

Genetische und exogene Risikofaktoren in der Entstehung von Hodentumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich- Wilhelms- Universität

Bonn

von

Daniel Peter Morgenstern

aus Bonn

2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Peter Albers
2. Gutachter: Professor Dr. med. Dr. h.c. Stefan C. Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 5.09.2007

Aus der Klinik für Urologie, Klinikum Kassel, Mönchebergstr. 41-43, 34125 Kassel
Direktor Professor Dr. med. Peter Albers

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

Widmung

Meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums lang unterstützt und mit mir mitgefiebert haben.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	8
1.1 Historische Entwicklung der Hodentumorbehandlung	8
1.2 Anatomie des Hodens und Physiologie	8
1.3 Pathophysiologie – Entstehung der Keimzelltumoren	9
1.4 Einteilung der Hodentumore nach WHO	10
1.5 Klinische Stadieneinteilung der Hodentumoren	10
1.6 Früherkennung von Hodentumoren	13
2 FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER DISSERTATION	15
2.1 Einfluß der frühkindlichen Ernährung auf die Entstehung von Hodentumoren	15
2.2 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von Hodentumoren	15
2.3 Auftreten von Hodentumoren in ländlicher Umgebung	15
2.4 Vererbbarkeit von Hodentumoren	15
3 BISHERIGE ARBEITEN / LITERATURÜBERSICHT	16
3.1 Risikofaktoren	16
3.1.2 Exogene Faktoren	18
A) Hodentumore und ihre Häufigkeit bezogen auf Körpergröße, Gewicht und BMI	20
Größe	20
Übergewicht	20
B) Hodentumore und ihre Häufigkeit bezogen auf ländliche Umgebung	22
C) Familiäre Vererbbarkeit von Hodentumoren	22
4 MATERIAL UND METHODEN	23
4.1 Allgemeine Methoden	23
4.1.1 Untersuchung von Größe, Gewicht und BMI	23
4.1.2 Ländliche Umgebung	24
4.1.3 Familiäre Vererbbarkeit	25
4.2 Spezielle Methoden, Statistik	27
4.2.1 Größe, Gewicht und BMI	27
4.2.2 Ländliche Umgebung	28
4.2.3 Familiäre Vererbbarkeit	28
5 ERGEBNISSE	29
A) Hodentumore und ihre Häufigkeit bezogen auf Körpergröße, Gewicht und BMI	29
5.1.1 Große Körpergröße ist mit der Hodentorentstehung assoziiert	30

5.1.2	Niedriges Gewicht mit Hodentumoren assoziiert	32
5.1.3	Niedriger BMI als von Größe und Gewicht abhängiger Parameter signifikant mit Hodentumoren assoziiert	34
B)	Häufiges Auftreten von Hodentumoren in ländlicher Umgebung	35
C)	Häufung von Hodentumoren in Familien bilateral betroffener Patienten	37
6	DISKUSSION	40
6.1	Fall- und Kontrollgruppenauswahl sowie Störeinflüsse bei der Untersuchung von Körpergröße, Gewicht und BMI	40
6.1.1	Große Körpergröße ein Risikofaktor für Hodentumorentstehung	41
6.1.2	Niedriges Gewicht erhöht das Risiko an Hodentumoren zu erkranken	42
6.1.3	BMI wertet Größe als Risikofaktor besonders stark	42
6.2	Hinweise für ländliche Umgebung als Risikofaktor	44
6.3	Familiäre Vererbbarkeit von Hodentumoren unter bilateral auftretenden Hodentumoren	45
7	ANHANG	48
7.1	Anschreiben an die Patienten	48
7.2	Fragebogen	49
	LITERATURVERZEICHNIS	54
	DANKSAGUNG	58
	LEBENS LAUF	59

Abkürzungsverzeichnis

AFP	alpha feto-protein
BMI	body mass Index
CC	case control
DNA	desoxyribonucleic acid
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
HCG	Humanes Chorion-Gonadotropin
HLA	human leucocyte antigene
IGCCCG	international germ cell cancer collaborative group
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LH	Luteinisierendes Hormon
LOH	Loss of heterozygosity
OR	Odds ratio
SIR	Standarisierte Inzidenz Ratio
TIN	Testikuläre intraepitheliale Neoplasie
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der Hodentumorbehandlung

Hodentumore gehören zu den zur Zeit am besten behandelbaren Tumoren[1]. Als eine der wenigen Entitäten sind sie durch Chemotherapie und Operation heilbar. Für die Prognose und die Aussicht auf Heilung ist es wichtig, die Tumore frühzeitig zu entdecken, da sich die Prognose mit Zunahme der Metastasierung trotz der Entwicklung potenter Chemotherapien verschlechtert.

Vor Einführung der Chemo- und Strahlentherapie waren Hodentumoren nur im nichtmetastasierten Stadium operativ oder über eine Radiotherapie heilbar. Eine Radiotherapie resultierte jedoch nur in einer 5-Jahres-Überlebensrate von 55% und wirkte ausschließlich bei reinen Seminomen. Bei Nichtseminomen waren weitaus weniger gute Überlebensraten zu erzielen. Noch bis Mitte der 70er Jahre starben 90% der jungen Männer an einem Hodentumor, da dieser Tumor zumeist erst im metastasierten Zustand entdeckt wurde. Im Jahre 1960 stellten Li und Mitarbeiter eine erste Kombination aus verschiedenen Zellgiften zur Chemotherapie vor. Diese Kombination bestand aus Actinomycin D, Chlorambucil und Methotrexat[2]. Diese Therapie zeigte jedoch noch nicht die erhoffte Verbesserung der Überlebensraten. Erst nach der Entwicklung neuer Substanzen konnte im Jahre 1977 mit der Vorstellung einer kurativ wirksamen Dreier-Chemotherapie auf der Basis von Platin durch Einhorn und Donohue eine wesentliche Verbesserung der Prognose eintreten[3]. Den Durchbruch in der Entwicklung der Dreiertherapie aus Cis-Platin, Bleomycin und Vinblastin kommentierten die Forscher euphorisch:

„We believe this regimen represents a major advance in the management of patients with disseminated testicular cancer(...)There is no longer any role for pessimism in this disease“.

Mit dem neuen Therapiekonzept aus Chemotherapie und Operation konnte erstmals in über 90% der Fälle eine Heilung erzielt werden, auch bei vorliegender Metastasierung.

Dennoch gibt es weiterhin einen Verbesserungsbedarf, insbesondere bei fort geschritten metastasierten Patienten. Metastasen im Gehirn sprechen zum Beispiel aufgrund der Blut – Hirn Schranke nicht ausreichend auf Chemotherapeutika an. Auch eine Metastasierung in die Leber senkt die Überlebenswahrscheinlichkeit auf etwa 50%[4].

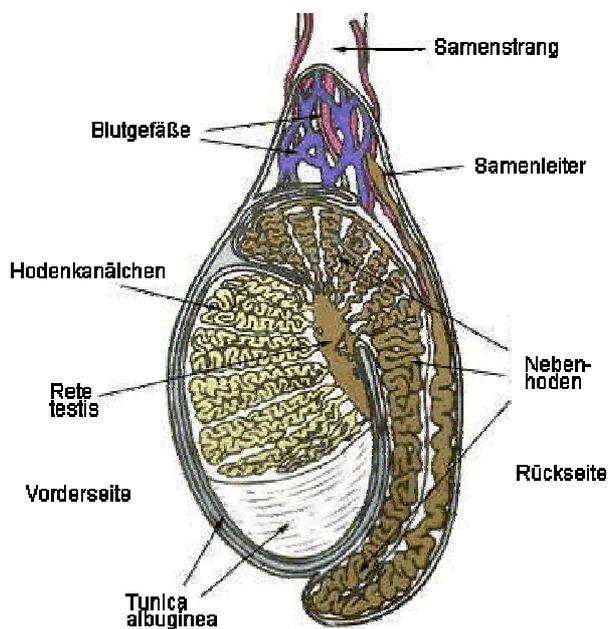
1.2 Anatomie des Hodens und Physiologie

Der Hoden ist ein oval konfiguriertes Organ von 4 - 5,5 cm Länge, 11-17 g Gewicht und praller Konsistenz. Neben Prostata, Nebenhoden und Samenleiter ist der Hoden eines der inneren männlichen Geschlechtsorgane des Mannes. Er ist von Hodenhüllen umgeben und im Hodensack (Skrotum) gelegen.

Eine Bindegewebskapsel, die Tunica albuginea, umgibt den Hoden. Bindegewebssepten ziehen von der Tunica albuginea auf das Mediastinum testis zu und unterteilen das Hodengewebe in ca. 370 Hodenläppchen, welche die Samenkanälchen enthalten. Die Wand der Kanälchen wird durch

die Sertolizellen gebildet und durch Keimepithel ausgekleidet. Das Keimepithel enthält die Sertolizellen und die sich zu Samen entwickelnden Spermatozyten.

Bild 1: Aufbau des Hodens.



Im Gewebe zwischen den Samenkanälchen liegen die Sexualhormon bildenden Leydig – Zwischenzellen. Sie bilden männliche Sexualhormone, die Androgene (Testosteron), und in geringer Menge Östrogene.

Über den Nebenhoden und den Ductus deferens gelangt der Samen in den Ausführungsgang, den Ductus ejaculatorius.

Gegen Ende der Fetalentwicklung verlassen die Hoden durch den Descensus testis die Leibeshöhle durch den Leistenkanal und treten in den Hodensack ein. Im Hoden werden Geschlechtshormone und - mit Eintritt der Geschlechtsreife – Samenzellen gebildet.

Die Bildung der Samenzellen geschieht in den Samenkanälchen. Dort wachsen die Samenzellen, geschützt durch die Sertolizellen, heran. Die Samenzellbildung, Spermatogenese, verläuft in drei Schritten über mehrere Zwischenstufen: Vermehrungsperiode, Reifungsperiode und Differenzierungsperiode. Die Hypophysenhormone „luteinisierendes Hormon“ (LH) und „Follikel stimulierendes Hormon“ (FSH) wirken auf die Gonaden. LH stimuliert dabei die Zwischenzellen (Leydigzellen), FSH bewirkt die Spermatozoenreifung über eine Stimulation der Sertolizellen. Die Spermatogenese dauert etwa 10 Wochen. Der geschlechtsreife Hoden enthält ca. eine Milliarde Spermogonien und kann täglich etwa 200 Millionen Spermien bilden.

1.3 Pathophysiologie – Entstehung der Keimzelltumoren

Keimzelltumoren können grundsätzlich aus allen embryonalen und extraembryonalen Zelltypen entstehen. Die pluripotente Keimzelle kann durch Entdifferenzierung in ein embryonales Karzinom oder Seminom, entweder embryonal, oder durch Entdifferenzierung der Dottersack- oder Chorionanteile extraembryonal entarten. Eine kombinierte Kanzerogenese aller drei Keimblätter liegt den Teratomen zugrunde. Unklar ist, an welcher Stelle die Trennung in die verschiedenen Entdifferenzierungswege stattfindet. Eine Theorie geht davon aus, dass allen Keimzelltumoren eine Frühform des Tumors, das Carcinoma in situ oder testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) vorausgeht, aus der sich dann die verschiedenen Tumortypen generieren [5]. Eine andere Theorie ordnet die TIN Zelle nur der seminomatösen Tumorentstehung zu. DNA-zytometrische und vor allem zytogenetische Untersuchungen weisen darauf hin, dass – mit wenigen Ausnahmen- alle Keimzelltumore von der TIN Zelle und den Seminomen auszugehen scheinen.

Im Initialschritt der Malignomentstehung erfolgt eine Polyploidisierung der betroffenen Zellen. Die Entstehung des Carcinoma in situ geschieht bereits intrauterin, wobei dysplastische Gameten mit einem tetraploiden Chromosomensatz entstehen [6, 7].

