

Aus dem Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinderchirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Varianten der Hypospadie - epidemiologische und
phänotypische Untersuchungen zu Ausprägungsform und
Begleitfehlbildungen sowie endokrinologische
Untersuchungen zum präpubertären hormonellen Status**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christin Korsch, geb. König,
aus Sangerhausen

Datum der Promotion: 03.12.2021.....

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	5
2	Tabellenverzeichnis.....	7
3	Abbildungsverzeichnis.....	8
4	Zusammenfassung.....	9
4.1	Zusammenfassung.....	9
4.2	Abstract.....	10
5	Einleitung.....	12
5.1	Hypospadie.....	12
5.1.1	Definition und Einteilung.....	12
5.1.2	Epidemiologie.....	13
5.1.3	Ursachen und Risikofaktoren der Hypospadie.....	14
5.1.4	Begleiterkrankungen.....	16
5.1.5	Therapieoptionen.....	16
5.2	Entwicklung des männlichen Genitale.....	19
5.2.1	Embryologie.....	19
5.2.2	Hormonelle Beeinflussung der Geschlechtsentwicklung.....	20
5.2.2.1	Anti-Müller-Hormon beim männlichen Feten.....	20
5.2.2.2	Testosteron.....	21
5.2.2.3	Inhibin B.....	22
6	Zielstellung.....	23
7	Material und Methoden.....	25
7.1	Studiendesign.....	25
7.2	Studienteilnehmer.....	26
7.2.1	Patientenkollektiv.....	26
7.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	26

7.3	Untersuchungsablauf.....	27
7.3.1	Ablauf der klinischen Untersuchung – Schematischer Erfassungsbogen ..	29
7.3.2	Ablauf der endokrinologischen Untersuchung.....	33
7.4	Datenauswertung	33
8	Ergebnisse	35
8.1	Patientenkollektiv.....	35
8.2	Familien- und Geburtsanamnese	36
8.2.1	Familienanamnese.....	36
8.2.2	Geburtsanamnese	36
8.3	Klinische Untersuchung.....	38
8.3.1	Genitale Anatomie	38
8.3.2	Weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen	39
8.3.3	Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und der Familienanamnese	40
8.3.4	Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und der Schwangerschafts- bzw. Geburtsanamnese	40
8.3.5	Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und der genitalen Anatomie	42
8.3.5.1	Ventralkrümmung des Penis	42
8.3.5.2	Penisschaftlänge	43
8.3.5.3	Glansdurchmesser	45
8.3.5.4	Hodenvolumen	47
8.3.5.5	Anoscrotale Distanz.....	48
8.3.6	Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und weiterer vorhandener Fehlbildungen bzw. Erkrankungen	49
8.3.6.1	Weitere genitale Fehlbildungen bzw. Erkrankungen	52
8.3.6.2	Weitere urologische Fehlbildungen bzw. Erkrankungen.....	52

8.3.6.3	Weitere dokumentierte Fehlbildungen bzw. Erkrankungen	53
8.4	Genetische Untersuchung	53
8.5	Endokrinologische Untersuchung	54
8.5.1	Testosteron	54
8.5.1.1	Korrelationen zwischen klinischer Untersuchung und Testosteron	55
8.5.2	Anti-Müller-Hormon	56
8.5.2.1	Korrelationen zwischen klinischer Untersuchung und Anti – Müller – Hormon	57
8.5.3	Inhibin B	58
8.5.3.1	Korrelationen zwischen klinischer Untersuchung und Inhibin B	59
9	Diskussion	61
9.1	Patientenkollektiv und Soziodemographie	61
9.2	Prävalenz der Schweregrade der Hypospadie	62
9.3	Familien- und Geburtsanamnese und Korrelation mit den Schweregraden der Hypospadie	63
9.3.1	Familienanamnese	63
9.3.2	Geburtsanamnese	64
9.4	Klinische Untersuchung und Korrelation mit den Schweregraden der Hypospadie	67
9.4.1	Genitale Anatomie	67
9.4.2	Weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen	72
9.4.3	Durchführung der klinischen Untersuchung	74
9.5	Endokrinologische Untersuchungen und deren Korrelation mit den Schweregraden der Hypospadie	74
9.5.1	Testosteron	74
9.5.2	AMH und Inhibin B	78
9.6	Limitationen der Untersuchung	81

9.7	Schlussfolgerungen	82
10	Literaturverzeichnis.....	86
	Eidesstattliche Versicherung	98
	Lebenslauf.....	100
	Danksagung	101

1 Abkürzungsverzeichnis

AMH	Anti-Müller-Hormon
APGAR	Apgar-Index
ASD	Atriumseptumdefekt
CVK	Charité Campus Virchow Klinikum
<i>DGKK</i>	Diacylglycerol Kinase Kappa - Gen
DHT	5- α -Dihydrotestosteron
DSD	Disorder of Sexual development
ELBW	Extreme Low Birth Weight
ESPU	European Society for Paediatric Urology
EUROCAT	European network of population - based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
FDA	Food and Drug Administration / US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
GATA4	GATA Bindungsprotein 4
hCG	humanes Choriongonadotropin
<i>HOXA 4</i>	Homeobox A4 - Gen
<i>IRX 5/6</i>	Iroquois Homeobox Protein - Gen
IUGR	Intrauterine Growth Retardation / Intrauterine Wachstumsretardierung
LGA	Large for Gestational Age
LH	Luteinisierendes Hormon
MIP	Megameatus mit intaktem Präputium
N	Anzahl an Patienten der Grundgesamtheit
n	Anzahl an Patienten mit einer Merkmalsausprägung

PDA	Persistierender Ductus Arteriosus botalli
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
SD	Standarddeviation / Standardabweichung
SF1	Steroidogenic Factor 1
SGA	Small for Gestational Age
SOX9	SRY-Box Transcription Factor 9
SRY	Sex determining Region of the Y
SSW	Schwangerschaftswoche
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WT1	Wilms-Tumor-Protein

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten bei einzelnen Schwangerschafts- und Geburtsmerkmalen.	37
Tabelle 2: Gestationsalter in Gruppen nach Schweregrad der Hypospadie.	41
Tabelle 3: Penisschaftlänge nach Alter der Patienten bei Untersuchung.	45
Tabelle 4: Hodenvolumen in ml nach Alter der Patienten bei Untersuchung.	47
Tabelle 5: Vorkommen von weiteren Fehlbildungen / Erkrankungen nach Schweregrad der Hypospadie.	51
Tabelle 6: Verteilung der gemessenen Testosteronwerte nach Kategorien.	55
Tabelle 7: Verteilung der gemessenen Testosteronwerte nach Schweregrad der Hypospadie.	56
Tabelle 8: Verteilung der gemessenen Testosteronwerte bezogen auf weitere Fehlbildungen.	56
Tabelle 9: Verteilung der gemessenen AMH-Werte nach Kategorien.	57
Tabelle 10: Verteilung der gemessenen AMH-Werte nach Schweregraden der Hypospadie.	58
Tabelle 11: Verteilung der gemessenen AMH-Werte bezogen auf weitere Fehlbildungen.	58
Tabelle 12: Verteilung der gemessenen Inhibin B-Werte nach Kategorien.	59
Tabelle 13: Verteilung der gemessenen Inhibin B-Werte nach Schweregraden der Hypospadie.	60
Tabelle 14: Verteilung der gemessenen Inhibin B-Werte bezogen auf weitere Fehlbildungen.	60

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Hypospadienformen nach van der Zanden et al. (4)	13
Abbildung 2: Verlauf der Serum-Hormon-Level bei Jungen bis zur Pubertät aus Grinspon et al. (54)	22
Abbildung 3: Prospektiver Untersuchungsweg bei Vorstellung in der kinderchirurgischen Ambulanz	28
Abbildung 4: Prospektiver Untersuchungsweg bei Vorstellung in der pädiatrischen Endokrinologie	28
Abbildung 5: Erfassungsbogen zur Erstbeurteilung Seite 1	31
Abbildung 6: Erfassungsbogen zur Erstbeurteilung Seite 2	32
Abbildung 7: Anzahl der untersuchten Patienten in den Altersgruppen	35
Abbildung 8: Anzahl des Auftretens der Ausprägungsformen der Hypospadie.	38
Abbildung 9: Ausprägung der Ventralkrümmung nach Schweregraden der Hypospadie.	43
Abbildung 10: Penisschaftlänge in mm nach Schweregraden der Hypospadie	44
Abbildung 11: Glansdurchmesser in mm nach Schweregraden der Hypospadie.	46
Abbildung 12: Anoscrotale Distanz in mm nach Schweregrad der Hypospadie.	48
Abbildung 13: Vorhandensein von mindestens einer weiteren Fehlbildungen nach Schweregrad der Hypospadie.	50

4 Zusammenfassung

4.1 Zusammenfassung

Einleitung: Die Hypospadie ist mit einer Prävalenz von 0,3 % – 0,8 % eine der häufigsten angeborenen genitalen Fehlbildungen bei männlichen Neugeborenen, die gekennzeichnet ist durch eine ventrale Fehlmündung der Urethra meist in Verbindung mit einer dorsalen Vorhautschürze und einer Ventralkrümmung des Penisschaftes. Es wird vermutet, dass zumindest für einen Teil der Fehlbildungen eine Veränderung des Hormonhaushaltes während der fetalen Entwicklung ursächlich ist. Trotz multipler Studien zur Ursache einer Hypospadie mangelt es an vergleichenden Untersuchungen bezüglich der auftretenden Ausprägungsformen. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war ein Vergleich anatomischer und endokrinologischer Daten zwischen den Schweregraden der Hypospadie, um Hinweise auf eine unterschiedliche Genese der Formen zu finden. Auch sollten notwendige diagnostische Maßnahmen für die Formen der Hypospadie eruiert werden.

Methoden: Hierfür wurden 53 Jungen mit einer Hypospadie pro- bzw. retrospektiv klinisch untersucht und bei 19 Patienten eine Testosteronkonzentration im Zeitraum von Geburt bis zum Ende der Minipubertät und für 27 bzw. 25 Patienten die AMH-Konzentration bzw. Inhibin B-Konzentration präpubertär bestimmt.

Ergebnisse: Für die Auswertung erfolgte ein Vergleich der erhobenen Daten zwischen den Schweregraden der Hypospadie (anterior, penil, posterior). 52,8 % der Patienten wurden in die Kategorie der anterioren, 9,4 % in die Gruppe der penilen und 37,7 % in die Gruppe der posterioren Hypospadien eingeteilt. Innerhalb der posterioren Hypospadien zeigte sich bei 92,3 % eine Ventralkrümmung des Penis und bei 50 % ein Mikropenis (Durchschnitt – 2,5 SD). Das Hodenvolumen war mit im Median 1,75 ml und die anoscrotale Distanz mit im Median 30 mm geringer bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie als bei Patienten mit einer anterioren Hypospadieform. Zusätzlich konnten deutlich mehr begleitende Fehlbildungen bzw. Erkrankungen, inklusive einem Hodenhochstand, bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie festgestellt werden. Bei Untersuchung von Testosteron, AMH und Inhibin B wurden erniedrigte Werte, welche auf einen Testosteronmangel bzw. eine Hodenfunktionsstörung hinweisen können,

ausschließlich bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie festgestellt. Diese Patienten wiesen mindestens eine weitere Fehlbildung und zum großen Teil einen Hodenhochstand auf.

Fazit: Daraus ist zu schlussfolgern, dass weiterführende endokrinologische und genetische Untersuchungen zumindest bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie, jedoch auch bei anderen Ausprägungsformen mit Zeichen einer Hodenfunktionsstörung (geringe Penislänge, geringes Hodenvolumen, Hodenhochstand, verringerte anoscrotale Distanz) dringend durchzuführen sind. Auch sollte bei generell hohem Vorkommen bei allen Hypospadieformen Augenmerk auf weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen gelegt werden.

4.2 Abstract

Introduction: With a prevalence of 0,3 % - 0,8 % of male newborns, hypospadias is one of the most common congenital genital anomalies. It is characterized by an abnormal opening of the urethra on the ventral side of the penis and is often associated with a hooded dorsal prepuce and penile curvature. Although pathogenesis remains unclear for most cases, disruption of androgen metabolism and/or stimulation is a proposed mechanism resulting in hypospadias. This study aimed to compare genital anatomy, including the severity of hypospadias, and endocrinological data to gain insight into the pathogenesis of different degrees of hypospadias. Furthermore, the study evaluated necessary examinations depending on the severity of hypospadias.

Method: The data of 53 boys with hypospadias was either prospectively gathered via systematic examination, or their files were retrospectively analyzed. Testosterone was measured in 19 patients from birth to minipuberty. Anti-Müllerian hormone and inhibin B were measured in 27 patients and 25 patients respectively before start of puberty.

Results: The different values were analyzed for severity of hypospadias (anterior, penile, posterior), with 52.8 % being categorized as anterior, 9.4 % as penile and 37.7 % as posterior hypospadias. Penile curvature was detected in 92.3 % and micropenis (mean penile length – 2.5 SD) in 50.0 % within posterior cases. Testicular volume (median 1.75 ml for posterior cases) and anoscrotal distance (median 30 mm for posterior cases)

were smaller in patients with posterior hypospadias than anterior hypospadias. Associated anomalies, including undescended testes, were observed more often in posterior cases. Lower testosterone, anti-Müllerian hormone and inhibin B values were found exclusively in patients with posterior hypospadias and with associated anomalies, almost all including undescended testes.

Conclusion: As those findings point to possible impairment of testicular hormone production, further endocrinological and genetical assessment is necessary for all patients with posterior hypospadias. Moreover, those assessments are recommended for all patients with hypospadias showing signs of testicular dysfunction (small penis length, small testicular volume, small anoscrotal distance, undescended testes). Within the clinical examination physicians should pay close attention to associated anomalies as they were found regularly in this study.

5 Einleitung

5.1 Hypospadie

5.1.1 Definition und Einteilung

Bei der Hypospadie handelt es sich um eine angeborene Fehlbildung des männlichen Genitals und gemäß der Definition der European Society for Paediatric Urology (ESPU) um eine Hypoplasie des ventralen Teiles des Penis (1). Klinisch stellt sich dabei eine Fehlmündung des Meatus urethrae externus dar, die durch den teilweise oder komplett fehlenden Verschluss der distalen Urethralplatte zustande kommt. Der Meatus urethrae externus befindet sich nicht orthotop an der Spitze der Glans penis, sondern an der Ventralseite des Penis und kann sich von der Glans penis bis nach perineal befinden.

Die klinische Beschreibung und Einteilung der Hypospadie erfolgt durch die Angabe der Lage der Harnröhrenöffnung in Relation zum äußeren Genital (2). Dies kann bei einer zusätzlichen scrotalen Transposition oder einer starken Krümmung deutlich erschwert sein.

Die mögliche Einteilung der Schweregrade ist vielseitig und erfolgt zumeist in zwei (2) bis vier (3) Schweregraden. In dieser Arbeit wird die Einteilung nach van der Zanden vorgenommen in anteriore (glandulär und coronar), penile und posteriore (penoscrotal, scrotal und perineal) Formen (4) (siehe Abbildung 1).

Neben der Meatusfehlmündung findet sich bei der Hypospadie häufig eine dorsale Präputialschürze, bedingt durch einen fehlenden ventralen Verschluss bei Abbruch der Harnröhrenbildung. Fehlt diese, ist das Präputium also geschlossen, erschwert dies die Diagnose einer Hypospadie. Diese wird dann erst im Rahmen einer Zirkumzision oder nach Lösen der physiologischen Phimose sichtbar. Eine Sonderform stellt die „Hypospadias sine hypospadias“ dar, bei der es ausschließlich zur Ausbildung einer Präputialschürze mit orthotop liegendem Meatus urethrae kommt.

Zusätzlich kann eine nach ventral gerichtete Krümmung des Penisschaftes vorhanden sein. Sie entsteht durch die Längendifferenz zwischen ventraler und dorsaler Penisseite aufgrund des Abbruchs der Urethrabildung (5). Posteriore Formen der Hypospadie sind häufiger mit einer Schaftkrümmung kombiniert.

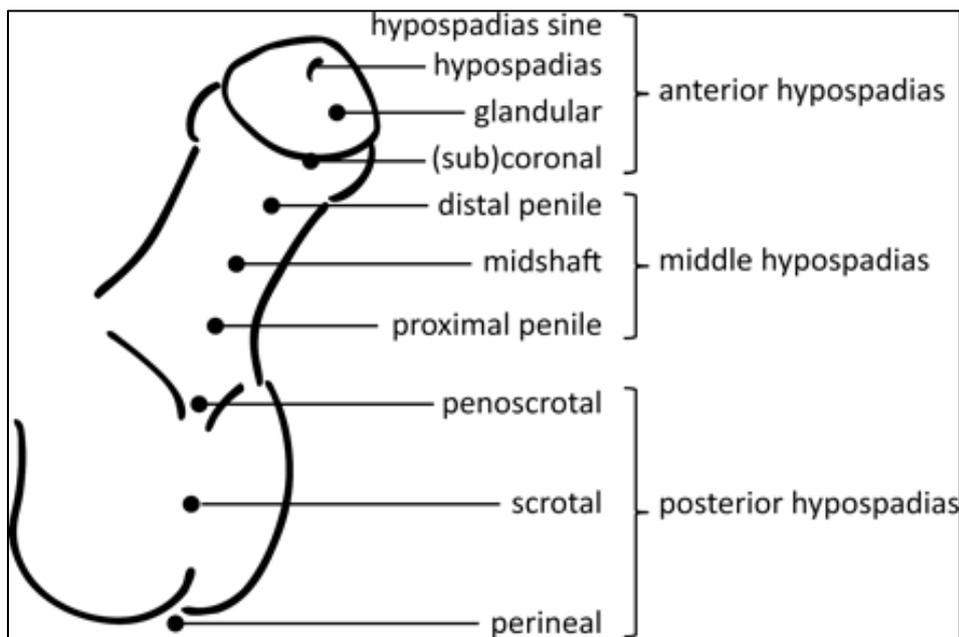


Abbildung 1: Einteilung der Hypospadienformen nach van der Zanden et al. (4)

5.1.2 Epidemiologie

Die Hypospadie ist eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen mit einer Prävalenz von 0,3 % bis 0,8 % der männlichen Neugeborenen weltweit (6-11). Im Rahmen der EUROCAT - Studie (12) wurde eine Prävalenz von 36,83 / 10.000 Geburten in der Region Mainz sowie eine Prävalenz von 19,28 / 10.000 Geburten in Sachsen-Anhalt dokumentiert. Mit mindestens 75,6 % ist sie außerdem die häufigste der isoliert auftretenden penilen Fehlbildungen (13). Andere isoliert auftretende penile Fehlbildungen sind isolierte Penisschaftkrümmungen (9,4 %), Mikropenis (2,6 %), Epispadie (1,46 %), „Buried penis“ (0,4 %) und nicht näher klassifizierte penile Anomalien (ca. 10 %) (13).

Verschiedene Studien zeigen eine Variabilität hinsichtlich des nationalen und ethnischen Auftretens. So beschreiben Nordenvall et al. ein um 50 % erhöhtes Risiko für eine Hypospadie bei Kindern, deren Eltern in Asien oder Mitteleuropa geboren sind, im Vergleich zu Kindern mit schwedischen Eltern (7). Laut einer amerikanischen Studie haben Jungen kaukasischer Abstammung ein höheres Risiko mit einer Hypospadie geboren zu werden als Jungen anderer ethnischer Abstammung mit dem niedrigsten Risiko bei hispanischer Abstammung (14).

Insgesamt ist das Auftreten der Hypospadie seit den 1970er Jahren weltweit gestiegen. In Schweden wurde durch landesweite Register eine Prävalenz von 0,45 % im Jahr 1990 und 0,8 % im Jahr 2009 erfasst (7). In einer US-amerikanischen Studie wird eine fast verdoppelte Prävalenz von 0,4 % im Jahr 1993 im Vergleich zu 0,2 % im Jahr 1970 berichtet. Dies geht mit einer jährlichen Anstiegsrate von durchschnittlich 2,9 % einher (11). Eine ähnliche Anstiegsrate von 2,4 % zeigten auch Lund et al. mit einer Prävalenz von 0,24 % 1988 und 0,52 % 2005 in Dänemark (8).

Der größte Prävalenzanstieg erfolgte dabei etwa Mitte der 1980er Jahre und erreichte ab Mitte der 1990er Jahre ein Plateau (8, 13). Diese Stagnation ab den 1990er Jahren wird auch durch die etwa gleichbleibende Prävalenz von 0,35 % von 2001 - 2010 in einer populationsbasierten Studie von Schneuer et al. bestätigt (6).

Anteriore Hypospadien treten mit einer Häufigkeit von etwa 40 – 59 % der Fälle, penile Hypospadien mit etwa 25 – 30 % der Fälle und posteriore Hypospadien mit bis etwa 20 % der Fälle auf (6, 15, 16). Bei einer Einteilung in leichte (anteriore und penile) und schwere (penoscrotale und perineale) Formen kommt es zu einer Verteilung von 63 % bzw. 9 % (7). In den oben genannten populationsbasierten Studien mussten dabei bis zu 27 % der Patienten aufgrund fehlender Spezifizierung der Hypospadienform oder Wechsel des Codierungssystems ausgeschlossen werden. Orkiszewski beschreibt eine Urethralöffnung im distalen Drittel des Penis in 81,4 % der Fälle, wobei in dieser Studie Fälle betrachtet wurden, die an ein spezialisiertes Krankenhaus überwiesen wurden und somit bereits eine Vorselektion stattfand (2). Insgesamt gilt also, je weiter der Meatus urethrae von der orthotopen Position entfernt ist (je schwerer die Ausprägungsform), desto seltener tritt diese auf.

5.1.3 Ursachen und Risikofaktoren der Hypospadie

Die Ätiologie der isoliert auftretenden Hypospadie ist bislang nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass eine Störung der Androgenstimulation im relevanten Entwicklungszeitraum von 8. bis 14. SSW zu oben beschriebenem Fehlen der Urethralfusion führt (17). Hierbei können sowohl genetische Faktoren als auch

Umwelteinflüsse eine Rolle spielen und sich negativ auf die Genitalentwicklung auswirken (1, 3, 9, 15).

Für genetische Einflussfaktoren sprechen die in 25 % der Fälle anamnestisch positive Familiengeschichte sowie das in 10 – 15 % beschriebene Auftreten zusätzlicher Fehlbildungen (siehe Kapitel 5.1.4 Begleiterkrankungen) (1). Auch scheint die Inzidenz bei Konsanguinität erhöht zu sein (18). Weiterhin wird eine Assoziation mit Genen beschrieben, die die Androgen- und Estrogenstimulation sowie den Androgenmetabolismus beeinflussen (15). So kann in einigen Fällen einer isolierten Hypospadie ein Gendefekt im 5- α -Reduktase-Gen festgestellt werden, welches zu einer fehlerhaften bzw. verminderten Umwandlung von Testosteron in DHT führt (1, 9). Ebenfalls ist eine Assoziation mit sogenannten „development genes“ wie z.B. *HOXA 4* („Homeobox“), *IRX 5/6* („Iroquois homeobox protein“), oder *DGKK* („Diacylglycerol Kinase Kappa“) beschrieben (15, 19-22). Zusätzlich bestehen verschiedene genetische Syndrome mit assoziiertem Auftreten einer Hypospadie unterschiedlicher Ausprägung (23).

Hypospadien gehören zu den sogenannten DSD („disorders of sexual development“), sodass bei schweren Formen, insbesondere im Zusammenhang mit assoziierten Fehlbildungen (z.B. ein Maldescensus testis), weitere genetische Untersuchungen, z.B. eine Chromosomenanalyse, empfohlen werden (3, 15).

Weiterhin stellen Umweltfaktoren, sog. endokrine Disruptoren, mit Einfluss auf den Androgenmetabolismus ein Risiko dar (1, 15). Hierzu können Farbstoffe, Lösungsmittel, Pestizide oder industrielle Chemikalien gehören, welche Estrogen- und Androgenkomponenten beinhalten oder freisetzen und somit die Androgenstimulation der Genitalentwicklung stören (4, 15, 19, 24).

Als allgemeine Risikofaktoren gelten ein erhöhtes mütterliches Alter, ein mütterlicher Diabetes mellitus, mütterliche Adipositas, das Rauchen während der Schwangerschaft, eine Plazentainsuffizienz, eine Frühgeburtlichkeit, eine Einschränkung des fetalen Wachstums (IUGR) sowie eine In-vitro-Fertilisation (4, 7, 15, 16, 19, 25, 26).

5.1.4 Begleiterkrankungen

Ein Großteil der Hypospadien tritt isoliert auf. In etwa 10 – 15 % werden jedoch weitere signifikante organische Veränderungen beobachtet, die mit dem Auftreten einer Hypospadie assoziiert sind (1). In einzelnen Single-Center-Studien konnten zusätzliche Anomalien jedoch deutlich häufiger bei über 70 % der untersuchten Hypospadiepatienten festgestellt werden (27). In einer retrospektiven Untersuchung eines Register angeborener Fehlbildungen in Kalifornien wurden bei 29,83 % der Kinder mit einer Hypospadie weitere Fehlbildungen diagnostiziert (28).

Insgesamt scheinen urogenitale Fehlbildungen am häufigsten mit dem Auftreten einer Hypospadie assoziiert zu sein. So wird in etwa 10 % der Fälle ein ein- oder beidseitiger Hodenhochstand beschrieben (25, 29), wobei die Wahrscheinlichkeit hierfür bei posterioren Formen der Hypospadie ansteigend ist (30). Auch können weitere Genitalveränderungen oder Fusionsfehler im Rahmen der embryologischen Genitalentwicklung auftreten (z.B. Mikropenis, geteiltes oder hypoplastisches Scrotum). Ein vesikourethralen Reflux, eine Ureterabgangsstenose oder eine Hydronephrose werden ebenfalls beschrieben (27, 31). Eine gemeinsame Genese mit doppelten Anlagen von Nieren oder Ureteren sowie Nierenmalrotationen ist nicht nachgewiesen.

Extraurogenital, auch in Verbindung mit syndromalen Erkrankungen, können anorektale Malformationen sowie Herzdefekte auftreten. Am häufigsten ist ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) assoziiert.

Ebenso scheint es Assoziationen mit kraniofazialen Anomalien zu geben. Durch Fernandez et al. wurden diese in bis zu 13,2 % der Hypospadien beschrieben, am häufigsten hierbei Lippen- oder Gaumenspalten sowie Veränderungen der Ohrmuschel (32).

