erklärt hatten an der Untersuchung teil zu nehmen, wurde zunächst die körperliche Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde das äußere Genitale inspiziert und palpiert, wobei auf die Größe des Hodens und seine Konsistenz besonderes Augenmerk gelegt wurde. Weiterhin wurde die Narbe auf eventuelle Missempfindungen untersucht.

Festgestellt wurde, ob der Hoden im unteren, mittleren oder oberen Skrotum zu tasten ist. Hat der Untersucher den Hoden lokalisiert, misst er mittels eines Orchidometers die Größe des Hodens.

Befand sich kein Hoden im Skrotum, so konnte dies aufgrund von drei Ursachen der Fall sein:

- 1.) Postoperative Atrophie
- 2.) Orchiektomie
- 3.) Hohes Rezidiv

2.3 Hormonelle Untersuchung

2.3.1 Allgemein

Den Patienten wurde im Anschluss an die Untersuchung, sofern sie sich damit einverstanden erklärt hatten, Blut abgenommen und in das Hormonlabor der Universitätsklinik Würzburg eingesandt. Das Blut wurde auf die FSH, LH und Testosteron – Konzentration hin untersucht.

Es wurde darauf geachtet, dass vom Zeitpunkt der Blutabnahme bis zum Eintreffen im Labor nur wenige Minuten vergingen, um die Qualität des Blutes und die damit verbundenen Aussagekraft der Probe nicht zu gefährden.

2.3.2 Bestimmung von FSH und LH

Das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und das Luthenisierende Hormon (LH) wurden mit demselben Verfahren, einem Immunoassay, im Blut bestimmt.

Hierbei kommt das in einer Ultrazentrifuge gewonnene Serum des Patienten in ein spezielles Reaktionsgefäß. Dieses Reaktionsgefäß wird mit einer mit Antikörper von der Maus beschichteten Polisterolkugel als Festphase versehen und mit Phosphatase markierter Reagenz inkubiert. Nachdem FSH bzw. LH in der Inkubationsphase an die mit Antikörper besetzte Polisterolkugel gebunden haben und sich an diesen Komplex die Phosphatase-markierte Reagenz binden konnte, wird die nicht gebundene Reaktionsmischung durch Drehen mit hoher Drehzahl des Reaktionsgefäßes um die vertikale Achse von der Kugel getrennt.

Die separierte Reaktionsmischung wird verworfen und die im Reaktionsgefäß verbliebene Kugel 4 mal gewaschen und anschließend mit Dioxetansubstrat versetzt, sodass in einer chemolumineszenten Reaktion Licht emittiert wird. Das an die Polisterolkugel gebundene Hormon kann nun über die ausgesandte Lichtmenge, welche proportional zu dem Hormon ist, durch einen Photomultiplier Tube quantifiziert werden [35].

2.3.3 Bestimmung von Testosteron

Testosteron kann sowohl über Urin als auch über Patientenserum oder Plasma bestimmt werden. Da die Bestimmung über Patientenblut die zuverlässigere ist, wurde auf diese zurückgegriffen.

Das nicht extrahierte Serum oder Heparinplasma wird in ein spezielles Polypropylen-Röhrchen pipettiert, an dessen Innenwand Testosteron-Antikörper aufgebracht wurden. In dasselbe Reaktionsgefäß wird nun radioaktiv markiertes Testosteron hinzupipettiert, welches mit dem zu messenden Testosteron um die Antikörperbindungsstelle konkurriert. Nach 3 Stunden Inkubation bei 37 °C wird das Reaktionsgefäß vollständig dekantiert, gut abtropfen gelassen und anschließend eine Minute im Gamma-Counter gemessen.

Es besteht ein umgekehrt proportionales Verhältnis von Testosteron im Serum zu der gemessenen Radioaktivität, da je höher die Konzentration von Testosteron im Serum war, desto weniger radioaktives Testosteron kann durch den Gamma – Counter gemessen werden [3].

2.4 Gewinnung und Untersuchung des Ejakulates

2.4.1 Allgemein

Sofern sich die Patienten für die Untersuchung Ihres Spermas entschieden hatten, wurde Ihnen im Anschluss an die körperliche Untersuchung und die Blut-

entnahme der Weg in die Universitäts – Frauenklinik gewiesen, wo für sie im Vorfeld ein Termin vereinbart worden war.

Diese Patienten wurden im Rahmen der telefonischen Aufklärung darauf hingewiesen, dass sie eine sexuelle Karenzzeit von mindestens 48 Stunden und höchstens 7 Tagen einzuhalten haben, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen. Die Proben wurden durch Masturbation in einem Nebenraum des untersuchenden Labors gewonnen, wohin sich der Patient, dem eine schriftliche Anleitung zur richtigen Gewinnung des Spermas nebst geeignetem Gefäß anhand gegeben wurde, zurückziehen konnte.

2.4.2 Makroskopische Untersuchung des Ejakulates

Nach gründlichem Mischen des nativen, normal gesunden Ejakulates, welches aus einer Suspension von Spermien in Sekreten von Hoden, Nebenhoden, Prostata, Samenbläschen und der bulbourethralen Drüsen besteht, liegt eine visköse Flüssigkeit vor. Das unzureichende Mischen von Spermienproben stellt höchstwahrscheinlich die Hauptursache für Fehler in der Bestimmung der Spermienkonzentration dar und sollte aus diesem Grund sorgfältig durchgeführt werden [8]. Normales gesundes Ejakulat liquefiziert innerhalb einer Stunde und muß deshalb vor Ablauf dieser Zeit untersucht worden sein.

Eine normale Probe zeigt sich in ihrem Aussehen grau-opaleszent und ist homogen. Pathologische Proben können beispielsweise durch geringe Spermienkonzentration durchsichtig oder durch Blutbeimengungen bräunlich erscheinen.

Das Volumen wird in einem Glaszylinder oder einer Pipette bestimmt und festgehalten.

Die Konsistenz oder Viskosität des Ejakulates wird mittels einer 5ml Glaspipette beobachtet, in die das Ejakulat aufgezogen wird. Die Flüssigkeit lässt der Untersucher nun durch Schwerkraft aus der Pipette tropfen und beobachtet die Art

und Weise, wie das Sperma aus der Spitze der Pipette tropft. Eine normale Probe tropft in kleinen einzelnen Tropfen mit einer Fadenlänge von maximal 2cm von der Spitze der Pipette ab. Ist die Spinnbarkeit der Probe erhöht, wird sie längere Fäden ziehen, ist sie erniedrigt, kürzere als 2cm, was einem pathologischen Befund entspricht. Ist die Viskosität einer Probe stark erhöht, kann sich dies negativ auf die Motilität der Spermien auswirken [41].

Der pH-Wert der Probe wird nun mittels einem geeignetem Indikatorpapier bestimmt und sollte in einem Bereich von 7,20 – 8,00 liegen.

2.4.3 Mikroskopische Untersuchung

Die mikroskopische Untersuchung wurde mittels Lichtmikroskop oder phasenkontrast Optik durchgeführt. Bestimmt wurde das Volumen des Ejakulates, die Konzentration der Spermien, sowie die Motilität und Morphologie. Als Nebenbefund wurde die Anzahl der Leukozyten / Rundzellen und der Bakterien / Detritus bestimmt.

2.4.4 Aufbereitung des Ejakulates zur mikroskopischen Untersuchung

Eine für alle Ejakulatproben standardisierte Menge, die nicht mehr als 10µl betragen sollte, wird mittels einer Mikropipette auf einen sauberen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas der Größe 22 X 22 mm abgedeckt. Wichtig für die spätere Vergleichbarkeit der Daten ist, dass die exakt gleiche Menge Ejakulat und dasselbe Deckglas verwendet werden, damit die Schichtdicke des Spermas bei allen Proben dieselbe ist. Die Schichtdicke wird durch das Gewicht des Deckglases erzeugt und sollte ungefähr 20µm betragen, bei der eine Beweglichkeit der gesunden Spermatozoen noch gewährleistet ist [42].

Da Spermienmotilität und –geschwindigkeit sehr temperaturabhängig sind, ist darauf zu achten, dass die Messungen bei möglichst genau 37 °C beurteilt wer-

den, da sonst die Proben geschädigt und nicht mehr untereinander vergleichbar sind.

Variiert die Anzahl der Spermatozoen innerhalb der Gesichtsfelder einer Probe stark, ist die Probe inhomogen und sollte - wie anfangs beschrieben - nochmals gründlich gemischt werden. Solche Inhomogenitäten können durch eine abnorme Konsistenz oder eine Liquefizierung sowie eine Aggregation von Spermatozoen oder Spermienagglutination bedingt sein [42].

Ist die Spermien – Zahl in einer Probe sehr niedrig, wird die Probe bei 600g 15 Minuten zentrifugiert und anschließend das Seminalplasma gemessen und verworfen. Der Rest der Probe wird gründlich gemischt, wie oben beschrieben ausgezählt und über das bekannte Volumen des Seminalplasmas zurückgerechnet.

2.4.5 Klassifizierung der Spermienmotilität

Die Spermien wurden in vier Klassifizierungen eingeteilt, die ihre Beweglichkeitscharakteristika wiedergeben. Dabei wurde das mikroskopische Blickfeld systematisch betrachtet und die ersten 100 aufgefundenen Spermatozoen einzeln beurteilt und den folgenden Gruppen zugeordnet.

- a.) schnelle progressive Beweglichkeit
- b.) langsame oder träge progressive Beweglichkeit
- c.) nicht progressive Beweglichkeit
- d.) Immotilität

Nach dieser ersten Zählung erhält man eine Prozentangabe über die Verteilung der Spermien. Diesen Vorgang wiederholt man an einer anderen Stelle des Präparates ein weiteres Mal und errechnet die Durchschnittswerte der beiden ermittelten Prozentangaben. Die Werte der einzelnen Kategorien werden in Prozent vermerkt und müssen gemeinsam 100% ergeben.

Der Untersucher stellt ein weiteres Präparat aus einem neuen Tropfen Patientenejakulat her und beginnt die Prozedur ein weiteres Mal, sodass am Ende der Auszählung 400 Spermatozoen beurteilt wurden und für jede Kategorie von a.) – d.) zwei Prozentangaben vorliegen.

Beträgt die Diskrepanz weniger als 10% wird der Durchschnitt ermittelt und die Werte werden notiert. Liegt die Diskrepanz höher als 10%, wird eine erneute Zählung in einem dritten Präparat - wie oben beschrieben – vorgenommen. Aus diesen drei Zählungen werden die Durchschnittswerte errechnet, die gemeinsam wieder 100% ergeben müssen.

2.4.6 Agglutination

Agglutination bedeutet das Aneinanderhaften motiler Spermatozoen (A und B Spermatozoen) an Kopf, Mittelstück oder Schwanz. Als unspezifische Agglutination wird das Aneinanderhaften immotiler Spermien (C und D) untereinander, mit Schleimfäden oder andersartigen Zellen bezeichnet. Agglutination von Spermatozoen gibt den Hinweis auf ein immunologisches Geschehen und sollte als solches vermerkt werden.