Mit einem Chromosomenverlust (loss of heterozygosity, LOH) beginnt die Transformation in ein invasives Seminom [8-10]. Ein weiterer Verlust von DNA-Material führt zu einer Progression des Tumors [11, 12]. Dadurch entstehen nichtseminomatöse Keimzelltumoren.

Das aggressivere Verhalten der nichtseminomatösen Keimzelltumoren aufgrund des größeren Genverlusts wird für die frühe Manifestation verantwortlich gemacht. Seminome, hingegen, können auch im höheren Lebensalter auftreten.

Nach diesem Konzept gehen Nichtseminome aus Seminomen hervor, wodurch das Auftreten von Mischtumoren mit seminomatösen und nichtseminomatösen Anteilen erklärt werden kann.

Eine noch ungeklärte Pathogenese liegt der Entstehung von spermatozytischen Seminomen und infantilen Dottersacktumoren zugrunde. Diese Tumoren weisen ein diploides DNS-Muster auf [13].

1.4 Einteilung der Hodentumore nach WHO

Die histologische Klassifikation nach WHO (Stand 2004) unterscheidet Tumoren von einem einzigen histologischen Typus von gemischten Tumoren.

Tabelle 1: Histologische Typen der Hodentumore.

Ein histologischer Typ	Mehrere histologische Typen
Seminom, Spermatozytisches Seminom	Embryonales Karzinom + Teratom
Embryonales Karzinom	Chorionkarzinom + Dottersacktumor + Teratom
Polyembryom	Andere Kombinationen
Teratom (reif, multiple maligne Transformationen)	

1.5 Klinische Stadieneinteilung der Hodentumore

Die Einteilung der Tumorausdehnung erfolgt nach Lugano, TNM [14] und IGCCCG [4].

Nach Lugano unterscheidet man drei Stadien:

Stadium I:

Auf den Hoden begrenzter Tumor.

Stadium II:

Der Tumor hat Absiedelungen in den retroperitonealen Lymphknoten gebildet.

Stadium III:

Disseminierte Erkrankung mit Metastasen in Lunge, Leber, Knochen und/oder supradiaphragmatischen Regionen.

Die Unterteilung nach TNM berücksichtigt den Primärtumor, den Befall retroperitonealer Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Metastasen. Maßgebend für die Einteilung der Tumorausdehnung ist die Progression des Tumors:

T0: kein Anzeichen für Primärtumor

T1: Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion

T2: Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut-/Lymphgefäßinvasion

T3: Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)

T4: Tumor infiltriert (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)

Tabelle 2: Einteilung der Nichtseminome nach der „International Germ Cell Cancer Collaborative Group“ (IGCCCG).

Nichtseminome	Gruppe 1: Günstige Prognose	Gruppe 2: Intermediäre Prognose	Gruppe 3: Schlechte Prognose
Tumorlokalisation	Testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor	Testikulärer oder primär retroperitonealer Tumor	Extragonadal, mediastinal UND/ODER
Metastasen	Keine extrapulmonalen, viszeralen Metastasen (keine Leber-, ZNS-, Knochen-, Interstitiellen M.)	Keine extrapulmonalen, viszeralen Metastasen	Vorhandensein extrapulmonaler, viszeraler Metastasen UND/ODER
AFP	<1000ng/ml	1000-10.000ng/ml	>10.000ng/ml
β-HCG	<1000ng/ml	1000-10.000ng/ml	>10.000ng/ml
LDH	<1,5 facher Normwert	1,5-10facher Normwert	>10facher Normwert

Tabelle 3: Einteilung der Nichtseminome nach der IGCCCG.

Seminome	Gruppe 1:	Gruppe 2:
	Günstige Prognose	Intermediäre Prognose
Primärtumor	Jede	Jede
Lokalisation		
Metastasen	Keine extrapulmonalen, viszeralen Metastasen (keine Leber-, ZNS-, Knochen-, Interstitiellen M.)	Vorhandensein extrapulmonaler, viszeraler Metastasen
AFP	Jede	Jede
β-HCG	Jede	Jede
LDH	Jede	Jede

Gruppe 1

Nichtseminome fallen in diese Gruppe, wenn der Tumor auf den Hoden begrenzt und bei gleichzeitig niedrigen Tumormarkern primär retroperitoneal lokalisiert ist. Nichtpulmonale, viszerale Metastasen dürfen nicht vorhanden sein. Niedrige Tumormarkergrenzwerte sind ein AFP < 1000 ng/ml, β-HCG < 1000 ng/ml und LDH auf < 1,5fachen Normwert erhöht.

Seminome fallen in diese Gruppe bei jeder Primärlokalisation, jeder Tumormarkerkonzentration mit Ausnahme normalen Werte für AFP und Fehlen von extrapulmonalen viszeralen Metastasen.

Gruppe 2:

Nichtseminome sind in diese Gruppe einzuordnen, wenn der Tumor auf den Hoden begrenzt und primär retroperitoneal lokalisiert ist. Außerdem müssen die Tumormarker in mittlerer, intermediärer Konzentration nachweisbar sein. Extrapulmonale, viszerale Metastasen dürfen nicht vorhanden sein. Intermediäre Tumormarkergrenzwerte sind AFP 1000-10000 ng/ml, β-HCG 1000-10000 ng/ml und LDH auf 1,5-10 fachen Normwert erhöht.

Seminome gehören bei jeder Primärlokalisation, jeder Tumormarkerkonzentration mit Ausnahme normaler AFP-Werte und extrapulmonaler viszeraler Metastasen dieser Gruppe an.

Gruppe 3:

Nichtseminome sind in diese Gruppe einzuordnen, wenn hohe Tumormarker, extragonadale, mediastinale Primärtumore oder extrapulmonale Organmetastasen nachgewiesen wurden.

Hohe Tumormarkergrenzwerte sind ein AFP über 10000 ng/ml, β -HCG größer als 10000 ng/ml und ein um mehr als den 10fachen Normwert erhöhtes LDH.

Seminome fallen bei hohen Tumormarkern in diese Gruppe.

1.6 Früherkennung von Hodentumoren

Eine Betrachtung der Überlebensrate zeigt die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erkennung von Hodentumoren:

Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt für Seminome von Stadium I auf III von 97% auf 95%, die Überlebensrate für Nichtseminome sinkt von Stadium II auf III von 95% auf 70% [15]. Der Grund hierfür liegt in der schnellen Tumorverdoppelungsrate, die sich auf 10 bis 30 Tagen erstreckt [16].

Hodentumore treten in 70% der Fälle bei jungen Männern im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf. Für Seminome und Nichtseminome gelten unterschiedliche Altersgipfel. Der Altersgipfel für Nichtseminome liegt bei 27 Jahren, während der Altersgipfel bei Seminomen bei etwa 37 Jahren liegt. In dieser Altersklasse ist der Hodentumor der häufigste Tumor bei jungen Männern [17].

Eine wünschenswerte Methode zur Früherkennung von Hodentumoren ist die Selbstuntersuchung der Männer. Jedoch findet diese - im Gegensatz zur Anleitung zur Selbstuntersuchung der Brust bei Frauen- nur selten statt.

In einer Untersuchung von Wynd [18] stellte sich heraus, dass 63% der Soldaten der Britischen Armee selten oder nie eine Selbstuntersuchung durchführten. Ebenso wird nur selten eine Früherkennung bei Allgemeinmedizinern durchgeführt. Unter israelischen Ärzten der Armee fanden sich lediglich 10%, die regelmäßig in ihrer allgemeinen körperlichen Untersuchung den Hoden der Patienten nach Knoten abtasteten [19]. 70% der Ärzte war die Wichtigkeit der Untersuchung gar nicht bekannt.

Wird bei einem Mann eine Raumforderung im Hodensack festgestellt, ist bis zum Beweis des Gegenteils von einem malignen Tumor auszugehen [20]. Zur weiteren Abklärung ist die Sonographie die Methode der Wahl. Mit ihrer Hilfe kann zwischen einer intra- und extratestikulären Raumforderung unterschieden werden wobei auch nicht tastbare Knoten darstellbar sind. Zur Feststellung der Ausbreitung des Tumors ist eine Computertomographie des Abdomens, des Thorax sowie in Abhängigkeit von der Symptomatik und dem festgestellten Stadium evtl. weitere Untersuchungen (u.a. CT-Schädel, Knochenszintigraphie, Kernspintomographie) erforderlich.

Bild 2: Sonographie des Hodens bei einem Normalbefund.

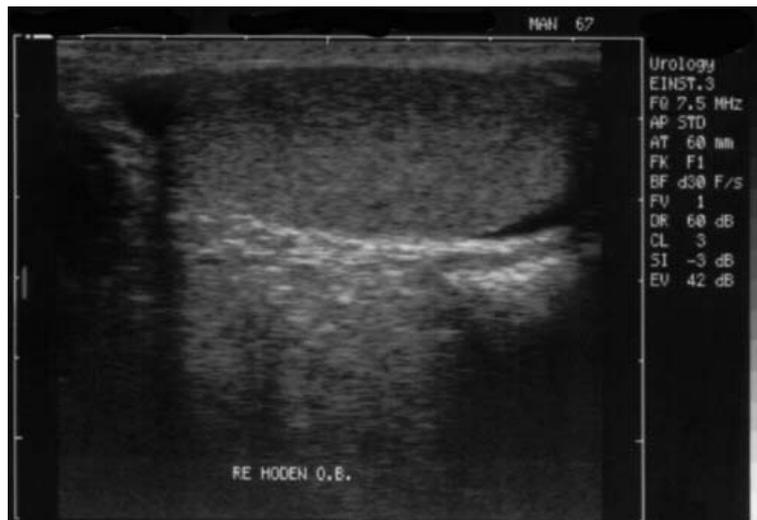


Bild 3: Sonographie bei Misch tumor aus Dottersack tumor und Embryonalzellkarzinom.



Aufgrund der schlechten Selbstuntersuchungs- und „screening“ – Daten gesunder Männer ist es besonders wichtig, Risikofaktoren für die Entstehung der Hodentumore zu kennen, um gefährdete Personen gezielt einer Früherkennung zuzuführen und in der Selbstuntersuchung zu schulen.

Das Erforschen der Risikofaktoren könnte aber auch in anderer Weise wichtige Informationen liefern.

Die Inzidenz von Hodentumoren steigt deutlich an. So war beispielsweise in den USA mehr als eine Verdopplung der Inzidenz um 205% in den Jahren 1947 bis 1981 festzustellen [21]. In Kanada betrug der Anstieg in den letzten dreißig Jahren 59% [22]. Die bislang bekannten Risikofaktoren können den schnellen Anstieg jedoch nicht erklären. In Kenntnis der den Anstieg bedingenden Risikofaktoren könnte eine effektivere Prävention betrieben werden.

Bislang sind einige Risikofaktoren wie der Malescensus testis, ein bereits unilateral aufgetretener

Hodentumor, oder die Zugehörigkeit zur weißen Rasse sicher für die Entstehung von Hodentumoren verantwortlich zu machen. Bei vielen weiteren Faktoren ist die Wertigkeit bisher nicht nachgewiesen worden (siehe Tabelle 1).

Das Wissen um den Risikofaktor Maldescensus testis resultiert z.B. nicht nur in regelmäßigen, präventiven Untersuchungen zur Früherkennung von Tumoren, sondern auch ggf. in der operativen Verlagerung des Hoden in den Hodensack, um ihn einer Untersuchung zugänglich zu machen (siehe auch weiter unten im Teil „Material und Methoden“). Das Wissen um Risikofaktoren kann zur Prävention genutzt werden.

2 Fragestellung und Ziel der Dissertation

In dieser Dissertation sollen mögliche epidemiologische Faktoren untersucht werden, die eine Bedeutung in der Entstehung von Hodentumoren haben.