5.1.5 Therapieoptionen

Die Therapie der Hypospadie erfolgt immer durch einen chirurgischen Eingriff, wobei über 250 verschiedene oder zumindest abgewandelte Operationstechniken bekannt sind (5). Die Indikation für einen solchen Eingriff sollte dabei durch eine erfahrene

Kinderchirurgin/Kinderurologin bzw. einen erfahrenen Kinderchirurgen/Kinderurologen in Abhängigkeit von der Ausprägungsform einer Hypospadie und den vorhandenen und zu erwartenden physischen und psychischen Funktionseinschränkungen gestellt werden. Insbesondere bei schweren Hypospadienformen und assoziierten Auffälligkeiten sollte auch eine Vorstellung in der Endokrinologie erfolgen, um endokrinologische Auffälligkeiten und/oder genetische Veränderungen vor der Indikationsstellung auszuschließen.

Das Ziel einer jeden Hypospadienbehandlung ist eine möglichst volle Funktionalität der Harnröhre und des Penis im Gesamten zu erhalten oder herzustellen. Die Miktion sollte nach dem Eingriff in einem geraden Strahl erfolgen und eine Erektion des Penis schmerzfrei und gerade möglich sein (33). Weiterhin stellt in Fällen mit nur leichter, anteriorer Hypospadie ohne rein medizinische Indikation das kosmetische Ergebnis mit einem möglichst orthotop gelegenen, schlitzförmigen Meatus häufig das Hauptziel der Therapie dar.

Zum optimalen Zeitpunkt für die Durchführung einer Hypospadienkorrektur gibt es nur wenige Studien. Die American Association of Paediatrics gibt jedoch in einer 1996 erschienen Untersuchung den optimalen Zeitpunkt für eine Operation am Genital von gesunden Kindern mit unter 18 Monaten an (9, 34). Dabei handele es sich um einen Zeitraum, in welchem die Kinder laut Untersuchung nur geringe Trennungsangst von den Eltern verspüren würden und noch keine vollständig ausgeprägte Geschlechtsidentität ausgebildet hätten. Damit seien die psychologischen Probleme, die mit einer Operation am Penis einhergingen, nur gering.

Ein weiterer Faktor, der für einen möglichst frühzeitigen Eingriff spricht, ist das meist noch nicht begonnene sogenannte „Töpfchentraining“, da dieses bei Unterbrechung durch eine erfolgte Operation von Neuem begonnen werden müsste (9).

Von anästhesiologischer Seite wurde durch die amerikanische FDA empfohlen, dass nicht-vitale Operationen an Kindern unter 3 Jahren nicht in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden (35). Andere Studien zeigen ein mit älteren Kindern vergleichbares Anästhesierisiko bei Säuglingen ab 6 Monaten (36).

Um den optimalen Operationszeitpunkt zu bestimmen muss somit eine Abwägung zu den möglichen psychologischen Entwicklungsstörungen durch eine später erfolgende Korrekturoperation erfolgen.

Üblich ist eine Hypospadiekorrektur bereits mit 6 Monaten bis 1 Jahr, sodass ein eventuell notwendiger Zweiteingriff (z.B. bei primär geplantem 2-zeitigen Vorgehen) noch in oben genanntem Zeitfenster erfolgen kann (33).

Generell sollten Eltern frühzeitig darauf hingewiesen werden, dass die Vorhaut zur Rekonstruktion genutzt werden könnte. Auf eine Zirkumzision sollte deshalb bis zur Entscheidung der Therapie möglichst verzichtet werden.

Einem Eingriff vorangehen kann eine hormonelle Therapie mit Dihydrotestosteron. Diese wird über 6 bis 8 Wochen in Form einer Salbe appliziert und führt dabei zu einer Größenzunahme des Penis und der für die Rekonstruktion notwendigen Haut und Urethralplatte. Außerdem wird die Vaskularisierung des Gewebes gefördert, was eine schnellere Wundheilung begünstigt (37, 38).

Die Auswahl der Operationstechnik erfolgt hauptsächlich nach Ausprägungsgrad der Hypospadie. Diese hängt jedoch auch von der Qualität der Urethralplatte und der Penishaut, der Glansform sowie der vorhandenen Länge der Urethra ab (5).

Ziel jedes Eingriffes ist wie oben genannt eine orthotope Lage des Meatus urethrae, ein Verschluss der Vorhaut bzw. eine Zirkumzision, ein möglichst gerader Penisschaft sowie eine Vermeidung von Funktionseinschränkungen.

Die verschiedenen Eingriffs-Varianten lassen sich in drei Typen unterteilen (5, 9, 33). Bei der primären Tubularisierung wird die bereits vorhandene Urethralplatte zur Bildung der Harnröhre genutzt. Ist dies nicht möglich, so kann ein gestielter Lappen aus der inneren Vorhaut zur Harnröhrenbildung genutzt werden (sog. Onlay island flap). Bei schweren Hypospadienformen mit Penisschaftkrümmung kommt häufig ein zwei-zeitiger Eingriff infrage, bei dem zunächst eine Schaftaufrichtung erfolgt und eine Urethralplatte aus ortsfremdem Material, z.B. Mundschleimhaut, hergestellt wird. Die Tubularisierung erfolgt daraufhin in einer zweiten Operation.

Trotz regelrechter Operationstechnik kann es zu Komplikationen kommen, die in einigen Fällen einen weiteren, nicht primär vorgesehenen, Eingriff nach sich ziehen. Mit 4 – 20 % , je nach Schweregrad der Fehlbildung vor der Korrektur, ist die Fistelbildung mit einem zweiten urethralen Ausgang, meist im Bereich der Nahtstellen, die häufigste Komplikation nach Hypospadiekorrektur (9). Therapeutisch kommt hier nur ein erneuter Eingriff zum Fistelverschluss in Frage. Als weitere Komplikation kann eine Stenose der Urethra auftreten, welche meist im Bereich der Glans penis, durch Narbenbildung im Bereich der Nahtstellen entsteht und operativ geweitet werden muss. Laut einer australischen Studie mit 3186 Hypospadiepatienten traten in insgesamt 13 % der primären Korrekturen Fisteln oder Stenosen auf (6). Die höchste Komplikationsrate zeigten posteriore Hypospadiеformen (33 %). Weitere spezifische Komplikationen sind eine verbleibende Krümmungen des Penis oder Lageanomalien des Meatus urethrae (9).

5.2 Entwicklung des männlichen Genitale

5.2.1 Embryologie

Die pränatale Entwicklung des inneren und äußeren Genitale verläuft für beide Geschlechter aus einer gemeinsamen Anlage und somit bis zur 7. bzw. 8. Schwangerschaftswoche (SSW) im Indifferenzstadium. In Anwesenheit der SRY, der „sex determining region of the Y“ folgt die Differenzierung von Sertoli- und Leydig-Zellen, welche das Anti-Müller-Hormon (AMH) bzw. Testosteron/5- α -Dihydrotestosteron (DHT) produzieren und zu einer Regression der primär indifferenten Müller-Gänge und zur Bildung eines männliches Phänotypes führen (17, 39). Bei Ausbleiben der Androgenbildung bzw. -wirkung entwickelt sich ein weiblicher Phänotyp.

Der proximale Urethraanteil bis zur Pars membranacea bildet sich aus dem distalen tubulären Sinus urogenitalis. Daran schließt sich der penile Anteil der Urethra an, welcher aus den Urethralfalten gebildet wird. Diese fusionieren an der Penisunterseite von proximal nach distal um den Urethraanteil bis zur Fossa navicularis zu bilden. Gleichzeitig erfolgt die Kanalisierung der distalen Urethralplatte von der Glans penis aus, welche sich im Bereich der Fossa navicularis mit dem proximalen Anteil der Urethra trifft und die Bildung der männlichen Urethra abschließt (17).

Die Vorhaut entwickelt sich zunächst aus der Dorsalseite des Penis im Glansbereich und fusioniert an der Glansunterseite (15). Etwa zur 17. SSW sollte die Entwicklung des männlichen äußeren Genitale, inklusive des zirkulären Verschlusses der Vorhaut vollständig abgeschlossen sein (15).

Eine Hypospadie entspricht somit embryologisch einer fehlenden Kanalisierung der Urethralplatte im Glansbereich (Ausbildung einer glandulären oder coronaren Hypospadie) oder einem Abbruch bzw. Fehlen der Fusion der Urethralfalten (Ausbildung einer penilen, scrotalen oder perinealen Hypospadie) (17).

5.2.2 Hormonelle Beeinflussung der Geschlechtsentwicklung

Wie im Kapitel 5.2.1 Embryologie beschrieben, ist für die Differenzierung des Genitales in einen männlichen bzw. weiblichen Phänotyp sowie auch für die weitere Funktion des männlichen Genitales das Zusammenspiel verschiedener Hormone wichtig.

Die in der vorliegenden Arbeit relevanten Hormone waren AMH, Testosteron und Inhibin B.

5.2.2.1 Anti-Müller-Hormon beim männlichen Feten

Das Glykoprotein AMH, welches in den fetalen Sertoli-Zellen gebildet wird, führt ab etwa der 7. SSW zu einer Rückbildung der Müller-Gänge (40). Es bindet an den korrespondierenden AMH-Rezeptor, welcher an Zellen der Müller-Gänge sowie speziell beim männlichen Feten an Sertoli- und Leydig-Zellen lokalisiert ist. Die Ausschüttung des Hormones ist im Fetalalter u.a. abhängig von einer Aktivierung durch die Transkriptionsfaktoren SOX9, SF1, GATA4 sowie WT1 (41). Auch kann die Aktivität von AMH durch eine erhöhte Ausschüttung des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) aus der Hypophyse, zum einen durch eine Proliferation der Sertoli-Zellen und zum anderen durch eine erhöhte Bildung von AMH, verstärkt werden (41).

Die im Verlauf der Entwicklung auftretenden Unterschiede der AMH-Produktion kann Abbildung 2 entnommen werden. Die primär hohe Produktion von AMH im Embryonal-

und Fetalalter stagniert kurzzeitig in den ersten Wochen nach der Geburt und steigt daraufhin wieder bis zu einem Lebensalter von etwa 2-3 Jahren an.

Es folgt ein Plateau bis etwa zum Zeitpunkt der Pubertät. Hier kommt es zu einer erhöhten Testosteron-Produktion im Hoden, welche die AMH-Produktion inhibiert (42). Eine Inhibierung durch Testosteron im Fetalalter wird durch fehlende Androgen-Rezeptoren der unreifen Sertoli-Zellen bis zu einem Alter von etwa 6 Monaten verhindert (43-45).

Insgesamt zeigt AMH, obwohl es in geringeren Konzentrationen auch bei Mädchen nachweisbar ist, das Vorhandensein von Hodengewebe an und kann somit zur weiteren Diagnostik bei DSD herangezogen werden (46).

5.2.2.2 Testosteron

Die Bildung von Testosteron beginnt etwa ab der 7. SSW in den Leydig-Zellen des fetalen Hodengewebes. Testosteron und sein Umwandlungsprodukt DHT stimulieren die Zellen des Wolff-Ganges durch Bindung an Androgen-Rezeptoren. Dies führt zur Differenzierung unter anderem in das Gewebe der Nebenhoden sowie der Samenbläschen (40). Verschiedene Studien zeigten eine Überexpression von Androgen-Rezeptoren in der Vorhaut von Patienten mit einer Hypospadie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit besonders hoher Expression bei schweren Hypospadieformen (47). Es ist jedoch nicht bekannt, ob diese erhöhte Expression eine Ursache für die Entwicklung einer Hypospadie oder eine Anpassung auf eine Veränderung im Hormonhaushalt im Sinne eines Kompensationsmechanismus darstellt (47).

Die Testosteronbildung wird initial durch plazentares hCG eingeleitet. Im späteren Verlauf der Geschlechtsentwicklung erfolgt eine Steuerung durch Ausschüttung des Luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse (17, 39, 48).

Die im Blut nachweisbaren Testosteronkonzentrationen schwanken im Verlauf der Entwicklung stark (siehe Abbildung 2). So kommt es mit Beginn der Geschlechtsentwicklung im 1. Schwangerschaftstrimester zu einem Anstieg des Testosterons. Zum Zeitpunkt der Geburt ist Testosteron dann kaum noch nachweisbar.

In den ersten Lebensmonaten (etwa vom 1. bis zum 4. Lebensmonat) kommt es erneut zu einem Testosteronanstieg bis knapp unterhalb des adulten Niveaus, welcher im Rahmen der sogenannten Minipubertät nachweisbar ist (49-52). Ab dem 6. Lebensmonat bis zum Beginn der Pubertät sinkt die Testosteronproduktion danach erneut auf sehr niedrige bzw. nicht nachweisbare Werte.

5.2.2.3 Inhibin B

Inhibin B stellt das hauptsächlich wirksame Inhibin im männlichen Körper dar und wird durch die Sertoli-Zellen im Hodengewebe gebildet. Inhibin B wirkt durch einen negativen Feedback-Mechanismus auf die Hypophyse ein und reguliert somit die Bildung von FSH (53). Hierdurch wird sekundär die Ausschüttung der Gonadotropine beeinflusst. Im Erwachsenenalter erfolgt die Produktion von Inhibin B in Abhängigkeit von FSH und von der ablaufenden Spermatogenese (53).

Ähnlich wie AMH ist Inhibin B über den gesamten Lebensverlauf messbar (siehe Abbildung 2). Die Konzentration steigt im ersten Lebensjahr über einen Wert im adulten Bereich hinaus. Es folgt ein Abfall bis zum Minimum mit etwa 3 bis 6 Jahren und einem erneuten Anstieg zum Maximum in der Pubertät (53).

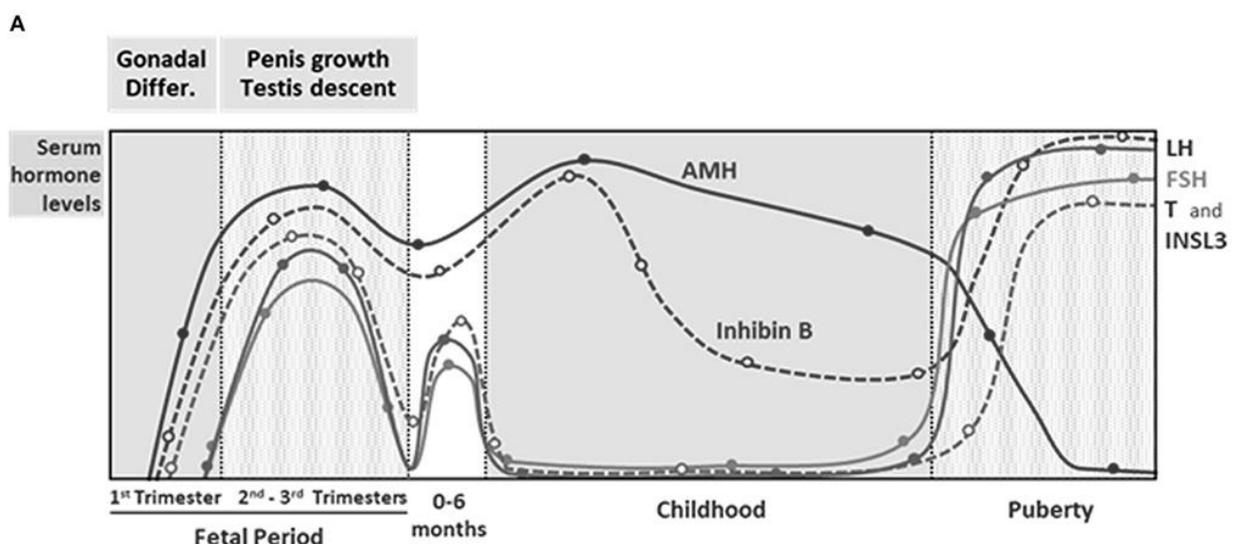


Abbildung 2: Verlauf der Serum-Hormon-Level bei Jungen bis zur Pubertät aus Grinspon et al. (54)

6 Zielstellung

Hypospadien und ihre Ursachen sind epidemiologisch von hoher Relevanz. Obwohl eine mögliche Ursache für die Entstehung einer Hypospadie in einer Veränderung des Hormonhaushaltes vermutet wird, erfolgen Zusatzuntersuchungen oder Vorstellungen in der Endokrinologie häufig nur bei Jungen mit schweren posterioren Hypospadienformen oder mit bekannten syndromalen Krankheitsbildern. Häufig werden die Jungen erst zur OP-Planung mit etwa einem Jahr vorgestellt, sodass der bestmögliche Zeitpunkt einer solchen endokrinologischen Untersuchung im Rahmen der Minipubertät oft bereits vergangen ist, was die Feststellung einer möglichen Hormonunregelmäßigkeit erschwert.

Studien zur Untersuchung der Sexualhormone bei Patienten mit einer Hypospadie beschränken sich zumeist auf einen Vergleich zwischen Patienten mit einer Hypospadie und einer gesunden Kontrollgruppe.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Jungen im präpubertären Alter mit einer Hypospadie zunächst schematisch untersucht und dann einer endokrinologischen Untersuchung mit Erhebung eines (partiellen) Hormonprofils zugeführt. Hierbei fand ein Vergleich zwischen den verschiedenen Schweregraden der Hypospadie statt.

Zielstellung war die umfassende Dokumentation anatomischer Veränderungen und Risikofaktoren für eine Hypospadie zu detektieren und die Korrelation dieser mit den erhobenen endokrinologischen Befunden.

Hierzu wurden folgende Fragestellungen formuliert:

- 1.) Mit welcher Prävalenz treten die einzelnen Untergruppen der Hypospadie auf?
- 2.) Weisen Patienten mit einer posterioren Hypospadienform häufiger Begleitfehlbildungen auf als Patienten mit einer anterioren Hypospadie?
- 3.) Können hormonelle Veränderungen, bezogen auf Testosteron zum Zeitpunkt der Minipubertät, sowie AMH und Inhibin B im präpubertären Alter festgestellt werden?
- 4.) Korrelieren festgestellte Hormonveränderungen mit der Schwere der Hypospadienform bzw. mit dem Auftreten von Begleitfehlbildungen?

Es wurden zwei Hypothesen aufgestellt:

- 1.) Patienten mit einer posterioren Ausprägungsform der Hypospadie weisen häufiger begleitende Fehlbildungen auf.
- 2.) Patienten mit einer posterioren Ausprägungsform und/oder Begleitfehlbildungen weisen häufiger Veränderungen im Hormonhaushalt auf. Im Detail wird angenommen, dass sowohl Testosteron-, als auch AMH- und Inhibin B-Werte bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie und/oder Begleitfehlbildungen im Vergleich zu Patienten mit einer anterioren Hypospadie und/oder ohne Begleitfehlbildungen erniedrigt sind.

7 Material und Methoden

7.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine sowohl pro- als auch retrospektiv durchgeführte Datensammlung und klinische Untersuchung von Jungen mit einer Hypospadie. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt (Antragsnummer EA2/175/13).

Die Untersuchungen wurden im Zeitraum von August 2014 bis Mai 2016 in der kinderchirurgischen Poliklinik sowie der pädiatrischen Endokrinologie des Campus Virchow Klinikums der Charité (CVK) durchgeführt.

Prospektiv wurden noch nicht operierte Patienten bzw. deren Eltern, die sich aufgrund einer bereits vorher festgestellten Fehlmündung der Harnröhre in einer der oben genannten Sprechstunden vorstellten, über die Möglichkeit der Teilnahme an vorliegender Studie informiert. Bei Vorliegen des Einverständnisses wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich wurden Kinderärzte im Einzugsgebiet Berlin postalisch oder auf elektronischem Weg über die Durchführung und Zielstellung der Untersuchungen informiert und gebeten, ihre Patienten bei Interesse in eine der oben genannten Sprechstunden zu überweisen. Ebenso wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am CVK Eltern neugeborener Jungen mit Verdacht auf eine oder gesicherter Hypospadie bereits während des postnatalen Klinikaufenthaltes über die Möglichkeit der Studienteilnahme informiert oder nachträglich postalisch zur Teilnahme eingeladen. Der Ablauf der Untersuchung erfolgte wie in Kapitel 7.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben.

Retrospektiv wurden Akten von Juni 1997 bis August 2019 der pädiatrischen Endokrinologie sowie der kinderchirurgischen Poliklinik des CVK gesichtet um Patientendaten zu vervollständigen.

Eine vergleichende Auswertung der erhobenen klinischen und endokrinologischen Daten fand anhand einer Einteilung der Patienten in Schweregrade statt.

7.2 Studienteilnehmer

7.2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 53 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen, wobei nicht bei allen eine vollständige Datensammlung möglich war.

Aufgrund der Fragestellung handelte es sich bei allen Patienten um Jungen mit einer diagnostizierten Hypospadie. Das Alter der Patienten bei der klinischen Untersuchung variierte zwischen 2 Tagen bis $6 \frac{1}{12}$ Jahren mit einem Median von $20 \frac{2}{7}$ Wochen (N=52, da das Datum der klinischen Untersuchung bei einem Patienten aus den Akten nicht nachvollziehbar war).

7.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die klinische Untersuchung kamen alle Jungen mit einer Hypospadie in Betracht, bei denen zum Untersuchungszeitpunkt weder eine teilweise noch eine vollständige Korrektur dieser Fehlbildung erfolgt war und deren Eltern einer Verwendung der Untersuchungsdaten zustimmten.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Eltern sich mit der Verwendung der Daten nicht einverstanden erklärten.

Eingeschlossen wurden weiterhin alle Formen einer Hypospadie. Patienten mit Begleitfehlbildungen und syndromalen Erkrankungen wurden ebenfalls in die Untersuchungen inkludiert, sofern eine Fehlmündung der Urethra nach ventral bestand. Fehlmündungen nach dorsal (Epispadie) wurden ausgeschlossen.

Einschränkungen des Patientenalters für die klinische Untersuchung wurden nicht vorgenommen.

Für eine vollständige endokrinologische Untersuchung kamen reifgeborene Jungen im Alter bis 4 Monaten infrage. Bei Frühgeburtlichkeit wurde dieser Zeitraum bis zum vollendeten 6. Lebensmonat verlängert. Dieses Kriterium war aufgrund der zu diesem Zeitpunkt aussagekräftigsten Hormontiter (siehe Minipubertät Kapitel 5.2.2.2

Testosteron) und für eine bessere Vergleichbarkeit der Werte notwendig. Lediglich AMH und Inhibin B wurden auch bei älteren Patienten untersucht.

Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung keine hormonellen Störungen bekannt waren und ein 46, XY -Chromosomensatz angenommen wurde oder bekannt war. Diese Patienten gehörten somit zur Gruppe C bei 46XY DSD der DSD - Klassifikation gemäß Chicago - Konsensuskonferenz 2005 (55, 56).

In die retrospektiven Auswertungen wurden, bei ausreichend vorhandenen Daten, auch ältere Kinder einbezogen.

7.3 Untersuchungsablauf

Zumeist erfolgte die Erstvorstellung der Kinder über die kinderurologische Sprechstunde der kinderchirurgischen Poliklinik oder die pädiatrische Endokrinologie. Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden dabei systematisch nach dem Erfassungsbogen (siehe Kapitel 7.3.1 Ablauf der klinischen Untersuchung – Schematischer Erfassungsbogen) untersucht.

Den Ablauf der Untersuchungen stellen Abbildung 3 und Abbildung 4 dar.

Waren Datensätze von Hypospadiepatienten vorhanden, so wurden diese retrospektiv anhand der Akten ausgewertet. Untersuchungen dieser Patienten fanden nur statt, wenn diese sich noch keiner Korrekturoperation unterzogen hatten. Auch routinemäßig untersuchte AMH - und Inhibin B – Werte von älteren Patienten mit einer Hypospadie wurden aus digitalen Patientenakten gewonnen und analysiert.

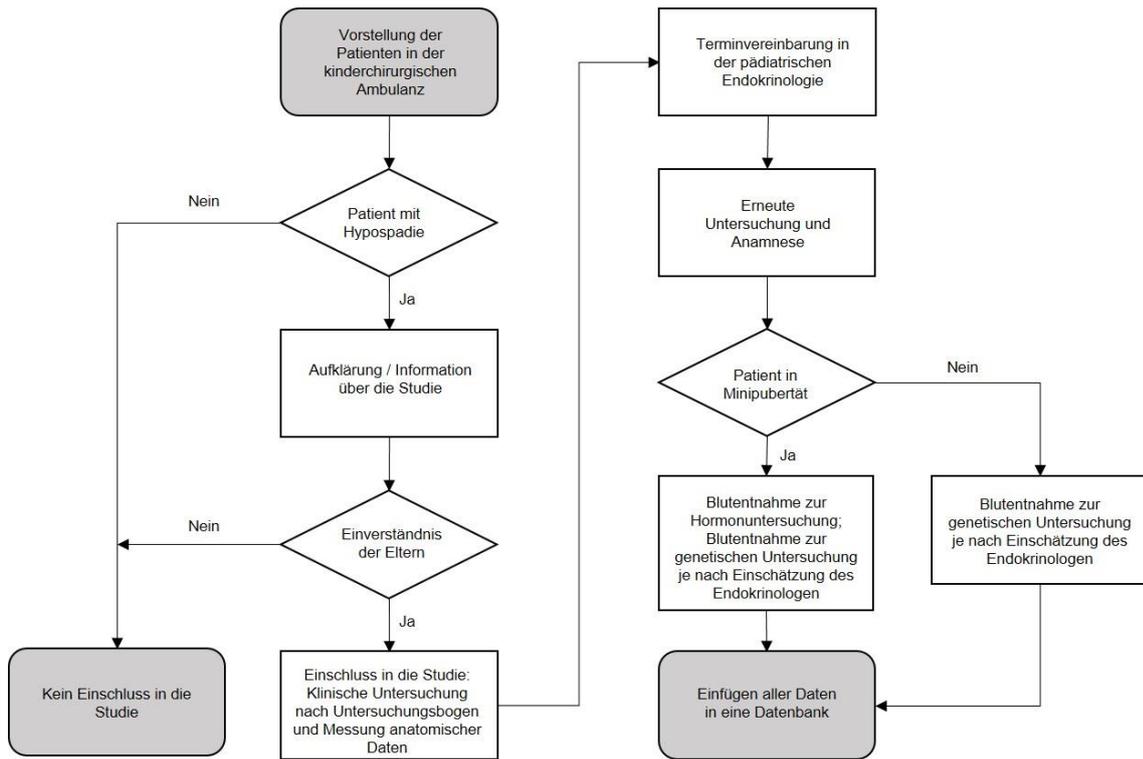


Abbildung 3: Prospektiver Untersuchungsweg bei Vorstellung in der kinderchirurgischen Ambulanz.