2.4.7 Zählung der Spermien

Die Zählung der Spermien wird in einer Zählkammer (Raster des Neubauer - Hämatozytometers) durchgeführt. 50µl verflüssigtes Ejakulat wird mit 950µl Verdünnungsmedium versetzt und gründlich durchgemischt. Man erhält eine verdünnte Probe im Verhältnis 1:20, die sich durch die Farbstoffe des Verdünnungsmediums im Lichtmikroskop beurteilen lässt. Liegt eine starke Erhöhung oder Erniedrigung der Spermatozoenkonzentration vor, muß die Verdünnung angepasst werden.

Ein Tropfen des Ejakulat-Verdünnungslösungsgemisches wird in beide Zählkammern des Neubauer – Hämatozytometers übertragen, mit einem Deckglas

abgedeckt und in einer feuchten Kammer 5 Minuten stehen gelassen, damit die Zellen sich absetzen können, jedoch nicht austrocknen. Berücksichtigt werden nur morphologisch ausgereifte Zellen und Spermatozoen. Fragmente oder „Pin-head“-Formen finden keinen Eingang in die Zählung.

Beide Kammern des Hämatozytometers werden ausgezählt, ein Mittelwert berechnet und der Vorgang ein weiteres Mal wiederholt. Die Werte sollten nicht mehr als 10% differieren, da ansonsten eine neue Auswertung vorgenommen werden muß. Je nach Verdünnungsstufe und der Anzahl der ausgezählten Quadraten wird in einer für das Neubauer – Hämatozytometer speziellen Tabelle ein Umrechnungsfaktor ermittelt. Die Anzahl der gezählten Spermien wird nun durch diesen Umrechnungsfaktor dividiert, sodass man die Spermienkonzentration in mio/ml erhält [42].

2.4.8 Morphologische Beurteilung der Spermien

Morphologisch können Spermatozoen entweder mittels Lichtmikroskopie oder durch eine gute Phasenkontrastoptik beurteilt werden. Bei der Lichtmikroskopie muß das Ausstrich – Präparat fixiert und gefärbt sein, wohingegen bei dem Phasenkontrastmikroskop hierauf verzichtet werden kann und eine Beurteilung von Feuchtpräparaten ohne Vorbehandlung möglich ist. Zu weiterführenden Erklärungen die speziellen Färbemethoden betreffend sei auf die einschlägige Fachliteratur z.B. verwiesen [42].

Das Referenzbild eines normalen Spermatozoons wurde aus dem Zervikalmuskel des weiblichen Genitaltraktes nach Geschlechtsverkehr gewonnen und als normales Erscheinungsbild definiert.

Die Maße eines als normal zu bezeichnenden Spermiums, unter Berücksichtigung der färbebedingten Schrumpfung, die allerdings keinen Einfluß auf die Form hat, sind streng definiert. Sie betragen für den ovalen Spermienkopf in der Länge 4,0 – 5,5 µm und in der Breite 2,5 – 3,5 µm. Der Quotient Länge zu Breite sollte in einem Intervall von 1,50 – 1,75 liegen. Das Akrosom des Spermiums sollte gut abrenzbar sein und 40 – 70% des Kopfes einnehmen. Hals, Mittel-

stück und Schwanz des Spermiums müssen normal gestaltet sein und dürfen keine Deformitäten aufweisen, Zytoplasmotropfen dürfen maximal 1/3 der Kopfgröße in Anspruch nehmen.

Genügt das Spermium diesen Anforderungen, ist es als normal gestaltet zu betrachten, zeigen sich Abweichungen in einem dieser Punkte, ist die Morphologie als pathologisch zu verzeichnen.

Bei der Auszählung werden mindestens 100, besser aber an die 200 Spermien mit einem Ölimmersions – Hellfeld Objektiv beurteilt. Unreife Zellen bis hin zur Sd₁ Spermatide gehen nicht in die Zählung mit ein. Einzelne liegende Spermienköpfe werden als Kopfdefekte mitgezählt, einzeln liegende Schwänze hingegen nicht. „Pinhead“-Formen werden separat notiert und nicht als Kopfdefekte verzeichnet.

2.4.9 Leukozyten im Ejakulat

Leukozyten sind in den meisten menschlichen Ejakulaten vorhanden [40] [1]. Neutrophile Granulozyten stellen den wichtigsten Zelltyp dar. Eine Bestimmung der Leukozyten im Ejakulat ist insofern wichtig, da sie einen Hinweis auf eine mögliche Infektion der ableitenden Harnwege gibt [44]. Sie wird ab einem Wert von $< 1 \times 10^6$ /ml als Leukozytospermie bezeichnet.

Eine Leukozytospermie kann mit anderen Defekten einhergehen, z.B. mit einer Reduzierung des Ejakulatvolumens, der Spermienkonzentration oder Spermienmotilität sowie einem Verlust der Spermienfunktion.

Abb. 7: Normalwerte der Ejakulatparameter

Volumen:	2,0 ml oder mehr
pH – Wert:	7,2 – 8,0
Spermien – Konzentration:	20 X 10 ⁶ pro Ejakulat oder mehr
Gesamt – Spermien – Zahl:	40 X 10 ⁶ pro Ejakulat oder mehr
Motilität:	≥50% Spermatozoen der Kategorie „a“ oder „b“ <u>oder</u> ≥25% Spermatozoen der Kategorie „a“, d.h. schnelle lineare Beweglichkeit innerhalb 60 Minuten.
Morphologie:	≥30% mit normaler Form
Anteil lebender Spermien:	≥75% vitale Zellen (nehmen keinen Farbstoff auf)
Leukozyten:	< 1 X 10 ⁶ /ml
[41]	

2.4.10 Nomenklatur einiger Ejakulatparameter

Da gewisse Schwierigkeiten bestehen, die Abweichungen der Ejakulatparameter in Worten zu beschreiben, wurde eine Nomenklatur geschaffen (Abb.8), deren Anspruch es nicht ist, alle Ejakulatparameter in diese Nomenklatur einfließen

ßen zu lassen und einen kausalen Zusammenhang herzustellen, sondern nur die Art der Abweichung anzudeuten [9].

Abb. 8: Definition der Nomenklatureiniger Ejakulatparamter

Normozoospermie	Normales Ejakulat wie in Tabelle Abb. 7 definiert
Oligozoospermie	Spermienkonzentration unter $20 \times 10^6/\text{ml}$
Kryptozoospermie	Schwere Oligozoospermie mit Spermienzahl unter $1 \times 10^6/\text{ml}$
Asthenozoospermie	Weniger als 50% Spermien mit Vorwärtsprogression (Kategorie „a“ und „b“) <u>oder</u> weniger als 25% Spermien der Kategorie „a“
Teratozoospermie	Weniger als 30% Spermien mit normaler Morphologie
Oligoasthenoteratozoospermie	Sowohl die Spermienkonzentration, die Vorwärtsprogression als auch die Morphologie sind gestört. Wortkombinationen, die nur zwei Parameter enthalten, sind auch möglich.
Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat
Aspermie	Kein Ejakulat
[9]	

2.5 Untersuchung der Biopsien aus der Operation in der Kindheit

Da bei jedem Patienten während der Kryptorchismusoperation, welche in der Kindheit statt fand, eine Biopsie des Hodens entnommen wurde, konnten diese mikroskopisch nachuntersucht werden.

Zu diesem Zweck wurden die Biopsien erneut von Herrn Prof. Dr. Hadziselimovic, der bereits die erste Befundung durchgeführt hatte, nachuntersucht.

Fixiert wurden die Präparate durch Zitat: „ 3% Glutaraldehyd gepuffert in 0.05 M Phosphatpuffer. Zur Nachfixierung wurde 1%iges Osmium Tetroxyd OsO_4 verwendet, die Einbettung erfolgte in Epon. Die Präparate wurden als Semidünnschnittpräparate mit einer Schnittdicke von 1μ angefertigt. Die Färbung der Blöcke wurde mit 1%ig Toloidinblau in 1%iger wässriger Boraxlösung und 1%igem Pyronin G. erreicht. Die Farblösung selbst wird unmittelbar vor Gebrauch durch ein Mischverhältnis von Toloidinblau zu Pyronin G. = 4:2 erreicht.“

Die Patientenbiopsien wurden nach folgenden Kriterien untersucht:

- 1.) Sind 50 oder mehr Tubuli zur Auszählung in der Biopsie vorhanden
- 2.) Sind in den ausgewerteten Tubuli Ad – Spermatogonien vorhanden
- 3.) Sind in den ausgewerteten Tubuli Spermatogonien vorhanden

Waren keine 50 Tubuli in der Biopsie vorhanden, wurden die Patienten der Gruppe V zugeordnet, ansonsten wurden 50 Tubuli begutachtet und nach den Kriterien 2 und 3 beurteilt. Hieraus ergab sich die nachfolgende Einteilung in die Gruppen I – IV (Abb. 9).

Abb. 9: Einteilung der Patienten in fünf Gruppen unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Biopsien

Gruppe I	Ad – Spermatozoen positiv und mehr als 0,5 Spermatozoen im Durchschnitt / ausgezähltem Tubulus
Gruppe II	Ad – Spermatozoen positiv und weniger als 0,5 Spermatozoen im Durchschnitt / ausgezähltem Tubulus
Gruppe III	Ad – Spermatozoen negativ und mehr als 0,5 Spermatozoen im Durchschnitt / ausgezähltem Tubulus
Gruppe IV	Ad – Spermatozoen negativ und weniger als 0,5 Spermatozoen im Durchschnitt / ausgezähltem Tubulus
Gruppe V	Biopsie für die Beurteilung zu klein, d.h. es sind keine 50 Tubuli zur Bestimmung vorhanden.

Die Befundung der Biopsien wurde vorgenommen, um einen späteren Vergleich zwischen Spermogramm und der primären Histologie zu ermöglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Hodenlage

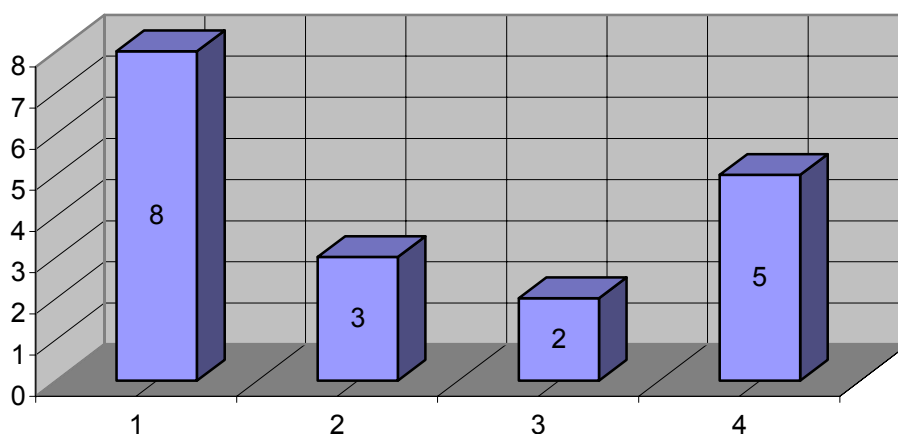
3.1.1 Hodenlage der nicht operierten Hoden

Bei den 18 Patienten mit unilateralem Kryptorchismus wurde trotz der einseitigen Operation die Lage des nicht operierten Hodens im Skrotum bestimmt.