Hierfür wurden Patienten mit bilateralen und/oder familiären Hodentumoren untersucht und mit einem Referenzkollektiv verglichen.

2.1 Einfluß der frühkindlichen Ernährung auf die Entstehung von Hodentumoren

Ein modulierender Einfluss der Ernährung auf die Pathogenese der Hodentumore wird angenommen [23]. Ziel dieser Untersuchung ist die Klärung der Frage, ob die Körpergröße -und damit die frühkindliche Ernährung- mit einem vermehrten Auftreten von Hodentumoren korreliert ist.

2.2 Einfluss der Ernährung auf die Entstehung von Hodentumoren

Es soll geprüft werden, ob die aktuelle Ernährung bzw. Über- oder Untergewicht einen Einfluß auf die Entstehung von Hodentumoren hat.

2.3 Auftreten von Hodentumoren in ländlicher Umgebung

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob es Hinweise auf einen ländlichen Wohnort als Risikofaktor gibt.

2.4 Vererbbarkeit von Hodentumoren

Die Frage nach der Vererbbarkeit von Hodentumoren ist besonders relevant. Es soll anhand einer Befragung der Patienten mit bilateralem Hodentumor herausgefunden werden, ob ein erhöhtes Auftreten von Hodentumoren in der Familie des Betroffenen zu beobachten ist. Dabei soll mituntersucht werden, ob der Maldescensus testis in Familien mit gehäuften Hodentumoren ebenfalls gehäuft auftritt und in diesen Fällen somit mitvererbt wird. Wenn möglich, sollte die Größe der Familien untersucht und Rückschlüsse auf die Fertilität gezogen werden.

Verschiedene epidemiologische Studien haben von einem gleichförmigen Anstieg der Inzidenz von Hodentumor, Infertilität, reduzierter Samenqualität und urogenitalen Anomalien berichtet. Diese Erkrankungen und Störungen werden als sogenanntes „Testicular Dysgenesis Syndrom“

bezeichnet [24]. Es wird daher ein gemeinsamer Pathomechanismus vermutet [25] [26], möglicherweise ist ein gemeinsamer genetischer Ursprung dafür verantwortlich. Daher wurde auch der Zusammenhang zur Infertilität in der Verwandtschaft untersucht.

3 Bisherige Arbeiten / Literaturübersicht

3.1 Risikofaktoren

Der Einfluss folgender Faktoren ist für die Entstehung testikulärer Neoplasien gesichert, wahrscheinlich oder möglich:

- 1) genetische Disposition, worunter die Vererbbarkeit der Tumore direkt und die Vererbung der Tumordisposition, wie z.B. Hypospadie oder Maldescensus testis [27], fällt.
- 2) pränatale Einflüsse auf die Keimzellentwicklung, wie Übergewichtigkeit oder Alter der Mutter
- 3) postnatale Umwelteinflüsse. Dazu zählen die Mumpsorchitis [28], Exposition mit in der Landwirtschaft verwendetem Düngemittel, infektiöse Agenzien etc.

Die genetische Disposition wurde bislang aus einer Konkordanz in der Entwicklung von uni- und bilateralen Tumoren bei der Beobachtung homo- und heterozygoter Zwillinge geschlossen (Weißbach 1986; Dieckmann 1987) [29]. Erst in jüngerer Zeit gelang die Identifizierung eines suspekten Gens für die Tumorentstehung (s.u.).

Auch angeborene Anomalien fallen, wenn auch multifaktoriell bedingt, unter die Kategorie der vererbten Risikofaktoren. Zu den Risikofaktoren zählen chromosomale Anomalien, die sich Phänotypisch in Intersex-Formen äußern. In Untersuchungen zeigten besonders Patienten mit einem Chromosomensatz 45,X0/46XY ein erhöhtes Risiko, an Hodentumoren zu erkranken. Diese Patienten zeigen häufig genitale Anomalien, wie z.B. Maldescensus oder Hypospadie.[30]
Genetische Faktoren

3.1.1.1 *Maldescensus testis*

Der Maldescensus testis ist neben einem kontralateralen Tumor und der Hodenatrophie der wichtigste bislang bekannte Risikofaktor denn in vielen Studien wurde er als Risikofaktor nachgewiesen. Er tritt der Maldescensus etwa bei 2-5% der Neugeborenen auf, nach 3 Monaten beträgt die Inzidenz 1-2% [31]. Der damit am häufigsten assoziierte Tumor ist das Seminom mit 60%. Ein signifikant erhöhtes Risiko für Hodentumore konnte nachgewiesen werden. Es wird in der Literatur mit 3 bis 18% angegeben, nach Giwercmann wird das relative Risiko mit 4,7 angegeben [7].

Ein maldeszendierter Hoden befindet sich nicht in normaler Position im Hodensack (dystop). Der Hoden kann sich dabei im Bauch oder im Leistenkanal befinden. Bei einem Maldescensus testis findet das sonst im 8. Fetalmonat stattfindende Herabwandern des Hodens vom Bauchraum über den äußeren Leistenring in den Hodensack nicht statt.

Eine operative Verlagerung, die sogenannte Orchidopexie des nichtdeszendenten Hoden wird angestrebt, um die Fertilitätsentwicklung günstig zu beeinflussen und den Hoden einer späteren, kontinuierlichen Untersuchung zugänglich zu machen. Das Risiko einer Entartung wird bei einer operativen Verlagerung jedoch nicht verringert. Ein spontan deszendierter Hoden scheint kein Risiko für einen Hodentumor darzustellen [32].

Der Begriff Kryptorchismus bezeichnet einen maldeszendenten, atrophen Hoden. Die Atrophie eines Hodens ist ein hoher Risikofaktor für einen Hodentumor, was durch verschiedene Studien nachgewiesen ist [33]. Atrophie ist definiert durch ein Hodenvolumen kleiner als 12 ml [34]. Die Prävalenz steigt bis zu 34%. Bis zu 6% aller Hodentumorpatienten gehören dieser Gruppe an [34]. Das relative Risiko wird in einer Studie um 7,75 erhöht angegeben gegenüber nicht kryptorchistischen Patienten [35] angegeben. Herrinton fand ein 32-fach erhöhtes Risiko für unbehandelten Kryptorchismus [36].

Kryptorchismus ist zur Zeit der bedeutendste Risikofaktor für Hodentumore.

3.1.1.2 Ethnisch

Die Zugehörigkeit zur weißen Rasse ist ebenfalls ein nachgewiesener Risikofaktor für Hodentumore. Angehörige der schwarzen Rasse leiden deutlich seltener an Hodentumoren [37]. In den Vereinigten Staaten sind die Vergleichsmöglichkeiten bei ähnlichen Ernährungs- und Lebensumständen für die afroamerikanische und kaukasische Bevölkerungsgruppe besonders gut. Man fand heraus, dass das Risiko für weiße Rassen einen Hodentumor zu entwickeln, vier bis fünf mal höher liegt als bei Schwarzen [38].

3.1.1.3 Kontralateraler Tumor

Ein bereits auf einer Seite aufgetretener Hodentumor erhöht das statistische Risiko an einer kontralateralen Zweitneoplasie zu erkranken [39]. Dabei entwickeln zwischen 2,5 und 5 % der einseitigen Hodentumorpatienten einen kontralateralen Tumor [5]. Das Risiko, bei einer einseitig aufgetretenen testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) eine TIN auf der kontralateralen Seite zu haben, ist 4,3-fach erhöht [40]. Schädigende Einflüsse -aber auch genetische Dispositionen- werden hierfür verantwortlich gemacht.

3.1.1.4 Urogenitale Anomalien

Urogenitale Abnormalitäten wie Hypospadie [41] und Inguinalhernien [42] stellen ein weiteres Risiko für die Entwicklung eines Hodentumors dar. Diese Anomalien gelten als wahrscheinlicher Risikofaktor für Hodentumore. Prener fand in einer Analyse heraus, dass das relative Risiko bei Hypospadie einen Hodentumor zu entwickeln, 4,2 beträgt. Bei Inguinalhernien beobachtete er ein

relatives Risiko von 1,8 [27]. Es wird vermutet, dass sowohl die Anomalien als auch der Hodentumor auf eine veränderte Exposition gegenüber endogenen Hormonen zurückzuführen ist [43, 44].

3.1.1.5 *Intersex Formen*

Bei intersexuellen Patienten unterscheidet man echte Hermaphroditen mit Anlage von Hoden und Eierstöcken von Pseudohermaphroditen mit eindeutigem chromosomalem Geschlecht, aber davon abweichenden oder nicht eindeutigen Geschlechtsorganen.

Bei echten Hermaphroditen liegt häufig eine Chromosomenaberration zugrunde, welche zu genitalen Anomalien, wie z.B. Maldescensus oder Hypospadie, und einer schwer gestörten Spermatogenese [30] führt. In einigen Studien lag bei 6 % der Patienten mit aberrierten Chromosomen ein Keimzellneoplasie vor [45]. Patienten mit Pseudohermaphroditismus infolge Androgenresistenz zeigten hingegen kein erhöhtes Risiko an Hodentumoren zu erkranken.

3.1.2 Exogene Faktoren

3.1.2.1 *Mumpsorchitis*

Die Mumpsorchitis ist ein weiterer, z. T. kontrovers diskutierter Risikofaktor für Hodentumore. Sie gilt als wahrscheinlicher Risikofaktor für Hodentumore. Das Entstehen einer Hodenatrophie nach Orchitis scheint dabei eine Rolle zu spielen [46], in Untersuchungen fanden sich Hodentumore, nachdem der Hoden durch die Orchitis atrophisch wurde [46]. Das relative Risiko, nach Mumpsorchitis an Hodentumoren zu erkranken, wird mit 5,8 angegeben [28].

3.1.2.2 *Hormoneinwirkung*

Bei Untersuchungen an dizygoten Zwillingen konnten sowohl ein erhöhtes Risiko an Hodentumoren zu erkranken, als auch ein erhöhter Östrogenspiegel festgestellt werden [47]. Diese Untersuchung stützt die These, dass Schwangerschaftshormone und Östrogene auf die Hodentumorentstehung einwirken. Da die Untersuchungen hierzu nicht einheitlich sind, gilt die Hormoneinwirkung nur als möglicher Risikofaktor für Hodentumore.

3.1.2.2.1 Tierversuche zur Wirkung von Östrogenen

Innerhalb von Experimenten an Mäusen konnte gezeigt werden, dass Östrogenrezeptoren eine Rolle in der Entwicklung des männlichen Reproduktionstraktes spielen. Außerdem übernehmen Östrogene offenbar eine regulatorische Funktion im Hoden. In Zellen des Hoden findet eine Biosynthese von Östrogenen statt, desweiteren sind verschiedene Östrogenrezeptoren im Hoden vorhanden. Die Abwesenheit von Östrogenrezeptoren in manipulierten Mäusen führt im Tierexperiment zu gestörter Spermatogenese und Steroidsynthese.

An immundefizienten Mäusen konnte gezeigt werden, dass Östrogen einen Einfluss auf das Wachstum von Hodentumoren hat. Dabei bewirkte Östrogen eine Reduzierung des Tumorwachstums. Umgekehrt beeinflusste ein einer Maus implantierter Tumor die Expression von hormonregulierenden Genen.

3.1.2.2.2 Untersuchung an Zwillingen

Mütter, die Zwillinge gebären, weisen einen erhöhten Östrogenspiegel gegenüber Müttern die nur ein Kind gebären auf. Bei einem Vergleich der Inzidenz von Hodentumoren in einem Kollektiv in Utah zeigte sich ein geringeres Auftreten der Tumore unter Zwillingen im Kindesalter. Daraus folgerten die Forscher einen protektiven Effekt des Östrogens auf die Hodentumorentstehung bestimmter früh auftretender Hodentumore.