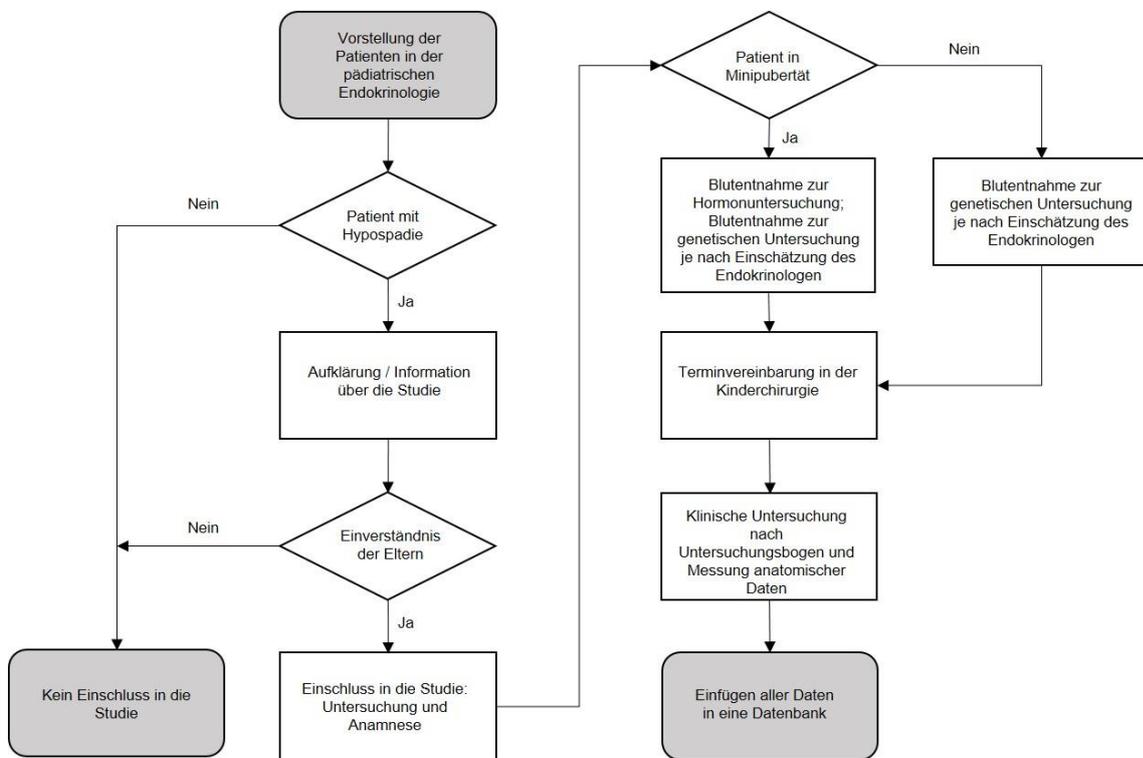


Abbildung 4: Prospektiver Untersuchungsweg bei Vorstellung in der pädiatrischen Endokrinologie.

7.3.1 Ablauf der klinischen Untersuchung – Schematischer Erfassungsbogen

Der für die Untersuchung von Patienten mit einer Hypospadie genutzte Erfassungsbogen (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6) wurde angelehnt an den für die multizentrische dsd-LIFE-Studie zur Untersuchung von XY-DSD- und Sexualchromosom–DSD-Patienten entwickelten Untersuchungs- und Befragungsbogens.

Die Gliederung des Erfassungsbogens für die Untersuchung von Hypospadiepatienten erfolgte in drei Teilen: Untersuchung des äußeren Genitals; Untersuchung und Befragung bezüglich weiterer Fehlbildungen; Angaben zu Familienanamnese, Schwangerschaft und Geburt.

Bei der klinischen Untersuchung des Genitals wurden unter anderem eingeschlossen:

- Länge und Durchmesser des Penis (Messung mit Maßband in mm)
- Lage der Urethralöffnung in Bezug auf das Genital
- Vorhandensein einer dorsalen Vorhautschürze
- Vorhandensein und Ausprägung einer Peniskrümmung nach ventral
- Lage und Größe der Hoden
- Anoscrotale Distanz (Messung mit Maßband in mm)

Die Lage der Urethralöffnung und damit die Form der Hypospadie wurde nach dem Schema von van der Zanden et al. bestimmt, wonach die Fehlbildung anterior, penil oder posterior gelegen sein kann (4). Hierdurch wird auch die Diagnose einer Hypospadie gestellt. Die Ausprägung der Peniskrümmung wurde eingeteilt in leicht (bis 10°), mittelgradig (>10° bis 30°) sowie schwer (>30°) und beschreibt die Achsabweichung der Glans penis im Verhältnis zum Penisschaft.

Das Aussehen des Scrotums wurde durch die in Abbildung 5 ersichtlichen Attribute beschrieben.

Falls tastbar, so wurde die Position der Hoden (Subgruppen: scrotal, inguinal und ektop) seitengetreunt untersucht und die Größe mit Hilfe eines Orchidometers festgestellt.

Im zweiten Teil wurden die Jungen auf weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen sowie syndromale Erkrankungen untersucht bzw. die Eltern nach diesen befragt.

Anschließend erfolgte im dritten Teil die Befragung der Eltern bezüglich der Familienanamnese. Die Herkunft der Eltern wurde für die spätere Auswertung in Ländergruppen eingeteilt. Dabei wurde unterschieden zwischen West- und Zentraleuropa, Osteuropa, Asien, Vorderasien, Afrika und Nordamerika.

Die erhobenen Daten zu Schwangerschaft und Geburt können Abbildung 6 entnommen werden.

**ERSTBEURTEILUNG BEI HYPOSPADIEN ENTSPRECHEND DEM
UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL BEI DSD**

Patient: _____ **Geburtsdatum:** _____
Alter (bei Erstdiagnose und/oder Erstuntersuchung): _____

Diagnose:

ÄUSSERES GENITAL

Phallus

- Länge _____ mm
- Breite _____ mm
- Position des Meatus:
 - anterior: glandular coronar
 - penil (Mitte)
 - posterior: proximal penoscrotal perineal
- Präputialschürze: Ja Nein
- Penisschaftkrümmung: Ja Nein
 - wenn Ja: leicht mittelgradig schwer
- Teilung des Corpus spongiosum:
 - anterior penil (Mitte) posterior

Separate Vaginalöffnung: Ja Nein

Scrotum:

- Sehr hypoplastisch Ja Nein
- Hypoplastisch Ja Nein
- Teilweiser Verschluss Ja Nein
- Symmetrisch Ja Nein
- Asymmetrisch Ja Nein
- Transposition: Ja Nein
- Hyperpigmentiert: Ja Nein

Hoden

	Links	Rechts
tastbar:	<input type="checkbox"/> Ja / <input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja / <input type="checkbox"/> Nein
Lokalisation:	<input type="checkbox"/> skrotal / <input type="checkbox"/> inguinal / <input type="checkbox"/> ektop	<input type="checkbox"/> skrotal / <input type="checkbox"/> inguinal / <input type="checkbox"/> ektop
Größe (in mm oder ml):	_____	_____

Anoskrotale Distanz: _____mm

Abbildung 5: Erfassungsbogen zur Erstbeurteilung Seite 1.

WEITERE FEHLBILDUNGEN / ERKRANKUNGEN:

Leistenhernie: Rechts Links nicht vorhanden

ANAMNESE:

Herkunft (auch der Eltern):

Verwandtschaftsgrade innerhalb der Familie:

Gibt es bereits Betroffene in der Familie?

SCHWANGERSCHAFT / GEBURT:

Schwangerschaftseintritt:

Erkrankungen: Ja Nein

- Wenn Ja: Welche?

Spontane Geburt: Ja Nein

- Wenn Nein: Welche Hilfsmittel / Methoden wurden verwendet?

Einlingsschwangerschaft: Ja Nein

Schwangerschaftswoche: _____ **Geburtsgewicht:** _____ g

Geburtslänge: _____ cm **Kopfumfang:** _____ cm

APGAR 5 Min: _____

Abbildung 6: Erfassungsbogen zur Erstbeurteilung Seite 2.

7.3.2 Ablauf der endokrinologischen Untersuchung

Weiterführende Untersuchungen der Sexualhormone und der für die Entwicklung des männlichen Genitals und der Urethra benötigten Hormone wurde bei Patienten bis zum 4., bei Frühgeburtlichkeit bis zum 6., Monat durchgeführt. Hierfür wurden 2 ml Blut in einem Serum-Röhrchen verwendet, welches durch das Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH ausgewertet wurde.

Im Serum bestimmt wurden standardmäßig:

- Anti-Müller-Hormon (AMH) in ng/ml
- Inhibin B in ng/l
- Testosteron in µg/l oder ng/ml (unterschiedliche Angabe der Einheiten in den Laborbefunden)

Die laborchemische Bestimmung von Inhibin B und AMH erfolgte durch das „Enzyme Linked Immunosorbent Assay“ (57, 58). Die laborchemische Bestimmung von Testosteron erfolgte durch das „Elektro Chemilumineszenz Immuno-Assay“ (59).

Bei Patienten, die im Alter von etwa einem Jahr zur operativen Versorgung einer Hypospadie vorgestellt wurden, wurden im Rahmen der Operations-Vorbereitung nur Inhibin B und AMH nach oben genannter Methodik bestimmt.

Bei den Patienten, bei denen eine weitergehende genetische Untersuchung durch einen Endokrinologen für sinnvoll erachtet wurde, waren bereits Untersuchungen durchgeführt worden. In diesen Fällen und im Falle der retrospektiven Aktenauswertung wurden die bereits erhobenen Befunde genutzt. Im Rahmen der Studie wurde bei keinem Patienten eine (erneute) genetische Untersuchung zu Studienzwecken durchgeführt.

7.4 Datenauswertung

Die erhobenen Daten wurden in einer Datenbank zusammengetragen und analysiert. Diese Datenbank wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 23 sowie Version 26, erstellt und in diesem die statistische Auswertung der Daten durchgeführt sowie die Diagramme erstellt.

Es wurde eine deskriptive Auswertung der relevanten Daten anhand der Häufigkeiten, der Minimalwerte, der Maximalwerte sowie der Medianwerte vorgenommen. Ebenfalls erfolgte eine Wichtung der Daten unter Berücksichtigung der Schweregradeinteilungen der Hypospadienformen, sowie des Alters der Patienten. Hierzu wurden Kreuztabellen der zu vergleichenden Variablen genutzt. Aufgrund der geringen Patientenzahl, und somit niedriger Fallzahlen innerhalb gebildeter Untergruppen, wurde bei den meisten Auswertungen auf eine Berechnung der Signifikanz festgestellter Unterschiede verzichtet. In Fällen, in denen die Berechnung einer solchen möglich war, wurde der Mann-Whitney-U-Test bzw. der Chi-Quadrat-Test verwendet. Hierbei wurde die Analyse auf einen Vergleich der Patienten mit anteriorer und posteriorer Hypospadie beschränkt. Ein signifikanter Unterschied der Werte wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ angenommen.

Eine Auswertung von Testosteron erfolgte nur, wenn die laborchemische Untersuchung bis zum Ende der sog. Minipubertät (bei Frühgeborenen bis zum 6. Lebensmonat) stattfand. Für AMH und Inhibin B wurden alle vorhandenen Daten ausgewertet. Waren mehrere laborchemische Untersuchungen beim gleichen Patienten erfolgt, wurde jeweils der Wert ausgewählt, der im Zeitraum der Minipubertät lag. Auch diese Daten wurden mittels Kreuztabellen mit den jeweiligen Schweregraden der Hypospadie korreliert sowie der Zusammenhang zu weiteren Fehlbildungen untersucht.

Eine Umwandlung der Körperlängen und Körpergewichte zur Geburt in Perzentilen erfolgte mit der Online-Version des PED(Z) Kinderarztrechners (60).

8 Ergebnisse

8.1 Patientenkollektiv

Es wurden 53 Patienten im Alter zwischen 2 Tagen und 6 $\frac{1}{12}$ Jahren (Median 20 $\frac{2}{7}$ Wochen, N=52) bei primärer klinischer Untersuchung eingeschlossen. 31 Patienten wurden prospektiv untersucht, bei 22 Patienten wurden retrospektiv die Patientenakten ausgewertet. Das Alter der Patienten bei der klinischen Untersuchung wurde je nach Lebenswochen in 4 Altersgruppen unterteilt. Diese waren Neugeborene (≤ 4 Wochen, 5 Patienten), Säuglinge im Alter der Minipubertät ($>4 - 16$ Wochen, 16 Patienten), Säuglinge im Alter nach der Minipubertät ($>16 - 52$ Wochen, 18 Patienten) und Kinder >52 Wochen (13 Patienten). Eine Korrektur des Alters bei Frühgeburtlichkeit erfolgte nicht.

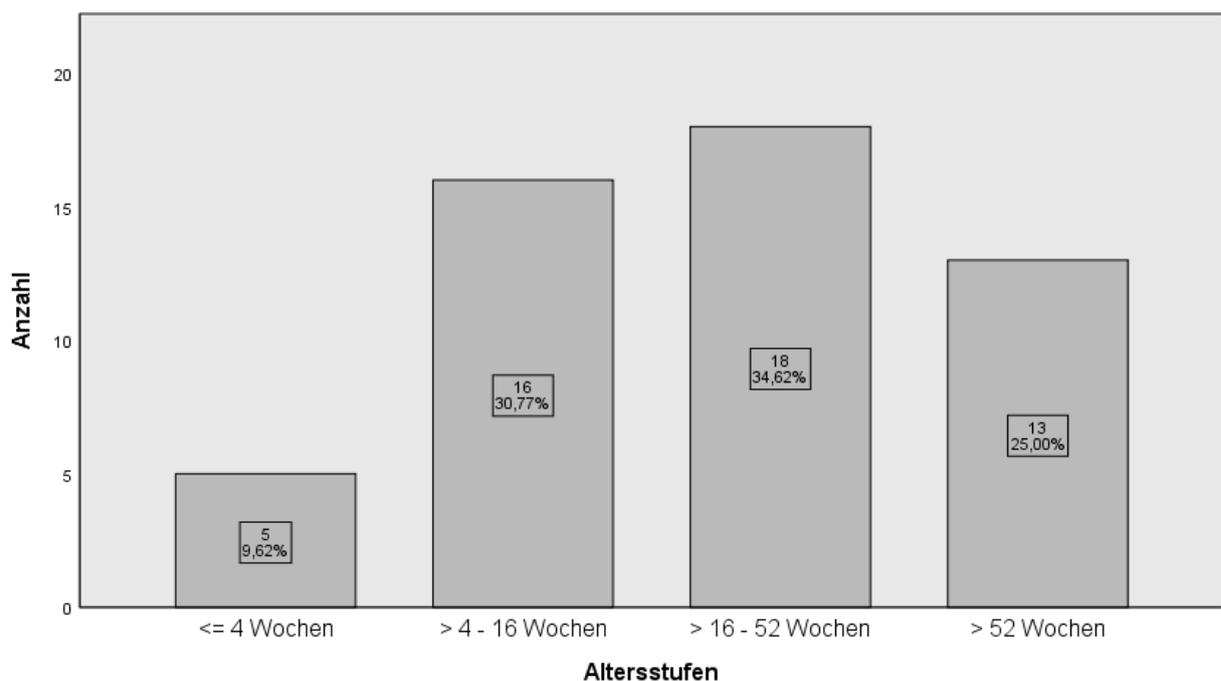


Abbildung 7: Anzahl der untersuchten Patienten in den Altersgruppen.

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl.

8.2 Familien- und Geburtsanamnese

8.2.1 Familienanamnese

Bei 40 der 53 untersuchten Patienten konnte die Herkunft zumindest eines Elternteiles ermittelt werden. Hierbei kamen 55,0 % (22 Patienten) der Mütter und 59 % (23 Patienten) der Väter aus West- und Zentraleuropa. Die Eltern der übrigen Patienten kamen aus Ländern Osteuropas, Asiens, Vorderasiens und Afrikas.

Vier der untersuchten Patienten stammten aus einer konsanguinen Partnerschaft der Eltern, wobei hierzu nur Angaben zu 40 Patienten vorhanden sind. Die Eltern dieser Patienten stammten aus Ländern Vorderasiens (3 Patienten) und Afrikas (1 Patient).

Von 34 Patienten, bei denen eine solche Datenerhebung durchgeführt wurde, war bei 17,6 % (6 Patienten) eine genitale Fehlbildung bei einem männlichen Familienmitglied ersten oder zweiten Grades bekannt.

8.2.2 Geburtsanamnese

Im Rahmen der Untersuchungen konnten nur bei 32 bis 48 Patienten (je nach Merkmal, siehe Tabelle 1) Daten zu Schwangerschaft und Geburt erhoben werden. Häufige Ursache hierfür war das Fehlen des Untersuchungsheftes zum Zeitpunkt der Untersuchung oder fehlenden Angaben in den Krankenunterlagen.

Je nach Gestationsalter zur Geburt wurden die Patienten in „Reifgeborene“ (≥ 37 . – 42. SSW), „Frühgeborene“ (≥ 28 . – 37. SSW) und „Kinder mit extremer Unreife“ (< 28 . SSW) eingeteilt. Es erfolgte eine Einteilung des Geburtsgewichtes in einen Normbereich (10. – 90. Perzentile), „small for gestational age“ (SGA) (< 10 . Perzentile) oder „large for gestational age“ (LGA) (> 90 . Perzentile) (61). Die Körperlänge zur Geburt wurde ebenfalls in einen Normbereich (10. – 90. Perzentile) sowie einen Bereich unterhalb (< 10 . Perzentile) sowie oberhalb (> 90 . Perzentile) des Normbereiches eingeteilt. Für den APGAR nach 5 Minuten wurden die Kategorien „Normal“ (9 - 10 Punkte), „grenzwertig“ (5 - 8 Punkte) und „vital bedroht“ (< 5 Punkte) festgelegt (62).

Tabelle 1: Anzahl der untersuchten Patienten bei einzelnen Schwangerschafts- und Geburtsmerkmalen.

		Gestationsalter bei Geburt	Geburtsgewicht	Geburtslänge	APGAR nach 5 Minuten
N	Gültig	45	44	44	33
	Fehlend	8	9	9	20
Median		37 ⁰ / ₇ SSW*	2380 g	47 cm	-
Minimum		24 ¹ / ₇ SSW*	375 g	27 cm	5
Maximum		41 ⁰ / ₇ SSW*	4100 g	57 cm	10

*SSW = Schwangerschaftswochen

Eine Zwillingschwangerschaft fand sich bei 13 von 48 Patienten (27,1 %).

Bezüglich des Gestationsalters bei Geburt handelte sich von 45 Patienten bei 55,6 % (25 Patienten) um reifgeborene Kinder, bei 35,5 % (16 Patienten) um Frühgeborene und bei 8,9 % (4 Patienten) um eine Geburt bei extremer Unreife.

Das Geburtsgewicht der untersuchten Patienten bezogen auf die nach SSW korrigierten Perzentilen befand sich zwischen der <1. und der 88. Perzentile. 45,5 % (20 Patienten) befanden sich im Normbereich zwischen 10. und 90. Perzentile, 54,5 % (24 Patienten) fielen unter die Kategorie „small for gestational age“ (SGA) mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile.

Die Körperlängen zur Geburt nach Korrektur nach SSW in Perzentilen befanden sich zwischen der <1. und der 87. Perzentile. Es konnten 40,9 % (18 Patienten) der untersuchten Jungen dem Normbereich zwischen 10. und 90. Perzentile und 59,1 % (26 Patienten) der untersuchten Jungen einem Wert unterhalb der 10. Perzentile zugeordnet werden.

Die Werte für den APGAR 5 Minuten nach der Geburt befanden sich bei 60,6 % (20 Patienten) in einem normalen Bereich mit einem Apgar von 9 oder 10 Punkten, die übrigen 39,4 % (13 Patienten) wiesen einen APGAR im gefährdeten Bereich zwischen 5 und 8 Punkten auf.

8.3 Klinische Untersuchung

8.3.1 Genitale Anatomie

Bei der Untersuchung konnten alle Formen der Hypospadie festgestellt werden. die coronare Hypospadie war dabei die häufigste Form (32,1 %, 17 Patienten). Bei 28,3 % (15 Patienten) der untersuchten Patienten wurde eine penoscrotale Hypospadie diagnostiziert. Eine genaue Auflistung der aufgetretenen Ausprägungsformen ist Abbildung 8 zu entnehmen.

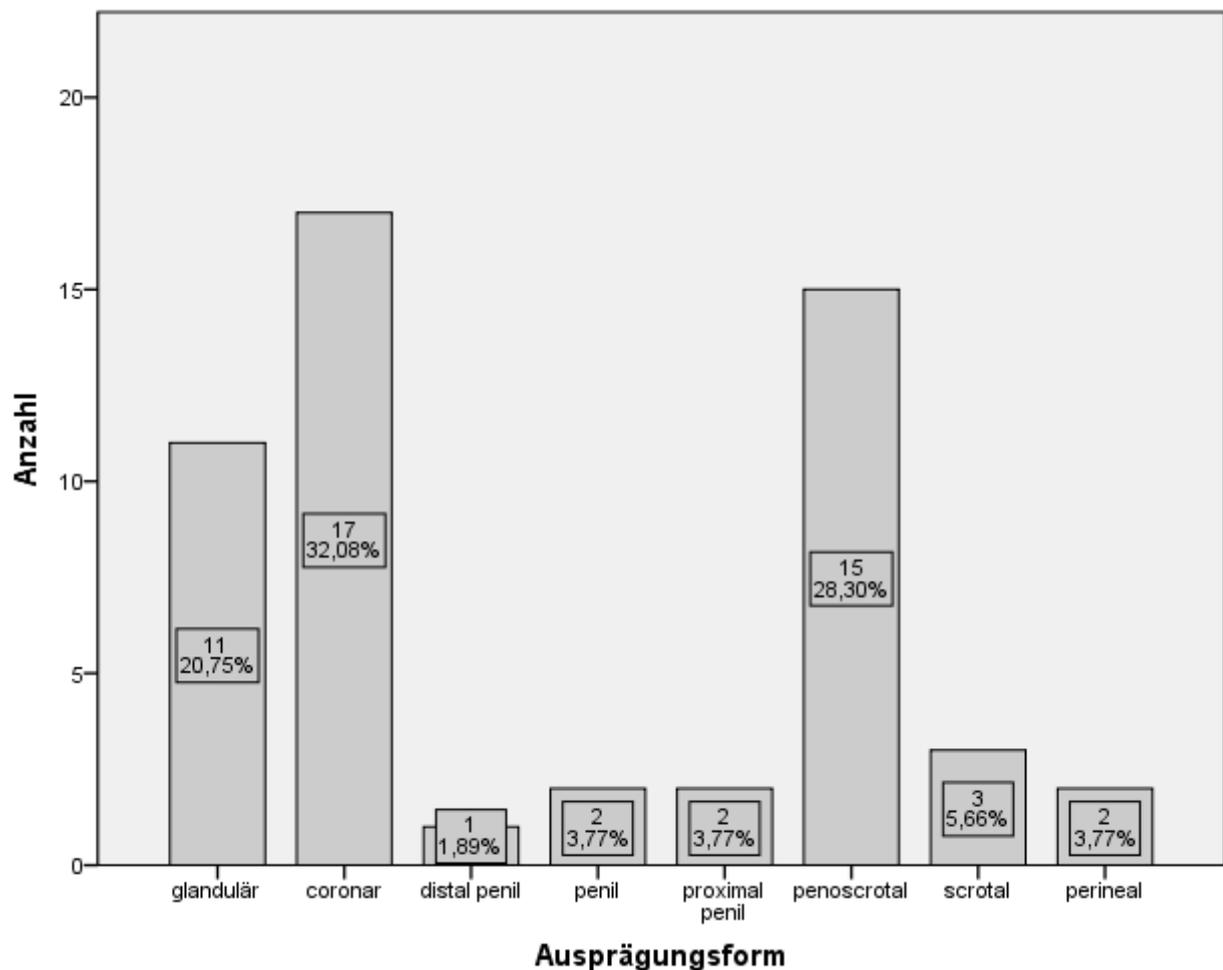


Abbildung 8: Anzahl des Auftretens der Ausprägungsformen der Hypospadie.

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl.

Bei einer Aufteilung der Formen in die Schweregrade „anterior“, „penil“ und „posterior“ wurde die anteriore Hypospadie mit 52,8 % (28 Patienten) am häufigsten diagnostiziert,

9,4 % der Fälle (5 Patienten) konnten als penil, 37,7 % (20 Patienten) als posterior eingeteilt werden.

Eine Krümmung des Penisschaftes nach ventral konnte bei 46,7 % (21 Patienten) von 45 hierzu untersuchten Patienten festgestellt werden, die restlichen 24 von 45 Patienten hatten keine Penisschaftkrümmung. Von den 21 Patienten mit Penisschaftkrümmung wiesen 33,3 % (7 Patienten) eine leichte, 42,9 % (9 Patienten) eine mittelgradige und 23,8 % (5 Patienten) eine schwere Ventralkrümmung auf.

Eine für die Hypospadie typische Vorhautschürze fand sich bei 98,1 % (52 Patienten) der Fälle. Ein Patient mit einer leichten glandulären Hypospadie wies keine Teilung des Präputiums auf.

Bei vorhandenen Daten von 37 Patienten wurde bei keinem eine Teilung des Corpus spongiosum festgestellt.

8.3.2 Weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen

Weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen wurden in 61,2 % (34 von 53 Patienten) der Fälle dokumentiert. 41,5 % (22 von 53 Patienten) hatten hierbei zwei oder mehr als zwei Fehlbildungen bzw. Erkrankungen (Hodenhochstand bzw. Leistenhernien wurden auch wenn beidseits nur einmal gezählt).

Ein Hodenhochstand war bei 37,7 % (20 von 53 Patienten) vorhanden. Der linke Hoden lag bei diesen Patienten inguinal (8 Patienten), war nicht tastbar (6 Patienten) oder lag als Pendelhoden vor (3 Patienten). Der rechte Hoden lag inguinal (8 Patienten), war nicht tastbar (5 Patienten) oder lag als Hodenrudiment (ein Patient) vor. 62,3 % (33 von 53 Patienten) hatten eine deszendierte Hodenlage scrotal bzw. hochscrotal.