Es konnte festgestellt werden, dass bei 11 (61%) Patienten der Hoden im unteren Skrotum zu finden war, wobei 8 (44%) auf der linken Seite und 3 (17%) auf der rechten Seite lokalisiert waren. Im mittleren Skrotum wurden 7 (39%) Hoden diagnostiziert, 2 (11%) im linken mittleren Skrotum und 5 (28%) im rechten unteren Skrotum (Abb. 10).

Höhere Lokalisationen auf der gesunden nicht operierten Seite der Patienten konnten nicht festgestellt werden.

Abb. 10: Hodenlage der nicht operierten Hoden im Skrotum in Abhängigkeit von der Seite



- 1.) unteres Skrotum links; 2.) unteres Skrotum rechts; 3.) mittleres Skrotum links;
4.) mittleres Skrotum rechts

3.1.2 Hodenlage der operierten Hoden

Nach Abschluss der Untersuchungsreihe konnte festgestellt werden, dass sich von insgesamt 34 operierten Hoden 12 (35%) im unteren, 16 (47%) im mittleren und 2 (6%) im oberen Skrotum befanden. In vier (12%) Fällen war eine Orchiektomie durchgeführt worden. Diese war zweimal im Rahmen einer Rezidivoperation nach vorausgegangener Funikulyse mit Orchidopexie und ebenfalls zweimal nach vorausgegangener Herniotomie notwendig, da der Hoden hypoplastisch beziehungsweise atroph geworden war. Erfreulich war, dass kein Hoden oberhalb des oberen Skrotums im Leistenkanal oder höher diagnostiziert werden musste und somit kein Rezidiv vorlag.

Die linke Seite wurde bei einseitigem Hodenhochstand 8 (24%)mal und auch bei doppelseitigem Kryptorchismus 8 (24%) mal, also insgesamt 16 (47%) mal operiert.

Die rechte Seite hingegen wurde einseitig 10 (29%) mal und bei einer doppelseitigen Kryptorchismusoperation 8 (24%) mal, insgesamt also 18 (53%) mal operiert.

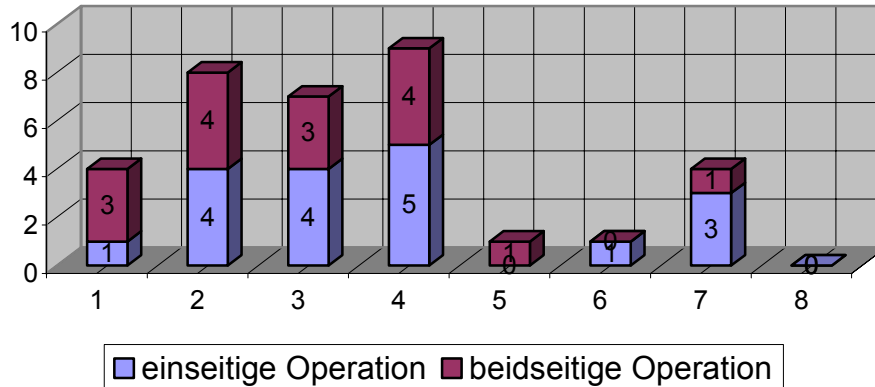
Bei den 18 (100%) einseitig operierten Patienten wurden auf der linken Seite 1 (6%) Hoden im unteren und 4 (22%) im mittleren Skrotum gefunden. 3 (17%) Orchiektomien wurden verzeichnet.

Auf der rechten Seite konnten 4 (22%) Hoden im unteren, 5 (28%) im mittleren und 1 (6%) Hoden im oberen Skrotum diagnostiziert werden.

Bei den 16 (100%) Hoden der doppelseitig operierten Patienten konnten linksseitig 3 (19%) Hoden im unteren, 3 (19%) im mittleren und 1 (6%) Hoden im oberen Skrotum palpiert sowie 1ne (6%) Orchiektomie verzeichnet werden.

Auf der rechten Seite fanden sich 4 (25%) im unteren sowie 4 (25%) Hoden im mittleren Skrotum (Abb.11).

Abb. 11: Hodenlage der operierten Hoden im Skrotum in Abhängigkeit von der Seite bei uni und bilateralem Kryptorchismus

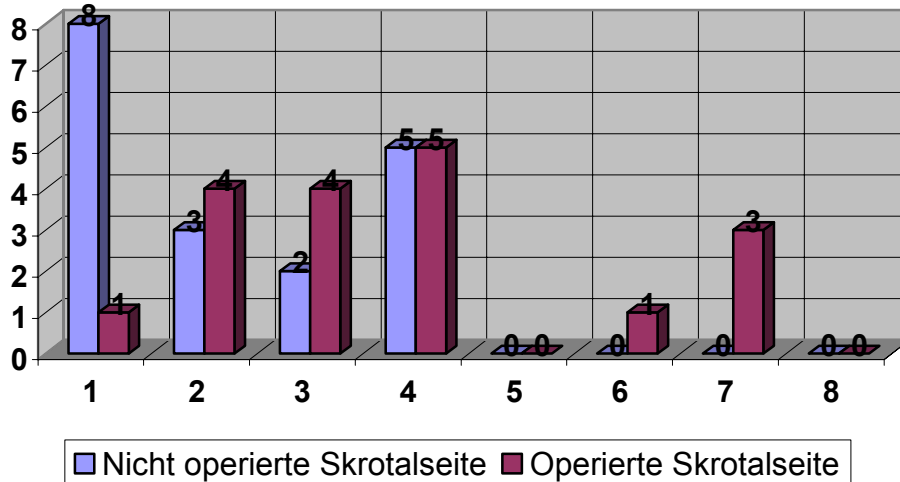


1.) unteres Skrotum li. 2.) unteres Skrotum re. 3.)mittleres Skrotum li. 4.) mittleres Skrotum re.
5.) oberes Skrotum li. 6.) oberes Skrotum re. 7.) Orchiectomie li. 8.) Orchiectomie re.

Zusammenfassend bei den doppelseitig operierten Patienten konnte bei 3 Patienten die Kombination der Hodenlage unteres (li.) / unteres (re.) Skrotum bei 2 Patienten die Kombination mittleres (li.) / mittleres (re.) Skrotum sowie jeweils bei einer untersuchten Person die Kombination mittleres (li.) / unteres (re.) Skrotum, oberes (li.) / mittleres (re.) Skrotum sowie Orchiectomie (li.) / mittleres (re.) Skrotum diagnostiziert werden.

Stellt man bei den unilateral kryptorchen Patienten die operierte und die nicht operierte Seite gegenüber, ergibt sich folgende Grafik (Abb. 12):

Abb. 12: Quantitativer Vergleich der Skrotallage in Abhängigkeit von operierter und nicht operierter Skrotalseite



1.) unteres Skrotum 2.) mittleres Skrotum 3.) oberes Skrotum 4.) Orchiektomie

3.1.3 Konsistenz der Hoden

Sowohl alle 30 noch vorhandenen operierten Hoden als auch die nicht operierten Hoden zeigten sich bei Untersuchung weich, 4 Hoden konnten aufgrund der stattgefundenen Orchiektomie nicht beurteilt werden.

3.1.4 Narbenheilung des Zugangsweges

Die Narben waren teilweise noch sichtbar, teilweise nicht mehr abzugrenzen, bei einem Patienten zeigte sich eine verbreiterte Narbe.

Bei allen Patienten stellte sich die Narbe als reizlos dar, mit Ausnahme eines Patienten, bei dem durch Druck auf die Narbe eine Missempfindung in der Leiste ausgelöst wurde.

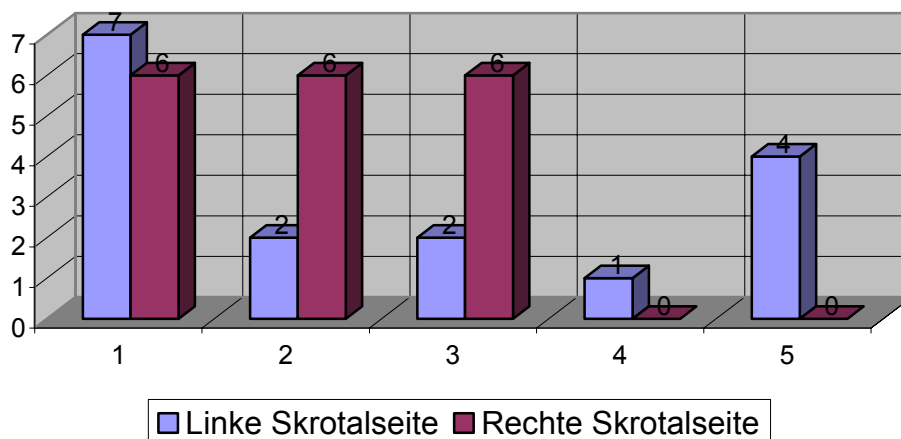
3.2 Volumen der Hoden

3.2.1 Volumen der operierten Hoden

Alle Hoden, die 30 operierten noch vorhandenen und die 18 nicht operierten Hoden, wurden auf ihre Größe mit einem Orchidometer nach Prader untersucht. Vier Hoden konnten aufgrund einer stattgefundenen Orchiektomie nicht beurteilt werden.

Bezogen auf die insgesamt operierten Hoden stellte sich durch die Untersuchung heraus, dass 13 (38%) der operierten Hoden ein Volumen von 25 ml aufwiesen, wovon 7 (21%) links und 6 (18%) rechts operiert wurden. 20 ml wiesen 8 (24%) Hoden, 2 (6%) links und 6 (18%) rechts auf. Mit 15 ml wurde dasselbe Ergebnis wie mit 20 ml erreicht, 8 (24%) Hoden insgesamt, wovon 2 (6%) links und 6 (18%) rechts operiert wurden. Mit nur 10 ml wurde 1 (3%) Hoden auf der linken Seite bestimmt. 4 (12%) Hoden wurden wie oben angemerkt orchiektomiert, die alle in der linken Skrotalhälfte lagen (Abb. 13).

Abb. 13: Hodenvolumen in Abhängigkeit zur Skrotalseite bei allen untersuchten Patienten



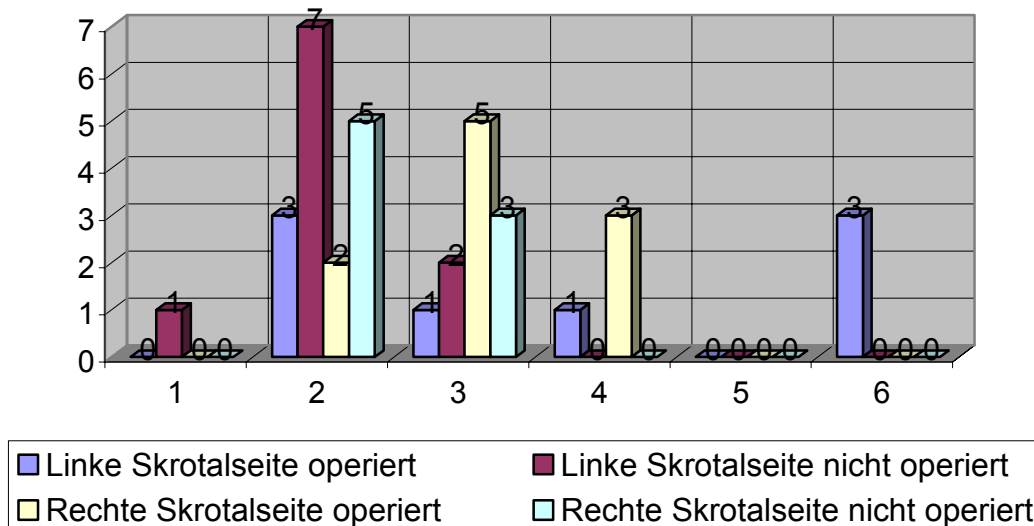
- 1.) 25ml Hodenvol. 2.) 20ml Hodenvol. 3.) 15ml Hodenvol. 4.) 10ml Hodenvol.
5.) Orchiektomie

3.2.2 Volumen der nicht operierten Hoden

Bei den nicht operierten Hoden konnte bei einem Patienten ein Hodenvolumen von 30 ml (6%) auf der linken Skrotalseite diagnostiziert werden. 25 ml wiesen insgesamt 12 (67%) Hoden, 7 (39%) davon links und 5 (28%) rechts auf. Mit 20 ml konnten 5 (28%) Hoden gemessen werden, 2 (11%) links und 3 (17%) rechts.