In einer schwedischen Studie [47] stellten Forscher eine Erhöhung der Hodentumorinzidenz unter ditygoten Zwillingen fest.

Tab. 4: Risikofaktoren für Hodentumoren in Wahrscheinlichkeitskategorien (Forman et. al. 1999).

Nachgewiesen	Wahrscheinlich	Möglich	Unklar	Nicht möglich
Maldescensus Testis	Urogenitale Abnormalitäten	Niedriges Geburtsgewicht	Ledig	Rauchen
Weißer Rasse	Atrophie	Übergewicht der Mutter	Ländlicher Wohnort	Alkohol
Unilateraler Hodentumor	Mumpsorchitis	Nausea/ Erbrechen/ Blutungen in der Schwangerschaft	Landarbeit	Strahlenexposition
		Hohes Alter der Mutter	Exposition von Dimethylformamid	Vasektomie
		Erstgeborenes Kind	Infektiöse Agentien	
		Höhere soziale Klasse	Frühe Pubertät	
		Genetische Faktoren	Übergewicht	
		Hernie (ohne Maldescensus testis)	Exogene Östrogenapplikation der Mutter	
			Spez. HLA-Haplotypen	
			Enge Jeans/ Unterwäsche	
			Akne	
			Jahreszeit der Geburt	
			Traumata	

A) Hodentumore und ihre Häufigkeit bezogen auf Körpergröße, Gewicht und BMI

Seit Jahren wird ein stetiges Ansteigen der Inzidenz von Hodentumoren beobachtet. Der Grund hierfür ist noch nicht bekannt [48], wird aber in dem Einfluss der Ernährung vermutet. In den Nachkriegsjahrgängen des 2. Weltkrieges war die Ernährung deutlich verschlechtert und es konnte in den Folgejahren ein Rückgang der Tumorinzidenz beobachtet werden, sodass ein modulierender Einfluss der Ernährung auf die Pathogenese der Hodentumore angenommen wurde [23].

Größe

Hintergrund der These ist die Vermutung, dass eine qualitativ hochwertige Ernährung über einen Östrogenüberschuss die Entstehung von Keimzell dysplasien fördert, sodass im Erwachsenenalter ein Hodentumor entstehen kann. Ein relativer Östrogenüberschuss während des ersten Trimenon der Embryonalentwicklung soll zu einer Hormonimbalance der zur Reifung der embryonalen Keimzellen nötigen Hormone führen. Durch diese Wirkung auf die embryonalen Keimzellen soll eine Triploidie des Genoms gefördert werden und somit testikuläre intraepitheliale Neoplasien entstehen. Ein Beweis für diese Theorie konnte jedoch noch nicht erbracht werden.

Leider ist es retrospektiv fast nicht möglich, die Ernährung eines Embryos, Säuglings oder Kleinkindes zu erfassen. Jedoch spiegelt die Körpergröße die frühkindliche Ernährung wieder [49]. Eine hochwertige und ausreichende Ernährung führt demnach zu einer erhöhten Körpergröße im Erwachsenenalter.

Große Menschen sind also im Frühkindesalter hochwertiger ernährt worden. Der Hypothese nach sind diese Menschen durch die frühkindliche Ernährung gefährdeter, einen Keimzelltumor zu entwickeln. Unterstützt wird die These der Hypernutrition durch die Beobachtung, dass Hodentumoren gehäuft bei Patienten mit fettreicher Ernährung [50] und bei Patienten mit einer milchreichen Ernährung [51] auftreten. Die Studienlage zu diesem Thema ist jedoch sehr heterogen. Von 11 Studien aus den Jahren 1979-2000 zeigten drei [52-54] eine Assoziation von Hodentumor und Körpergröße, 6 derer wiesen keine Hinweise auf und zwei Studien enthielten keine Informationen.

Übergewicht

Darüber hinaus soll ein Einfluss der späteren Ernährung im Jugendlichen- und Erwachsenenalter untersucht werden. Wenn eine Überernährung einen Einfluss auf die Entstehung von testikulären Neoplasien hat, müsste sich dies in Übergewicht niederschlagen. Heutzutage wird eine Übergewichtigkeit standardisiert mit dem Body Mass Index (BMI) erfasst.

Zur Erfassung des Übergewichts wird mit der Erfassung und Berechnung des BMI eine gute Vergleichbarkeit hergestellt. Dieser Index berechnet sich aus Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße zum Quadrat.

Die Einteilung lautet dann wie folgt: ein BMI < 20,0 gilt als untergewichtig, der Normbereich befindet sich zwischen 20,0 und 24,9; ein BMI zwischen 25,0 und 29,9 gilt als übergewichtig und einem BMI >30,0 bezeichnet man als stark übergewichtig.

Tab. 5: Ergebnisse früherer Studien zu Assoziation Hodentumor und Größe bzw. Gewicht.

Autor	Jahr	Fallzahl (n)	Studientyp	Größe	Gewicht
Lin	1979	205	Casecontrol (CC)	Keine Information	Signifikant positive Assoziation
Kleinteich	1983	64	CC	Positive, signifikante Assoziation	Trend zu inverser Assoziation
Whittemore	1984	67	Kohorten	Keine Ass.	Keine Information
Swerdlow	1989	259	CC	Keine Ass.	Keine Ass.
Davies	1990	438	CC	Keine Ass.	Keine Ass.
Thune	1990	46	CC	Keine Ass.	Keine Ass.
UKTCSG	1994	794	CC	Keine Ass.	Keine Ass.
Gallagher	1995	510	CC	Positive, signifikante Assoziation	Keine Ass.
Petridou	1997	97	CC	Keine Ass.	Signifikant inverse Ass.
Srivastava	2000	212	CC	Keine Information	Keine Ass.
Akre [52]	2000	553	Kohorten	Positive, signifikante Assoziation	Grenzwertig signifikante, inverse Assoziation
Dieckmann [55]	2002	353	CC	Positive, signifikante Assoziation	Keine Ass.
Richiardi [56]	2003	1238	CC	Positive, signifikante Assoziation	Keine Ass.
13 Studien	1979-2003	4835		Signifikante Assoziationen 6 keine Ass. 2 ohne Information	1 positive Ass. 2 inverse Ass. 8 keine Ass. 1 Trend zu inverser Ass. 1 ohne Information

Einhergehend mit einer Erhöhung des BMI kommt es auch zu einer Zunahme der Erkrankungen des metabolischen Syndroms, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus oder Hypertonus. Beide Erkrankungen, Hodentumor und metabolisches Syndrom, weisen eine Zunahme ihrer Inzidenz auf.

Auch zur Assoziation von Gewicht und Hodentumoren kamen zuvor genannte Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Eine Studie wies ein positives Ergebnis aus, zwei wiesen eine inverse Assoziierung nach, 8 sahen keine Hinweise für Assoziation und eine enthielt keine Informationen [55]. Nach mehrheitlicher Studienlage ist das Auftreten von Hodentumoren mit schlanken Männern assoziiert [53].

B) Hodentumore und ihre Häufigkeit bezogen auf ländliche Umgebung

Düngemittel in der Landwirtschaft sind in verschiedenen Studien als Risikofaktoren für die Entstehung von Hodentumoren dargestellt worden. So fand Kristensen [57] heraus, dass Söhne von Landwirten ein erhöhtes Risiko haben, an Hodentumoren zu erkranken. Auch Haughey entdeckte eine Relation zwischen Landwirtschaft und Hodentumoren [58]

Kristensen et al. standen Informationen über die verwendeten Düngemittel zur Verfügung. Eine Analyse ergab eine Assoziation von Hodentumoren mit Düngemitteln, die einen hohen Nitrat- und Phosphatanteil haben.

Mit Nitrat und Phosphat düngende Eltern haben dieser Studie nach ein erhöhtes Risiko ein Kind zu bekommen, welches einmal an einem Hodentumor erkranken könnte.

Fraglich ist jedoch weiterhin, ob das Risiko einer ländlichen Bevölkerung, die nicht in der Landwirtschaft arbeitet, ebenfalls einem solch erhöhten Risiko ausgesetzt ist. Als mögliche Einflussgröße wurde diskutiert, dass Hodentumore in ländlicher Umgebung gehäuft auftreten [59]. Pathogenetisch wird eine Beeinflussung der Keimzellentwicklung schon im Mutterleib vermutet.

Es existieren jedoch ebenfalls Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Hodentumoren und Landwirtschaft sehen. Kardaun et al.[60] bemerkten eine negative Assoziation mit vermindertem Auftreten von Hodentumoren in ländlicher Umgebung.

C) Familiäre Vererbbarkeit von Hodentumoren

Es wurde häufig in der Literatur beobachtet, dass das relative Risiko Verwandter ersten Grades bei 6 bis 10 (Standardisierte Inzidenz Ratio, SIR) liegt, einen Hodentumor zu entwickeln [44, 61]. In diesen Familien war ein vermehrtes Auftreten von Hodentumoren in beiden Hoden, sogenannten bilateralen Tumoren, zu registrieren. Heimdal fand heraus, dass in 9,8% der familiär gehäuften Keimzelltumoren ein bilateraler Tumor vorlag [62]. Er folgerte daraus, wie Dieckmann [63] und Forman [61] zuvor, bilaterale Hodentumoren seien Ausdruck vererblicher Hodentumore [62, 64].

Heminski fand bei einer Analyse des schwedischen Krebsregisters heraus, dass die Wahrscheinlichkeit, an Hodentumoren zu erkranken, fünffach erhöht bei einem betroffenen Vater

und neunfach bei einem betroffenen Bruder sei [65]. Auch frühere Studien kamen zu einem Risiko von zwei bis fünf bei Vätern und 10 bei Brüdern [62, 64, 66]. Die Gründe hierfür werden in einer genetischen Disposition vermutet, können aber auch Ausdruck einer gemeinsamen Kindheit und damit verbundener gemeinsamer Exposition gegenüber schädigenden Einflüssen sein. Letzte Gewissheit wird es darüber geben, wenn die Genloci definitiv identifiziert sind.

Knudson entwickelte 1985 [67] seine „Two Hit“ – Theorie für die Karzinogenese paariger Organe. Dieser Theorie nach sollten Patienten mit einer familiären Veranlagung für einen Tumor, häufiger beidseitig und früher als der Altersgipfel spontaner Fälle, einen Tumor entwickeln.

Dong konnte 2001 diesbezüglich keinen Unterschied im Jahr der Diagnose zwischen familiären und spontanen Hodentumoren feststellen. Seine bilateralen Tumorpatienten, bei denen er keine familiäre Häufung fand, wiesen einen 8 Jahre früheren Beginn der Erkrankung in Bezug auf Seminome und einen 4 Jahre früheren Beginn in Bezug auf Teratome auf [68].

Eine Genanalyse der betroffenen Familien könnte helfen, die mit der Krankheit assoziierten Genloci zu identifizieren. Bislant kennt man verdächtige Gene, wie das auf Xq27 lokalisierte Gen [69], welches sowohl zu Keimzelltumoren, als auch zu Kryptorchismus prädisponieren soll [70].

Zur Identifizierung von Tumorgenen wird in einem ersten Schritt in einem Blottverfahren Normal- und Tumorgewebe miteinander verglichen. Danach erfolgt eine Kartierung der betroffenen Gene.

Sind die Tumorgene bekannt, könnte möglicherweise eine Analyse der DNA von Verwandten eines Hodentumorpatienten Aufschluss über das familiäre Risiko geben.

4 Material und Methoden

4.1 Allgemeine Methoden

4.1.1 Untersuchung von Größe, Gewicht und BMI

Mittels EDV wurden Patienten der Urologischen Universitätsklinik Bonn mit der Erkrankungsdiagnose Hodentumor identifiziert.