Leistenhernien konnten bei 24,0 % (12 von 50 Patienten) festgestellt werden. 5 Patienten wiesen diese rechtsseitig, ein Patient linksseitig und 6 Patienten beidseits auf.

Insgesamt wurde bei 6 Patienten (2 hiervon ohne vorhandene genetische Untersuchungsdaten) ein syndromales Krankheitsbild diagnostiziert bzw. der Verdacht auf ein solches geäußert. Bei den syndromalen Patienten handelt es sich um einen

Patienten mit Langer-Gideon-Syndrom, einen mit Silver-Russel-Syndrom, einen mit einer Ebstein-Anomalie und die weiteren mit verschiedenen Stigmata und Fehlbildungen.

8.3.3 Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und der Familienanamnese

Aus den erhobenen Daten zur Familienanamnese wurden eine Konsanguinität der Eltern und bekannte genitale Fehlbildung männlicher Familienmitglieder untersucht. Es ließ sich feststellen, dass von 4 Patienten mit konsanguinen Eltern 75,0 % (3 Patienten) der Gruppe der posterioren Hypospadien zugeordnet werden konnten. 25,0 % (1 Patient) hatte eine anteriore Hypospadieform.

Die 6 Patienten mit bekannten genitalen Fehlbildungen in der Familienanamnese waren alle der Gruppe der anterioren Hypospadien zuzuordnen. Keiner dieser Patienten hatte konsanguine Eltern.

8.3.4 Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und der Schwangerschafts- bzw. Geburtsanamnese

13 Patienten waren Teil einer Zwillingsgeburt, wobei jeweils nur ein Kind betroffen war. 30,8 % (4 Patienten) hiervon hatten eine anteriore Hypospadie, 69,2 % (9 Patienten) hatten eine posteriore Hypospadie. Weiterhin fiel auf, dass in der Gruppe der posterioren Hypospadien die Anzahl der Einlings- und Zwillingsgeburten annähernd identisch war (52,6 % Einling, 47,4 % Zwillings).

Die Einteilung des Gestationsalters bei Geburt erfolgte in „Reifgeboren“, „Frühgeboren“ und „extreme Unreife“. Hierbei zeigte sich bei Aufschlüsselung nach Schweregrade der Hypospadie eine annähernd gleiche Verteilung zwischen den Patienten mit anteriorer und posteriorer Hypospadie (siehe Tabelle 2). Patienten mit extremer Unreife konnten zu 75 % (3 von 4 Patienten) der Gruppe der anterioren Hypospadien zugeteilt werden.

Tabelle 2: Gestationsalter in Gruppen nach Schweregrad der Hypospadie.

	Anterior (23 Patienten)		Penil (4 Patienten)		Posterior (18 Patienten)	
	n	%	n	%	n	%
Reifgeboren	13	56,5	2	50	10	55,6
Frühgeboren	7	30,4	2	50	7	38,9
Extreme Unreife	3	13	0	-	1	5,6

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl.

Eine Auswertung der Körperlänge und des Körpergewichtes bei Geburt bezüglich der Schweregrade der Hypospadie erfolgte nach Perzentilen. Hierbei wiesen 63,6 % (14 Patienten) der Patienten mit anteriorer Hypospadie, 33,3 % (6 Patienten) der Patienten mit posteriorer Hypospadie und kein Patient mit einer penilen Hypospadie ein normales Geburtsgewicht auf. Die übrigen Patienten hatten ein Geburtsgewicht, welches als SGA zu werten war. Bei umgekehrter Betrachtung konnten 70 % der Patienten mit einem normalen Geburtsgewicht den anterioren Hypospadieformen und 50 % der Patienten mit einer Klassifikation als SGA den posterioren Hypospadieformen zugeordnet werden.

Ähnlich verhielt es sich mit der Körperlänge zur Geburt. 59,1 % (13 Patienten) aus der Gruppe der anterioren Hypospadien, 25 % (1 Patient) aus der Gruppe der penilen Hypospadien und 22,2 % (4 Patienten) aus der Gruppe der posterioren Hypospadien konnten einer normalen Körperlänge zur Geburt zugeordnet werden. Somit gehörten 72,2 % der Patienten mit einer normalen Körperlänge zu der Gruppe der anterioren Hypospadien und 53,8 % der Patienten mit einer Geburtslänge unterhalb der 10. Perzentile der Gruppe der posterioren Hypospadien an.

Patienten mit einer posterioren Hypospadie hatten somit häufiger sowohl ein Geburtsgewicht als auch eine Körperlänge unterhalb der 10. Perzentile, als Patienten mit einer anterioren Hypospadie.

8.3.5 Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und der genitalen Anatomie

8.3.5.1 Ventralkrümmung des Penis

Das Vorhandensein einer Ventralkrümmung des Penischaftes unabhängig von der Ausprägung dieser konnten bei 92,3 % (12 von 13 Patienten) mit einer posterioren, 40,0 % (2 von 5 Patienten) mit einer penilen und 25,9 % (7 von 27 Patienten) mit einer anterioren Hypospadie festgestellt werden. Bei alleinigem Vergleich der anterioren und posterioren Hypospadien wurde eine Ventralkrümmung signifikant häufiger bei posterioren als bei anterioren Hypospadien diagnostiziert ($p < 0,001$).

Die Ausprägung der Peniskrümmung wurde eingeteilt in leicht (bis 10°), mittelgradig ($>10^\circ$ bis 30°) oder schwer ($>30^\circ$).

Die Verteilung der Ausprägung der Penischaftkrümmung in Bezug auf die Schweregradeinteilung der Hypospadieformen zeigt Abbildung 9. Hier konnten 80,0 % (4 von 5) der schweren Ventralkrümmungen sowie 66,7 % (6 von 9) der mittelgradigen Ventralkrümmungen Patienten mit einer posterioren Hypospadie zugeordnet werden. Insgesamt wiesen die Patienten mit einer posterioren Hypospadie somit häufiger eine schwerere Ausprägung der Ventralkrümmung auf.

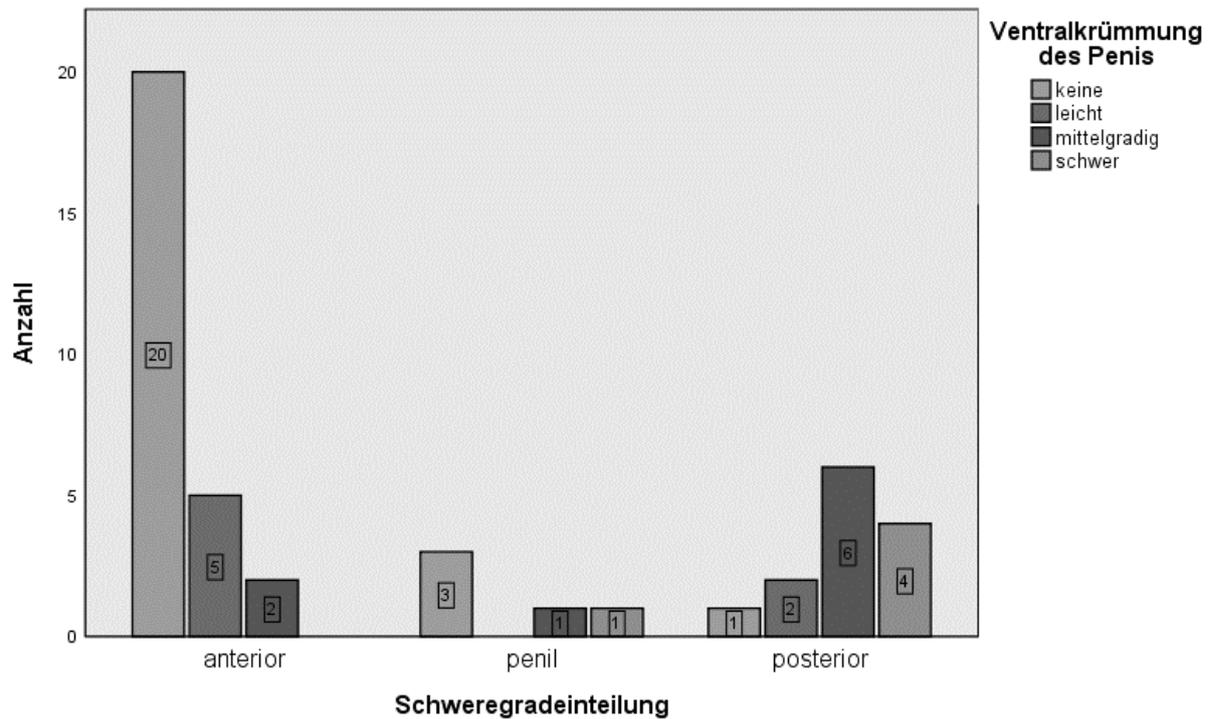


Abbildung 9: Ausprägung der Ventralkrümmung nach Schweregraden der Hypospadie.

Angabe Anzahl (n).

8.3.5.2 Penisschaftlänge

Die Penisschaftlänge im nicht erigierten Zustand wurde bei 45 Patienten gemessen. Die gemessenen Werte bezogen auf die eingeteilten Schweregrade der Hypospadie lassen sich Abbildung 10 entnehmen. Der Median der Penisschaftlänge bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie betrug 30 mm, bei einer penilen Hypospadie 22,5 mm und bei der posterioren Hypospadie 20 mm. Hierbei war die Länge des Penisschaftes bei Patienten mit anteriorer Hypospadieform im Median um 50 % größer als bei posterioren Hypospadien. Dieser Größenunterschied stellte sich als signifikant dar ($p = 0,019$).

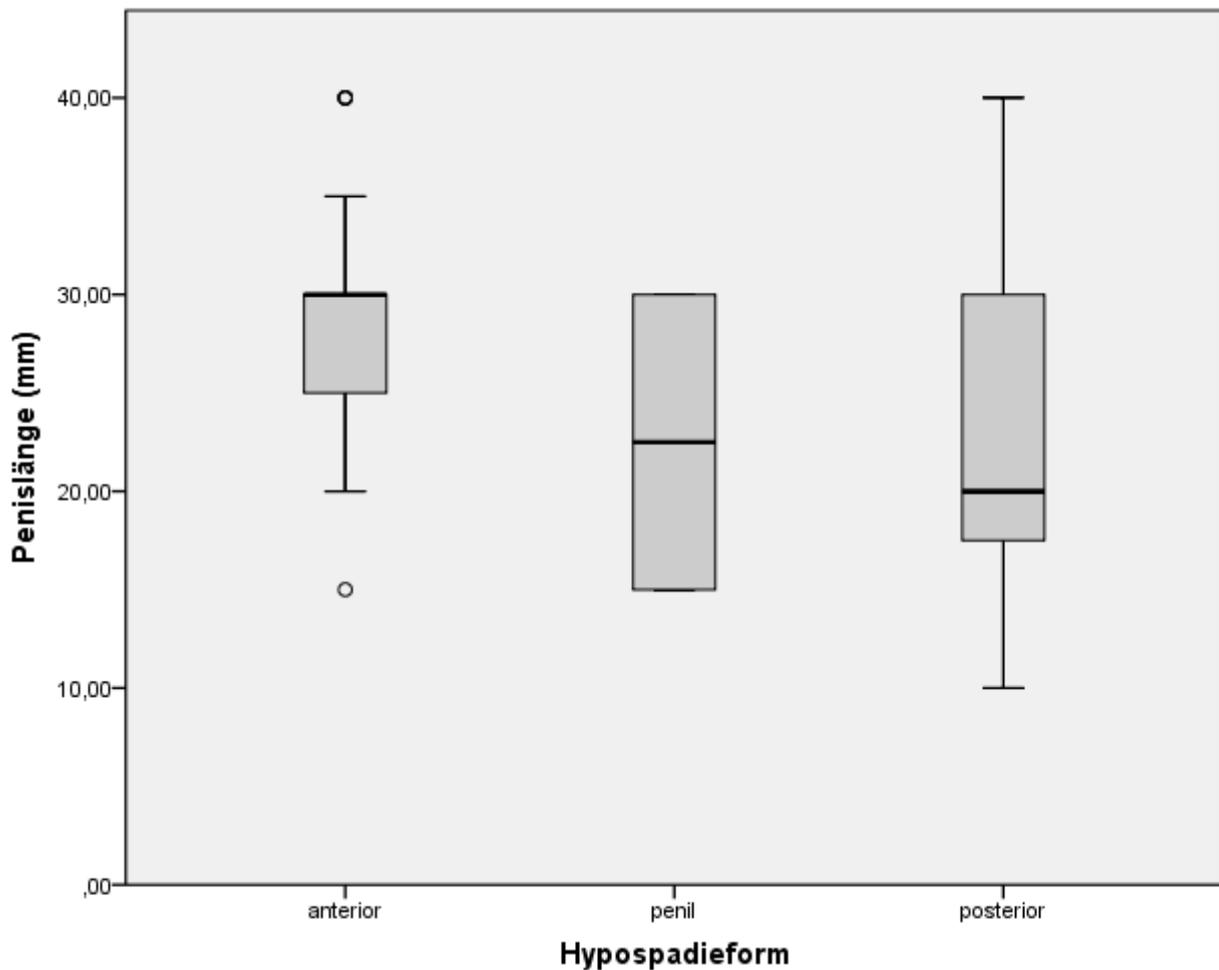


Abbildung 10: Penisschaftlänge in mm nach Schweregraden der Hypospadie.

Bei 29,2 % (14 von 48 Patienten) mit hierzu gemessenen oder dokumentierten Daten lag laut Referenzwerten von Hatipoglu et al. (63) ein Mikropenis mit einer Penisschaftlänge kleiner als der Durchschnittswert minus 2,5 Standardabweichungen vor.

Ein Mikropenis ließ sich bei 11,5 % (3 von 26 Patienten) der Patienten mit anteriorer, bei 50 % (2 von 4 Patienten) der Patienten mit peniler und bei 50 % (9 von 18 Patienten) der Patienten mit einer posterioren Hypospadie feststellen. 64,3 % der Patienten mit einem Mikropenis ließen sich der Gruppe der posterioren Hypospadie zuordnen.

Die Penisschaftlängen aufgeteilt nach Altersgruppen zeigt Tabelle 3. Dabei wird ein verkleinerter Penis nach Hatipoglu et al. (63) bei einer Penisschaftlänge unterhalb des

Durchschnittswertes abzüglich einer SD angenommen. Dieser Wert ist nicht mit einem Mikropenis gleichzusetzen.

Tabelle 3: Penisschaftlänge nach Alter der Patienten bei Untersuchung.

Alter	Anzahl	Minimum in mm	Median in mm	Maximum in mm	verkleinerte Penisschaftlänge nach Hatipoglu et al. (63)
≤ 4 Wochen					
Frühgeboren < 34. SSW	1	25	25	25	1
Reifgeboren	3	20	20	25	3
> 4 – 16 Wochen					
	16	10	25	40	13
> 16 – 52 Wochen					
> 16 – 24 Wochen	5	15	30	30	5
> 24 – 52 Wochen	9	15	30	40	6
> 52 Wochen					
1 – 2 Jahre	9	10	30	40	7
2 – 3 Jahre	2	30	35	40	2

Ein Mikropenis fand sich bei 60 % (3 Patienten) der Patienten ≤4 Wochen, bei 20 % (3 Patienten) der Patienten mit einem Alter >4 und 16 Wochen, bei 25 % (4 Patienten) der Patienten im Alter zwischen >16 und 52 Wochen und bei 33,3 % (4 Patienten) der Patienten mit einem Alter >52 Wochen.

8.3.5.3 Glansdurchmesser

Der Glansdurchmesser wurde bei 32 Patienten erfasst und betrug zwischen minimal 5 mm und maximal 40 mm mit einem Median von 10 mm. In Abbildung 11 ist ersichtlich,

dass sich bei gleichem Medianwert von 10 mm bei allen Schweregraden der Hypospadie, die Spannweiten unterscheiden. Patienten mit einer anterioren Hypospadie wiesen einen großen Anteil an Werten oberhalb des Medians auf, wohingegen Patienten mit einer posterioren Hypospadie einen großen Anteil an Werten unterhalb des Medianwertes aufwiesen. In der Gruppe der posterioren Hypospadien sind Median- und Maximalwert gleich.

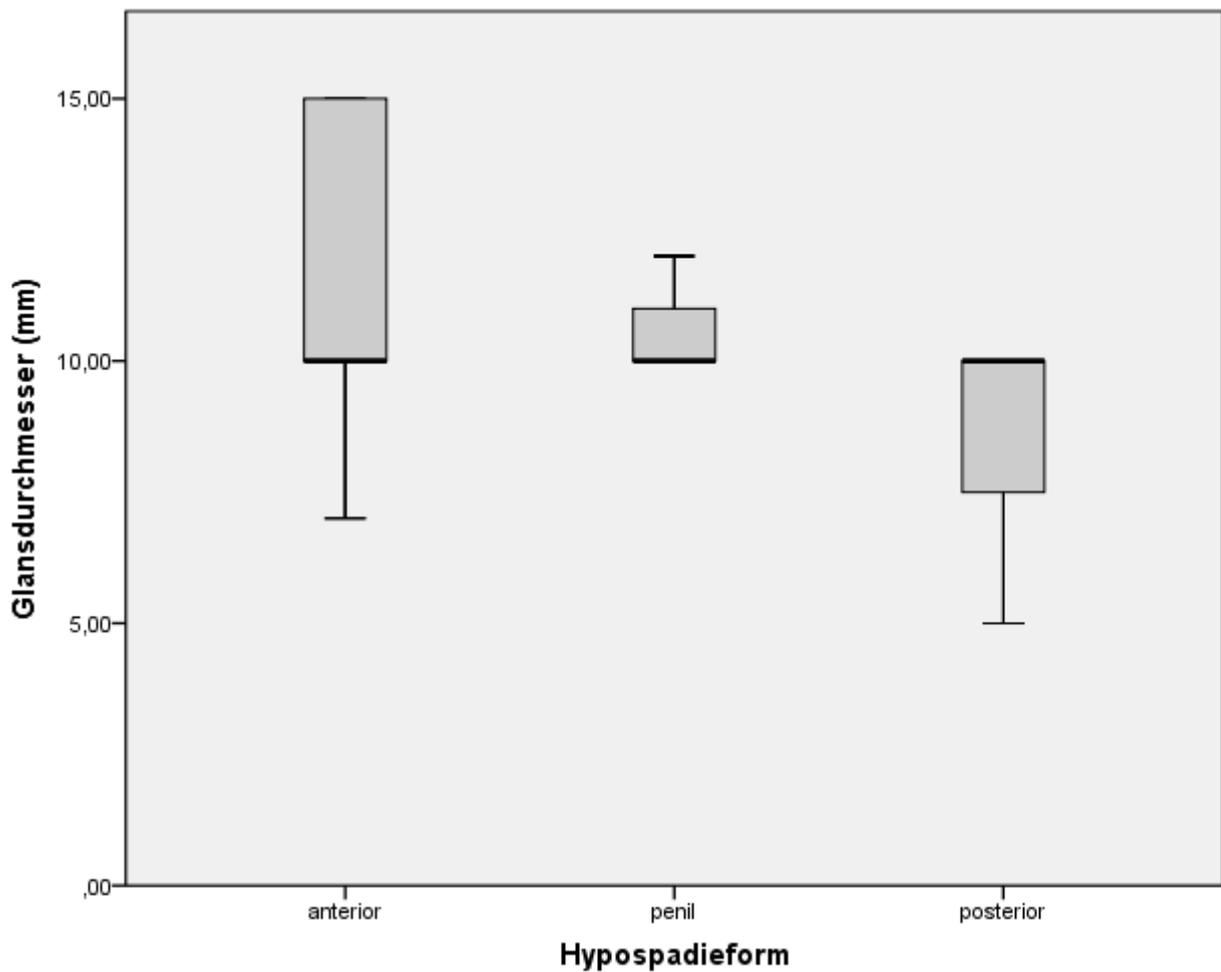


Abbildung 11: Glansdurchmesser in mm nach Schweregraden der Hypospadie.

8.3.5.4 Hodenvolumen

Die Hodenvolumina wurden bei 27 Patienten mittels Orchidometer bestimmt. Im Vergleich zeigten sich zwischen linkem und rechtem Hoden kaum Größenunterschiede mit einem Median von beidseits je 2 ml, sodass die Werte für die Hodenvolumina in der weiteren Auswertung gemeinsam betrachtet wurden (N=52).

Bezogen auf die eingeteilten Schweregrade der Hypospadie zeigte sich das Hodenvolumen bei anterioren Hypospadien (n=26) im Median bei 2,0 ml. Das Hodenvolumen betrug bei penilen Hypospadien (n=6) im Median 1,5 ml und bei posterioren Hypospadien (n=20) im Median 1,75 ml. Insgesamt konnten für das Hodenvolumen im Median höhere Werte bei Patienten mit einer anterioren Hypospadiiform festgestellt werden. Für den Vergleich zwischen anterioren und posterioren Hypospadiepatienten ist dieser Unterschied signifikant ($p = 0,022$).

Aufgrund der altersbedingten Differenz der Hodenvolumina erfolgte eine Aufschlüsselung der Daten nach dem Alter. Bisherige Studien zeigten kaum eine Größenveränderung des Hodenvolumens innerhalb des ersten Lebensjahres (64-66). Deshalb erfolgte eine Auswertung in den Altersgruppen ≤ 52 Wochen und >52 Wochen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Hodenvolumen in ml nach Alter der Patienten bei Untersuchung.

Alter	Anzahl	Minimum in ml	Median in ml	Maximum in ml	Referenz Hodenvolumen links * in ml	Referenz Hodenvolumen rechts * in ml
≤ 52Wochen	48	0,5	2,0	3,0	1,12 \pm 0,33	1,10 \pm 0,32
> 52Wochen	4	2,0	2,5	3,0	1,31 \pm 0,38	1,31 \pm 0,38

*Referenzwerte nach Wang et al. (65), Angabe von Mittelwert und SD

8.3.5.5 Anoscrotale Distanz

Die anoscrotale Distanz wurde bei 22 Patienten gemessen und betrug im Median 35 mm (Minimal 20 mm, Maximal 55 mm). Hierbei wurde der Abstand zwischen Anus und Basis des Scrotums gemessen. Eine anorektale Malformation wurde bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt. Ein Scrotum bipartitum fand sich bei 4 der untersuchten Patienten.

Bezogen auf die eingeteilten Schweregrade der Hypospadie ließ sich im Median eine längere anoscrotale Distanz bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie (siehe Abbildung 12) messen. Diese lag etwa 45 % über dem Median der Patienten mit einer penilen und 33 % über dem Median der Patienten mit einer posterioren Hypospadieform. Der Unterschied ist als nicht signifikant zu werten ($p = 0,308$).

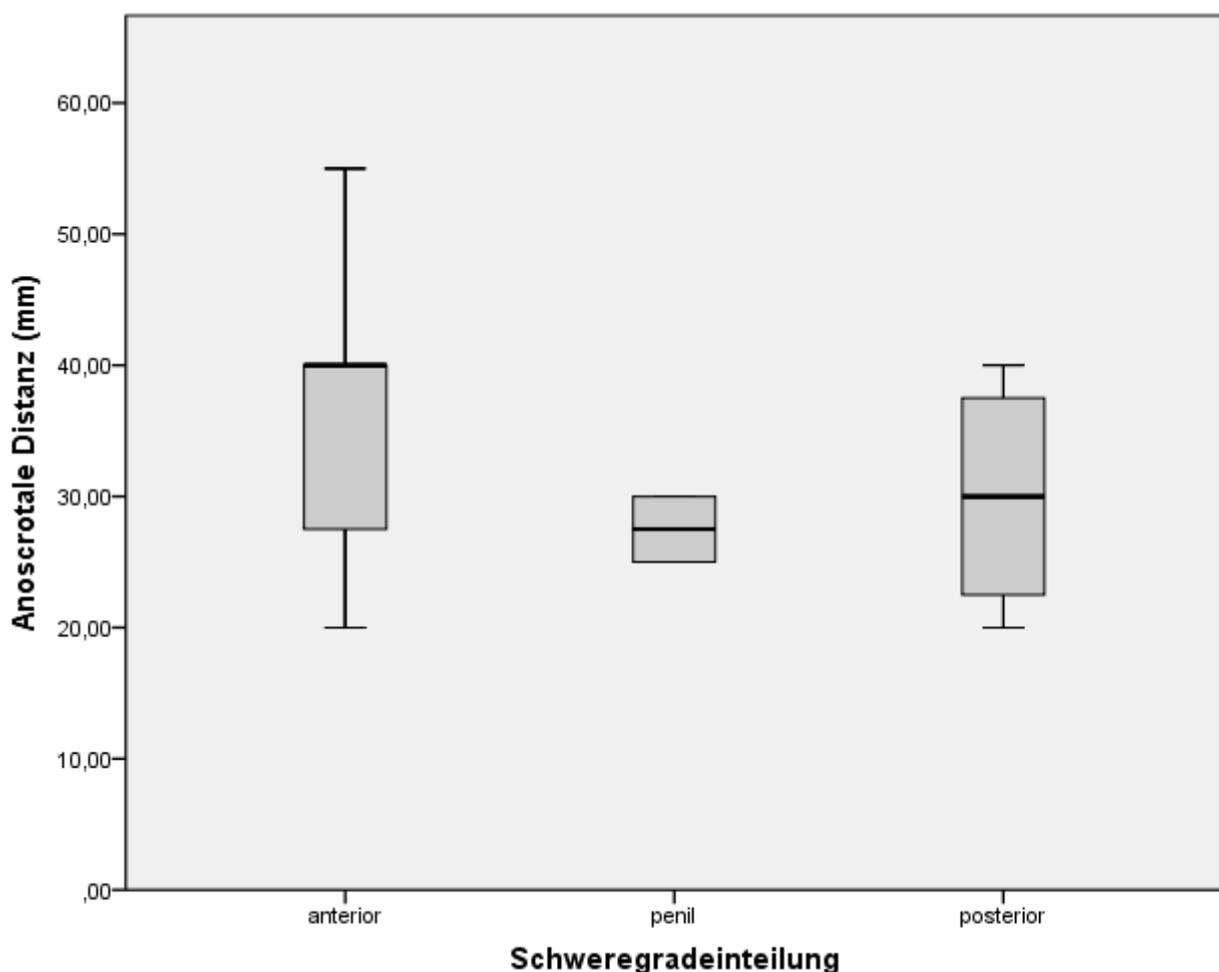


Abbildung 12: Anoscrotale Distanz in mm nach Schweregrad der Hypospadie.