Stellt man die operierte Seite der unilateral operierten Patienten der nicht operierten Seite gegenüber, ergibt sich folgendes Schaubild (Abb. 14):

Abb. 14: Hodenvolumen der unilateral operierten Patienten in Abhängigkeit von der Seite



- 1.) 30ml Hodenvol. 2.) 25ml Hodenvol. 3.) 20ml Hodenvol. 4.) 15ml Hodenvol.
5.) 10ml Hodenvol. 6.) Orchiectomie

3.2.3 Gegenüberstellung von Lage und Größe aller operierten Hoden

Vergleicht man nun die Lage des operierten Hodens im Skrotum mit dem Hodenvolumen am Untersuchungstag, lässt sich feststellen, dass kein operierter Hoden 30ml Volumen übersteigt.

25 ml Hodenvolumen sind am häufigsten im unteren Skrotum bei insgesamt 7 operierten Hoden zu finden, im mittleren Skrotum beläuft sich die Anzahl von

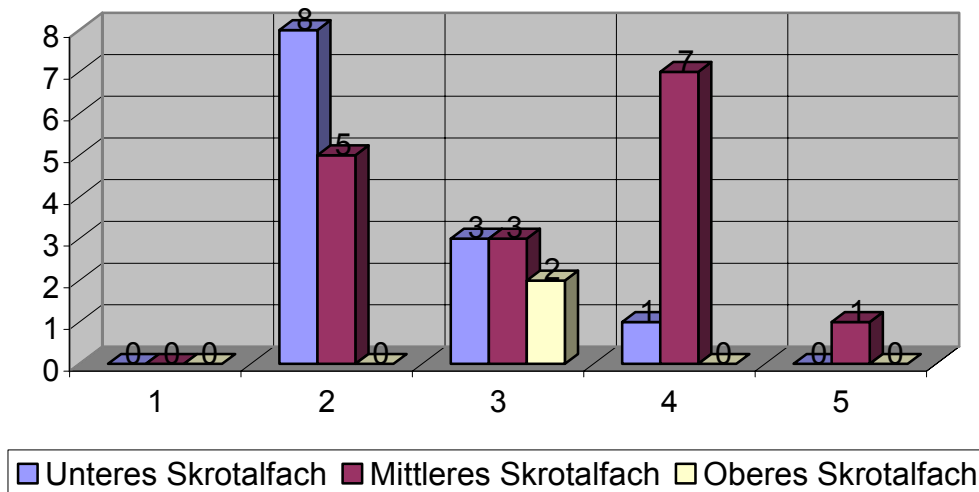
25ml volumigen Hoden auf 5. Im oberen Skrotum konnte kein Hoden mit 25ml diagnostiziert werden.

Hoden mit 20ml Fassungsvermögen waren in allen drei Lokalisationen in einem recht ausgeglichenen Verhältnis zu finden. Im unteren und mittleren Skrotum waren sie mit jeweils 3 Hoden vertreten, im oberen Skrotum konnten nur 2 lokalisiert werden.

Hoden mit einer Grösse von 15ml traten im mittleren Skrotum mit 7 Hoden gegenüber dem unteren Skrotum mit 1 Hoden oder dem oberen Skrotum, in dem keiner gefunden werden konnte, vermehrt auf.

Ein Hoden mit 10ml konnte nur im mittleren Skrotalfach diagnostiziert werden. Sowohl im unteren als auch im oberen Skrotalfach war kein Hoden dieser Grösse zu tasten (Abb. 15).

Abb. 15: Hodenvolumen der operierten Hoden in Abhängigkeit von der Lage im Skrotum bei uni- und bilateralem Kryptorchismus

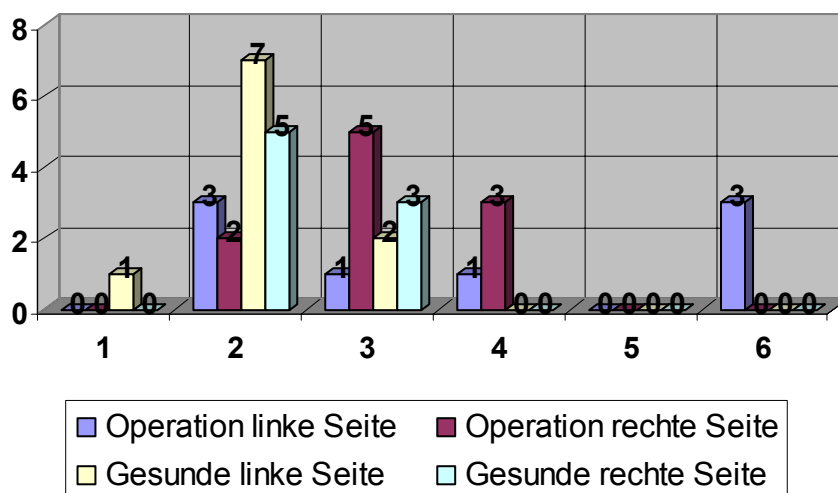


- 1.) 30ml Hodenvol. 2.) 25ml Hodenvol. 3.) 20ml Hodenvol. 4.) 15ml Hodenvol.
5.) 10ml Hodenvol.

3.2.4 Gegenüberstellung von Lage und Größe der gesunden und der operierten Seite bei unilateralem Kryptorchismus

Stellt man die nicht operierte Seite der operierten gegenüber zeigt sich, dass nur ein nicht operierter Hoden auf der linken Seite ein Volumen von 30ml aufwies. 25ml wiesen 5 operierte Hoden, 3 links und 2 rechts auf, denen 12 nicht operierte Hoden gegenüberzustellen waren, 7 links und 5 rechts. Ein ausgeglicheneres Verhältnis von operierten zu nicht operierten Hoden fand sich bei 20ml Volumen. Hier wurden 6 operierte Hoden, davon 1er links und 5 rechts und 5 nicht operierte Hoden, 2 links 3 rechts, festgestellt. Unter 20ml wurden nur Hoden diagnostiziert, die operiert worden waren. So wurden mit 15ml 4 operierte Hoden getastet, einer links und 3 rechts. Unter 15ml war kein operierter Hoden mehr zu diagnostizieren. Orchiectomiert wurden 3 von den unilateral kryptorchen Patienten, die alle auf der linken Seite lokalisiert waren (Abb. 16).

Abb.16: Hodenvolumen in Abhängigkeit von der operierten und der gesunden Seite bei unilateralem Kryptorchismus



1.) 30ml Hodenvol. 2.) 25ml Hodenvol. 3.) 20ml Hodenvol. 4.) 15ml Hodenvol.
5.) 10ml Hodenvol. 6.) Orchiectomie

Abb. 17: Ergebnisse der körperliche Untersuchung

Nr.	Initialen		Hodenlage		Hodenlage		Größe		Größe		Konsistenz		Konsistenz		Narbe		Narbe		OP -		
	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	
1	RB	unt. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich	reizl.	reizl.	li.											li.
2	TR	orchiektomiert	XXX	unt. Skr.	25	XXX	weich	weich	reizl.	reizl.	li.										li.
3	HA	unt. Skr.	20	mittl. Skr.	20	weich	weich														re.
4	MS	unt. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich														re.
5	KR	unt. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich														bds
6	BM	unt. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich														bds
7	SD	unt. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich														re.
8	FG	orchiektomiert	XXX	mittl. Skr.	20	XXX	weich	Breit, ziehen													li.
9	LS	mittl. Skr.	25	mittl. Skr.	25	weich	weich	reizl.	reizl.	li.											li.
10	FP	unt. Skr.	30	mittl. Skr.	25	weich	weich														re.
11	BR	mittl. Skr.	25	ob. Skr.	20	weich	weich														re.
12	AA	mittl. Skr.	15	unt. Skr.	15	weich	weich														bds.
13	HM	mittl. Skr.	15	mittl. Skr.	20	weich	weich														li.
14	KC	mittl. Skr.	25	mittl. Skr.	25	weich	weich														bds.
15	AT	mittl. Skr.	10	mittl. Skr.	15	weich	weich														bds.
16	MA	mittl. Skr.	25	mittl. Skr.	15	weich	weich														bds.
17	ND	ob. Skr.	20	mittl. Skr.	20	weich	weich														re.
18	HJ	mittl. Skr.	20	mittl. Skr.	25	weich	weich														bds.
19	GF	orchiektomiert	XXX	mittl. Skr.	20	XXX	weich														li.
20	RU	unt. Skr.	25	mittl. Skr.	15	weich	weich														li.
21	ET	unt. Skr.	20	unt. Skr.	20	weich	weich														re.
22	SR	unt. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich														re.
23	PM	unt. Skr.	25	unt. Skr.	20	weich	weich														bds.
24	BM	orchiektomiert	XXX	mittl. Skr.	15	XXX	weich														re.
25	PL	unt. Skr.	25	mittl. Skr.	15	weich	weich														bds.
26	SC	mittl. Skr.	25	unt. Skr.	25	weich	weich														re.
																					li.

3.3 Auswertung der Blut-Hormonwerte

Von den 26 untersuchten Patienten stellten sich nur 23 zur Verfügung, 3 Patienten lehnten die Untersuchung ihres Blutes ab.

Von den insgesamt 23 getesteten Personen lagen 16 in den als Normalbefund definierten laborchemischen Referenzwerten, die für FSH bei 0,7 - 11,1 in mIU/ml, bei LH bei 0,8 - 7,6 mIU/ml und bei Testosteron bei 2,8 - 8,9 ng/ml liegen.

Bei einem Patienten zeigte sich eine FSH Erhöhung (Abb. 18) (Abb. 19), bei 2 Patienten eine LH Erhöhung (Abb. 18) (Abb. 20) und bei 2 weiteren Patienten sowohl eine FSH als auch eine LH Erhöhung (Abb. 18) (Abb. 19) (Abb. 20).

Bei einem Patienten, der mit einem Testosteron Präparat behandelt wurde, wurde eine FSH Erhöhung mit einer Testosteron Erniedrigung bei normalen LH Konzentrationen im Blut diagnostiziert (Abb. 18) (Abb. 21).