Diagnose Hodentumor n= 320 (von 1994 bis 2002)

Ausschlußgründe

a) Geburtsjahr < 1965

b) Geburtsjahr > 1980

→n= 152

c) Bilateraler Hodentumor

d) Fehlende oder unvollständige Datenangaben in der Akte

→n= 128

320 Hodentumorpatienten fanden sich in den Jahren 1994 bis 2002 insgesamt. Hiervon wurden jedoch nur die Geburtsjahre 1965 bis 1980 selektiert. Die Zahl dieser Patienten beträgt n=152 Patienten. Aus deren Krankenakten wurden dann Größe und Gewicht des Betroffenen zum Beginn der Therapie aus den Anästhesieprotokollen gesucht.

Die Beschränkung nach unten ist notwendig, um die unstete Ernährungssituation der Nachkriegsjahre aus der Statistik heraus zu filtern. Nach oben ist eine Beschränkung sinnvoll, da ansonsten früh auftretende Hodentumore die Statistik verfälschen könnten. Alle weiteren Patienten wurden in die Statistik aufgenommen.

Hiervon wurden jedoch diejenigen Patienten aussortiert, welche unter einem bilateralen Hodentumor litten, um die Statistik nicht zu verfälschen. Dies geschah nach der Theorie der Vererbbarkeit bilateraler Tumore.

Einige Krankenakten früher Jahrgänge enthielten keine Angaben zu Größe und Gewicht.

Die Daten waren, insbesondere das damalige Gewicht, nicht nachträglich zu beschaffen und wurden somit nicht in die Statistik aufgenommen.

Die Zahl der Patienten mit allen geforderten Kriterien beträgt n=128.

An eine Vergleichsgruppe wurden folgende Anforderungen gestellt:

1. Das Kollektiv sollte im Sinne von Tumorerkrankungen gesund sein
2. es sollte eine vergleichbare Altersstruktur haben
3. es sollte dieselbe Anzahl Personen enthalten
4. sie sollte ebenfalls ausschließlich Männer enthalten.

Diese Vergleichsgruppe fand sich im Archiv der Uniklinik Bonn in Form von Anästhesieprotokollen und setzt sich aus Patienten zusammen, an denen die Eingriffe Tonsillektomie, Appendektomie, und Varikozele in den Jahren 2002 bis 2004 durchgeführt worden waren. Für keine dieser Erkrankungen besteht eine Assoziation zu der Gruppe der Hodentumoren. Für jeden Hodentumorpatienten wurde ein Kontrollpatienten identifiziert und zugeordnet. Dabei betrug die Altersabweichung der Kontrollpatienten zu den Tumorpatienten nicht mehr als sechs Monate Differenz.

Auch von diesem Kollektiv wurden Körpergröße und Gewicht ermittelt und der BMI berechnet.

4.1.2 Ländliche Umgebung

Die Größe des Wohnorts des Kollektives der Hodentumorpatienten wurde dabei untersucht. Für Einwohner kleiner Ortschaften wird ein erhöhtes Risiko vermutet.

Zunächst wurde der Wohnort jedes Patienten notiert und die Einwohnerzahl zugeordnet, die Zahlen hierfür wurden von den Städten auf ihren Internetseiten angegeben. Einwohnerzahlen

kleiner als 5000 werden laut städtebaulicher Definition als „Landstädte“ gewertet, zwischen 5000 und 20.000 Einwohnern spricht man von Kleinstädten. Bei Einwohnerzahlen von 20.000 bis 100.000 Einwohnern spricht man von Mittelstädten, über 100.000 spricht man von Großstädten.

Die Erstellung der Kontrollgruppe bereitete einige Schwierigkeiten. Das Kollektiv der Hodentumorpatienten in Bonn rekrutiert sich aus vielen Städten und Dörfern in Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz und weiteren Bundesländern.

Die Operationen von Hodentumoren werden jedoch bevorzugt an Zentren wie den urologischen Unikliniken Köln, Bochum, Düsseldorf durchgeführt, eine ideale Kontrollgruppe müsste dann ähnlich auf diese Zentren verteilt sein.

Da jedoch die dem Hodentumor gegenübergestellten Erkrankungen nicht mit diesem assoziiert sein dürfen, war ein ähnliches Kollektiv nicht zufriedenstellend zu erstellen. Als Kontrollgruppe für die Verteilung nach Wohnorten wurde das bereits oben beschriebene Kollektiv aus Appendicitis-, Tonsillitis- und Varikozele-Patienten verwendet. Diese Erkrankungen sind häufig und erlauben somit einen Rückschluß auf die Verteilung der Wohnorte unter den Patienten der Bonner Uniklinik.

4.1.3 Familiäre Vererbbarkeit

Um eine familiäre Häufung von Hodentumoren erfassen zu können wurde ein Fragebogen erstellt, der Rückschlüsse auf den Stammbaum, bestehend aus Eltern, Großeltern, Onkel, Brüder und Schwestern - sowohl mütterlicher- als auch väterlicherseits - und der eigenen Kinder, ermöglichen sollte (siehe auch Fragebogen im Anhang).

Vorname:
Name:
Geburtsdatum:

1. Auf welcher Seite war der Tumor?
 Rechter Hoden Linker Hoden Beide Hoden nicht mehr bekannt

2. Hatten Sie einen Hoden, der nicht von selber in die normale Position herunter kam (sog. Maldescensus Testis)?
 Nein
 Ja Rechter Hoden Linker Hoden Beide Hoden nicht mehr bekannt

Vorname der Mutter:
Geburtsdatum der Mutter:

Vorname des Vaters:
Geburtsdatum des Vaters:

3. Ist Ihr Vater noch am Leben?
 Ja Nein wenn nein, Jahr des Todes: _____

4. Hatte er einen Hoden, der nicht von selber in die normale Position herunter kam (sog. Maldescensus Testis)?
 Ja Nein nicht bekannt

5. Hatte er eine Operation dafür?
 Ja Nein nicht bekannt

6. Hatte er einen Hodentumor (bitte nur mit Ja antworten, wenn der Tumor im Hoden begann. Andere Tumoren sind nicht gemeint)?
 Ja Nein nicht bekannt

7. Haben Sie Söhne?
 Nein
 Ja

	Jun. gen.	Vorname	Geburtsdatum	Hatte er einen Maldescensus?	Operation dafür benötigt?	Hatte er Hodentumor?
⇒	1			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	2			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	3			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt

⇒	4		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	5		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	6		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt

8. Haben Sie Töchter?
 Nein
 Ja

Mädchen	Vorname	Geburtsdatum
1		
2		
3		
4		
5		
6		

9. Ist ein Kind gestorben?

Nein
 Ja wenn Ja, bitte Namen _____ und Todesjahr _____ angeben

10. Haben Sie Schwestern (Verwandschaft unterschieden in voll/hat beide Eltern mit Ihnen gemeinsam), halb/hat einen Elternteil mit Ihnen gemeinsam) und andere(hat keine gemeinsamen Elternteile)?

Nein
 Ja

	Vorname	Geburtsdatum	Grad der Verwandschaft	Anzahl d. Kinder
1			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
2			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
3			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
4			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
5			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
6			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	

11. Haben Sie Brüder (bitte geben sie an, wann Sie zuletzt mit Ihrem Bruder Kontakt gehabt haben. In den meisten Fällen wird das dieses Jahr sein, aber mancher Kontakt könnte unterbrochen worden sein oder ein Bruder ist gestorben. Bitte tragen Sie das Jahr des jeweiligen Ereignisses ein)?

Nein
 Ja

	Vorname	Geburtsdatum	Art d. Verwandtschaft	Anzahl d. Kinder	Jahr d. letzten Kontakt oder Jahr des Todes	Hatte er einen Malescensus?	O.F. dafür benötigt?	Hatte er Hodentumor?
→	1		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
→	2		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
→	3		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
→	4		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
→	5		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
→	6		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt

12. Wissen Sie, ob ein Bruder Schwierigkeiten gehabt hat, eigene Kinder zu bekommen?

Ja Nein vielleicht nicht bekannt

wenn Ja, bitte den Namen des Bruders angeben: _____

13. Wissen Sie, ob eine Schwester Schwierigkeiten gehabt hat, eigene Kinder zu bekommen?

Ja Nein vielleicht nicht bekannt

wenn Ja, bitte den Namen der Schwester angeben: _____

14. Onkel (nur Blutsverwandte): Wie viele Brüder hatte Ihre Mutter? _____

15. Ist einer dieser Brüder, aus jedem Grund, vor dem 50. Lebensjahr gestorben?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte das geschätzte Alter angeben: _____

16. Hatte ein Bruder Ihrer Mutter einen Hodentumor?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte den Vornamen angeben: _____

17. Wie viele Brüder hatte Ihr Vater? _____

18. Ist einer dieser Brüder, aus jedem Grund, vor dem 50. Lebensjahr gestorben?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte das geschätzte Alter angeben: _____

19. Hatte ein Bruder Ihres Vaters einen Hodentumor?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte den Vornamen angeben: _____

20. Kennen Sie weitere Verwandte, die oben nicht genannt wurden, die einen Hodentumor gehabt haben?

Nein Ja

wenn Ja, bitte den Vornamen angeben: _____ . Wie sind Sie verwandt? _____

Abschließend:

Wenn ein Verwandter, den sie in den Fragen erwähnt haben, an Hodentumor erkrankt ist, tragen Sie bitte in die folgende Liste so viele Informationen ein, wie Sie kennen:

Voller Name	Geburtsdatum	Diagnosejahr d. Hodentumor	Behandelndes Krankenhaus	Name des Krankenhausarztes

Vielen Dank, dass Sie sich die Mühe gemacht haben, den Fragebogen zu beantworten.

Bitte senden Sie den Fragebogen im beigelegten Umschlag zurück an die Urologie der Uniklinik Bonn.

Bonn.

Wenn wir Sie später noch wegen Rückfragen anrufen dürfen, geben Sie bitte hier Ihre Rufnummer an, unter der wir Sie tagsüber erreichen können:

Tel. _____

Dabei wurde nach einer Hodentumorerkrankung, aber auch nach Infertilität und Malescensus testis gefragt, um die Hypothese einer gemeinsamen Vererbung dieser Anomalien zu überprüfen.

Malescensus testis ist der bisherigen Studienlage nach nicht erhöht in familiären Hodentumorfällen zu finden [71]. Heimdal fand einen leichten, jedoch statistisch nicht signifikanten Rückgang der Malescensusfälle bei familiären Hodentumoren (8,2% gegenüber 13,3% in sporadischen Fällen). Dies ist im Fragebogen mit erfasst und untersucht worden.

Das Kollektiv rekrutierte sich aus Patienten der Urologischen Uniklinik Bonn, die an beidseitigen Hodentumoren erkrankt sind und in der Uniklinik Bonn auch behandelt wurden. Gefunden wurden diese Patienten mittels EDV aus einem Kollektiv von 320 Hodentumorpatienten in den Jahren 1994 bis 2002. Eine Auswahl bezüglich Zeitpunkt der Erst- und Zweiterkrankung wurde nicht getroffen.

Angeschrieben wurden die 34 in diesem Kollektiv gefundenen Patienten mit bilateralem Hodentumor. Den Patienten wurde das Anschreiben, der Fragebogen sowie ein adressierter und frankierter Rückumschlag übersandt, von denen insgesamt 18 beantwortet wurden. Unter den nicht beantworteten 16 Patienten waren 9 Patienten unbekannt verzogen. Drei Patienten waren verstorben, wobei zwei an einer anderen Ursache als dem Tumor und ein weiterer Patient an dem Hodentumor verstorben war. 8 Fragebögen wurden zunächst nicht beantwortet, drei dieser Fragebögen wurden auf eine telefonische Nachfrage schließlich doch zugesandt. Vier blieben jedoch trotz einer telefonischen Nachfrage unbeantwortet. 18 Fragebögen sind somit verwertbar.