Bezüglich der Altersgruppen war für die anoscotale Distanz aufgrund der geringen Fallzahlen nur ein Vergleich der Altersgruppen zwischen >4 – 16 Wochen und >16 - 52 Wochen möglich. In beiden Gruppen zeigten sich höhere Medianwerte für Patienten mit einer anterioren Hypospadie als bei den anderen Formen. In der Altersgruppe von >4 - 16 Lebenswochen (11 Patienten) lag der Median bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie mit 40 mm um etwa 60 % höher als bei Patienten der anderen Schweregrade (jeweils 25 mm, 1 Patient mit peniler Hypospadie, 3 Patienten mit posteriorer Hypospadie). In der Altersgruppe von >16 - 52 Lebenswochen (6 Patienten) lag der Median bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie mit 40 mm ebenfalls höher als bei den anderen Gruppen.

8.3.6 Korrelationen zwischen Schweregrad der Hypospadie und weiterer vorhandener Fehlbildungen bzw. Erkrankungen

Abbildung 13 zeigt das Vorhandensein mindestens einer weiteren Fehlbildung bzw. Erkrankung bezogen auf die Schweregradeinteilung der Hypospadie. Mehrere (mindestens zwei) begleitende Fehlbildungen/Erkrankungen wurden bei 21,4 % (6 von 28 Patienten) mit einer anterioren, 60,0 % (3 von 5 Patienten) mit einer penilen und 65,0 % (13 von 20 Patienten) mit einer posterioren Hypospadie festgestellt. Es konnten 59,1 % der Patienten mit mehr als zwei dokumentierten zusätzlichen Fehlbildungen/Erkrankungen der Gruppe der posterioren Hypospadie zugeordnet werden.

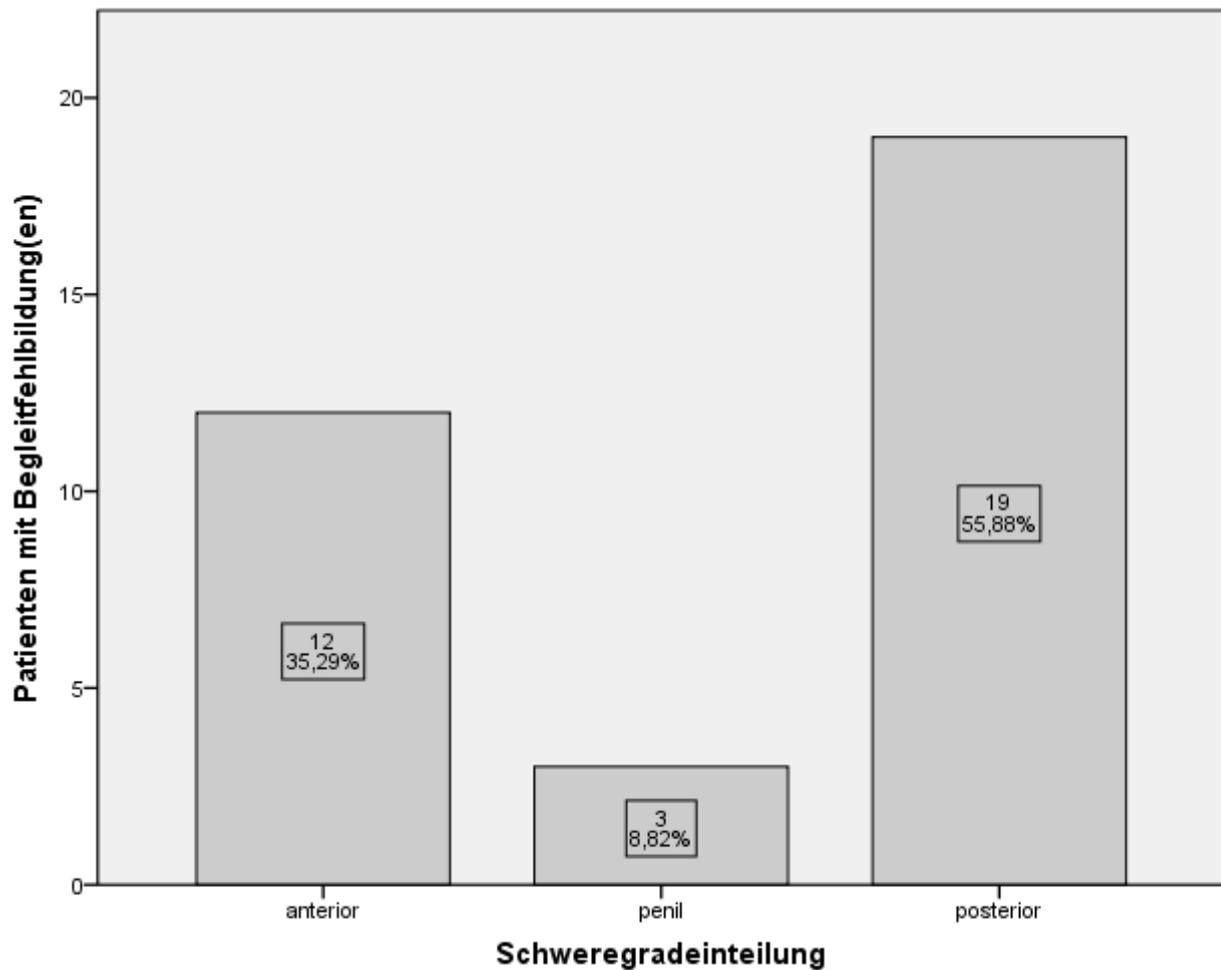


Abbildung 13: Vorhandensein von mindestens einer weiteren Fehlbildungen nach Schweregrad der Hypospadie.

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl.

Für die Auswertung wurden die Fehlbildungen je nach Lokalisation in genitale Fehlbildungen/Erkrankungen (im Einzelnen: Hodenhochstand, Leistenhernie, Hydrozele, penoscrotale Transposition, Buried penis, Scrotale Hypoplasie), urologische Fehlbildungen/Erkrankungen (im Einzelnen: Doppelniere, Nierenagenesie, Urethra duplex, Hydronephrose), kardiologische Fehlbildungen/Erkrankungen (im Einzelnen: PDA, PFO, VSD, ASD, Fehlmündung der großen Gefäße, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalstenose, Aortenisthmusstenose), Fehlbildungen/ Erkrankungen der Ohren (im Einzelnen: Innenohrschwerhörigkeit, Ohrmuscheldysplasie, präaurikuläre Anhängsel,

tiefer Ohrmuschelansatz), Fehlbildungen/Erkrankungen im Bereich des Bewegungsapparates (im Einzelnen: Hexadaktylie, Syndaktylie, Kleinwuchs, Mesomelie, Knochenaplasien, Trichterbrust) sowie in syndromale Erkrankungen unterteilt. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der festgestellten zusätzlichen Fehlbildungen bzw. Erkrankungen innerhalb der Schweregrade der Hypospadie.

Tabelle 5: Vorkommen von weiteren Fehlbildungen / Erkrankungen nach Schweregrad der Hypospadie.

	Anterior (28 Patienten)		Penil (5 Patienten)		Posterior (20 Patienten)	
	n	%	n	%	n	%
Weitere genitale Fehlbildung / Erkrankungen						
	10	35,7	1	20,0	16	85,0
Hodenhochstand						
	7	25,0	1	20,0	12	60,0
Leistenhernie (nur bei 50 Patienten untersucht)						
	4	14,8	1	20,0	7	38,9
Weitere urologische Fehlbildung / Erkrankungen						
	1	3,6	3	60,0	7	35,0
Weitere kardiologische Fehlbildung / Erkrankungen						
	6	21,4	2	40,0	7	35,0
Weitere Fehlbildung / Erkrankungen am Bewegungsapparat						
	3	10,7	2	40,0	5	25,0
Fehlbildungen / Erkrankungen der Ohren						
	1	3,6	1	20,0	3	15,0
Syndromale Erkrankungen (inkl. Verdacht)						
	1	3,7	1	20	4	25

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) innerhalb der Schweregradeinteilung. Patienten wurden bei Vorhandensein mehrerer Fehlbildungen / Erkrankungen mehrfach aufgeführt, sodass die Summe den Wert 100% übersteigen kann.

8.3.6.1 Weitere genitale Fehlbildungen bzw. Erkrankungen

Weitere genitale Fehlbildungen bzw. Erkrankungen, eingeschlossen Hodenhochstand und Leistenhernie, fanden sich bei 52,8 % (28 Patienten). Es ist festzustellen, dass 85 % der Patienten mit einer posterioren und 35,7 % der Patienten mit einer anterioren Hypospadie eine weitere genitale Fehlbildung/Erkrankung aufwiesen (siehe Tabelle 5). Bei umgekehrter Betrachtung gehörten 35,7 % der Patienten mit einer weiteren genitalen Fehlbildung/Erkrankung der Gruppe der anterioren, 3,6 % der Gruppe der penilen und 60,7 % der Gruppe der posterioren Hypospadie an.

60,0 % der Patienten mit einer posterioren Hypospadie wiesen einen ein- oder beidseitigen Hodenhochstand auf. Ebenso gehörten 60,0 % der Patienten mit einem Hodenhochstand der posterioren Hypospadie an. 35,0 % der Patienten mit Hodenhochstand konnten der Gruppe der anterioren Hypospadien und 5,0 % der Gruppe der penilen Hypospadien zugeordnet werden.

Bei 22,6 % (12 Patienten) wurde eine ein- oder beidseitige Leistenhernie dokumentiert. Mit 38,9 % kam dies am häufigsten bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie vor (siehe Tabelle 5). Von den 12 Patienten mit einer Leistenhernie gehörten 58,3 % zur Gruppe der posterioren Hypospadien, 33,3 % zu den anterioren und 8,3 % zu den penilen Hypospadien.

8.3.6.2 Weitere urologische Fehlbildungen bzw. Erkrankungen

Mindestens eine weitere urologische Fehlbildung bzw. Erkrankung wurde bei 11 Patienten dokumentiert. 35,0 % der Patienten mit einer posterioren und 3,6% der Patienten mit einer anterioren Hypospadie wiesen eine weitere urologische Fehlbildung auf. In der Gruppe der penilen Hypospadien hatten 60 % der Jungen eine weitere urologische Fehlbildung (siehe Tabelle 5). Im Gegensatz hierzu ist festzustellen, dass 63,6 % der Patienten mit einer weiteren urologischen Fehlbildung eine posteriore Hypospadie hatten.

8.3.6.3 Weitere dokumentierte Fehlbildungen bzw. Erkrankungen

Die Häufigkeiten der zusätzlich dokumentierten Fehlbildungen bzw. Erkrankungen innerhalb der Schweregradeinteilung der Hypospadien kann Tabelle 5 entnommen werden.

Von insgesamt 15 Kindern mit kardiologischen Fehlbildungen, konnten 40,0 % der Gruppe der anterioren, 13,3 % der Gruppe der penilen und 46,7 % der Gruppe der posterioren Hypospadien zugeordnet werden.

10 Patienten wiesen eine Fehlbildung bzw. eine Erkrankung des Bewegungsapparates auf. 30,0 % dieser gehörten zur Gruppe der anterioren, 20,0 % zur Gruppe der penilen und 50,0 % zu den posterioren Hypospadien.

Von 5 dokumentierten Fehlbildungen der Ohren entfielen jeweils 20,0 % auf einen Patienten mit einer anterioren bzw. penilen und 60,0 % auf Patienten mit einer posterioren Hypospadie.

Syndromale Erkrankungen wurden bei insgesamt 6 Patienten dokumentiert. Hierbei wiesen 66,7 % der Patienten eine posteriore und jeweils 16,7 % der Patienten eine anteriore bzw. penile Hypospadienform auf.

8.4 Genetische Untersuchung

Bei 15 Patienten, hiervon zwei mit einer anterioren, einer mit einer penilen und 12 mit einer posterioren Hypospadie, wurde eine genetische Untersuchung durchgeführt.

Hierbei wurde bei einem Patienten mit peniler Hypospadie eine balancierte Translokation 10/13 mit verschiedenen Stigmata festgestellt.

Ein Patient mit einer anterioren Hypospadie ohne weitere Fehlbildungen wies eine Veränderung im *WT1*-Gen auf. Die genetische Untersuchung erfolgte hier aufgrund einer positiven Familienanamnese für einen Wilms-Tumor beim Vater des Jungen.

Bei einem Patienten mit posteriorer Hypospadie wurde ein Silver-Russel-Syndrom festgestellt. Ein weiterer Patient mit posteriorer Hypospadie wies eine perizentrische Inversion des Chromosoms 2 auf.

Bei den übrigen Patienten lagen keine pathologischen Ergebnisse vor.

8.5 Endokrinologische Untersuchung

Eine Auswertung erfolgte für die erhobenen Laborwerte Testosteron, AMH und Inhibin B. Testosteron wurde nur bei Patienten von Geburt bis zum Ende der Minipubertät ausgewertet.

Da die Normwerte aller drei Hormonparameter altersspezifisch schwanken und somit nicht für alle Altersgruppen vergleichbar waren, erfolgte für die Auswertung eine Einteilung nach den jeweilig vom Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH zum Zeitpunkt der Blutentnahme angegebenen Referenzwerten in „erniedrigt“, „normal“ und „erhöht“.

Das Alter der Patienten wurde wie bei der klinischen Untersuchung je nach Lebenswochen in Neugeborene (≤ 4 Wochen), Säuglinge / Reifgeborene im Alter der Minipubertät ($>4 - 16$ Wochen), Säuglinge im Alter nach der Minipubertät ($>16 - 52$ Wochen) und Kinder >52 Wochen eingeteilt. Eine Korrektur des Alters bei Frühgeburtlichkeit erfolgte nicht. Jedoch wurden Hormonuntersuchungen bei ehemals Frühgeborenen, die im Zeitraum bis zum 6. Lebensmonat (24 Wochen) durchgeführt wurden, ebenfalls im Rahmen der Minipubertät ausgewertet.

8.5.1 Testosteron

Wie o.g. wurde Testosteron bei 19 Patienten bestimmt, wobei die gemessenen Werte zwischen $<0,1$ ng/ml und $10,9$ ng/ml (Median $2,25$ ng/ml) lagen. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag zwischen 16 Tagen und $23 \frac{4}{7}$ Wochen (Untersuchung Frühgeborener bis 24 Wochen) mit einem Median von $10 \frac{5}{7}$ Wochen. Der Wert eines Patienten (5,3 %) wurde als „erniedrigt“, der Wert von zwei Patienten (10,5 %)

als „normal“ und der Wert von 16 Patienten (84,2 %) als „erhöht“ eingestuft (siehe Tabelle 6). Der Patient mit erniedrigtem Testosteronwert wies ebenfalls einen erniedrigten Inhibin B-Wert und einen normalen AMH-Wert auf.

Tabelle 6: Verteilung der gemessenen Testosteronwerte nach Kategorien.

	Testosteron (19 Patienten)	
	n	%
Erniedrigt	1	5,3
Normal	2	10,5
Erhöht	16	84,2

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl

8.5.1.1 Korrelationen zwischen klinischer Untersuchung und Testosteron

Von den auszuwertenden 19 Patienten wiesen 26,3 % (5 Patienten) eine anteriore Hypospadie, 5,3 % (1 Patient) eine penile Hypospadie und 68,4 % (13 Patienten) eine posteriore Hypospadie auf (Verteilung siehe Tabelle 7).

Bei 94,7 % (18 von 19 Patienten) wurden mindestens eine weitere Fehlbildung, bei 52,6 % (10 von 19 Patienten) mindestens zwei weitere Fehlbildungen, diagnostiziert (siehe Tabelle 8).

Bei gesonderter Betrachtung der Patienten mit Hodenhochstand (11 der 19 Patienten), zeigte sich ein solcher bei 100,0 % (1 Patient) der Patienten mit einem erniedrigten, bei 50 % (1 Patient) der Patienten mit einem normalen und bei 56,3 % (9 Patienten) der Patienten mit einem erhöhten Testosteronwert. Bei 87,5 % (7 von 8 Patienten) ohne Hodenhochstand wurde ebenfalls ein zu hoher Testosteronwert gemessen.

Ein Mikropenis wurde bei 38,9 % (7 von 18 Patienten) festgestellt. 5 dieser Patienten wiesen einen erhöhten und jeweils ein Patient einen normalen bzw. einen erniedrigten Testosteronwert auf.

Tabelle 7: Verteilung der gemessenen Testosteronwerte nach Schweregrad der Hypospadie.

	N	Testosteron in ng/ml (Minimum – Maximum)	Testosteron erniedrigt		Testosteron normal		Testosteron erhöht	
			n	%	n	%	n	%
anteriore Hypospadie	5	2,72 (1,87 – 5,65)	0	-	0	-	5	100,0
penile Hypospadie	1	3,40	0	-	0	-	1	100,0
posteriore Hypospadie	13	1,92 (< 0,1 – 10,9)	1	7,7	2	15,4	10	76,9

Angabe Gesamtzahl (N), Anzahl innerhalb der Gruppen (n) und Prozent (%) innerhalb der jeweiligen Schweregradeinteilung.

Tabelle 8: Verteilung der gemessenen Testosteronwerte bezogen auf weitere Fehlbildungen.

	Testosteron erniedrigt		Testosteron normal		Testosteron erhöht	
	n	%	n	%	n	%
keine weiteren Fehlbildungen	0	-	0	-	1	100,0
mindestens eine weitere Fehlbildung	1	5,6	2	11,8	15	83,5

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) innerhalb der jeweiligen Fehlbildungs-Kategorie.

8.5.2 Anti-Müller-Hormon

Die bestimmten Werte für das Anti-Müller-Hormon (27 Patienten) lagen zwischen 0,02 ng/ml und 444,0 ng/ml mit einem Median von 97,7 ng/ml. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag zwischen 27 Tagen und 12 ⁷/₁₂ Jahren (Median 17 ⁵/₇ Wochen). Die Verteilung der Werte bezüglich der oben genannten Kategorien kann

Tabelle 9 entnommen werden. Zwei der Patienten mit einem erniedrigten AMH-Wert wiesen einen erniedrigten Inhibin B-Wert auf.

Tabelle 9: Verteilung der gemessenen AMH-Werte nach Kategorien.

	Anti-Müller-Hormon (27 Patienten)	
	n	%
Erniedrigt	6	22,2
Normal	15	55,6
Erhöht	6	22,2

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl.

8.5.2.1 Korrelationen zwischen klinischer Untersuchung und Anti – Müller – Hormon

Von den Patienten mit bestimmtem AMH-Wert gehörten 33,3 % (9 Patienten) zu den anterioren, 3,7 % (1 Patient) zu den penilen und 63,0 % (17 Patienten) zu den posterioren Hypospadien (Verteilung siehe Tabelle 10).

Es zeigte sich, dass 83,3 % der Fälle mit einem erhöhten AMH-Wert zur Kategorie der anterioren Hypospadie gehören. 66,7 % der Fälle mit einem normalen AMH-Wert hatten eine posteriore Hypospadie. Ein erniedrigter AMH-Wert kam in sechs Fällen lediglich bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie vor.

Bei 81,5 % (22 Patienten) wurde mindestens eine und bei 48,1 % (13 Patienten) mindestens zwei weitere Fehlbildungen festgestellt (Verteilung siehe Tabelle 11).

48,1 % (13 Patienten) wiesen einen Hodenhochstand auf. Die Betrachtung der AMH-Werte zeigte, dass 66,7 % (4 Patienten) der Patienten mit einem erniedrigten AMH-Wert einen Hodenhochstand aufwiesen. Hingegen wurde nur bei 16,7 % (1 Patient) der Fälle mit einem erhöhten AMH-Wert ein Hodenhochstand festgestellt. 61,5 % (8 Patienten) der Patienten mit Hodenhochstand wiesen einen normalen AMH-Wert auf.

Tabelle 10: Verteilung der gemessenen AMH-Werte nach Schweregraden der Hypospadie.

	N	AMH erniedrigt		AMH normal		AMH erhöht	
		n	%	n	%	n	%
anteriore Hypospadie	9	0	-	4	44,4	5	55,6
penile Hypospadie	1	0	-	1	100	0	-
posteriore Hypospadie	17	6	35,3	10	58,8	1	5,9

Angabe Gesamtzahl (N), Anzahl innerhalb der Gruppen (n) und Prozent (%) innerhalb der jeweiligen Schweregradeinteilung.

Tabelle 11: Verteilung der gemessenen AMH-Werte bezogen auf weitere Fehlbildungen.

	AMH erniedrigt		AMH normal		AMH erhöht	
	n	%	n	%	n	%
keine weiteren Fehlbildungen	0	-	2	40,0	3	60,0
mindestens eine weitere Fehlbildung	6	27,3	13	59,1	3	13,6

Angabe Anzahl (n) und Prozent innerhalb der jeweiligen Fehlbildungs-Kategorie

8.5.3 Inhibin B

Bei den 25 Patienten mit vorhandenen Werten für Inhibin B lagen diese zwischen 9,99 ng/ml und 751,0 ng/ml (Median 184,0 ng/ml). Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme lag zwischen 27 Tagen und 12 ⁷/₁₂ Jahren (Median 17 ⁵/₇ Wochen). Die Verteilung der Werte in oben genannte Kategorien kann Tabelle 12 entnommen werden. Zwei der Patienten mit erniedrigtem Inhibin B-Wert wiesen einen erniedrigten AMH-Wert auf.

Tabelle 12: Verteilung der gemessenen Inhibin B-Werte nach Kategorien.

	Inhibin B (25 Patienten)	
	n	%
Erniedrigt	5	20,0
Normal	9	36,0
Erhöht	11	44,0

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) von der Gesamtzahl.

8.5.3.1 Korrelationen zwischen klinischer Untersuchung und Inhibin B

Patienten mit getesteten Inhibin B-Werten gehörten zu 36,0 % (9 Patienten) der Gruppe der anterioren, zu 4,0 % (1 Patient) der Gruppe der penilen und zu den verbleibenden 60,0 % (15 Patienten) der Gruppe der posterioren Hypospadien an (Verteilung siehe Tabelle 13).

Fälle mit erhöhten Inhibin B-Werten waren annähernd gleichmäßig auf Patienten mit anteriorer und posteriorer Hypospadie verteilt (6 bzw. 5 Patienten). Ein erniedrigter Inhibin B-Wert konnte nur bei Patienten mit posteriorer Hypospadie nachgewiesen werden.

Von den untersuchten Patienten wiesen 80 % (20 Patienten) mindestens eine weitere Fehlbildung auf, 52,0 % (13 Patienten) hatten mindestens zwei zusätzliche Fehlbildungen (Verteilung siehe Tabelle 14).

Bei 52,0 % (13 Patienten) fand sich ein Hodenhochstand. Dies betraf 27,3 % (5 Patienten) der Patienten mit einem erhöhten, 33,3 % (3 Patienten) der Patienten mit einem normalem und 100 % (5 Patienten) der Patienten mit einem erniedrigten Inhibin B-Wert. Patienten ohne Hodenhochstand teilten sich jeweils zu 50 % (jeweils 6 Patienten) auf einen erhöhten bzw. einen normalen Inhibin B-Wert auf.

Tabelle 13: Verteilung der gemessenen Inhibin B-Werte nach Schweregraden der Hypospadie.

	N	Inhibin B erniedrigt		Inhibin B normal		Inhibin B erhöht	
		n	%	n	%	n	%
anteriore Hypospadie	9	0	-	3	33,3	6	66,7
penile Hypospadie	1	0	-	1	100,0	0	-
posteriore Hypospadie	15	5	33,3	5	33,3	5	33,3

Angabe Gesamtzahl (N), Anzahl innerhalb der Gruppen (n) und Prozent (%) innerhalb der jeweiligen Schweregradeinteilung.

Tabelle 14: Verteilung der gemessenen Inhibin B-Werte bezogen auf weitere Fehlbildungen.

	Inhibin B erniedrigt		Inhibin B normal		Inhibin B erhöht	
	n	%	n	%	n	%
keine weiteren Fehlbildungen	0	-	2	40,0	3	60,0
mindestens eine weitere Fehlbildung	5	25,0	7	35,0	8	40,0

Angabe Anzahl (n) und Prozent (%) innerhalb der jeweiligen Fehlbildungs-Kategorie.

9 Diskussion

9.1 Patientenkollektiv und Soziodemographie

In die Studie wurden insgesamt 53 Patienten mit einer Hypospadie eingeschlossen. 31 Patienten hiervon wurden im Zeitraum von August 2014 bis Mai 2016 prospektiv untersucht. Von 22 Patienten wurden die Akten retrospektiv ausgewertet. Die älteste Patientenakte war aus Juli 1997.

Das Alter der untersuchten Jungen schwankte zwischen 2 Tagen und 6 $\frac{1}{12}$ Jahren zum Zeitpunkt der primären klinischen Untersuchung, wobei 75 % der Patienten zu diesem Zeitpunkt jünger als 52 Wochen alt waren. Eine Blutentnahme zur Auswertung von Testosteron, AMH oder Inhibin B erfolgte nicht immer im Zusammenhang mit der klinischen Erstvorstellung, sodass die Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme zum Teil älter waren.

Die Häufung im 1. Lebensjahr ist unter anderem auf die Rekrutierung von Patienten im Rahmen eines postnatalen Krankenhausaufenthaltes zurückzuführen. Außerdem wird von Experten eine Korrekturoperation zwischen dem 12. und 18. Lebensmonat empfohlen (1, 9, 34), sodass eine Vorstellung mit eventueller Operationsplanung häufig vor dem 12. Lebensmonat erfolgt.

Aufgrund der Altersabhängigkeit anatomischer Maße wurden für die Einordnung der klinischen Untersuchungsdaten die gewählten Altersgruppen separat betrachtet. Hierzu wurden die Altersgruppen ≤ 4 Wochen, $> 4 - 16$ Wochen, $> 16 - 52$ Wochen und > 52 Wochen gewählt. Für die endokrinologischen Untersuchungen waren hierbei die Altersgruppen bis einschließlich 16 Wochen am bedeutendsten, da sich diese mit dem Zeitpunkt der Minipubertät (49-52, 54) decken. In zwei Fällen erfolgte eine Ausweitung dieses Zeitraumes auf bis zu 24 Wochen, da es sich um Jungen mit extremer Unreife zur Geburt handelte. Auf eine allgemeine Ausweitung der zweiten Altersgruppe von $> 4 - 24$ Wochen wurde verzichtet, da folglich reifgeborene Jungen für die endokrinologische Untersuchung aus der Gruppe hätten entfernt werden müssen.