Abb. 18: Ergebnisse der hormonellen Untersuchung

Pat. Nr.	REF.-Wert	FSH in mIU/ml	LH in mIU/ml	Testosteron in ng/ml
		0,7 - 11,10 mIU/ml	0,80 - 7,60 mIU/ml	2,80 - 8,90 ng/ml
1	RB	4,20	1,20	3,90
2	TR	4,30	7,32	5,20
3	HA	8,10	4,80	4,00
4	MS	4,16	5,49	5,50
5	KR	3,89	5,84	5,10
6	BM	5,02	3,61	4,80
7	SD	14,30	4,30	4,80
8	FG	10,40	2,90	2,90
9	LS	4,20	7,10	5,20
10	FP	1,43	4,52	4,90
12	AA	27,40	10,20	8,20
13	HM	6,24	5,89	5,30
14	KC	4,82	5,64	3,10
15	AT	5,86	3,24	3,50
17	ND	8,02	8,17	8,00
18	HJ	3,14	6,38	6,30
19	GF	9,90	4,90	6,80
20	RU	3,40	3,70	5,30
21	ET	6,20	8,20	6,40
23	PM	3,50	3,90	3,20
24	BM	33,40	3,70	1,80
25	PL	14,70	8,20	3,80
26	SC	2,60	6,70	6,20

Abb. 19: FSH Werte der untersuchten Patienten

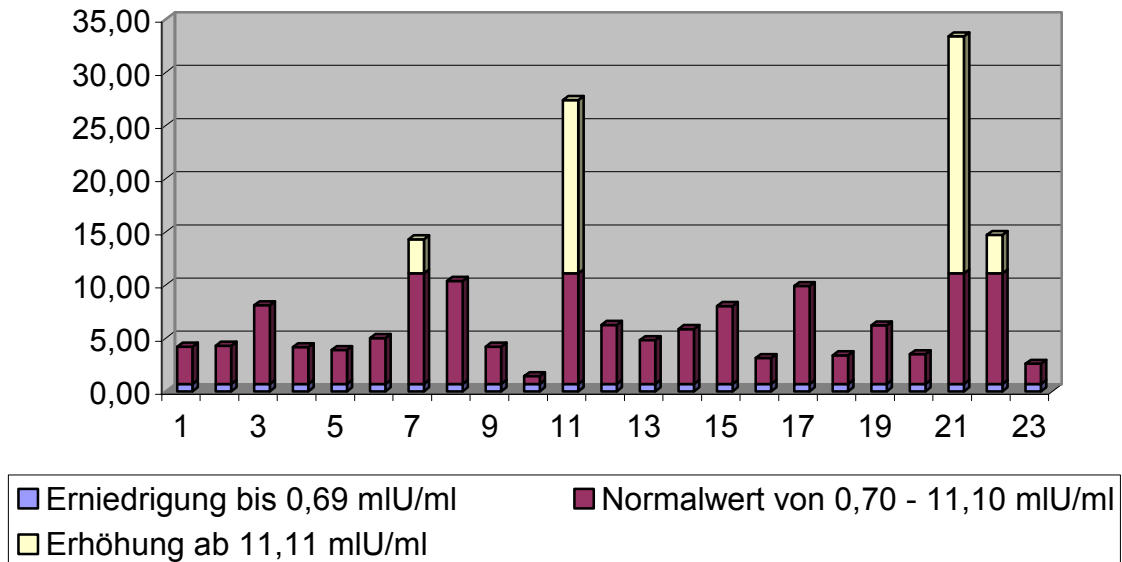


Abb. 20: LH Werte der untersuchten Patienten

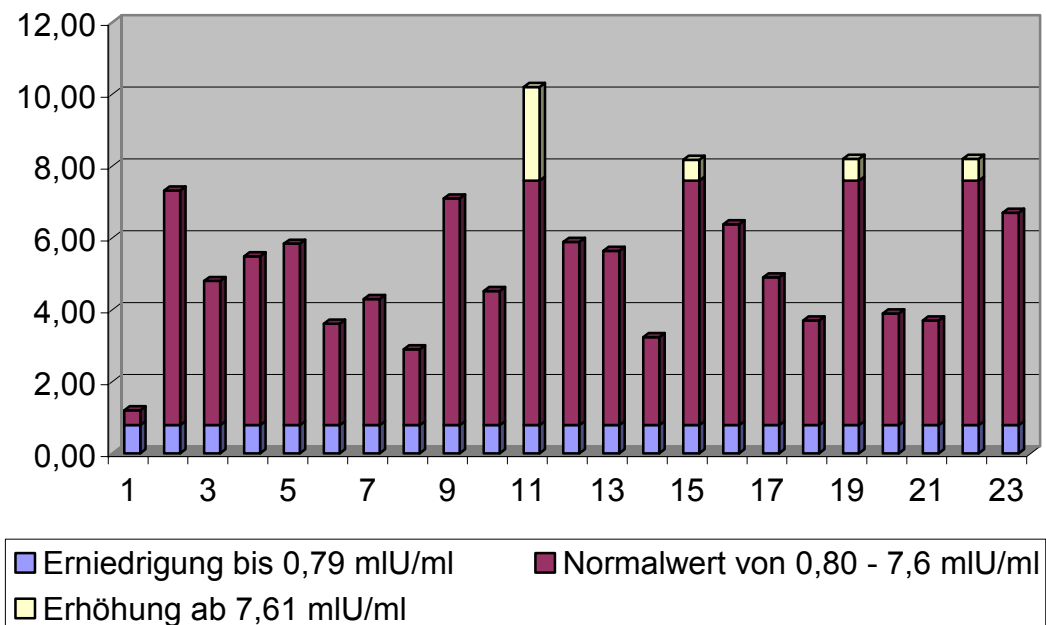
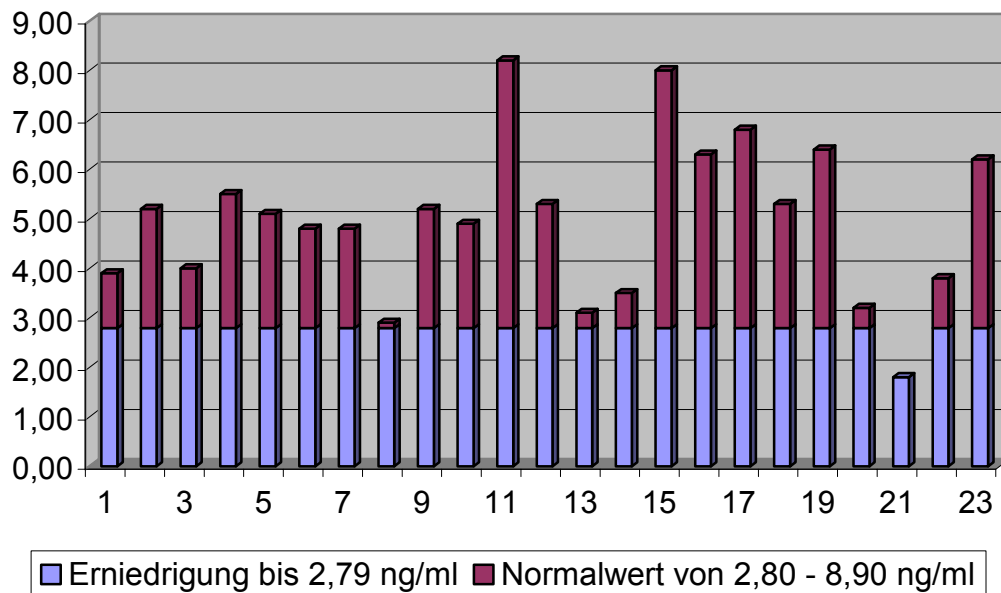


Abb. 21: Testosteron der untersuchten Patienten



3.4 Auswertung der Spermioграмme

21 der insgesamt 26 Patienten konnten von einer Untersuchung ihres Ejakulates überzeugt werden. Die nachfolgende Tabelle gibt Aufschluß über die evaluierten Ergebnisse aus der Untersuchung in Abhängigkeit zum einzelnen Patienten. Untersucht wurden das ejakulierte Volumen in Milliliter, die Konzentration der Spermien in 10^6 /Milliliter, die Gesamtmenge der ejakulierten Spermien, die sich aus dem Volumen und der Konzentration berechnet, sowie die Motilität in % und die Vitalität in % der Spermien und der ph – Wert sowie die Leukozytenkonzentration des Ejakulates. Anhand dieser Werte konnte für den jeweiligen Patienten eine Diagnose gestellt werden.

Bei drei Patienten, bei denen die Werte von den zu erwartenden Werten abwichen, wurde eine weitere Untersuchung des Ejakulates vorgenommen und dem Patienten die genaue Vorgehensweise zur Gewinnung des Untersuchungsmateria-

terials nochmals ausführlich erklärt, um etwaige Fehler zu vermeiden. Bei einem dieser Patienten konnte die Diagnose korrigiert werden.

Bei Patient MS bestand nach erstmaligem Spermogramm eine Oligo – Asteno – Teratozoospermie, die sich im zweiten Spermogramm als eine Oligo – Astenozoospermie darstellte.

Bei den beiden weiteren Patienten musste aufgrund des zweiten Spermogramms keine Korrektur der Diagnose vorgenommen werden, trotzdem fiel auf, dass sich die Werte bei dem Patienten KR zum positiven hin verbessert hatten.

Bei Patient SD war keine maßgebliche Abweichung zwischen erstem und zweitem Spermogramm zu verzeichnen (Abb. 22) (Abb. 23).