Als Vergleichskollektiv wurde die doppelte Anzahl (n=38) Patienten mit einseitigem Hodentumor

mit demselben Fragebogen befragt. Dabei wurden je zwei Patienten ähnlichen Alters den bilateralen Patienten zugeordnet. Um jedem Tumorpatienten einen Kontrollfall im gleichen Alter zuweisen („matchen“) zu können, mussten vornehmlich junge, männliche Patienten gesucht werden, welche sich in Anästhesieprotokollen für Operationen wegen Appendicitis, Tonsillitis und Varikozele fanden.

4.2 Spezielle Methoden, Statistik

4.2.1 Größe, Gewicht und BMI

Die Patienten mit Tumoren wurden in verschiedene Alters-, Größen-, Gewichts- und BMI-Gruppen eingeteilt und das statistische Mittel jeder Gruppe wurde mit dem statistischen Mittel der Hodentumorpatienten verglichen.

Außerdem wurde zur Risikoberechnung die Odds Ratio bestimmt. Hierdurch wurde eine Aussage hinsichtlich des Risikos bei durch Körpergröße Exponierten an Hodentumoren zu erkranken möglich. Die Odds Ratio (OR) berechnet sich nach

$$OR = \frac{\frac{\text{exponierte Erkrankte}}{\text{exponierte Nichterkrankte}}}{\frac{\text{nicht exponierte Erkrankte}}{\text{nicht exponierte Nichterkrankte}}}$$

Als nicht exponierte wurden die normalgroßen, normalgewichtigen und normal-BMI Patienten gewertet. Diese sind in den Tabellen dadurch zu erkennen, dass ihre OR auf den Wert 1 gesetzt wurde.

Die Berechnung der dazugehörigen Konfidenzintervalle erfolgte durch die sogenannte „Logarithmische Methode“ nach Woolf.

$$Y = \lg OR - [z_{1-\alpha/2} * SE(\lg OR)]$$

$$X = \lg OR + [z_{1-\alpha/2} * SE(\lg OR)]$$

In einer Multivariaten Analyse, die mit Hilfe des Institutes für Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn durchgeführt wurde, konnte das Risiko, als übernormal großer Mensch an Hodentumoren zu erkranken, in Abhängigkeit vom BMI berechnet werden. Es wurden zwei Analysen durchgeführt.

Bei der „Unconditional logistic regression“ wurde eine logistische Regression ohne Berücksichtigung der einzelnen Paarungen durchgeführt. Die „Conditional logistic regression“ berechnete innerhalb jedes Paares die jeweiligen Differenzen zu Größe, Gewicht und BMI. Dann wurde mit diesen Differenzen weitergerechnet.

Da sich die Ergebnisse der beiden Verfahren nur marginal unterscheiden, werden nur die Ergebnisse der „unconditional logistic regression“ beschrieben.

Logistische Regression bedeutet, dass die Ergebnisvariable eine binäre Variable ist: Hodentumor (Ja/Nein, bzw. Fall/Kontrolle). Die unabhängigen Einflussgrößen sind Größe, Gewicht und BMI in ihren Originalwerten und nicht kategorisiert. Da der BMI eine Funktion von Größe und Gewicht ist, sind diese drei Variablen voneinander abhängig. Aus diesem Grund wurde eine logistische Regression mit Vorwärts-Selektion durchgeführt. Das bedeutet, dass die Analyse schrittweise durchgeführt wird. In jedem Schritt wird entschieden, ob eine Variable einen statistisch signifikanten Beitrag zur Klärung des Unterschiedes zwischen Fall und Kontrollen beiträgt. Beim Vorhandensein mehrerer Variablen wird diejenige Variable mit dem stärksten Einfluss ausgesucht. Im nächsten Schritt wird unter den verbliebenen Variablen diejenigen ausgewählt, die noch zusätzliche Informationen beitragen. Dies wird so lange weiter durchgeführt, bis keine Variable mehr ausgesucht wird.

Das Problem vorangegangener Studien, dass die Kontrollgruppe eine andere Altersverteilung aufwies, konnte durch sogenanntes „Matching“ verhindert werden. Dabei wurde jedem Erkrankten Patienten ein gleichalter Kontrollpatient zugeordnet. Eine Anpassung ist dadurch nicht notwendig geworden.

4.2.2 Ländliche Umgebung

Eine statistische Auswertung war aufgrund verschiedener Schwierigkeiten, die im Ergebnisteil beschrieben sind, nicht sinnvoll.

Daher wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet und eine rein deskriptive Auswertung erstellt.

4.2.3 Familiäre Vererbbarkeit

Auf eine statistische Analyse der Fragebögen wurde auf Anraten des Institutes für Medizinische Statistik der Universität Bonn zugunsten einer deskriptiven Auswertung verzichtet. Aufgrund der geringen Fallzahl von $n= 18$ und lediglich zwei darin enthaltenen positiven Familienanamnesen für weitere Hodentumore wären die Konfidenzintervalle des zu untersuchenden Kriteriums (positive Anamnese) zu groß geworden.

Die Bonner Fälle wurden deskriptiv daraufhin untersucht, ob weitere familiäre Fälle von Hodentumoren bei Patienten mit bilateralem Hodentumor aufgetreten sind. In einem Kontrollkollektiv von Patienten mit bislang unilateralen Hodentumoren sollte eine familiäre Häufung deutlich weniger häufig festzustellen sein.

5 Ergebnisse

A) Hodentumore und ihre Häufigkeit bezogen auf Körpergröße, Gewicht und BMI

Um einen Einfluss genetischer Disposition zu minimieren, wurden in die Gruppe der Tumorpatienten nur Personen aufgenommen, die zum Erhebungszeitpunkt einen unilateralen Hodentumor hatten. Nach Seminom oder Nichtseminom wurde aufgrund der gemeinsamen Pathogenese (s.o.) nicht unterschieden.

Die Anzahl der Tumorpatienten wurde durch ein Mindestgeburtsdatum (1965) und Maximalgeburtsdatum (1980) beschränkt. Die Beschränkung nach unten ist notwendig, um die unstete Ernährungssituation der Nachkriegsjahre aus der Statistik heraus zu filtern. Alle weiteren Patienten wurden in die Statistik aufgenommen. Mit einer Gesamtzahl von n=128 Patienten lassen sich statistische Berechnungen valide durchführen. In vorangegangenen Studien (s.o.) fanden sich immer wieder widersprüchliche Ergebnisse zu Größe und Gewicht als Risikofaktor. Unterschiedliche Ergebnisse wurden dabei in großen und kleinen Kollektiven gefunden, weshalb die oben beschriebene Selektion der Fälle zu aussagekräftigen Ergebnissen auf Kosten der Gesamtfallzahl führt.

Die Ergebnisse der deskriptiven Zusammenstellung der Daten sind in den Tabellen 6 bis 13 dargestellt. Das Kollektiv weist eine für Hodentumore typische Altersverteilung auf.

Tab. 6: Verteilung des Alters bei Hodentumorpatienten und der Kontrollgruppe.

Altersgruppe	N	%	Kontrolle N	Kontrolle %
15-24	32	25	32	25
25-34	91	71,1	91	71,1
35-45	5	3,9	5	3,9
	128	100	128	100
Alter			Alter	
Mittelwert	Median		Mittelwert	Median
27,6 +- 4,1	28		27,6 +- 4,1	28
	(18-53)			(18-53)

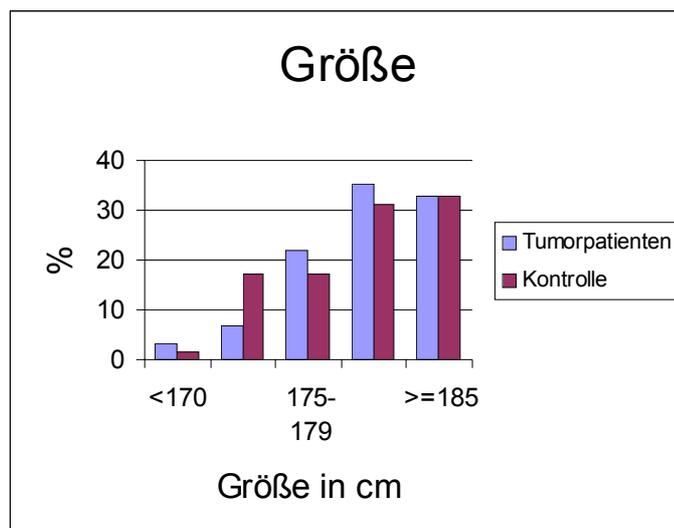
Tab. 7: Erkrankungsalter getrennt nach Seminomen und Nichtseminomen.

Erkrankungsalter nach Jahrgang						
Jahrgang	Reine Seminome			Nichtseminome/Mischtumore		
	N	%	Erkrankungs- alter Durchschnitt	N	%	Erkrankungs- alter Durchschnitt
1965-1969	32	55,2	30,6	30	42,9	29,6
1970-1974	17	29,3	27,4	21	30	26,5
1975-1980	9	15,5	24,1	19	27,1	22,7
	58	100		70	100	

5.1.1 Große Körpergröße ist mit der Hodentumorentstehung assoziiert

Ein Unterschied in der Größenverteilung fällt bei der Betrachtung der Verteilung der Größe unter den Tumorpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der Unterschied äußert sich jedoch nicht, wie in der Hypothese erwartet, durch eine erhöhte Anzahl übernormal großer Männer. In der Gruppe der Tumorpatienten und der Kontrollgruppe fanden sich bei den über 185 cm großen Personen je 32,8 % der Personen. Vielmehr fällt in der Gruppe der Hodentumorpatienten eine geringere Anzahl kleiner Männer auf. Unter den Tumorpatienten fanden sich bei allen unter 175cm großen Männern 13 Personen. Die Kontrollgruppe wies dagegen 24 Personen auf. In den Größen über 175cm fanden sich kleine Unterschiede, die jedoch nicht als signifikant gelten.

Grafik 1: Verteilung der Anzahl der Hodentumorfälle und Kontrollen auf Größenkategorien.



Tab. 8: Hodentumorfälle und Kontrollen auf Größenkategorien verteilt.

Größe(cm)	Alle Hodentumore		Kontrolle	
	N	%	N	%
<170	4	3,1	2	1,6
170-174	9	7	22	17,2
175-179	28	21,9	22	17,2
180-184	45	35,2	40	31,3
>=185	42	32,8	42	32,8
	128	100	128	100
	Größe Mittelwert	Größe Median	Größe Mittelwert	Größe Median
	1,81m +- 0,07	1,81 (1,67-2,03)	1,82m +-0,07	1,81(1,60-2,00)

Die univariante Analyse der Statistik bestätigte den protektiven Einfluss (OR bei 170-174cm: 0,32; Konfidenzintervall 0,12;0,83) einer kleinen Körpergröße auf die Entstehung von Hodentumoren. Die Kategorie <170cm zeigt mit einer Odds Ratio von 1,57 eine Assoziation von Hodentumoren mit dieser Größenkategorie. Jedoch ist diese aufgrund der geringen Fallzahl mit einem Konfidenzintervall von 0,26;9,38 nicht zu verwerfen.

Eine hohe Körpergröße von 180-184cm zeigt mit einer OR von 0,88 ,ebenso wie eine Körpergröße über 185cm mit einer OR von 0,79 ,keinen signifikanten Einfluss auf die Hodentumorentstehung.

Tab. 9: Univariante Berechnung der Odds Ratio (OR) und deren zugehörige Konfidenzintervalle für Körpergröße und Hodentumore. Als Referenzwert wurde die Größe 175-179cm gewählt.

Größe(cm)	OR	Konfidenzintervall
<170	1,57	0,26;9,38
170-174	0,32	0,12;0,83
175-179	1	1
180-184	0,88	0,44;1,78
>=185	0,79	0,39;1,59

Die durchgeführte multivariante Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss der Größe auf die Entstehung von Hodentumoren. Bei der multivariante Analyse wurden, im Gegensatz zur univariante Analyse, die Einflüsse des Gewichtes mit Hilfe eines mathematischen Modells herausgerechnet.