Im relevanten Zeitraum bis zum Ende der Minipubertät befanden sich 19 Patienten. Aufgrund des Absinkens des messbaren Testosterons nach diesem Zeitpunkt bis unter

bzw. an die Nachweisgrenze erfolgte eine Untersuchung von Testosteron nur bei diesen Patienten. AMH und Inhibin B hingegen wurden auch bei älteren Patienten untersucht, wodurch AMH bei 27 und Inhibin B bei 25 Patienten ausgewertet werden konnte.

Für die Auswertung wäre eine Untersuchung aller Jungen im Zeitraum bis 16 Wochen (bei Frühgeburt bis 24 Wochen) wünschenswert gewesen. Eine Vorstellung erfolgte jedoch häufig erst zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. im Rahmen der Operationsplanung.

Verschiedene Studien weisen auf eine unterschiedliche Prävalenz von Hypospadien je nach Ethnie hin (7, 14, 67-70). Retrospektiv war eine Angabe zur Herkunft der Eltern in unserer Untersuchung häufig nicht in Erfahrung zu bringen, sodass diese Angaben nur bei 40 Patienten bekannt waren. Mit 59 % zeigte sich eine Dominanz der Herkunft mindestens eines Elternteils aus Ländern West- und Zentraleuropas (inklusive Deutschland), was durch die monozentrische Untersuchung zu erklären ist. Die weiteren vorhandenen Ethnien mit der zweitgrößten Gruppe aus den Bereichen Vorderasiens (inklusive Türkei) könnten durch die Lage des CVK im Ortsteil Berlin Wedding beeinflusst worden sein, spiegeln jedoch auch die Allgemeine Bevölkerungsstruktur Berlins (71) wieder.

Eine Schlussfolgerung bezüglich der Prävalenzen scheint demnach an dieser Stelle nicht sinnvoll.

9.2 Prävalenz der Schweregrade der Hypospadie

Bei der Auflistung der vorhandenen Ausprägungsformen waren in der vorliegenden Untersuchungsgruppe die coronaren Hypospadien (32,1 %) und die penoscrotalen Hypospadien (28,3 %) am häufigsten vertreten, gefolgt von glandulären Hypospadien (20,8 %). Dementsprechend traten unter Berücksichtigung der Schweregrade der Hypospadie (anterior, penil, posterior) die anterioren Hypospadien mit 52,8 % am häufigsten auf. Diesen Sachverhalt legen auch sowohl andere Single-Center-Studien (2, 27, 72) zur Hypospadie als auch populationsbasierte Studien zur Prävalenz der Hypospadie (6, 7, 12, 15, 16, 67) dar.

Die vorliegende Patientengruppe unterscheidet sich jedoch dahingehend, dass der Anteil der posterioren Hypospadien (37,7 %) höher ist, als in den genannten Prävalenzstudien nachgewiesen wurde. Ursächlich hierfür kann die monozentrische Patientenrekrutierung hauptsächlich über die Fachbereiche der Kinderchirurgie und der pädiatrischen Endokrinologie angesehen werden. Eine frühzeitige Vorstellung in diesen spezialisierten Fachgebieten erfolgt häufiger bei schweren genitalen Veränderungen. Ebenso ist eine Nicht-Vorstellung von Patienten mit anterioren Hypospadien aufgrund vermeintlich fehlender therapeutischer Konsequenzen anzunehmen.

Um Zusammenhänge zwischen den Schweregraden der Hypospadie und den Ergebnissen endokrinologischer Untersuchungen feststellen zu können, ist die vorliegende annähernde Gleichverteilung der anterioren und posterioren Hypospadien jedoch von Vorteil.

9.3 Familien- und Geburtsanamnese und Korrelation mit den Schweregraden der Hypospadie

9.3.1 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese bezüglich genitaler Fehlbildungen wurde bei 17,6 % (6 von 34 Patienten) der hierzu befragten Patienten dokumentiert.

Bisherige Studien zeigten im Allgemeinen ein erhöhtes familiäres Risiko für eine Hypospadie, wenn bereits ein enges Familienmitglied eine Hypospadie aufwies. Fredell et al. stellten bei 7% der untersuchten Hypospadiepatienten eine positive Familienanamnese fest (73). Brouwers et al. (74) zeigten eine annähernd 10-fach erhöhtes Risiko bei positiver Familienanamnese, Aschim et al. (75) sogar ein über 20-fach erhöhtes Risiko bei jüngeren Brüdern eines Hypospadiepatienten. Der Anteil an Patienten mit positiver Familienanamnese erscheint in unserer Untersuchungsgruppe mit 17,6 % vergleichbar, wobei nach genitalen Fehlbildungen in der näheren Familie und nicht allein nach bereits bekannten Hypospadien gefragt wurde.

Bezüglich der Ausprägungsform der Hypospadie fanden Ollivier et al. (76) kaum Unterschiede der Hypospadieformen bei positiver Familienanamnese, wohingegen

andere Studien einen höheren Anteil von Familienmitgliedern mit Hypospadien bei Patienten mit anterioren oder penilen Formen im Vergleich zu posterioren Hypospadien sahen (16, 73, 74). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, wonach alle Patienten mit positiver Familienanamnese bezüglich genitaler Fehlbildungen der Gruppe der anterioren Hypospadien angehörten. Keiner unserer Patienten mit einer positiven Familienanamnese hatte konsanguine Eltern.

9.3.2 Geburtsanamnese

Die untersuchten Patienten zeigten eine große Spannweite bezüglich des Gestationsalters und der Körpermaße zur Geburt, sodass die Gruppe eher als heterogen zu bezeichnen ist.

In der untersuchten Gruppe von Hypospadiepatienten handelte es sich bei 55,6 % der Jungen um reifgeborene Kinder, 44,4 % wurden demnach mit einem Gestationsalter unter der 37. Schwangerschaftswochen geboren. Diese Verteilung entspricht nicht der allgemeinen Inzidenz der Frühgeburtlichkeit, welche nach Blencowe et al. im weltweiten Durchschnitt mit 11,1 % und in Österreich mit 10,9 %, angegeben wurde (77).

Das deutlich erhöhte Vorkommen einer Frühgeburtlichkeit bleibt bei Differenzierung der Patientengruppe in die Schweregrade der Hypospadien erhalten (43,5 % in der Gruppe der anterioren, 44,4 % in der Gruppe der posterioren Hypospadien). Bezüglich des Gestationsalters zur Geburt zeigen sich somit keine Unterschiede innerhalb der Schweregrade der Hypospadien.

Da eine Assoziation zwischen Gestationsalter zur Geburt und den Körpermaßen des Neugeborenen angenommen wurde, erfolgte zum Vergleich der Patienten die Auswertung der Körpermaße zur Geburt nach Umrechnung in Perzentilen.

Sowohl das Körpergewicht zur Geburt, als auch die Körperlänge zur Geburt zeigten eine große Spannweite der berechneten Perzentilen zwischen <1. Perzentile und 88. bzw. 87. Perzentile. Für beide Kennwerte zeigten mehr als die Hälfte der Patienten einen Wert unterhalb der 10. Perzentile (SGA). Laut Studien haben durchschnittlich etwa 19,3 % bzw. 23,8 % aller Neugeborenen ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (78, 79).

Unsere untersuchte Patientengruppe hatte somit bei den Variablen des Körpergewichtes bzw. der Körperlänge zur Geburt einen erhöhten Anteil an Jungen, die die SGA-Kriterien erfüllten.

Sowohl Frühgeburtlichkeit, als auch ein Geburtsgewicht klassifiziert als SGA sind Risikofaktoren für eine Hypospadie (4, 16, 68, 69, 73-75, 80-86), wobei die Assoziation mit der Frühgeburtlichkeit eventuell durch die niedrigeren Geburtsgewichte bei frühgeborenen Kindern zu Stande kommt (75). Der erhöhte Anteil an Frühgeburtlichkeit und SGA in unserer Untersuchungsgruppe bestätigt diese als Risikofaktoren für eine Hypospadie.

Als Ursache kommen eine placentare Insuffizienz mit Unterversorgung der Feten und folglich eine IUGR in Betracht (4). Stoll et al. (87) sowie Arendt et al. (88) beschrieben hierzu eine Assoziation zwischen Hypospadien und einem geringen Plazentagewicht. Fujimoto et al. konnten einen erhöhten Anteil an Plazentainfarkten bei ELBW Kindern mit Hypospadie nachweisen (89). Auch Chen et al. zeigten ein erhöhtes Vorkommen von placentaren Störungen bei Jungen mit Hypospadie (90). Dies weist auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Plazentafunktion in der frühen Fetalentwicklung und dem Auftreten von Hypospadien hin. Eine erhöhte Frühgeburtlichkeit hingegen wird eher durch eine später auftretende Plazentainsuffizienz erklärt.

Bezogen auf die eingeteilten Schweregrade der Hypospadie zeigten Körpergewicht und Körperlänge zur Geburt in der vorliegenden Untersuchung eine ähnliche Verteilung. 36,4 % (Körpergewicht) bzw. 40,9 % (Körperlänge) der Patienten mit einer anterioren Hypospadie hatten einen Wert unterhalb der 10. Perzentile, wohingegen mit 66,7 % (Körpergewicht) bzw. 77,8 % (Körperlänge) deutlich mehr Patienten mit einer posterioren Hypospadie einen Wert unterhalb der 10. Perzentile zeigten. Insgesamt gehörten mehr als 50 % der Jungen, die als SGA eingeteilt wurden zur Gruppe der posterioren Hypospadien.

Dies legt einen Zusammenhang zwischen einer schwereren Hypospadieform und einem verminderten Körpergewicht bzw. einer verminderten Körperlänge zur Geburt nahe. Die Annahme, dass Jungen mit einer posterioren Hypospadie häufiger ein erniedrigtes

Geburtsgewicht (SGA) haben, wurde bereits durch verschiedene Studien bestätigt (4, 69, 74, 91, 92).

Dieser Sachverhalt besteht in unserer Untersuchung trotz annähernd gleicher Verteilung des Gestationsalters bzw. der Frühgeburtlichkeit innerhalb der anterioren bzw. posterioren Hypospadien, sodass dieser als unabhängig vom Gestationsalter zur Geburt anzunehmen ist.

Der Anteil an Zwillingschwangerschaften betrug in unserer Untersuchung 27,1 % bei 48 hierzu befragten Patienten. Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Hypospadien bei Mehrlingsgeburten wurden in der Literatur häufig beschrieben (16, 70, 73, 74, 81, 86), wohingegen andere Studien keinen Zusammenhang sehen (69, 75, 82, 85, 91, 92).

Der Anteil an Zwillingsgeburten in der Allgemeinbevölkerung wird mit 1:85 Geburten, also etwa 1,2 % angegeben. Das Ergebnis innerhalb der vorliegenden Untersuchungsgruppe deutet auf einen erhöhten Anteil an Zwillingschwangerschaften bei Patienten mit einer Hypospadie und mit 69,2 % auf eine Häufung von Zwillingschwangerschaften in der Gruppe der posterioren Hypospadien hin. Da die Charité einem Perinatalzentrum der höchsten Versorgungsstufe (Level 1) entspricht, muss man jedoch von einem im Vergleich zum deutschlandweiten Durchschnitt vermehrten Anteil an Risikoschwangerschaften, drohenden Frühgeburten und Mehrlingschwangerschaften im Geburtsgut des CVK ausgehen. Auch dies trägt zu dem erhöhten Anteil an Zwillingschwangerschaften in der Untersuchungsgruppe bei.

Van Rooij et al. beschrieben einen Zusammenhang von Zwillingsgeburten und dem Auftreten einer Hypospadie, welcher in der Gruppe der posterioren Hypospadien am deutlichsten war (16). Es wird diskutiert, dass eine Verfälschung des Zusammenhanges zwischen Mehrlingsgeburten und dem Auftreten von Hypospadien durch das zumeist niedrige Geburtsgewicht in Verbindung mit dem meist niedrigeren Gestationsalter zur Geburt bei Mehrlingschwangerschaften erfolgt. So stellten Fredell et al. fest, dass bei monozygoten Zwillingen mit einem Fall von Hypospadie in der überwiegenden Anzahl der Fälle der Junge mit dem niedrigeren Geburtsgewicht eine Hypospadie hatte (93). Eine Korrelation der Hypospadie mit einer Zwillingschwangerschaft in unserer

Untersuchungsgruppe wäre somit wahrscheinlich indirekt durch das erhöhte Vorkommen eines niedrigen Geburtsgewichtes sowie einer Frühgeburtlichkeit bedingt.

9.4 Klinische Untersuchung und Korrelation mit den Schweregraden der Hypospadie

9.4.1 Genitale Anatomie

Die Hypospadie wird durch drei anatomische Veränderungen gekennzeichnet: eine veränderte Lage des Meatus urethrae externus entlang der Ventralseite des Penis, eine dorsale Vorhautschürze sowie eine Ventralkrümmung des Penisschaftes.

Eine Vorhautschürze ist bei fast allen Ausprägungsformen der Hypospadie üblich. Ausnahmen bilden die Hypospadias sine Hypospadias sowie der Megameatus mit intaktem Präputium (MIP). Dies deckt sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung, bei denen 98,1 % der Patienten eine Vorhautschürze aufwiesen.

Eine Ventralkrümmung des Penisschaftes wiesen 46,7 % (21 von 45 Patienten) auf. Die Ausprägung der Peniskrümmung wurde dabei in drei Gruppen eingeteilt (leichte Krümmung $\leq 10^\circ$, mittelgradige Krümmung $> 10^\circ - 30^\circ$, schwere Krümmung $> 30^\circ$).

Mit 42,8 % waren mittelgradige Penisschaftkrümmungen am häufigsten vertreten, 23,8 % der Patienten zeigten eine schwere Penisschaftkrümmung. Schneuer et al. detektierten eine Ventralkrümmung bei 18,2 % der untersuchten Hypospadiepatienten mit dem höchsten Vorkommen bei Kindern mit einer posterioren Hypospadie (6). Baskin et al. beschrieben eine Krümmung des Penisschaftes bei 1 von 4 Kindern mit einer Hypospadie (94). Auch andere Studien zeigten ein häufigeres Auftreten einer Penisschaftverkrümmung bei Jungen schwerer Ausprägungsform der Hypospadie (9, 95).

In der vorliegenden Untersuchungsgruppe trat eine Ventralkrümmung des Penisschaftes signifikant häufiger bei Patienten mit einer posterioren (92,3 % der posterioren Hypospadien) im Vergleich zu einer anterioren Hypospadienform auf ($p < 0,001$). Auch

eine schwere Form der Ventralkrümmung wurde bei Patienten mit einer posterioren Hypospadienform häufiger festgestellt als bei Patienten mit einer anterioren Hypospadienform. Im Vergleich hierzu wiesen nur 25,9 % der Patienten mit einer anterioren Hypospadienform eine Ventralkrümmung auf.

Die erhöhte Anzahl an festgestellten Penisschaftkrümmungen kann durch den erhöhten Anteil an posterioren Hypospadien in der vorliegenden Untersuchungsgruppe bedingt sein.

Die mediane Penisschaftlänge (N=45) bei Patienten mit einer anterioren Hypospadienform war in der Untersuchungsgruppe mit 30 mm signifikant größer als bei Patienten mit einer posterioren Hypospadienform ($p = 0,019$). Bei Aufschlüsselung der Ergebnisse nach Altersgruppen, zeigten sich ansteigende Penisschaftlängen umso älter die Altersgruppe war.

Legt man Referenzwerte nach Hatipoglu et al. (63) zugrunde und vergleicht diese mit den hier erhobenen Werten der Untersuchungsgruppe, ist auffällig, dass 82,2 % der untersuchten Patienten eine unterdurchschnittliche Penisschaftlänge aufwiesen. In der vorliegenden Untersuchungsgruppe betrifft dies 100 % der Patienten ≤ 4 Wochen, 81,3 % der Patienten von $> 4 - 16$ Wochen, 78,6 % der Patienten von $> 16 - 52$ Wochen und 81,8 % der Patienten > 52 Wochen.

Ursächlich für eine fälschlich zu hohe Anzahl der Patienten mit einer unterdurchschnittlichen Penisschaftlänge kann die fehlende Korrektur der Alterseinteilung nach Gestationsalter sein, obwohl in der Gruppe ≤ 4 Wochen unterschiedliche Referenzwerte für Kinder mit Frühgeburtlichkeit herangezogen wurden.

In verschiedenen populationsbasierten Studien zeigen sich deutlich unterschiedliche Referenzwerte für Jungen unterschiedlicher Ethnien. So wurde durch Tomova et al. (66) eine Penisschaftlänge bei bulgarischen Jungen unter 1 Jahr mit im Mittel $3,55 \pm 0,46$ cm, bei Wang et al. (65) für chinesische Jungen unter 1 Jahr mit $2,78 \pm 0,5$ cm, angegeben. Ein ethnischer Unterschied kann somit ebenfalls zu einer Einteilung der gemessenen Penisschaftlängen unterhalb des Durchschnittes geführt haben.

Eine erniedrigte Penisschaftlänge in Verbindung mit einer Hypospadie wird nicht einheitlich beschrieben (z.B. kein signifikanter Unterschied laut Fievet et al. (96)). Thankamony et al. zeigten jedoch eine signifikant erniedrigte Penisschaftlänge mit $28,7 \pm 7,48$ mm bei Patienten mit Hypospadie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (97). Dies ist mit Werten der vorliegenden Untersuchung vergleichbar.

Folglich sind Referenzwerte einer allgemeinen Bevölkerung für die Beurteilung der Penisschaftlänge und die Diagnose eines Mikropenis von Hypospadiepatienten nicht ausreichend geeignet. Bis auf die Studie von Thankamony et al. (97) finden sich keine vergleichbaren Messungen bei Patienten mit einer Hypospadie, die eine Aufschlüsselung in Altersgruppen zulassen.

Nach Einteilung der Patienten in die Schweregrade der Hypospadie wurde eine verkürzte Penisschaftlänge bei Patienten mit einer penilen bzw. einer posterioren Hypospadieform (jeweils 50 % der Patienten) häufiger festgestellt, als bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie (11,5 %).

Zur Abgrenzung eines Mikropenis wurde die Diagnose eines Mikropenis nach Hatipoglu et al. (63) (Durchschnitt – 2,5 SD) verwendet. Bei 29,2 % (14 von 48) der Patienten wurde die Penisschaftlänge als Mikropenis klassifiziert. Dies betraf 60 % der Patienten ≤ 4 Wochen, 20 % der Patienten zwischen $> 4 - 16$ Wochen, 25 % der Patienten zwischen $> 16 - 52$ Wochen sowie 33,3 % der Patienten > 52 Wochen.

Nelson et al. zeigten eine deutlich geringere allgemeine Inzidenz des Mikropenis von 1,5 pro 10.000 männlichen Neugeborenen in den USA (98).

Das fetale Längenwachstum des Penisschaftes ist vor allem im 2. und 3. Schwangerschaftstrimester beschrieben (63). Zu diesem Zeitpunkt ist die Bildung des äußeren Genitale und somit die Ausbildung einer Hypospadie bereits abgeschlossen. Eine eindeutige ursächliche Korrelation zwischen dem Vorhandensein einer Hypospadie und der Penisschaftlänge ist somit nicht gegeben. Jedoch wird sowohl für die Entwicklung einer Hypospadie, als auch für eine verkürzte Penisschaftlänge eine Störung der Androgenbildung oder -funktion zu verschiedenen Zeiten der fetalen Entwicklung angenommen.

Ein gemeinsames Vorkommen von Hypospadie und Mikropenis kann somit auf eine Hormonunregelmäßigkeit, insbesondere von Testosteron, im fetalen Alter hinweisen.

Ein weiterer anatomischer Marker ist der Glansdurchmesser (N = 32). Hierbei fiel eine große Spannweite zwischen 5 mm und 40 mm mit Median von 10 mm auf. Der Wert von 40 mm scheint dabei für die von uns untersuchte Altersgruppe sehr hoch zu sein, sodass dieser als Ausreißer zu werten ist.

Bei Einteilung in Schweregrade betrug der Median des Glansdurchmessers ebenfalls jeweils 10 mm. Posteriore Hypospadieformen hatten die geringsten Messwerte. Dies bestätigt die Ergebnisse vorheriger Studien (65, 99).

Sowohl Penisschaftlänge als auch Glansdurchmesser waren in der vorliegenden Untersuchung geringer bei Patienten mit einer posterioren als einer anterioren Hypospadieform. Als Ursache hierfür ist ein Androgenmangel bzw. eine Androgenwirkungsstörung im relevanten Zeitfenster des fetalen Wachstums in Betracht zu ziehen.

Das Hodenvolumen wurde bei 27 Patienten mittels Orchidometer gemessen und jeweils einzeln verglichen. Im Median betrug das Hodenvolumen 2 ml. Die Hodenvolumina bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie (Median 1,5 ml) waren signifikant geringer als die Hodenvolumina bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie (Median 2 ml) ($p = 0,22$).

Es wird davon ausgegangen, dass das Hodenvolumen im ersten halben Lebensjahr aufgrund der Minipubertät und dem hormonabhängigen Wachstum der Hodenstrukturen deutlich zunimmt (100). Ein unterdurchschnittliches Wachstum des Hodens deutet auf eine hormonelle Erkrankung, wie einen Testosteronmangel, einen hypogonadotropen Hypogonadismus oder eine Androgeninsensitivität hin (65). Ein geringeres Hodenvolumen bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie zeigt somit eine geringere hormonelle Stimulation des Hodengewebes im Rahmen der Minipubertät an.

Altersgruppierte Referenzwerte für die Hodenvolumina von präpubertären Jungen sind nur in Altersgruppen von jeweils einem Jahr beschrieben. Eine Auswertung erfolgte auch in der vorliegenden Arbeit getrennt für Patienten < 52 Wochen und ≥ 52 Wochen. Als Referenz wurde die Studie von Wang et al. (65) verwendet, da auch in dieser das Hodenvolumen mittels Orchidometer bestimmt wurde. Sowohl für Patienten < 52 Wochen (Median 2 ml), als auch für Patienten ≥ 52 Wochen (Median 2,5 ml), wurden in der vorliegenden Untersuchung höhere Werte gemessen, als in der Referenztabelle angegeben.

Eine erhöhte hormonelle Stimulation kann, wie oben genannt, zu einem vergrößerten Hodenvolumen führen. Kuiri-Hänninen et al. zeigten einen Anstieg des Hodenvolumens von Säuglingen innerhalb des ersten halben Lebensjahres mit nachfolgend erniedrigten Hodenvolumina ab etwa 9 Lebensmonaten (101). Auch die Zusammensetzung der Untersuchungsgruppe bzw. der Anteil an Jungen im ersten bzw. im zweiten Lebenshalbjahr kann das Ergebnis der Messungen somit beeinflussen.

Die anoscotale Distanz, gemessen vom Zentrum des Anus bis zur Basis des Scrotums, gilt als ein Marker für Störungen bzw. Unterbrechungen der Androgenaktivität beim Fetus. Die These des „male programming window“ besagt, dass eine Störung der Androgenaktivität im fetalen Alter zwischen der 8. und der 14. Schwangerschaftswoche unter anderem zur Ausbildung einer Hypospadie, eines Kryptorchismus, oder zu einer kürzeren anoscotalen Distanz führen kann (102-104). Studien zeigten eine geringere anoscotale Distanz bei Jungen mit einer Hypospadie oder einem Hodenhochstand verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe (97, 102, 103). Auch konnte in Studien eine kürzere anoscotale Distanz gemessen werden, umso schwerer die Ausprägungsform der Jungen war (72, 97, 103).

Bei 22 Patienten der vorliegenden Untersuchungsgruppe wurde die anoscotale Distanz gemessen. Bei einer Spannweite von 20 mm bis 50 mm war der Median 35 mm. Keiner der von uns untersuchten Jungen hatte eine anorektale Malformation, jedoch wiesen 4 der Patienten, bei denen die anoscotale Distanz gemessen wurde, ein Scrotum bipartitum auf, was die Messungen erschwerte.

Korrespondierend zu vorgenannten Studien konnte wiederholt eine längere anoscrotale Distanz bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie im Vergleich zu einer posterioren Hypospadie gemessen werden. Der Median bei anteriorer Hypospadie lag mit 40 mm etwa 33 % über dem Median bei posteriorer Hypospadie (Median 30 mm).

Cox et al. zeigten eine längere anoscrotale Distanz bei Jungen mit einer milden Hypospadienform (Median 36,5 mm) im Vergleich zu Jungen mit einer schweren Hypospadienform (Median 35,15 mm) (72). Singal et al. bestimmten die Mittelwerte für die anoscrotale Distanz mit $42,3 \pm 8,6$ mm für Jungen mit einer anterioren, $41,6 \pm 11,4$ mm für Jungen mit einer mittleren und $36,5 \pm 8,9$ mm für Jungen mit einer posterioren Hypospadienform (103). Obwohl die untersuchten Jungen bei Singal et al. (103) mit einem Durchschnittsalter von 42,2 Monaten älter waren, als die vorliegende Untersuchungsgruppe, so finden sich hier keine deutlichen Unterschiede zwischen den ermittelten Werten der anoscrotalen Distanz.

Fischer et al. und Thankamony et al. beschreiben ein Längenwachstum der anoscrotalen Distanz bis zum 6. Lebensmonat (105) bzw. bis zum 12. Lebensmonat (106) mit einem folgenden Plateau. Eine Auswertung der ermittelten Werte eingeteilt nach Altersgruppen war aufgrund der geringen Patientenanzahl nur bei den Altersgruppen >4 – 16 Wochen und >16 – 52 Wochen möglich. In beiden Gruppen betrug der Median der anoscrotalen Distanz bei Patienten mit einer anterioren Hypospadie 40 mm und war deutlich länger als bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie. Dies bestätigt die Aussagen der genannten Studien mit einer kürzeren Länge der anoscrotalen Distanz bei schweren Hypospadienformen.