Auswertung der Spermioogramme

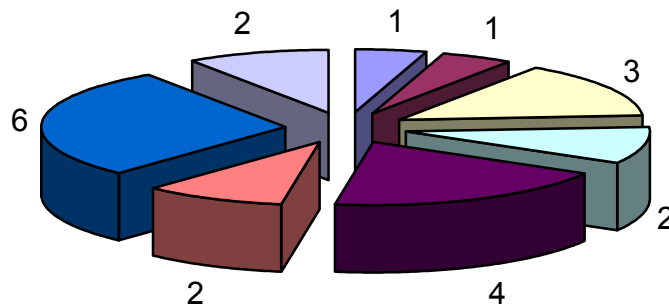
Nr. Pat.	Aussehen / Konsistenz	Volumen in ml	Konzentr. in mio/ml	Menge (gesamt)	Motilität a / b / c / d in %	Morph. in %	Vitalität in %	pH	Leukozyt.	Diagnose
1	RB	4,20	37,50	157,50	14 / 57 / 6 / 23	36,00	81,00	7,20	0,5	Normozoosp.
2	TR	4,40	13,50	59,40	5 / 60 / 18 / 17	18,00	83,00	7,50	1,4	Oligo - Teratozoosp.
3	HA	7,00	13,40	93,80	4 / 32 / 6 / 58	13,00	42,00	7,70	1,7	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
4	MS	0,80	6,20	5,00	0 / 25 / 23 / 52	7,00	48,00	7,70	0,4	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
	1.)	normal / flüssig				> 30	54,00	7,50	0,4	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
5	KR	1,50	4,00	6,00	0 / 12 / 27 / 61	5,00	39,00	7,50	0,4	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
	2.)	normal / zäh				12,00	55,00	7,20	0,9	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
6	BM	4,70	8,90	41,80	0 / 40 / 15 / 45	> 30	85,00	7,50	0,9	geringgradige Oligozoosp.
7	SD	5,00	14,50	72,50	12 / 44 / 29 / 15	n.d.	6 (1)	> 7,7	0,25	Krytozoosp.
	1.)	wässrig / leicht grün	3,9	1,13	0 / 1 / 5 / 20 (1)	(2)	XXX	7,5	0,2	Krytozoosp.
	2.)	normal / flüssig	7,1	XXX	(2)	14,00	80,00	7,00	1,5	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
8	FG	5,00	15,00	75,00	0 / 43 / 18 / 39	25,00	66,00	7,40	1,4	Oligo - Teratozoosp.
9	LS	6,60	6,00	39,60	21 / 34 / 11 / 34	> 30	76,00	7,50	0,2	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
10	FP	2,10	13,50	28,40	10 / 38 / 28 / 24	7,00	76,00	7,60	4	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
11	BR	1,70	16,00	27,20	0 / 27 / 38 / 35	0,00	0,00	7,50	0,1	Azoosp.
12	AA	4,30	0,00	0,00	0 / 0 / 0 / 0	18,00	70,00	7,50	0,6	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
13	HM	3,40	11,30	38,40	4 / 31 / 35 / 30	18,00	73,00	7,50	0,5	Oligo - Teratozoosp.
14	KC	4,50	4,80	21,60	6 / 44 / 23 / 27	0,00	0,00	7,70	0,2	Azoosp.
15	AT	2,80	0,00	0,00	0 / 0 / 0 / 0	8,00	80 (5)	7,40	0,5	Krytozoosp.
16	MA	0,50	1,00	0,50	0 / 11 / 11 / 78 (4)	(3)	XXX	7,50	0,5	Krytozoosp.
17	ND	4,50	0,10	0,50	(3)	18,00	84,00	7,70	1,4	Oligo - Teratozoosp.
18	HJ	0,80	4,90	3,90	5 / 58 / 21 / 16	24,00	84,00	7,70	3,9	geringgradige Teratozoosp.
19	GF	3,00	57,00	171,00	22 / 55 / 7 / 16	13,00	81,00	7,70	3,5	Teratozoosp.
20	RU	2,70	23,60	63,70	2 / 64 / 6 / 28	16,00	78,00	7,40	2	Oligo - Asteno - Teratozoosp.
21	ET	7,50	15,00	112,50	0 / 52 / 21 / 27					

(1) Keine Prozentangaben (2) Motile Spermien v. schlechter Morphologie (3) 50% bewegliche Spermien bei relativ guter Morphologie

(4) von 38 ausgez. Spermien (5) von 50 ausgez. Spermien

Abb. 22:

Abb. 23: Quantitative Darstellung der Diagnosen der untersuchten Patienten



3.5 Auswertung der Biopsien

Wie unter Material Methoden dargestellt, wurden die Patienten, unter Berücksichtigung der Ergebnisse die bei der Begutachtung erhoben wurden, in fünf Gruppen eingeteilt. Hieraus ergab sich folgende Tabelle (Abb. 24) (Abb. 25):

Abb. 24: Zuordnung der Patienten in Gruppe I – V anhand der Ergebnisse aus der Begutachtung der Biopsien:

Patienten Nr.

Patienteninitialen

Gruppe I:

Ad pos. und > 0,5 / Tubulus

1
2
3
4

RB
TR
HA
MS

Gruppe II:

Ad pos. Und < 0,5 / Tubulus

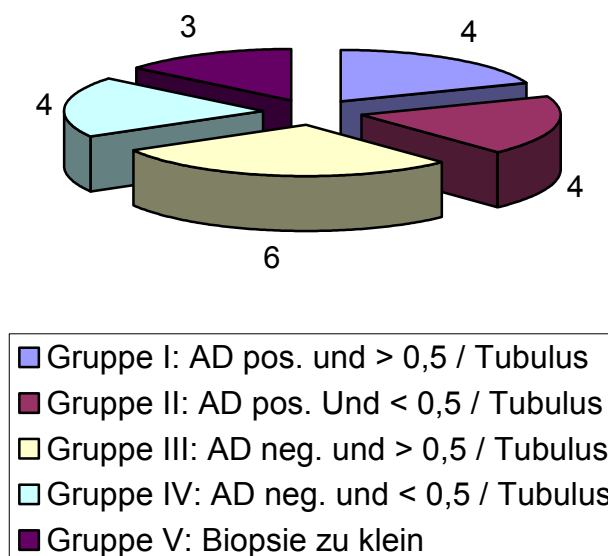
5
6
7
8

KR
BM
SD
FG

<u>Gruppe III:</u>	<u>Ad neg. und > 0,5 / Tubulus</u>
9	LS
10	FP
11	BR
12	AA
13	HM
14	KC
<u>Gruppe IV:</u>	<u>Ad neg. und < 0,5 / Tubulus</u>
15	AT
16	MA
17	ND
18	HJ
<u>Gruppe V:</u>	<u>Biopsie zu klein</u>
19	GF
20	RU
21	ET

Grafisch dargestellt ergeben sich folgende Gruppengrößen (Abb. 25):

Abb. 25: Zuordnung der Patienten in Gruppen in Abhängigkeit von ausgezählten Ad - Spermatogonien und Spermatischen



4. Diskussion

4.1 Fragestellung

Die entscheidende Frage bei jeder Behandlung des Hodenhochstandes ist, ob durch Untersuchungsergebnisse, die im Kindesalter gewonnen wurden, eine Aussage hinsichtlich der Fertilität im Erwachsenenalter gemacht werden kann.

4.2 Vergleich von Ergebnissen der körperlichen Untersuchung mit Ergebnissen aus den Spermogrammen

Die Ergebnisse der Spermogramme reichen von der Azoospermie bis hin zur Normozoospermie.

Im ganzen betrachtet muß jedoch gesagt werden, daß der Großteil der Patienten schlechte Werte im Spermogramm aufweist.

- 1.) Betrachtet man die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung, stellt man fest, daß die Hodengröße (Abb. 26) bei fast allen Patienten in Normbereich liegt und keinen Anhaltspunkt für die großteils mangelhafte Fertilität bietet.
- 2.) Betrachtet man weiterhin die Hodenlage, stellt man auch hier fest, daß sich alle noch vorhandenen Hoden – drei Hoden wurden orchietomiert – in einer regelrechten Position im Skrotum befinden (Abb. 26).
- 3.) Auch die immer regelrecht weiche Konsistenz läßt keine Rückschlüsse auf die Werte in den Spermogrammen zu (Abb. 26).

Abb. 26: Gegenüberstellung von Ergebnissen aus den Spermioogrammen und der körperlichen Untersuchung

Nr.	Pat.	Menge Mio/Ejakulat NW: 40 Mio/Ejakulat	Hodenlage nur OP_Seite	Größe in ml nur OP_Seite	Konsistenz
1	RB	157,50	uS	25	weich
2	TR	59,40	O	XX	weich
3	HA	93,80	mS	20	weich
4	1. MS	5,00	uS	25	weich
	2. MS	38,10			
5	1. KR	6,00	uS/uS	25/25	weich
	2. KR	41,80			weich
6	BM	72,50	uS/uS	25/25	weich
7	1. SD	1,13	uS	20	weich
	2. SD	XXX			
8	FG	75,00	O	XX	weich
9	LS	39,60	mS	25	weich
10	FP	28,40	mS	25	weich
11	BR	27,20	oS	20	weich
12	AA	0,00	mS/uS	15/15	weich
13	HM	38,40	mS	15	weich
14	KC	21,60	mS/mS	25/25	weich
15	AT	0,00	mS/mS	10/15	weich
16	Mal	0,50	mS	15	weich
17	ND	0,50	oS/mS	20/20	weich
18	HJ	3,90	mS	20	weich
19	GF	171,00	O	XX	weich
20	RU	63,70	mS	15	weich
21	ET	112,50	uS	20	weich

XXX: Kein Wert ermittelt
NW: Normalwert

uS: unteres Skrotum
mS: mittleres Skr.
oS: oberes Skr.
O: Orchiektomiert

(Bei drei Patienten wurde das Spermioogramm wiederholt. Bei diesen Patienten liegen zwei Werte vor die mit 1. Und 2. gekennzeichnet sind.)

Feststellen muß man anhand der vorliegenden Daten, daß eine Prognose hinsichtlich der Fertilität bei einem erwachsenen Patienten nach Hodenhochstand und durchgeführter operativer Intervention aufgrund von einer körperlichen Untersuchung nicht gemacht werden kann.

4.3 Vergleich von Ergebnissen der Hormon – Blutwertbestimmung mit Ergebnissen aus den Spermogrammen

Im Rahmen der Untersuchung wurden, wie in 2.3 und 3.3 ausführlich dargestellt, die Testosteron –, LH – und FSH – Werte im Blut der Patienten bestimmt.

- 1.) Die Testosteron Blutwerte lagen bei allen Patienten im normalen Bereich (Abb. 27)
- 2.) Die LH – Blutwerte der Patienten wichen in nur drei Fällen vom Normwert in Form einer Erhöhung des Hormonwertes ab. Zwei dieser Patienten haben sehr schlechte Werte im Spermogramm, einer hiervon eine Azoospermie. Der dritte Patient dagegen hat diese extrem schlechten Werte nicht (Abb. 27). Da die Patienten nicht einheitlich schlechte Spermogramm – Werte aufweisen, kann kein einheitlicher Grund für eine Erhöhung der Hormonwerte in Form von Infertilität vorliegen.
- 3.) Die FSH Werte wichen in nur zwei Fällen vom Normwert ab, was sich ebenfalls in einer Erhöhung der Werte darstellte. Bei beiden Patienten lagen schlechte Spermogramm – Werte vor (Abb.27).

Berücksichtigt werden muß die Tatsache, dass Patienten mit ähnlich schlechten Werten in den Spermogrammen keine Erhöhung der LH – oder FSH – Blutwerte aufweisen.

Fernandez, Lopez und Mitarbeiter untersuchten bei 34 Patienten, die sich in der Kindheit einer Operation zur Behebung des Kryptorchismus unterzogen, den Hormonstatus (FSH, LH, Testosteron und Prolaktin), wovon 31 Patienten ein Spermogramm durchführen ließen. Die Werte, die diese Untersuchung ergab, unterstützt die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, wobei hier kein Prolaktin Status erhoben wurde. „The testicular hormonal function was not disturbed except in four patients with high levels of prolaktin (> 20 ng/ml) without symptoms“ [11] . Die Spermien Funktion, so stellte sich in dieser Untersuchung dar, war nur bei bilateralem Kryptorchismus gestört [11]. In der vorlie-

genden Untersuchung sind auch deutlich schlechte Spermienfunktionswerte bei unilateralem Kryptorchismus zu verzeichnen .

Coughlin und Bellinger [4] erhoben bei 84 Patienten mit unilateralem Kryptorchismus einen Hormonstatus (Testosteron, FSH, LH und Inhibin B) und führten ein Spermioogramm durch. Ergebnis der Untersuchung war, „Comparison of mean hormone levels and sperm density by analysis of variance for linear trend revealed a significant relationship between age of surgery with inhibin B ($p=0.032$) and testosterone ($p=0.029$), while sperm density, FSH and luteinizing hormone were not significantly related.“ [4] Bezogen auf die Signifikanz der Testosteronwerte kann dieses Ergebnis aus den Daten dieser Arbeit, bei der normale Testosteronwerte vorlagen, nicht geschlossen werden. Bezogen auf die FSH und LH Werte unterstützt die Untersuchung von Coughlin und Bellinger die Aussage dieser Untersuchung, bei der derselbe Schluß aus den Daten gezogen werden muß.