Körpergröße ist demnach signifikant mit dem Auftreten von Hodentumoren assoziiert (OR [170-174cm]: 0,32, KI 0,12;0,83).

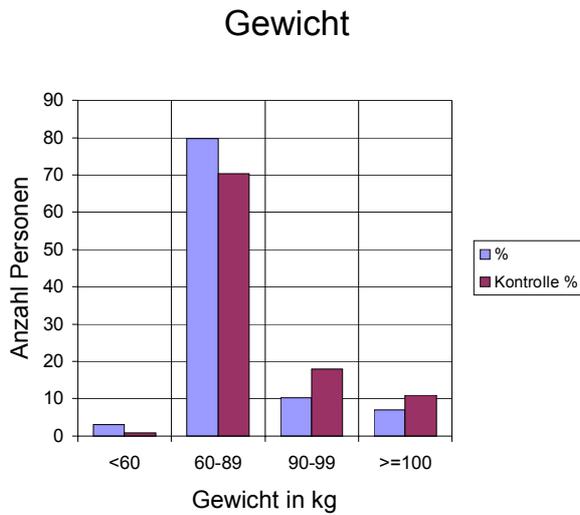
5.1.2 Niedriges Gewicht mit Hodentumoren assoziiert

Eine Betrachtung der Verteilung des Gewichtes unter den Tumorpatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe wies eine Häufung von Tumorpatienten im Bereich normaler und niedriger Gewichte auf. Es fanden sich in der Gewichtsklasse 60 bis 89 kg 79,7% der Patienten im Gegensatz zu 70,3% in der Kontrollgruppe. Auch die Gewichtsklasse <60 kg zeigte, trotz geringer Fallzahlen, einen Trend zu niedrigen Gewichten in der Tumorgruppe mit 3,1% versus 0,8% in der Kontrollgruppe. In den höheren Gewichtskategorien setzte sich diese Beobachtung fort. Nur 10,2% der Tumorpatienten fanden sich in der Kategorie 90-99 kg wieder, wohingegen 18% der Kontrollgruppe in diese Kategorie fielen. Das klinische Stadium der Erkrankung wurde bei der Datenerhebung nicht mit erfasst. Der Einfluss des Stadiums auf das Gewicht wird unten in der Diskussion erläutert.

Tab. 10: Hodentumorfälle und Kontrollen auf Gewichtskategorien verteilt.

Gewicht(kg)	Alle Hodentumore		Kontrolle	
	N	%	N	%
<60	4	3,1	1	0,8
60-89	102	79,7	90	70,3
90-99	13	10,2	23	18
>=100	9	7	14	10,9
	128	100	128	100
	Gewicht Mittelwert	Gewicht Median	Gewicht Mittelwert	Gewicht Median
	78,65 kg +- 13,3	76(54-134)	83,25 kg +-12,97	82(58-130)

Grafik 2: Verteilung der Anzahl der Hodentumorfälle und Kontrollen auf Gewichtskategorien.



Durch eine univariante Analyse zeigt sich eine Bestätigung der Beobachtungen. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist die Kategorie <60 kg nur sehr eingeschränkt zu bewerten, wie das Konfidenzintervall bestätigt. Die Odds Ratio von 3,53 ist daher nur als Trend zu niedrigen Gewichten zu werten. Eine Odds Ratio von 0,5 fand sich bei den 90-99kg schweren Patienten. Auch die Kategorie >99kg wies durch eine Odds Ratio von 0,57 auf eine inverse Assoziation von Hodentumoren und Gewicht.

Auch ein niedriges Körpergewicht ist, wenn auch mit geringer Signifikanz, mit dem Auftreten von Hodentumoren assoziiert.

Tab. 11: Univariante Berechnung der Odds Ratio (OR) und deren zugehörige Konfidenzintervalle für Körpergewicht und Hodentumore. Als Referenzwert wurde das Gewicht 90 - 89kg gewählt.

Gewicht(kg)	OR	Konfidenzintervall
<60	3,53	0,39;32,17
60-89	1	1
90-99	0,5	0,24;1,04
>=100	0,57	0,24;1,38

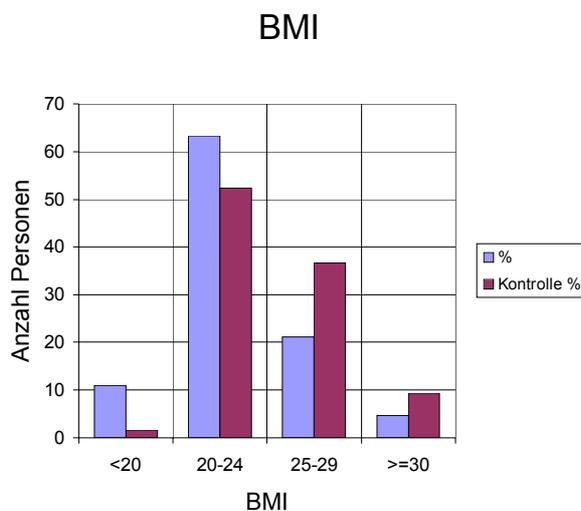
5.1.3 Niedriger BMI als von Größe und Gewicht abhängiger Parameter signifikant mit Hodentumoren assoziiert

Der BMI zeigt eine deutliche Verschiebung der Häufigkeitsverteilung zu niedrigen Gewichten. Dabei fanden sich unter den Patienten mit Hodentumor 63,3% in der Kategorie BMI 20-24 wieder, während sich in der Kontrollgruppe 52,3% in derselben Kategorie befanden. Patienten mit leichtem Übergewicht (BMI 25-29) wiesen eine Verteilung von 21,1% der Tumorpatienten zu 36,7% der Vergleichsgruppe auf.

Tab. 12: Hodentumorfälle und Kontrollen auf BMI - Kategorien verteilt.

BMI	Alle Hodentumore		Kontrolle	
	N	%	N	%
<20	14	10,9	2	1,6
20-24	81	63,3	67	52,3
25-29	27	21,1	47	36,7
>=30	6	4,7	12	9,4
	128	100	128	100
	BMI Mittelwert	BMI Median	BMI Mittelwert	BMI Median
	23,58 +- 3,4	23,15 (17,44-35,62)	25,24 +- 3,71	24,62 (18,79-42,46)

Grafik 3: Verteilung der Anzahl der Hodentumorfälle und Kontrollen auf BMI - Kategorien.



Durch eine univariante Berechnung der Odds Ratio konnte die Beobachtung bestätigt werden. Mit einer Odds Ratio von 0,25 bei einem BMI von 25-29 und einer Odds Ratio von 0,21 bei einem BMI größer oder gleich 30, zeigte sich eine inverse Assoziation von Hodentumor und Gewichtigkeit der Patienten.

Tab. 13: Univariante Berechnung der Odds Ratio (OR) und deren zugehörige Konfidenzintervalle für den BMI und Hodentumore. Als Referenzwert wurde der BMI 20-24 gewählt.

BMI	OR	Konfidenzintervall
<20	2,99	1,27;26,38
20-24	1	1
25-29	0,25	0,27;0,84
>=30	0,21	0,15;1,16

Die multivariante Analyse der Daten zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss des BMI auf das Auftreten von Hodentumoren ($p=0,0005$).

Die Odds Ratio war 0,870 mit einem Konfidenzintervall von [0,805; 0,941].

Somit ist der BMI von den drei untersuchten Parametern (Größe, Gewicht und BMI) aufgrund seiner Abhängigkeit von Größe und Gewicht am deutlichsten signifikant mit Hodentumoren assoziiert.

B) Häufiges Auftreten von Hodentumoren in ländlicher Umgebung

Der Vergleich der Hodentumorpatienten mit dieser Gruppe ist nur unter der Annahme zulässig, daß die Tumorpatienten der Universitätsklinik Bonn aus dem gleichen Umkreis wie die Kontrollgruppe stammen.

Es zeigte sich, daß viele Patienten, wahrscheinlich aufgrund der typischen Zuweisungsstruktur der Klinik Bonn, aus entfernteren Städten kamen. Die Appendicitis-, Tonsillitis- und Varikozele-Patienten, welche auch in Landkrankenhäusern gut versorgt werden können, stellten die Kontrollgruppe. Diese kamen jedoch erwartungsgemäß überwiegend aus Bonn und der direkten Umgebung, wodurch die Verteilung verzerrt dargestellt wird.

Die Ergebnisse des Vergleichs der Land- und Kleinstädte sind daher nicht sinnvoll auszuwerten.

Relativ wenig anfällig für die Verzerrung ist die Kategorie „Mittelstadt“, in welche die Stadt Bonn fällt. Dort zeigte sich, daß 36 Tumorpatienten in diese Kategorie fielen, wohingegen 41 Männer der

Kontrollgruppe auf diese Kategorie entfielen.

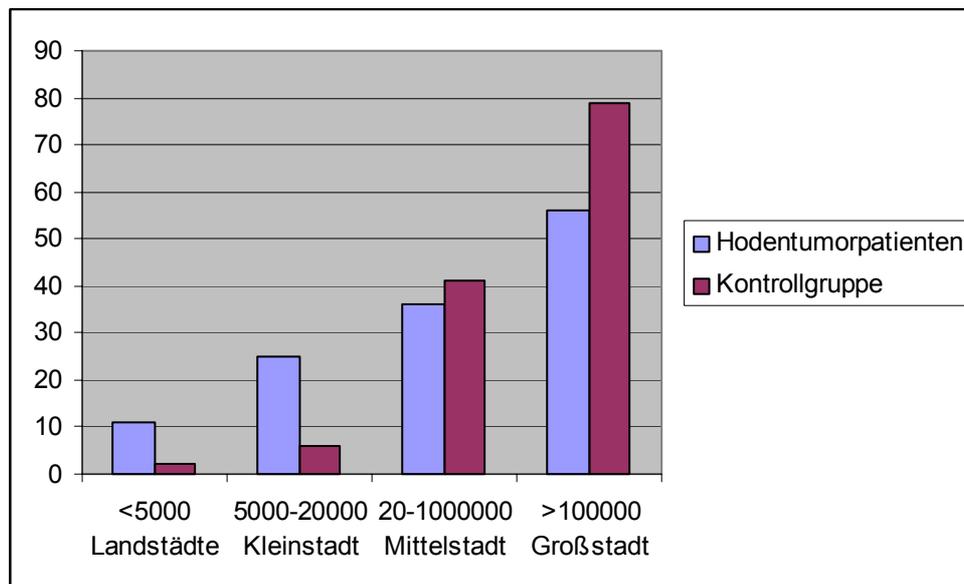
Auch die Kategorie „Großstadt“ ist für die Störeinflüsse weniger anfällig. Patienten aus Städten über 1.000.000 Einwohner kamen fast ausschließlich aus den Großstädten Köln und Düsseldorf. Auch dort zeigte sich, daß nur 56 der Tumorpatienten in einer Großstadt lebten, jedoch 79 Männer der Kontrollgruppe in einer solchen lebten.

Somit weist diese Auswertung auf eine inverse Assoziation von Hodentumoren und Wohnortgröße.

Tab. 14: Hodentumorfälle auf Stadtgrößenkategorien (Einwohnerzahl) verteilt.

	<5000 Landstädte	5000-20000 Kleinstadt	20-1.000.000 Mittelstadt	>1.000.000 Großstadt
Hodentumorpatienten	11	25	36	56
Kontrollgruppe	2	6	41	79
				n=128

Grafik 4: Hodentumorfälle und Kontrollgruppe auf Stadtgrößenkategorien verteilt.