9.4.2 Weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen

64,2 % der von uns untersuchten Patienten hatten mindestens eine weitere Fehlbildung bzw. Erkrankung, 41,5 % der Patienten wiesen mindestens zwei zusätzliche Fehlbildungen bzw. Erkrankungen auf. In der Literatur wird die Häufigkeit von Begleitfehlbildungen bei Hypospadienpatienten zwischen 10% und 39,8 % angegeben (1, 6, 28, 107). Friedman et al. fanden im Rahmen einer monozentrischen retrospektiven Auswertung ein deutlich höheres Vorkommen von Begleitfehlbildungen (ohne urologische Fehlbildungen 72,3%, davon 52 % auch ohne genitale Fehlbildungen) (27).

Der Anteil an Begleitfehlbildungen/-erkrankungen scheint im Rahmen von Single-Center-Studien im Vergleich zu populationsbasierten Studien erhöht zu sein, was auch unsere Ergebnisse widerspiegeln. Ursächlich hierfür ist am ehesten eine häufigere Vorstellung von Jungen mit schwerer Hypospadienform und/oder zusätzlichen Fehlbildungen an den Kliniken der Charité sowohl als Perinatalzentrum Level 1, als auch als Zentrum für seltene Erkrankungen.

Aufgeschlüsselt nach Schweregraden zeigte sich eine höhere Inzidenz von mindestens zwei begleitenden Fehlbildungen bzw. Erkrankungen bei Patienten mit einer penilen (60%) oder posterioren (65%), im Vergleich zu Patienten mit einer anterioren (21,4%) Hypospadienform. Trotz eingeschränkter Literatur weisen vorhandene Studien auf ein erhöhtes Vorkommen von assoziierten Fehlbildungen bzw. Erkrankungen bei Jungen mit einer posterioren Hypospadienform hin (27, 30, 108). Am häufigsten beschrieben ist dieser Zusammenhang bei einem assoziierten Hodenhochstand (11, 25, 29, 30, 109).

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich alle Fehlbildungsgruppen gehäuft bei Patienten mit einer posterioren Hypospadienform. Dabei war die Inzidenz von weiteren genitalen Fehlbildungen (inklusive Hodenhochstand und Leistenhernien) am höchsten, gefolgt von kardiologischen und urologischen Fehlbildungen bzw. Erkrankungen.

In der Literatur ist ein erhöhtes Risiko für einen Hodenhochstand bei Hypospadienpatienten beschrieben (6, 29, 30, 82, 109). Das Risiko wird heterogen mit 3,5 % - 19 % angegeben (6, 29, 30, 95, 109), wobei zum Teil zwischen einem primären und sekundären Hodenhochstand unterschieden wurde. In der vorliegenden Untersuchungsgruppe trat ein Hodenhochstand bei 37,7 % (20 Patienten) auf. Die Inzidenz war bei Jungen mit einer posterioren Hypospadienform mit 60,0 % am höchsten, was die Ergebnisse vorbekannter Studien bestätigt. Dies kann durch einen Androgenmangel bzw. eine Androgenwirkungsstörung bedingt sein.

Eine weitere häufig beschriebene Begleitfehlbildung ist eine ein- oder beidseitige Leistenhernie. Diese wird mit einer Häufigkeit von 9 % - 15 % angegeben (30, 95). In unserer Untersuchungsgruppe trat eine Leistenhernie bei 24,0 % (12 Patienten) der untersuchten Patienten auf, wobei 6 diese beidseits aufwiesen. Auch Leistenhernien

wurden bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie mit 38,9 % am häufigsten festgestellt.

9.4.3 Durchführung der klinischen Untersuchung

Um eine einheitliche Untersuchung der Patienten mit Hypospadie zu gewährleisten, sollte diese standardisiert erfolgen. Hierzu kann der im Rahmen der vorliegenden Untersuchung verwendete Erfassungsbogen (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6) genutzt werden. Dieser beinhaltet sowohl Beschreibung und Vermessung des Genitales, als auch Angaben zu bestehenden weiteren Fehlbildungen bzw. Erkrankungen. Weiterhin können Angaben zur Familiengeschichte und Schwangerschaft bzw. Geburt gemacht werden. Diese sind zur Einordnung der erhobenen Befunde, z.B. im Rahmen einer familiären Prädisposition oder zur Einschätzung vorhandener Risikofaktoren für genetische und/oder endokrinologische Veränderungen, essentiell. Im Rahmen dieser Studie hat sich der Erfassungsbogen für die klinische Untersuchung bzw. zur Datenerhebung bewährt.

9.5 Endokrinologische Untersuchungen und deren Korrelation mit den Schweregraden der Hypospadie

In der vorliegenden Studie wurden für einen Teil der Patienten Serumkonzentrationen für die Hormone Testosteron, AMH und Inhibin B erhoben. Dies diente der Untersuchung einer Korrelation zwischen diesen und dem Schweregrad der Hypospadie sowie der Feststellung einer möglicherweise bestehenden und behandlungsbedürftigen Hormonstörung.

9.5.1 Testosteron

Das in den Leydig-Zellen gebildete Testosteron ist bereits in der Fetalzeit für die Differenzierung des männlichen Genitales verantwortlich, wobei die Ausschüttung pränatal durch plazentares β -HCG eingeleitet und folgend durch LH gesteuert wird (17, 39, 40,

48). Da auch die Bildung der männlichen Urethra und das Längenwachstum des Penis in der Fetalzeit mit der Ausschüttung von Testosteron in Verbindung steht, stellten Aaronson et al. die These auf, dass Defekte der Steroidbiosynthese und damit auch der Synthese von Testosteron in bis zu 50% der Fälle zur Entwicklung einer Hypospadie führen (110). Bestätigt werden konnte dies in weiteren Studien nicht, obwohl Mutationen einzelner in der Steroidbiosynthese wichtiger Enzyme im Zusammenhang mit der Ausbildung einer Hypospadie festgestellt werden konnten. Zur Vermutung einer zumindest teilweise für die Bildung einer Hypospadie ursächlichen verringerten Testosteronausschüttung passen die Erkenntnisse aus der Studie von Balaji et al. (47). Hierin wurde eine deutliche Überexpression von Androgenrezeptoren in der Vorhaut von Jungen mit einer Hypospadie, besonders bei einer schweren Hypospadie, als möglicher Kompensationsmechanismus festgestellt. Ein signifikanter Unterschied in Testosteronkonzentrationen von Patienten mit einer Hypospadie und einer gesunden Kontrollgruppe wurde in dieser Studie jedoch nicht festgestellt.

Perinatal kommt es zunächst zu einem Abfall der Testosteronausschüttung, bevor eine erneute Aktivierung der Hormonproduktion im Hoden im Rahmen der Minipubertät zu einem deutlich messbaren Anstieg von Testosteron im Serum führt. Zu diesem Zeitpunkt führt die Stimulation der Testosteronproduktion zu einem Längenwachstum des Körpers im Allgemeinen, insbesondere jedoch des Penis (100, 101). Eine Spermatogenese findet bei fehlenden Androgenrezeptoren an den Sertoli-Zellen des Hodens zu diesem Zeitpunkt nicht statt (100). Der Grund für diese Hormonaktivierung ist nicht abschließend geklärt. Es bietet sich damit jedoch die Möglichkeit, Testosteron und andere Hormone, die aufgrund einer Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse erhöht sind, in diesem zu messen, bevor es zu einem Abfall unterhalb der Nachweisgrenze kommt.

Es wurde aufgrund des möglichen Zusammenhanges zwischen einer erniedrigten Testosteronkonzentration und der Ausbildung einer Hypospadie die Hypothese aufgestellt, dass die Testosteronkonzentration auch postnatal verringert sein könnte. Eine erniedrigte Testosteronkonzentration im Rahmen der Minipubertät kann auch Zeichen einer Hodenfunktionsstörung sein. Erhöhte Testosteronwerte können hingegen auf einen Androgenrezeptormangel oder -defekt hinweisen. Gerade bei schweren Ausprägungsformen der Hypospadie mit Begleitfehlbildungen, insbesondere einem

begleitenden Hodenhochstand, muss eine solche zugrundeliegende Erkrankung zumindest ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden bei 19 Patienten Testosteronwerte bestimmt. Patienten mit einer posterioren Hypospadie hatten mit im Median 1,92 ng/ml eine geringere Testosteronkonzentration als Patienten mit einer anterioren Hypospadie (Median 2,72 ng/ml). Auch war die Spannweite der Testosteronkonzentration in der posterioren Gruppe deutlich größer, da sowohl Minimal- (<0,1 ng/ml) als auch Maximalwert (10,9 ng/ml) in der Gruppe der posterioren Hypospadien gemessen wurde.

Eine erniedrigte Testosteronkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze wurde bei einem Patienten gemessen. Dieser Patient wies eine posteriore Hypospadienform und mehr als zwei weiteren Begleitfehlbildungen, inklusive eines beidseitigen Hodenhochstands sowie eines Mikropenis, auf. In Assoziation mit den benannten Begleiterkrankungen kann dies auf eine Hodenfunktionsstörungen im Sinne eines Hypogonadismus hinweisen. Bei diesem Patienten war ebenfalls der gemessene Inhibin B-Wert erniedrigt, was für das Vorliegen einer Hodenfunktionsstörung spricht. Die schwere Ausprägungsform der Hypospadie sowie die geringe Penisschaftlänge unterstützen die These, dass der Testosteronmangel bereits im Rahmen der Entwicklung des äußeren Genitale, also in der Fetalzeit, vorhanden war. Dieser Patient benötigt somit eine weitere endokrinologische und genetische Abklärung.

84,2% (16 Patienten) der untersuchten Patienten wiesen entgegen der primären Annahme eine erhöhte Testosteronkonzentration auf. Dies betraf 100 % der Patienten mit einer anterioren und penilen Hypospadie sowie 76,9 % der Patienten mit einer posterioren Hypospadie.

Nur ein Patient mit einem erhöhten Testosteronwert hatte keine weiteren Fehlbildungen, 15 Patienten zeigten mindestens eine weitere, 8 Patienten mindestens zwei weitere Fehlbildungen. 38,9 % der auf Testosteronwerte untersuchten Patienten wiesen einen Mikropenis auf, wobei bei 71,4 % dieser ein erhöhter Testosteronwert nachgewiesen wurde. Deutliche Unterschiede, wie von uns angenommen, bezüglich weiterer Begleitfehlbildungen fanden sich nicht.

Es erscheint unwahrscheinlich, dass der erhöhte Testosteronwert bei einer Mehrzahl der Patienten in unserer Untersuchung auf einen seltenen Androgenrezeptormangel/-defekt zurückzuführen ist. Ausgeschlossen werden kann jedoch nicht, dass ein Anteil der von uns untersuchten Patienten eine partielle Androgeninsensitivität aufweist und weiterer Abklärung bedarf.

Folglich ist die Genese der erhöhten Testosteronkonzentrationen zu klären. Häufig wurden die Patienten gemäß den Referenzwerten des Labors in die Kategorie „erhöht“ eingeteilt. Bei einigen der älteren bestimmten Werte ist nicht mehr nachvollziehbar, inwiefern eine Altersanpassung der Referenzwerte von Seiten des Labors stattfand. Die aktuelle Referenzwerttabelle des Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH setzt einen Cut-Off für höhere Testosteronwerte korrespondierend zur Minipubertät bei 60 Tagen (59). Es fällt auf, dass ein Teil der Patienten in der Untersuchungsgruppe, sich zum Blutentnahmezeitpunkt in einem Alter (zum Teil knapp) über dieser 60-Tage-Grenze befanden. Die Testosteronkonzentrationen der Patienten mit einer zugeteilten erhöhten Konzentration ähnelten denen unterhalb der 60 Tage-Grenze. Bei Annahme einer ähnlichen Altersanpassung bei älteren erhobenen Testosteronwerten, wären folglich Patienten älter als 60 Tage, trotz Testosteronwerten in einem ähnlich hohen Wertbereich, häufiger als „erhöht“ eingestuft worden als Patienten jünger als 60 Tage. Der vom Labor angegebene Cut-Off von 60 Tagen für die Minipubertät erscheint somit eher zu früh zu sein. Pierik et al. zeigten eine negative Korrelation zwischen Testosteronkonzentrationen im Serum und dem Alter der untersuchten Patienten mit deutlich messbaren Testosteronwerten etwa zwischen dem ersten und dritten Lebensmonat, wobei auch Patienten bis in den fünften Lebensmonat hinein noch Werte erzielten, die in einem erhöhten Bereich lagen (111). Auch dies spricht für möglicherweise physiologisch hohe Testosteronwerte auch über 60 Tage hinaus.

Eine Untersuchung der Geschlechtshormone im Zeitraum der Minipubertät bei einer gesunden Untersuchungsgruppe ist bislang nur unzureichend erfolgt, was nur unzureichende Referenzdaten für die betreffende Altersgruppe liefert.

Ein Vergleich zwischen den einzelnen Untergruppen der Hypospadie ist bisher nur selten beschrieben. Ratan et al. (112) sowie Walsh et al. (113), fanden keine Unterschiede der Testosteronkonzentration bezüglich der Meatuspositionen. Ebenso wurden durch Pierik

et al. (111) sowie Boisen et al. (114) keine signifikanten Veränderungen der Testosteronkonzentrationen bei Hypospadiepatienten unterschiedlicher Schweregrade festgestellt, wobei Hypospadiepatienten zumindest leicht erniedrigte Testosteronwerte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwiesen.

Im Rahmen der Studie von Pierik et al. wurde eine positive Korrelation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht sowie einer Frühgeburtlichkeit und einer erhöhten Testosteronkonzentration festgestellt (111). Bei erhöhten Anteilen einer Frühgeburtlichkeit und eines SGA in der vorliegenden Untersuchungsgruppe kann dies zu einer Überrepräsentation erhöhter Testosteronwerte geführt haben.

9.5.2 AMH und Inhibin B

AMH und Inhibin B werden von den Sertoli-Zellen des Hodens gebildet und können zur Feststellung von Hodengewebe bei Patienten mit einem Hodenhochstand oder DSD herangezogen werden (42, 46, 53). Da sich sowohl die AMH-Konzentration als auch die Inhibin B-Konzentration trotz Schwankungen im Verlauf des Lebens zumindest bis zur Pubertät deutlich oberhalb der Nachweisgrenze befinden, kann eine Auswertung dieser auch außerhalb des Zeitfensters der Minipubertät stattfinden. Besonders relevant sind dabei erniedrigte Konzentrationen, da diese auf eine Hodenfunktionsstörung hinweisen können. Anhand der Konzentrationen sind Rückschlüsse auf die Hodenfunktion im adulten Alter und somit auf eine prognostizierte Fertilität zu ziehen (54, 111).

Bei 27 Patienten unserer Untersuchungsgruppe konnte die Konzentration von AMH bestimmt werden. Als Referenzwerte dienten hierbei die vom Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH zum Zeitpunkt der Laborauswertung angegebenen alterskorrigierten Referenzdaten.

22.2 % (6 Patienten) der Patienten wiesen ein erniedrigtes AMH auf, die restlichen Untersuchten Werte lagen im Normbereich oder waren erhöht. Alle Patienten mit einem erniedrigten AMH-Wert gehörten zur Gruppe der posterioren Hypospadien und hatten mindestens eine weitere Begleitfehlbildung bzw -erkrankung. 4 der 6 Patienten wiesen zudem einen Hodenhochstand auf.

Auch bei Patienten mit normalem AMH wurden vermehrt Begleitfehlbildungen/-erkrankungen festgestellt. Dies ist auf den allgemein hohen Anteil an Jungen mit weiteren Fehlbildungen / Erkrankungen in unserer Untersuchungsgruppe zurückzuführen.

Ein Hodenhochstand trat häufiger bei Patienten mit einem erniedrigten AMH-Wert (66,7 %) als bei Patienten mit einem erhöhten AMH-Wert (16,7 %) auf.

Pierik et al. stellten keine signifikanten Unterschiede zwischen AMH-Konzentrationen von Jungen mit und ohne Hypospadie fest (111). Sie zeigten jedoch erniedrigte AMH-Konzentrationen bei Jungen mit einer Hypospadie und bei Jungen mit einem Hodenhochstand im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Es ist nicht abschließend geklärt ob in diesem Fall der vorhandene Hodenhochstand durch eine unzureichende Hormonproduktion bei unphysiologischer Lage eine Hodenfunktionsstörung bedingt oder ob eine bestehende Hodenfunktionsstörung zu einem Nondeszensus der Hoden führt. Dennoch ist ein erhöhtes Risiko für eine Hodenfunktionsstörung mit erniedrigten AMH-Konzentrationen bei Hodenhochstand beschrieben (42, 46, 111, 115). Folglich kann der festgestellte Zusammenhang in der vorliegenden Untersuchung zum Teil durch den vorhandenen Hodenhochstand bedingt sein.

Die festgestellten erhöhten Werte für AMH sind eher ungewöhnlich und können im Rahmen unserer Untersuchung nicht eindeutig erklärt werden. Eine erhöhte Konzentration findet sich in der Literatur zumeist bei einem Androgenrezeptordefekt oder -mangel, da bei einem solchen der negative Feedback-Mechanismus von Testosteron auf die AMH-Sekretion zumindest gemindert ist (42). Da die Sertoli-Zellen in der Säuglingszeit keine Androgenrezeptoren aufweisen, besteht in diesem Zeitraum ein physiologischer Androgenrezeptormangel, der die sehr hohen AMH-Konzentrationen in der Kindheit erklärt (42, 51). Üblicherweise ist ein solcher Konzentrationsanstieg in den vom Labor angegebenen Referenzwerten bereits einberechnet.

Wie bei AMH erfolgte die Auswertung der von 25 Patienten erhobenen Werte für Inhibin B anhand der vom Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH zum Zeitpunkt der Laborauswertung angegebenen Referenzwerte.

20,0 % (5 Patienten) wiesen ein erniedrigtes Inhibin B auf und 44,0 % (11 Patienten) zeigten erhöhte Inhibin B-Konzentrationen.

Alle Patienten mit einem erniedrigten Inhibin B konnten der Gruppe der posterioren Hypospadie zugeordnet werden und wiesen alle mindestens zwei weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen inklusive eines Hodenhochstandes auf. Somit kann auch hier geschlussfolgert werden, dass Patienten mit einer posterioren Hypospadieform mit zusätzlichen Begleitfehlbildungen, insbesondere einem Hodenhochstand, ein Risiko für erniedrigte Inhibin B-Konzentrationen und somit eine Einschränkung der Sertoli-Zell-Funktion aufweisen. Von den untersuchten Patienten wiesen zwei sowohl einen erniedrigten AMH- als auch einen erniedrigten Inhibin B-Wert auf. Bei diesen Patienten ist in Zusammenschau mit einer posterioren Hypospadie von einer Hodenfunktionsstörung auszugehen.

Auch für Inhibin B wird eine generell erniedrigte Konzentration bei Jungen mit einem Hodenhochstand im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe angenommen (42, 116), wobei auch hier nicht sicher ist, ob der Hodenhochstand für die Hodenfunktionsstörung kausal ist. Der festgestellte Zusammenhang zwischen einer posterioren Hypospadieform und erniedrigten Inhibin B-Konzentrationen ist somit möglicherweise nur indirekt durch das häufigere Vorhandensein eines Hodenhochstandes bedingt.

Eine erhöhte Inhibin B-Konzentration wiesen Jungen mit einer anterioren und einer posterioren Hypospadie etwa gleichverteilt auf. Mit 66,7 % (8 von 12 Patienten mit einem erhöhten Inhibin B) wiesen ein Großteil der Patienten mindestens eine weitere Fehlbildung auf. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch bei Jungen mit einem normalen Inhibin B. Somit können keine Rückschlüsse gezogen werden.

Weitere Studien zu Inhibin B - Konzentrationen bei Jungen mit einer Hypospadie sind selten. Boisen et al. beschrieben eine geringe nicht signifikante Erhöhung der Serum-Inhibin B-Konzentrationen bei Jungen mit einer Hypospadie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (114). In der vorliegenden Untersuchung fand sich ein erhöhter Inhibin B-Wert bei 44,0 % (11 Patienten). Die Ursache für die erhöhten Konzentrationen ist nicht zu eruieren. In Zusammenschau mit oben genannter Studie ist eine generell

erhöhte Inhibin B - Konzentration bei Jungen mit einer Hypospadie möglich, wodurch eine Beurteilung mittels Referenzwerten einer gesunden Kohorte unzureichend wäre.

Es wird angenommen, dass die Inhibin B - Produktion zumindest im jungen Kindesalter eher von LH und Testosteron, als von FSH gesteuert wird, wie es später der Fall ist (53). Somit können auch die erhöhten Testosteronwerte in unserer Untersuchungsgruppe die Inhibin B-Produktion stimuliert und zu den erhöhten Inhibin B-Konzentrationen geführt haben.

Eine Hodenfunktionsstörung ist unter anderem durch eine Erniedrigung von Inhibin B gekennzeichnet und hat somit den für die pädiatrische Endokrinologie relevanteren Krankheitswert. Dennoch sind auch bei erhöhten Konzentrationen eine weiterführende Diagnostik z.B. eine Untersuchung der die Inhibin B-Produktion steuernden Hormone wichtig, um die Erhöhung besser einordnen zu können.

In jedem Fall ist eine Verlaufsbeobachtung der Patienten bis zumindest der Pubertät anzuraten um eine möglicherweise notwendige Substitutionstherapie rechtzeitig durchzuführen.

9.6 Limitationen der Untersuchung

Limitationen der Untersuchung sowie der Auswertung ergaben sich aufgrund der geringen Fallzahl. Dies führte bei Einteilung der Patienten in Gruppen (Schweregrade der Hypospadie bzw. Altersgruppen) zu einer heterogenen Gruppengröße mit zum Teil nur einem Patienten. Ein Vergleich war somit nur eingeschränkt möglich.

In die Untersuchung wurden ausschließlich Jungen einbezogen, die sich im Rahmen der Ambulanzsprechstunden vorstellten oder auf der neonatologischen Station untersucht wurden. Es ist folglich möglich, dass Jungen mit einer Hypospadie, die allein in einer pädiatrischen oder kinderchirurgischen Praxis vorgestellt wurden und keiner operativen Therapie bedurften, nicht in die Studie aufgenommen wurden. Es ist wahrscheinlich, dass gerade Kinder mit einer leichten Form der Hypospadie und ohne funktionale und / oder kosmetische Beschwerden aus diesem Grund nicht für unsere Untersuchungen zur Verfügung standen.

Ebenso limitierte das Alter bei Vorstellung und die teils retrospektive Auswertung die Möglichkeit der vollständigen Hormonuntersuchung. Wurden Kinder primär in der kinderchirurgischen Ambulanz zur Operationsplanung vorgestellt, war aufgrund des meist schon fortgeschrittenen Alters eine Bestimmung von Testosteron im Zeitrahmen der Minipubertät nicht mehr gegeben.

Sowohl Testosteron, als auch Inhibin B unterliegen einer zirkadianen Rhythmik, welche bei der Laborabnahme und Untersuchung nicht berücksichtigt wurde.

Weitere Einschränkungen ergaben sich durch die Nutzung retrospektiver Daten, da hier sowohl Ausmaß als auch Qualität der klinischen Untersuchung oft schwer nachzuvollziehen waren. Somit kam es zu fehlenden Angaben zur genitalen Untersuchung oder auch zur Schwangerschafts- und Familienanamnese.

9.7 Schlussfolgerungen

Ein größerer Anteil an Jungen mit einer posterioren Hypospadie wird im Rahmen der kinderchirurgischen und kinderendokrिनologischen Ambulanz vorgestellt.

In der vorliegenden Untersuchung wiesen Patienten mit einer posterioren Hypospadie bei allen genital erhobenen Daten häufiger außerhalb der Norm liegende Veränderungen bzw. außerhalb des Referenzbereiches liegende Werte im Vergleich zu Patienten mit einer anterioren Hypospadie auf. Im Vergleich zu Patienten mit einer anterioren Hypospadie wurde häufiger eine (schwere) Peniskrümmung, eine unterdurchschnittliche Penisschaftlänge bzw. ein Mikropenis, ein geringerer Glansdurchmesser, ein geringeres Hodenvolumen und eine geringere anoscrotale Distanz festgestellt.

Sowohl die Penisschaftlänge, der Glansdurchmesser, das Hodenvolumen als auch die anoscrotale Distanz sind mit einer Hodenfunktionsstörung, einem Testosteronmangel bzw. einem Androgenrezeptordefekt assoziiert. Dies weist auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Jungen mit einer posterioren Hypospadie für eine solche Hormonstörung hin. Zu einem geringeren Anteil konnten alle diese Veränderungen auch bei Jungen mit einer anterioren oder penilen Hypospadie festgestellt werden.

Diese Ergebnisse machen es notwendig alle Patienten mit einer Hypospadie, mit besonderem Augenmerk auf die posterioren Formen, einer systematischen genitalen Untersuchung zu unterziehen. Hierbei muss insbesondere eine gestreckte Penisschaftlänge, ein Hodenvolumen sowie eine anoscrotale Distanz ermittelt werden, da diese am verlässlichsten mit möglichen zugrundeliegenden Hodenfunktionsstörungen korrelieren. Eine Bestimmung des Hodenvolumens mittels Orchidometer ist dabei für die praktische Anwendung am einfachsten, liefert jedoch eher ungenaue und häufig erhöhte Werte. Zur genauen Messung wäre hierfür eine Ultraschalluntersuchung der Hoden zu empfehlen.

Bei einem großen Anteil der untersuchten Patienten wurden eine oder mehrere Begleitfehlbildungen festgestellt. Diese waren ebenfalls bei Jungen mit einer posterioren Hypospadie häufiger vorhanden, als bei anderen Schweregraden (anteriore und penile Hypospadie). Bei spezieller Betrachtung des Hodenhochstandes wurde auch dieser am häufigsten bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie festgestellt.

Zu empfehlen wäre bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie eine weitere Diagnostik bezüglich urologischer Fehlbildungen, z.B. Ultraschall der Nieren und ableitenden Harnwege. Diese sollte natürlich auch bei anderen Hypospadienformen bei Verdacht auf eine solche zusätzliche Fehlbildung bzw. Erkrankung erfolgen.

Auch sollte ein vermehrtes Augenmerk auf kardiologische Beschwerden bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie gelegt werden, obwohl die meisten der im Rahmen der vorliegenden Untersuchung detektierten kardiologischen Erkrankungen solche waren, die bereits im Rahmen der prä- oder perinatalen Diagnostik festgestellt wurden.