Gracia, Sanchez und Mitarbeiter konnten in ihrer Untersuchung, bei der 196 unilaterale und 55 bilaterale kryptorche in der Kindheit operierte Patienten untersucht wurden, feststellen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen FSH und der Spermienzahl besteht. Dies steht gegensätzlich zu den in dieser Arbeit erhobenen Daten [12].

Bestimmt man im Erwachsenenalter die Bluthormonkonzentration von Testosteron, LH und FSH, kann anhand der in dieser Untersuchung erhobenen Werte keine Aussage über die Fertilität der getesteten Person getroffen werden.

Abb. 27: Gegenüberstellung von Ergebnissen der Hormon – Blutwertbestimmung und der körperlichen Untersuchung:

Nr.	Pat.	Menge Mio/Ejakulat NW: 40 Mio/Ejakulat	FSH mIU/ml NW: 0,7 - 11,10	LH mIU/ml NW: 0,80 - 7,60	Testosteron ng/ml NW: 2,80 - 8,90
1	RB	157,50	4,20	1,20	3,90
2	TR	59,40	4,30	7,32	5,20
3	HA	93,80	8,10	4,80	4,00
4	1. MS	5,00	4,16	5,49	5,50
	2. MS	38,10			
5	1. KR	6,00	3,89	5,84	5,10
	2. KR	41,80			
6	BM	72,50	5,02	3,61	4,80
7	1. SD	1,13	14,30	4,30	4,80
	2. SD	XXX			
8	FG	75,00	10,40	2,90	2,90
9	LS	39,60	4,20	7,10	5,20
10	FP	28,40	1,43	4,52	4,90
11	BR	27,20	XXX	XXX	XXX
12	AA	0,00	27,40	10,20	8,20
13	HM	38,40	6,24	5,89	5,30
14	KC	21,60	4,82	5,64	3,10
15	AT	0,00	5,86	3,24	3,50
16	Mal	0,50	XXX	XXX	XXX
17	ND	0,50	8,02	8,17	8,00
18	HJ	3,90	3,14	6,38	6,30
19	GF	171,00	9,90	4,90	6,80
20	RU	63,70	3,40	3,70	5,30
21	ET	112,50	6,20	8,20	6,40

XXX: Kein Wert ermittelt

NW: Normalwert

Abweichungen vom NW wurden fett hervorgehoben

4.4 Vergleich der Ergebnisse aus den Biopsien mit den Ergebnissen aus den Spermogrammen

Voraussetzung für die Fertilität ist die frühzeitige Operation, das heißt vor dem 2ten Lebensjahr [20]. Während der Mini Pubertät, die zwischen dem 2ten bis 6ten Lebensmonat stattfindet, kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropine, welche die Leydigzellen zur Testosteron Produktion anregen. Parallel zu diesem Anstieg wandeln sich die Gonozyten in die Ad Spermato gonien um, welche

die Stammzellen für die spätere Spermiogenese darstellen. Bei kryptorchhen Säuglingen fehlt besagter Anstieg der Gonadotropine, welcher mit einem Fehlen der Ad Spermatogonien verbunden ist [16]. Schon ab einem Alter von 6 Monaten zum Zeitpunkt der Operation findet sich eine abnorme histologische Hodenbiopsie [20].

Gracia, Sanchez und Mitarbeitern stellten in ihrer Untersuchung ein gegensätzliches Ergebnis fest, „There was no correlation between the sperm count and age at surgery for unilateral or bilateral cases“ [12].

Stellt man die Ergebnisse der Spermiogramme denen der Biopsien und damit der Einteilung nach Ad positiven und Ad negativen Biopsien in der Abbildung 28 gegenüber, wird deutlich, daß die Gruppen I und II wesentlich bessere Ergebnisse in den Spermiogrammen erzielen als die Gruppen III und IV. Vergleichbare Ergebnisse erzielten Hadziselimovic und Herzog, die Hodenbiopsien von 31 Kindern histologisch aufgearbeitet haben und feststellen konnten, [21] „If Ad spermatogonia were present, 17 (94%) of 18 (95% CI 72.7 – 99.9) of the men had a total sperm count of 40×10^6 /ejaculate or greater. By contrast, despite successful early surgery, if Ad spermatogonia were absent, 12 (92%) of 13, (64.0 – 99.8) patients had abnormal spermiograms Thus, the transformation of gonocytes into Ad spermatogonia is crucial for male fertility“.

Man kann in den Gruppen I und II nicht in jedem Fall von einer Fertilität sprechen, aber die Tendenz hierzu ist deutlich erkennbar, im Vergleich zu den deutlich schlechteren Ergebnissen der Gruppen III und IV (Abb.28).

Eine Prognose im Kindesalter anhand einer Hodenbiopsie ist nur bedingt möglich. Sicher kann man feststellen, dass Ad positive Patienten eine wesentlich größere Chance auf Fertilität haben als Ad negative, bei denen eine Fertilität unwahrscheinlich ist. Die Biopsie im Kleinkindesalter ist aber, wie es sich in dieser Untersuchung darstellt, die einzige Möglichkeit Rückschlüsse auf die Fertilität im Erwachsenenalter zu ziehen. Dies deckt sich mit den Untersuchungen von Hadziselimovic und Herzog, die ebenfalls festgestellt haben, daß „The transformation of gonocytes into Ad spermatogonia and not the total number of

germ cells in patients who undergo orchidopexy before 2 years of age seems to be the best indicator of fertility“[20].

Bei der Durchsicht der Literatur fand sich die histologische Einteilung unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Ad Spermatogonien nur bei Hadziselimovic und Mitarbeitern.

Nistal, Riesta und Paniagua [37] teilen beispielsweise Hodenbiopsien in „1. normal; 2. having lesions in the adluminal compartment; 3. having lesions in the basal compartment; 4. mixed atrophy“ ein. Trotz der anderen Einteilung gelangten sie zu einem vergleichbaren Ergebnis. Es besteht laut Nistal, Riesta und Paniagua eine Korrelation zwischen präpuberalen Läsionen und der Abnahme der postpuberalen Spermiogenese [37]. Dies bedeutet, dass auch in dieser Untersuchung eine schlechte Biopsie im Säuglingsalter eine schlechte Fertilität im Erwachsenenalter bedingt, und stützt die in dieser Untersuchung gewonnene selbe Erkenntnis zur Aussagekraft der Hodenbiopsie.

Weiterhin ist erkennbar, daß Gruppe I gegenüber Gruppe II nochmals eine Steigerung der Werte in den Spermogrammen zu verzeichnen hat. Dies liegt in der Tatsache begründet, daß die Patienten mit Ad positiven Spermatogonien und mehr als 0,5 Spermatogonien im Durchschnitt pro ausgezähltem Tubulus eine noch größere Chance auf Fertilität haben als die Patienten der Gruppe II, bei denen dies nicht der Fall ist (Abb. 28).

Abb.28: Einteilung der Patienten nach Ad pos. und Ad neg. Biopsien mit Gegenüberstellung der Spermioogramme im Erwachsenenalter:

Nr.	Patient	Menge	Menge (NU)	OP - Alter
		Mio/Ejakulat NW: 40 Mio/Ejakulat	Mio/Ejakulat NW: 40 Mio/Ejakulat	
<u>Gr. I: Ad pos.+ > 0,5</u>				
1	RB	157.5		2
2	TR	54.4		13,2
3	HA	93.8		11,8
4	MS	5.0	38,1	10,2
<u>Gr. II: Ad pos.+ < 0,5/Tubulus</u>				
5	KR	6.0	41,8	5,3
6	BM	72.5		8,8
7	SD	1.126	nicht verwertbar	5,6
8	FG	75.0		1,9
<u>Gr. III: Ad neg.+ > 0,5/Tubulus</u>				
9	LS	39.6		12,8
10	FP	28;4		6,7
11	BR	27;2		1,5
12	AA	0		10,8
13	HM	38.4		6,4
14	KC	21;6		8,3
<u>Gr. IV: Ad neg.+ < 0,5/Tubulus</u>				
15	AT	0		9
16	MA	0,5		4,9
17	ND	0,5		7,8
18	HJ	3;9		11,2
<u>Gr. V: Biopsie zu klein</u>				
19	GF	171.0		2
20	RU	63.7		1,3
21	ET	112.5		16

NU: Nachuntersuchung

4.5 Verbesserung der Therapie

Neben der erfolgreichen konservativen und operativen Behandlung ist eine hormonelle Nachbehandlung mit Buserelin, welches den Priming Effekt, d.h. die

Umwandlung der Gonozyten in Ad Spermatogonien induzieren soll, denkbar [18].

Zum selben Ergebnis gelangt auch Hadziselimovic, Emmons und Buser [16], die in ihrer Untersuchung feststellen, dass bei Patienten mit einer Spermatogonienanzahl von weniger als 0.2/Tubulus und Fehlen der Ad Spermatogonien eine Therapie mit Buserelin oder einem LH – RH Analogon die Fertilitätsprognose verbessern kann.

Fernandez Valades, Lopez de la Torre Casares und Mitarbeiter machten, unabhängig von dem Vorhandensein von Ad Spermatogonien, in ihrer Untersuchung folgende Feststellung, „The better sperm quality and testicular volume were at patients treated with hormonal treatment before surgical treatment“ [11].

Von solch einer hormonellen Nachbehandlung oder auch Vorbehandlung, wie sie Fernandez Valades, Lopez de la Torre Casares und Mitarbeiter vorschlagen, könnten insbesondere die Gruppen I und II profitieren.

Das Operationsalter ist nach allgemeiner Lehrmeinung von essentieller Bedeutung. Je früher operiert wird, desto eher lässt sich eine Infertilität vermeiden. In dieser Untersuchung kann keine Aussage über diesen Aspekt gemacht werden, da das Operationsalter, in dem die Patienten einer operativen Therapie zugeführt wurden zu inhomogen ist. Wie oben ausgeführt, gibt es aber auch hier unterschiedliche Ansichten, die von der Irrelevanz des Operationsalters [12] bis hin zu der Ansicht führen, dass das Operationsalter von essentieller Bedeutung ist und vor dem 2ten Lebensjahr liegen muß, um die größt mögliche Chance für das Kind auf Fertilität im Erwachsenenalter zu erhalten [20] [16].

Weitere Untersuchungen bei sehr kleinen Kindern, die im Alter von 1,5 – 2 Jahren operiert sein sollten, werden zeigen, wie sich das frühe Operationsalter und die frühzeitige Nachbehandlung bei Ad positiven und Ad negativen Patienten mit Buserelin oder einem LH – RH Analogon auf die Fertilität auswirkt.