Patienten mit erniedrigten Werten der ermittelten Hormone (Testosteron, AMH, Inhibin B) gehörten alle zur Gruppe der posterioren Hypospadien und wiesen fast alle einen Hodenhochstand mit weiteren Fehlbildungen / Erkrankungen auf. Sowohl ein Hodenhochstand allein, als auch in der Kombination mit einer posterioren Hypospadie können somit als Hinweis auf eine mögliche Hodenfunktionsstörung bzw. einen Testosteronmangel angesehen werden.

Erhöhte Testosteronkonzentrationen können Hinweis auf einen Androgenrezeptordefekt sein.

Eine endokrinologische Untersuchung zumindest der von uns bestimmten Parameter sowie LH und FSH ist aus diesem Grund bei Patienten mit einer posterioren Hypospadie dringend zu empfehlen. Dies sollte auch bei allen Formen der Hypospadie durchgeführt werden, wenn sich weitere Hinweise auf eine Hormonstörung (verminderte Penislänge, geringes Hodenvolumen, geringe anoscotale Distanz, Hodenhochstand) ergeben. Zusätzlich zur endokrinologischen sollte hier auch eine genetische Untersuchung durchgeführt werden.

Auch eine weitere Verlaufsbeobachtung der Jungen, insbesondere in Bezug auf das Wachstum und die Pubertätsentwicklung ist anzuraten, um einen Hypogonadismus rechtzeitig zu erkennen und eine notwendige Substitutionstherapie einzuleiten.

Im Allgemeinen wurde ein erhöhter Anteil der von uns untersuchten Patienten vor der 37. SSW geboren oder war Teil einer Mehrlingsgeburt. Auch wiesen viele Patienten, vor allem mit einer posterioren Hypospadie, ein Geburtsgewicht bzw. eine Geburtslänge auf, die als SGA zu bezeichnen ist. Alle diese Variablen machen einen postnatalen Aufenthalt auf einer Neugeborenenstation oder sogar einer Neugeborenen-Intensivstation wahrscheinlicher. Auch wenn in solch einem postnatalen Aufenthalt der diagnostische und therapeutische Schwerpunkt sicher woanders liegt, sollte dennoch eine gründliche Untersuchung des Genitale erfolgen um eine Hypospadie trotz möglicherweise vorhandener physiologischer Phimose diagnostizieren und weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Zur Verifizierung der Untersuchungsergebnisse wäre eine größer angelegte Studie mit größerer Teilnehmerzahl notwendig. Hierbei wäre eine Einschränkung des Alters im Zeitfenster der Minipubertät sinnvoll, damit klinisch und endokrinologisch ermittelte Daten vergleichbar sind. Im Rahmen einer solchen fortführenden Studie wäre auch eine zusätzliche Untersuchung relevanter Gene aller Teilnehmer denkbar und wünschenswert.

Zusammenfassend wurden bei Jungen mit einer Hypospadie sowohl deutlich erniedrigte, als auch erhöhte Werte, für die bestimmten Hormone Testosteron, AMH und Inhibin B nachgewiesen, sodass insbesondere bei den posterioren Formen jedoch auch bei anderen Ausprägungsformen mit Zeichen einer Hodenfunktionsstörung (geringe Penislänge, geringes Hodenvolumen, Hodenhochstand, verringerte anoscotale Distanz), eine weiterführende endokrinologische und genetische Untersuchung angeraten ist. Auch sollte bei generell hohem Vorkommen bei allen Hypospadieformen auf weitere Fehlbildungen bzw. Erkrankungen geachtet werden. Bei Hinweisen auf eine Hodenfunktionsstörung mit verminderter Hormonproduktion sind Verlaufskontrollen bis zur Pubertätsentwicklung nötig, um einen Hypogonadismus rechtzeitig zu erkennen.

10 Literaturverzeichnis

1. Subramaniam R. Paediatric Urology Web-Book - ESPU - European Society for Paediatric Urology 2015 [Available from: https://www.espu.org/e-books/ESPU_Paediatric_Urology_book/] (Accessed 08.01.2019).
2. Orkiszewski M. A standardized classification of hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2012;8(4):410-4.
3. Baskin L. What Is Hypospadias? *Clin Pediatr (Phila).* 2017;56(5):409-18.
4. van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, Franke B, Knoers NV, Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update.* 2012;18(3):260-83.
5. Djakovic N, Haferkamp A, Hohenfellner M. [Hypospadias]. *Urologe A.* 2007;46(9):1047-53.
6. Schneuer FJ, Holland AJ, Pereira G, Bower C, Nassar N. Prevalence, repairs and complications of hypospadias: an Australian population-based study. *Arch Dis Child.* 2015;100(11):1038-43.
7. Nordenvall AS, Frisen L, Nordenstrom A, Lichtenstein P, Nordenskjold A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol.* 2014;191(3):783-9.
8. Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Norgaard M, Sorensen HT. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol.* 2009;55(5):1022-6.
9. Baskin LS, Ebberts MB. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg.* 2006;41(3):463-72.
10. Abdullah NA, Pearce MS, Parker L, Wilkinson JR, Jaffray B, McNally RJ. Birth prevalence of cryptorchidism and hypospadias in northern England, 1993-2000. *Arch Dis Child.* 2007;92(7):576-9.
11. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics.* 1997;100(5):831-4.

12. Bergman JE, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJ, Addor MC, Barisic I, Beres J, Braz P, Budd J, Delaney V, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Martos C, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Bakker MK, de Walle HE. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J Urol.* 2015;33(12):2159-67.
13. Elliott CS, Halpern MS, Paik J, Maldonado Y, Shortliffe LD. Epidemiologic trends in penile anomalies and hypospadias in the state of California, 1985-2006. *J Pediatr Urol.* 2011;7(3):294-8.
14. Porter MP, Faizan MK, Grady RW, Mueller BA. Hypospadias in Washington State: maternal risk factors and prevalence trends. *Pediatrics.* 2005;115(4):e495-9.
15. Baskin LS. Hypospadias : Pathogenesis, diagnosis, and evaluation 2020 [Available from: https://www.uptodate.com/contents/hypospadias-pathogenesis-diagnosis-and-evaluation?search=hypospadias&source=search_result&selectedTitle=1~82&usage_type=default&display_rank=1] (Accessed 03.07.2020).
16. van Rooij IA, van der Zanden LF, Brouwers MM, Knoers NV, Feitz WF, Roeleveld N. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case-control study. *BJU Int.* 2013;112(1):121-8.
17. Becker F. Embryologie, Organogenese und Anomalien des Urogenitaltraktes. In: Steffens J, Siemer S, editors. Häufige urologische Erkrankungen im Kindesalter: Klinik Diagnose Therapie. 2 ed. Heidelberg: Steinkopff-Verlag; 2008. p. 3-11.
18. Utsch B, Albers N, Ludwig M. Genetic and molecular aspects of hypospadias. *Eur J Pediatr Surg.* 2004;14(5):297-302.
19. Thorup J, McLachlan R, Cortes D, Nation TR, Balic A, Southwell BR, Hutson JM. What is new in cryptorchidism and hypospadias--a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis. *J Pediatr Surg.* 2010;45(10):2074-86.
20. Grinspon RP, Rey RA. When hormone defects cannot explain it: malformative disorders of sex development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2014;102(4):359-73.

21. van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, Knight J, Donders AR, Renkema KY, Bongers EM, Vermeulen SH, Kiemeny LA, Veltman JA, Arias-Vasquez A, Zhang X, Markljung E, Qiao L, Baskin LS, Nordenskjold A, Roeleveld N, Franke B, Knoers NV. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias. *Nat Genet.* 2011;43(1):48-50.
22. Geller F, Feenstra B, Carstensen L, Pers TH, van Rooij IA, Korberg IB, Choudhry S, Karjalainen JM, Schnack TH, Hollegaard MV, Feitz WF, Roeleveld N, Hougaard DM, Hirschhorn JN, Franke L, Baskin LS, Nordenskjold A, van der Zanden LF, Melbye M. Genome-wide association analyses identify variants in developmental genes associated with hypospadias. *Nat Genet.* 2014;46(9):957-63.
23. Kalfa N, Philibert P, Sultan C. Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int J Androl.* 2009;32(3):187-97.
24. Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, Audran F, Gaspari L, Lehors H, Haddad M, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Merrot T, Wagner K, Kurzenne JY, Bastiani F, Breaud J, Valla JS, Lacombe GM, Dobremez E, Zahhaf A, Daures JP, Sultan C. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. *Eur Urol.* 2015;68(6):1023-30.
25. Sekaran P, O'Toole S, Flett M, Cascio S. Increased occurrence of disorders of sex development, prematurity and intrauterine growth restriction in children with proximal hypospadias associated with undescended testes. *J Urol.* 2013;189(5):1892-6.
26. Huisma F, Thomas M, Armstrong L. Severe hypospadias and its association with maternal-placental factors. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(9):2183-7.
27. Friedman T, Shalom A, Hoshen G, Brodovsky S, Tieder M, Westreich M. Detection and incidence of anomalies associated with hypospadias. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1809-16.
28. Yang W, Carmichael SL, Shaw GM. Congenital malformations co-occurring with hypospadias in California, 1983-1997. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(22):2627-34.

29. Tasian GE, Zaid H, Cabana MD, Baskin LS. Proximal hypospadias and risk of acquired cryptorchidism. *J Urol.* 2010;184(2):715-20.
30. Wu WH, Chuang JH, Ting YC, Lee SY, Hsieh CS. Developmental anomalies and disabilities associated with hypospadias. *J Urol.* 2002;168(1):229-32.
31. Gupta L, Sharma S, Gupta DK. Is there a need to do routine sonological, urodynamic study and cystourethroscopic evaluation of patients with simple hypospadias? *Pediatr Surg Int.* 2010;26(10):971-6.
32. Fernandez N, Escobar R, Zarante I. Craniofacial anomalies associated with hypospadias. Description of a hospital based population in South America. *Int Braz J Urol.* 2016;42(4):793-7.
33. Baskin LS. Hypospadias: Management and outcome 2020 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hypospadias-management-and-outcome/print>] (Accessed 30.07.2020).
34. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics.* 1996;97(4):590-4.
35. Andropoulos DB, Greene MF. Anesthesia and Developing Brains - Implications of the FDA Warning. *N Engl J Med.* 2017;376(10):905-7.
36. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, Withington DE, Dorris L, Bell G, Stargatt R, Bellinger DC, Schuster T, Arnup SJ, Hardy P, Hunt RW, Takagi MJ, Giribaldi G, Hartmann PL, Salvo I, Morton NS, von Ungern Sternberg BS, Locatelli BG, Wilton N, Lynn A, Thomas JJ, Polaner D, Bagshaw O, Szmuk P, Absalom AR, Frawley G, Berde C, Ormond GD, Marmor J, McCann ME, consortium GAS. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10015):239-50.
37. Schroder A, Stein R, Melchior S, Fisch M, Riedmiller H, Thuroff JW. [Hypospadias]. *Urologe A.* 2006;45 Suppl 4:204-8.
38. Monfort G, Lucas C. Dehydrotestosterone penile stimulation in hypospadias surgery. *Eur Urol.* 1982;8(4):201-3.

39. Hiort O. Normal Sex Development 2020 [updated 25.03.2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/normal-sex-development?search=sex%20development&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1] (Accessed 11.06.2020).
40. Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, Malik R. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers. *Dis Markers*. 2016;2016:5246217.
41. Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Mullerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med*. 2012;30(5):364-73.
42. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Bedecarras P, Ambao V, Gottlieb S, Bergada I, Campo SM, Rey RA. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):3-11.
43. Berensztein EB, Baquedano MS, Gonzalez CR, Saraco NI, Rodriguez J, Ponzio R, Rivarola MA, Belgorosky A. Expression of aromatase, estrogen receptor alpha and beta, androgen receptor, and cytochrome P-450scc in the human early prepubertal testis. *Pediatr Res*. 2006;60(6):740-4.
44. Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, González-Peramato P, Serrano A. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11):4408-12.
45. Boukari K, Meduri G, Brailly-Tabard S, Guibourdenche J, Ciampi ML, Massin N, Martinerie L, Picard JY, Rey R, Lombès M, Young J. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-Mullerian hormone repression during early human testis development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1818-25.
46. Sansone A, Kliesch S, Isidori AM, Schlatt S. AMH and INSL3 in testicular and extragonadal pathophysiology: what do we know? *Andrology*. 2019;7(2):131-8.
47. Balaji DR, Reddy G, Babu R, Paramaswamy B, Ramasundaram M, Agarwal P, Joseph LD, D'Cruze L, Sundaram S. Androgen Receptor Expression in Hypospadias. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2020;25(1):6-9.
48. Misrahi M, Beau I, Meduri G, Bouvattier C, Atger M, Loosfelt H, Ghinea N, Hai MV, Bougneres PF, Milgrom E. Gonadotropin receptors and the control of gonadal

steroidogenesis: physiology and pathology. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1998;12(1):35-66.

49. Forest MG, Cathiard AM, Bertrand JA. Evidence of testicular activity in early infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1973;37(1):148-51.

50. Andersson AM, Toppari J, Haavisto AM, Petersen JH, Simell T, Simell O, Skakkebaek NE. Longitudinal reproductive hormone profiles in infants: peak of inhibin B levels in infant boys exceeds levels in adult men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):675-81.

51. Kuiru-Hanninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):73-80.

52. Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML, Jensen TK, Andersen HR, Andersen MS, Petersen JH, Andersson AM, Juul A. Sex Differences in Reproductive Hormones During Mini-Puberty in Infants With Normal and Disordered Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):3028-37.

53. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(5):561-71.

54. Grinspon RP, Bergada I, Rey RA. Male Hypogonadism and Disorders of Sex Development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:211.

55. e.V. DGfUD, e.V. DGfKD, e.V. DGfKd-dD. S2k-Leitlinie Varianten der Geschlechtsentwicklung 2016 [updated 07/2016. 1:[Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-001I_S2k_Geschlechtsentwicklung-Varianten_2016-08_01.pdf] (Accessed 31.01.2021).

56. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S, the European Society for Paediatric E. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics.* 2006;118(2):e488-500.

57. Inhibin B: Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH; [Available from: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1477>] (Accessed 15.09.2019).

58. Anti-Müller-Hormon: Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH; [Available from: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1412>] (Accessed 15.09.2019).
59. Testosteron: Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH; [Available from: <https://www.laborberlin.com/unsere-leistungen/leistungsverzeichnis-detail/?id=1455>] (Accessed 15.09.2019).
60. Gräfe D. Ped(z) Kinderarzt Rechner 2008 - 2020 [Available from: <https://www.pedz.de/de/bmi.html>] (Accessed 15.09.2019).
61. Zabransky S. SGA and IUGR. In: Hermanussen M, editor. Auxology - Studying Human Growth and Development. Stuttgart: Schweizerbart Science Publishers; 2013. p. 106-7.
62. APGAR 2020 [Available from: <https://www.amboss.com/de/rechner-scores/apgar-score>] (Accessed 09.01.2021).
63. Hatipoglu N, Kurtoglu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(4):217-23.
64. Kunde M, Kunze C, Surov A, Ruschke K, Spielmann RP. [Evaluation of testicular volume in 0- to 18-year-old boys by sonography]. *Urologe A.* 2015;54(12):1772-8.
65. Wang YN, Zeng Q, Xiong F, Zeng Y. Male external genitalia growth curves and charts for children and adolescents aged 0 to 17 years in Chongqing, China. *Asian J Androl.* 2018;20(6):567-71.
66. Tomova A, Deepinder F, Robeva R, Lalabonova H, Kumanov P, Agarwal A. Growth and development of male external genitalia: a cross-sectional study of 6200 males aged 0 to 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(12):1152-7.
67. Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2016;12(3):152 e1-7.
68. Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004;112(15):1570-6.

69. Carmichael SL, Shaw GM, Nelson V, Selvin S, Torfs CP, Curry CJ. Hypospadias in California: trends and descriptive epidemiology. *Epidemiology*. 2003;14(6):701-6.
70. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Olney RS, Lammer EJ, National Birth Defects Prevention S. Maternal reproductive and demographic characteristics as risk factors for hypospadias. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(3):210-8.
71. Berlin BfluMdSv. Einwohner Berlins mit ausländischer Staatsangehörigkeit 2016 [updated Dezember 2016. Available from: <https://www.berlin.de/lb/intmig/themen/daten-und-fakten/einwohner-berlins-mit-auslaendischer-staatsangehoerigkeit-403310.php>] (Accessed 26.01.2021).
72. Cox K, Kyriakou A, Amjad B, O'Toole S, Flett ME, Welsh M, Ahmed SF, Cascio S. Shorter anogenital and anoscrotal distances correlate with the severity of hypospadias: A prospective study. *J Pediatr Urol*. 2017;13(1):57 e1- e5.
73. Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Lackgren G, Pedersen J, Stenberg A, Westbacke G, Nordenskjold A. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol*. 2002;167(3):1423-7.
74. Brouwers MM, van der Zanden LF, de Gier RP, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WF, Roeleveld N. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int*. 2010;105(2):254-62.
75. Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Daltveit AK, Grotmol T. Risk factors for hypospadias in Norwegian boys - association with testicular dysgenesis syndrome? *Int J Androl*. 2004;27(4):213-21.
76. Ollivier M, Paris F, Philibert P, Garnier S, Coffy A, Fauconnet-Servant N, Haddad M, Guys JM, Reynaud R, Faure A, Merrot T, Wagner K, Breaud J, Valla JS, Dobremez E, Gaspari L, Daures JP, Sultan C, Kalfa N. Family History is Underestimated in Children with Isolated Hypospadias: A French Multicenter Report of 88 Families. *J Urol*. 2018;200(4):890-4.
77. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.

78. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF, Sania A, Rosen HE, Schmiegelow C, Adair LS, Baqui AH, Barros FC, Bhutta ZA, Caulfield LE, Christian P, Clarke SE, Fawzi W, Gonzalez R, Humphrey J, Huybregts L, Kariuki S, Kolsteren P, Lusingu J, Manandhar D, Mongkolchat A, Mullany LC, Ndyomugenyi R, Nien JK, Roberfroid D, Saville N, Terlouw DJ, Tielsch JM, Victora CG, Velaphi SC, Watson-Jones D, Willey BA, Ezzati M, Lawn JE, Black RE, Katz J, Group CS-f-G-A-PBW. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21(st) standard: analysis of CHERG datasets. *BMJ*. 2017;358:j3677.
79. de Onis M, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52 Suppl 1:S5-15.
80. Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, Wilbrand K, Westergaard T, Hjalgrim H, Nordenskjold A, Ekblom A, Melbye M. Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environ Health Perspect*. 2008;116(8):1071-6.
81. Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sørensen P, Ekblom A. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology*. 1999;10(4):364-9.
82. Weidner IS, Møller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*. 1999;161(5):1606-9.
83. Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU Int*. 2001;87(6):548-50.
84. Hughes IA, Northstone K, Golding J, Team AS. Reduced birth weight in boys with hypospadias: an index of androgen dysfunction? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(2):F150-1.
85. Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):473-8.
86. Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeneij LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr*. 2007;166(7):671-8.

87. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet.* 1990;27(9):559-63.
88. Arendt LH, Ramlau-Hansen CH, Wilcox AJ, Henriksen TB, Olsen J, Lindhard MS. Placental Weight and Male Genital Anomalies: A Nationwide Danish Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2016;183(12):1122-8.
89. Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, Adachi T, Nakabayashi M, Amamiya T. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias. *J Pediatr Surg.* 2008;43(2):358-61.
90. Chen Y, Sun L, Geng H, Lei X, Zhang J. Placental pathology and hypospadias. *Pediatr Res.* 2017;81(3):489-95.
91. Carlson WH, Kisely SR, MacLellan DL. Maternal and fetal risk factors associated with severity of hypospadias: a comparison of mild and severe cases. *J Pediatr Urol.* 2009;5(4):283-6.
92. Ghirri P, Scaramuzza RT, Bertelloni S, Pardi D, Celandroni A, Cocchi G, Danieli R, De Santis L, Di Stefano MC, Gerola O, Giuffre M, Gragnani GS, Magnani C, Meossi C, Merusi I, Sabatino G, Tumini S, Corsello G, Boldrini A. Prevalence of hypospadias in Italy according to severity, gestational age and birthweight: an epidemiological study. *Ital J Pediatr.* 2009;35:18.
93. Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Svensson J, Nordenskjold A. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 1):2197-9.
94. Baskin LS, Duckett JW, Lue TF. Penile curvature. *Urology.* 1996;48(3):347-56.
95. Leung AK, Robson WL. Hypospadias: an update. *Asian J Androl.* 2007;9(1):16-22.
96. Fievet L, Harper L, Chirpaz E, Michel JL, Sauvat F. Penile length is comparable in boys with and without hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2012;8(5):493-6.
97. Thankamony A, Lek N, Carroll D, Williams M, Dunger DB, Acerini CL, Ong KK, Hughes IA. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data. *Environ Health Perspect.* 2014;122(2):207-11.

98. Nelson CP, Park JM, Wan J, Bloom DA, Dunn RL, Wei JT. The increasing incidence of congenital penile anomalies in the United States. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 2):1573-6.
99. Bush NC, DaJusta D, Snodgrass WT. Glans penis width in patients with hypospadias compared to healthy controls. *J Pediatr Urol*. 2013;9(6 Pt B):1188-91.
100. Renault CH, Aksglaede L, Wojdemann D, Hansen AB, Jensen RB, Juul A. Minipuberty of human infancy - A window of opportunity to evaluate hypogonadism and differences of sex development? *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25(2):84-91.
101. Kuiru-Hanninen T, Seuri R, Tyrvaainen E, Turpeinen U, Hamalainen E, Stenman UH, Dunkel L, Sankilampi U. Increased activity of the hypothalamic-pituitary-testicular axis in infancy results in increased androgen action in premature boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):98-105.
102. Jain VG, Goyal V, Chowdhary V, Swarup N, Singh RJ, Singal A, Shekhawat P. Anogenital distance is determined during early gestation in humans. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1619-27.
103. Singal AK, Jain VG, Gazali Z, Shekhawat P. Shorter anogenital distance correlates with the severity of hypospadias in pre-pubertal boys. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1406-10.
104. Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*. 2016;4(4):616-25.
105. Fischer MB, Ljubicic ML, Hagen CP, Thankamony A, Ong K, Hughes I, Jensen TK, Main KM, Petersen JH, Busch AS, Upners EN, Sathyanarayana S, Swan SH, Juul A. Anogenital Distance in Healthy Infants: Method-, Age- and Sex-related Reference Ranges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9).
106. Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL, Hughes IA. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study. *Environ Health Perspect*. 2009;117(11):1786-90.
107. Nissen KB, Udesen A, Garne E. Hypospadias: Prevalence, birthweight and associated major congenital anomalies. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015;55(1):37-41.

108. Johnson EK, Jacobson DL, Finlayson C, Yerkes EB, Goetsch AL, Leeth EA, Cheng EY. Proximal Hypospadias-Isolated Genital Condition or Marker of More? *J Urol.* 2020;204(2):345-52.
109. Itesako T, Nara K, Matsui F, Matsumoto F, Shimada K. Acquired undescended testes in boys with hypospadias. *J Urol.* 2011;185(6 Suppl):2440-3.
110. Aaronson IA, Cakmak MA, Key LL. Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias. *J Urol.* 1997;157(5):1884-8.
111. Pierik FH, Deddens JA, Burdorf A, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jong FH, Weber RF. The hypothalamus-pituitary-testis axis in boys during the first six months of life: a comparison of cryptorchidism and hypospadias cases with controls. *Int J Androl.* 2009;32(5):453-61.
112. Ratan SK, Aggarwal SK, Mishra TK, Saxena A, Yadav S, Pandey RM, Sharma A, Dhanwal D. Hormonal profile in children with isolated hypospadias associates better with comprehensive score of local anatomical factors as compared to meatal location or degree of chordee. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(4):558-64.
113. Walsh PC, Curry N, Mills RC, Siiteri PK. Plasma androgen response to hCG stimulation in prepubertal boys with hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(1):52-9.
114. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM, Kai CM, Damgaard IN, Suomi AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Main KM. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4041-6.
115. Misra M, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Lee MM. Measurement of Mullerian inhibiting substance facilitates management of boys with microphallus and cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3598-602.
116. Gaudino R, Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, Zampieri N, Tato L. Prepubertal serum inhibin B in cryptorchid infants and in monorchid boys with compensatory testicular hypertrophy. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2217-21.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christin Korsch, geb. König, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Varianten der Hypospadie - epidemiologische und phänotypische Untersuchungen zu Ausprägungsform und Begleitfehlbildungen sowie endokrinologische Untersuchungen zum präpubertären hormonellen Status (Variants of hypospadias - epidemiological and phenotypical studies on severity and associated anomalies as well as endocrinological studies on prepubertal hormonal status) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Karin Rothe für die Überlassung des Promotionsthemas, die konstruktive Unterstützung bei der Bearbeitung dieses, sowie das stete Interesse an dem Fortschritt der Arbeit.

Ich danke auch Frau PD Dr. med. Birgit Köhler für die Mithilfe bei der Erarbeitung des Promotionsthemas und des Untersuchungsablaufes. Sie stand mir mit Rat und konstruktiver Kritik jederzeit zur Seite und ermöglichte die Rekrutierung von Patienten aus der Pädiatrischen Endokrinologie der Charité.

Weiterer Dank gilt auch Frau Dr. med. Jennyver-Tabea Schröder sowie Frau Dr. med. Uta Neumann für die umfassende und geduldige Betreuung der Arbeit. Besonders die Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Schröder in der kinderurologischen Sprechstunde der kinderchirurgischen Poliklinik half mir zum besseren Verständnis des Promotionsthemas und ermöglichte mir die Durchführung meiner Untersuchungen. Frau Dr. med. Neumann danke ich ganz besonders für die kurzfristige Übernahme der Betreuung meiner Promotion und die fachliche Anleitung bezüglich endokrinologischer Fragestellungen. Ich danke beiden für die investierte Zeit auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Klinik für Kinderchirurgie, der pädiatrischen Endokrinologie sowie der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin möchte ich meinen Dank für die bereitwillige Unterstützung bei der Rekrutierung und Untersuchung von Patienten mit einer Hypospadie aussprechen. Insbesondere bedanke ich mich bei Herr Prof. Dr. med. Christoph Bühner für die Zusammenarbeit.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch den Patienten und deren Familien für das entgegengebrachte Vertrauen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie, besonders bei meiner Mutter, Anja König, sowie meinem Mann, Dimitri Korsch, bedanken, die mich während des Zeitraumes der Promotion tatkräftig unterstützen, mich zum Fortfahren motivierten und Trost in schwierigen Zeiten spendeten.