5. Zusammenfassung

- 1.) Die Operation des Hodenhochstandes ist eine relativ häufige und sowohl für die Fertilität als auch zur Vermeidung potentiell maligner Erkrankungen des Hodens wichtige Operation.
- 2.) Anhand einer körperlichen Untersuchung mit anschließender Blut – Hormonwert – Bestimmung ist es nicht möglich, eine Aussage über die Fertilität zu treffen.
- 3.) Eine Aussage über die Fertilität beim erwachsenen Mann lässt sich ausschließlich über ein Spermiogramm machen.
- 4.) Das Vorhandensein von Ad – Spermatogonien stellt einen günstigeren Prognosefaktor hinsichtlich der Fertilität dar, als das Fehlen von Ad – Spermatogonien.
- 5.) Das Vorhandensein von mehr als 0,5 Spermatogonien pro ausgezähltem Tubulus verbessert die Prognose abermals.
- 6.) Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob die Werte in den Spermiogrammen durch eine frühzeitige Operation oder eine Buserelin Nachbehandlung verbessert werden können.

6. Literaturverzeichnis

1. Aitken, R. J., West, K. M.: Analysis of the relationship between reactive oxygen species production and leukocyte infiltration in fractions of human semen separated on Percoll gradients. Int. J. of Andr. 13, 1990
2. Bartone, F. F., Huseman, C. A., Maizels, M.: Pitfalls in using human chorionic gonadotropin stimulation test to diagnose anorchia, J. Urol. 132, 1984
3. Coat a Count, Diagnostic Products Corporation.: Benutzerbeschreibung Testosteron, DPC Biermann GmbH 2003
4. Coughlin MT; Bellinger MF; Lee PA; Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, USA. Age at unilateral orchidopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. J Urol 1999 Sep; 162(3 Pt 2)
5. Crelin, S. E.: Functional anatomy of the newborn, Yale University Press, London – New Haven 1973
6. Cristensen, A. K.: Leydig cells, Endocrinology, vol. 5. Male reproductive system 1975
7. Daniel, J. W. A., Feinstein, R. A., Howard – Peebles, P., Baxley, W. D.: Clinical and laboratory observations, Testicular volumes of adolescents, J. Pediatr. 101 1982

8. De Ziegler, D., Cedars, M. I., Hamilton, F., Moreno, T., Meldrum, D. R.: Factors influencing maintenance of sperm motility during in vitro processing, *Fertility and Sterility* 67 1987

9. Eliasson, R., Hellinga, F., Lubcke, F., Meyhofer, W., Niermann, H., Steeno, O., Schirren, C.: Empfehlungen zur Nomenklatur in der Andrologie, *Andrologia* 2 , 1970

10. Faiman, C., Winter, J. S. D., Reyes, F. I.: Endocrinologie of the fetal testis In: Burger, H., de Kretser, D.: *The testis*, Raven Press, New York 1981

11. Fernandez Valades R; Lopezde la Torre Casares M; Castilla J; Valladares Mendias JC; Ruiz Montes AM; Vilchez Joya R; Sanchez Lopez – Tello C; Hospital Virgin de las Nieves, Granada. Gonadal, hormonal and spermatic function in Patients treated for cryptorchidism. *Cir Pediatr* 1998 Apr; 11(2)

12. Gracia J; Sanchez Zalabardo J; Sanchez Garcia J; Garcia C; Ferrandez A; Department of pediatric surgery, Urology, Hormonal Laboratory and Paediatrics, 'Minguel servet' Childrens Hospital and Department of Urology, 'Lozano Blesa' Hospital, Zaragoza, Spain. Clinical, physical, sperm and hormonal data in 251 adult operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int* 2000 Jun; 85(9)

13. Green R. J. R.: Computerized axial tomography vs. spermatic venography in localisation of the cryptorchid testis, *Urology* 26, 1985

14. Hadziselimovic, F.: Cryptorchidism. Ultrastructure of normal and cryptorchid testis development, In: *Adv. Anat. Embriol. Cell. Biol.* 53 Springer, Bln./Heid. 1977

15. Hadziselimovic, F.: Cryptorchidism: management and implications, Springer, Berlin / Heidelberg, 1983

16. Hadziselimovic F; Emmons LR; Buser MW; Kindertagesklinik, Liestal, Switzerland. A diminished postnatal surge of Ad spermatogonia in cryptorchid infants is Additional evidence for hypogonadotropic hypogonadism. Swiss Med Wkly 2004 Jun 26;134(25-26)

17. Hadziselimovic, F., Girard, J., Herzog, B.: Lack of germ cells and endocrinology in cryptorchid boys from one to six years of life. In: Bierich J. R., Giarola, A. (Eds.): Cryptorchidism. Acad. Press London 1979

18. Hadziselimovic, F., Herzog, B.: Hodenerkrankungen im Kindesalter, Hippokrates Verlag, Stuttgart 1990

19. Hadziselimovic, F., Herzog, B.: Cryptorchidism, Ped. Surg. Int. 2, 1987

20. Hadziselimovic F; Herzog B; Kindertagesklinik Liestal, Switzerland. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet 2001; 358

21. Hadziselimovic F.; Herzog B.: The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet 2001 Oct. 6; 358

22. Hadziselimovic, F., Herzog, B.: The meaning of Leydig cells in relation to the etiology of cryptorchidism, J. Ped. Sug. 11, 1976

23. Hadziselimovic, F., Höcht, B., Herzog, B., Girard, J.: Does long – term treatment with busarelin improve the fertility chances cryptorchid testes? In: Labrie F., Belanger, A., Dupont, A. (Eds.): LHRH and its Analogues.

Elsevier, Amsterdam 1984

24. Hadziselimovic, F., Kruslin, E.: The rule of the epididymis in descensus testes and the topographical relationship between the testis and epididymis from the sixth month of pregnancy until immediately after birth, *Anat. Embryol.* 155 1979
25. Hadziselimovic, F., Seguchi, H.: Ultramikroskopische Untersuchungen am Tubulus seminiferus bei Kindern von Geburt bis zur Pubertät. II .Entwicklung und Morphologie der Sertolizellen. *Anat. Anz.* 68, 1974
26. Hadziselimovic, F., Thommen, L., Girard, J., Herzog, B.: The significance of postnatal surge for testicular development in normal and cryptorchid testes, *J. Urol.* 136 1986
27. Höcht, B.: Klinische Erfahrungen mit der LH – RH Behandlung beim praepuberalen Maldescensus Testis, *Habilitationsschrift* 1979
28. Höcht, B., Lüdtkke, F.: *Das neue Therapieprinzip des Hodenhochstandes*, Hoechst 1981
29. Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation.: *Benutzerbeschreibung & Bedienerhandbuch LH / FSH*, DPC Biermann GmbH 2003
30. Josso, N.: Fetal sexual differentiation in mammals, *Pediatr. Ann.* 3, 1974
31. Kaplan, G.: Iatrogenic cryptorchidism resulting from hernia repair, *Surg. Gynec. Obstet* 142, 1976
32. Kleinteich, B., Hadziselimovic, F., Hesse, V., Schreiber, G.: *Kongenitale Hodendystopien*, VEB G. Thieme Leipzig, 1979

33. Landa, H. M., Gylys – Morin, V., Mattrey, R. F., Krous, H. F., Kaplan, G. W., Packer M. G.: Magnetic resonance imaging of the cryptorchid testis, Eur. J. Ped. 146 (Suppl. 2), 1987
34. Mac Kellar, A., Lugg, M. M., Keogh, E. J.: The undescended testis – Lies demand lies and statistics, Prog. reprod. Biol. Med. 10, 1984
35. Meyer, T., Höcht, B.: Langzeitergebnisse nach Orchidopexie: Transskrotale Fixierung vs. Dartostasche, Zentralblatt für Chirurgie 2004 (Angenommen)
36. Netter, F. H.: Farbatlanten der Medizin, Bd. 3 Genitalorgane, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York 2. überarb. Aufl. 1987
37. Nistal M; Riestra ML; Paniagua R: Department of Morphology, School of Medicine, Autonomous University, Madrid, Spain. Correlation between testicular biopsies (prepubertal and postpubertal) and spermiogram in cryptorchid men. Hum Pathol 2000 Sep; 31(9)
38. Scorer C., G.: Br. J Urol. 27
39. Titmar, H. G.: Seasonal fluctuation of condom retrieval, IRCS Med. Sci. 6, 1978
40. Tomlinson, M. J., Barratt, C. L. R., Cooke I. D.: Prospective study of leukocytes and leukocyte subpopulations in semen suggests they are not a cause of male infertility, Fertility and Sterility 60, 1993
41. WHO – Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien – Zervikalschleim - Interaktion, Springer Verlag, Dritte

Aufl., 1992

42. WHO laboratory manual for the examination of the human semen and sperm – cervical mucus interaction, 4th Edition, Cambridge University Press, 1999

43. Winter, J. S. D., Faiman, C., Reyes F. I.: Sex steroid production by the human fetus: its role in morphogenesis and control by gonadotropins In: Blandau, R. J., Bergsma, D.: Morphogenesis and malformation of the genital system (Birth defects vol. 13 no. 2), Alan R. Liss, New York 1977

44. Wolff, H., Politch, J. A., Martinez, A., Haimovici, F., Hill, J. A., Anderson, D. J.: Leukocytospermia is associated with poor semen quality, Fertility and Sterility 53, 1990

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. B. Höcht für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für seine geduldige und kontinuierliche Betreuung über den gesamten Zeitraum der Entstehung dieser Dissertation, nicht zuletzt auch für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. O. Elert danke ich für die Übernahme des Koreferates

Meinen Eltern für Ihre unentwegte Hilfe und großzügige Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Christian Tatzel und Christian Malter für Ihre geduldige und tatkräftige Hilfe in allen IT betreffenden Problemen.

Meiner Frau Carmen Tatzel – Malter ein herzlicher Dank für Ihre Geduld und Ihre stets aufmunternde Unterstützung, die mir über so manche Durststrecke hinweghalf.

Lebenslauf

Florian Tatzel, geb. 26.02.1974 in Göppingen

Schulische Ausbildung

- 1980 Besuch der Grundschule in Göppingen
- 1984 Besuch des Hohenstaufen Gymnasiums in Göppingen
- 1986 Wechsel des Gymnasiums auf das Jesuiten Internat in St. Blasien
- 1994 Abitur, Kolleg St. Blasien
- 1994 Freiwilliges Soziales Jahr in Freiburg

Studium der Humanmedizin

- Julius - Maximilians - Universität Würzburg
- 01.04.1995 Beginn des Studiums der Humanmedizin in Würzburg
- 09.09.1999 Physikum in Würzburg
- 21.03.2002 1. Staatsexamen in Würzburg
- 08.09.2003 2. Staatsexamen in Würzburg

Praktisches Jahr

- 20.10.2003 –
14.12.2003 Chirurgische Universitätsklinik
– Abdominalchirurgie –
Prof. Dr. Arnulf Thiede
- 15.12.2003 –
08.02.2004 Chirurgische Universitätsklinik
– Kinderchirurgie –
Prof. Dr. Burkhard Höcht
- 09.02.2004 –
31.05.2004 Chirurgische Universitätsklinik
– Herz – Thoraxchirurgie –
Prof. Dr. Olaf Elert
- 01.06.2004 – Julius - Spital Würzburg

- 30.09.2004 – Kardiologie –
PD. Dr. med. Malte Meesmann
- 24.11.2004 Abschluss des Studiums mit dem 3. Staatsexamen
in Würzburg
- 01.12.2004 Erteilung der Approbation durch die Regierung von
Unterfranken
- 01.01.2005 Beginn der ärztlichen Tätigkeit in der Klinik am
Eichert, Medizinische Klinik I in Göppingen

Boll, den 04.03.2005