Auf dem Land ist die Altersstruktur im Gegensatz zu jener der Stadt unterschiedlich. Die Interpretation wird zusätzlich noch durch die ethnische Herkunft erschwert, da sich Migration in Stadt und Land ebenfalls stark unterscheiden.

In der Altersstruktur des Landes findet sich ein höherer Anteil jüngerer Menschen als in den Städten. Die Geburtenrate liegt auf dem Land außerdem höher. Somit ist der Anteil der

Altersklasse zwischen 20 und 40, in welcher sich die meisten Hodentumorpatienten finden, auf dem Land größer als in der Stadt. Außerdem befinden sich in der Stadt mehr Migranten, deren ethnische Herkunft bei der Interpretation berücksichtigt werden müssten. Jedoch ist aufgrund der Einbürgerung dieser Menschen eine ethnische Zuordnung nicht mehr möglich [72].

C) Häufung von Hodentumoren in Familien bilateral betroffener Patienten

Tab. 15: Auswertung der Fragebögen an Patienten mit Bilateralem Hodentumor.

Nr.	Maldescensus	Söhne	Töchter	Brüder	Schwestern	Hodentumore in Verwandtschaft
1	Nein	0	1	3	0	Nein
2	Nein	0	0	0	1	Nein
3	Nein	0	0	1	1	Nein
4	Nein	1	1	1	2	Nein
5	Nein	0	1	0	0	Nein
6	Nein	0	0	0	0	Nein
7	Nein	1	0	0	0	ja, Großvater
8	Nein	0	0	3	2	Nein
9	Nein	1	1	3	1	ja, drei Brüder, ein Cousin
10	Ja, beide Hoden	0	0	2	6	Nein
11	Nein	0	0	0	1	Nein
12	Nein	0	1	3	0	Nein
13	Nein	1	0	0	1	Nein
14	Nein	0	2	1	1	Nein
15	Ja, linker Hoden	1	0	1	1	Nein
16	Nein	0	0	0	0	Nein
17	Nein	0	0	0	0	Nein
(18)*	Ja, linker Hoden	1	1	1	0	ja, Vetter

* Hodentumor links gesichert, rechts Keimzell dysplasie

Tab. 16: Auswertung der Fragebögen an Patienten mit Unilateralem Hodentumor.

Nr.	Maldescensus	Söhne	Töchter	Brüder	Schwestern	Hodentumore in Verwandtschaft
1	Ja, beide Hoden	0	0	0	0	Nein
2	Nein	0	0	0	1	Nein
3	Nein	2	0	1	5	Nein
4	Ja, rechter Hoden	1	1	1	2	Nein
5	Nein	0	2	0	3	Nein
6	Nein	0	2	1	1	Nein
7	Nein	1	0	0	1	Nein
8	Nein	0	0	1	0	Nein
9	Ja, rechter Hoden	2	2	1	1	Nein
10	Nein	0	0	3	0	Nein
11	Ja, beide Hoden	0	2	1	0	Nein
12	Nein	0	0	2	1	Nein
13	Nein	1	1	0	1	Nein
14	Nein	0	1	1	1	Nein
15	Nein	2	1	0	0	Nein
16	Nein	0	0	0	1	Nein
17	Nein	1	0	1	0	Nein
18	Nein	0	2	0	0	Nein
19	Nein	0	0	1	4	Nein
20	Ja, linker Hoden	1	0	1	0	Nein
21	Nein	0	0	1	0	Nein
22	Nein	0	0	0	1	Nein
23	Nein	2	0	1	5	Nein

24	ja, rechter Hoden	1	1	1	3	Nein
25	Nein	0	2	0	3	Nein
26	Nein	1	1	1	1	Nein
27	ja, rechter Hoden	0	2	0	1	Nein
28	Nein	0	0	1	0	Nein
29	Nein	1	2	2	1	Nein
30	Nein	0	0	3	0	Nein
31	Ja, linker Hoden	0	1	2	0	Nein
32	Nein	0	0	2	1	Nein
33	Nein	1	1	0	1	Nein
34	Nein	0	1	1	1	Nein
35	Nein	0	0	1	0	Nein
36	Nein	1	1	0	1	Nein
37	Nein	2	1	0	0	Nein
38	Nein	0	1	0	0	Nein

Weder in der Unilateralen noch in der bilateralen Gruppe fand sich ein Fall von Maldescensus beim Vater. Unter den Patienten mit einseitigem Hodentumor war der Maldescensus ähnlich häufig (acht Fälle auf doppelte Gruppengröße) wie unter denen mit beidseitigen Hodentumoren (drei Fälle). Eine Assoziation von Maldescensus und bilateralen Hodentumoren scheint daher weniger wahrscheinlich.

Die Hälfte (9 von 18) der bilateralen Patienten hatte eigene Nachkommen. Insgesamt gab es 14 (ca. 0,778 Geburten pro Person) Nachkommen in dieser Gruppe.

Unter den unilateralen Tumorpatienten hatten 25 der 38 (ca. 65%) Patienten Nachkommen. Es waren in dieser Gruppe insgesamt 42 (ca. 1,235 Geburten pro Person) Nachkommen gezeugt worden.

Die Möglichkeit einer natürlichen Befruchtung ist mit einem Hoden noch gegeben, während diese bei beidseitiger Orchidektomie nicht vorhanden ist. Schon daher war mit einer geringeren Geburtenrate unter den beidseitigen Tumorpatienten zu rechnen gewesen. Unbekannt ist leider die Zahl jener Patienten geblieben, welche vor der Operation ihr Sperma haben entnehmen und einfrieren lassen, um eine genauere Aussage über die Befruchtungsfähigkeit des Spermiums machen zu können. Dies bestätigt auch die Analyse der Fragebögen der bilateralen Hodentumorpatienten.

Kein Kind wurde nach der Operation des zweiten Hodens gezeugt. Vier Patienten haben ihre Kinder vor der Diagnose des ersten Tumors gezeugt, drei Patienten zeugten ihre Kinder zwischen den zwei Tumorerkrankungen. Ob eine organerhaltende Operation durchgeführt worden ist, wurde nicht erfasst. Damit ist ein Vergleich der Fertilität unter den Tumorpatienten nicht möglich.

Stattdessen bietet die Analyse der Geschwister eine Möglichkeit, dennoch eine Aussage über die Fertilität zu machen. Unter der Hypothese, daß sowohl die Veranlagung zum Hodentumor als auch die zu verminderter Fertilität vererbt wird, müßten in dieser Generation eine kleinere Anzahl Geschwister unter den bilateralen Tumorpatienten zu finden sein.

Tatsächlich haben 13 von 18 (ca. 72%) bilateralen Patienten Geschwister, insgesamt sind dies 36 Geschwister (durchschnittlich 2 pro Patient). 19 hiervon waren Brüder, 17 waren Schwestern. In der Kontrollgruppe haben dagegen 33 von 38 (ca. 87%) Patienten Geschwister. Insgesamt sind dies 70 Geschwister in dieser Gruppe (ca. 2,06% pro Person). Darunter waren 30 Brüder und 40 Schwestern. Die direkte Frage nach Schwierigkeiten, von Verwandten Kinder zu bekommen, war überwiegend nicht bekannt oder wurde verneint. Niemand beantwortete die Frage mit „Ja“.

Die Anzahl der Geschwister weist auf eine insgesamt herabgesetzte Fertilität in den Familien der bilateralen Hodentumorpatienten hin (72% gegen 87% Geschwister). Die Verteilung der Geschlechter der Geschwister gibt keinen signifikanten Hinweis darauf, ob die Fertilität an ein Geschlecht gebunden ist.

Weder in der Fall- noch der Kontrollgruppe wurde bei Verwandten ein Malescensus angegeben. Überwiegend wurde die Kategorie „nicht bekannt“ ,ansonsten „nein“ gewählt.

In der Gruppe der bilateralen Tumore traten in zwei Fällen Hodentumore auch bei Blutsverwandten auf (Tab 15 Nr. 7 und 9). In einem weiteren Fall (Nr. 18) war einseitig ein Tumor gesichert, auf der Gegenseite war eine Keimzeldysplasie festgestellt worden. Aus diesem Grund wurde der Fall zwar den bilateralen Hodentumoren zugeordnet, wurde aber besonders ausgewiesen.

In der Kontrollgruppe aus unilateralen Hodentumoren waren keine Fälle in der Verwandtschaft im Fragebogen angegeben.

Eine Häufung von Hodentumoren in der Familie eines Patienten mit bilateralen Hodentumor ist demnach anzunehmen. Über einen Vererbungsmodus kann, aufgrund der geringen Fallzahl, keine Aussage gemacht werden.

6 Diskussion

6.1 Fall- und Kontrollgruppenauswahl sowie Störeinflüsse bei der Untersuchung von Körpergröße, Gewicht und BMI

Durch die Auswahl einer zu jedem Fall passenden Kontrollperson ist es gelungen, das Problem der Altersstruktur vorhergehender Studien zu lösen. Durch diese Auswahl konnte eine Kontrollgruppe erstellt werden, die keiner mathematisch – statistischen Anpassung bedurfte.

Die Begrenzung des Alters für die Gruppe der Tumorpatienten hat durch ein Filtern von möglichen Störvariablen ebenfalls dazu beigetragen, zuverlässige Ergebnisse zu liefern. Die zur Kontrolle erstellte Tabelle 6 zeigt eine für die verschiedenen Hodentumore typische Altersverteilung. Damit kann von einem für Hodentumore typischen Kollektiv gesprochen werden.

Kritisch betrachtet werden muss, ob die Erkrankungen des Kontrollkollektives, Appendicitis, Tonsillitis und Leistenhernie, Ausdruck veränderter Größen oder Gewichte sein können. Idealerweise wäre es sicherlich gewesen, ein gesundes Kollektiv als Kontrollgruppe zu wählen. Zumindest wurde aber ein Kollektiv gewählt, welches gesund im Bezug auf Hodentumore oder mit Hodentumoren assoziierter Krankheiten ist.

Leistenhernien treten aufgrund einer Disposition und erhöhtem abdominalen Druck auf. Dieser findet sich beispielsweise bei körperlich arbeitenden Personen. Diese haben erwartungsgemäß ein höheres Gewicht und einen höheren BMI. Appendicitis ist dagegen eine die breite Bevölkerung betreffende Erkrankung. Der Einfluss eines erhöhten Lebensmittelkonsums im Sinne einer Adipositas ist für diese Erkrankung eher von untergeordneter Bedeutung. Die Erkrankung Tonsillitis könnte aufgrund des chronisch bestehenden Entzündungsprozesses im Rachenraum zu einer Appetitverminderung führen. Dies könnte eventuell in einem leichten Rückgang des Patientengewichtes und BMI resultieren.

Insgesamt sind die Störeinflüsse durch die Kontrollgruppe als gering zu bewerten, zumal die Effekte eines verminderten Gewichts durch Tonsillitis und eines erhöhten Gewichts bei Appendicitis gegenläufig sind.

6.1.1 Große Körpergröße ein Risikofaktor für Hodentumorentstehung

Die Auswertung vorangegangener Studien zeigte mehrheitlich eine Assoziation von Hodentumoren mit der Körpergröße. Auch die Auswertung dieser Daten wies einen Trend zu dieser Assoziation auf. Insbesondere die Odds Ratio der Kategorien für übernormal große Männer zeigten zwar einen Trend, jedoch beinhalteten die Konfidenzintervalle auch die „Eins“. Eine „Eins“ in der Odds Ratio würde anzeigen, dass zwischen den zu vergleichenden Gruppen keine Assoziation bestünde. Umschließt das Konfidenzintervall diese Zahl, so ist grundsätzlich noch die Möglichkeit gegeben, dass keine Assoziation besteht. Somit ist es statistisch in diesem Fall möglich, dass keine Assoziation besteht. Eine Betrachtung der Odds Ratio derjenigen Größenkategorien, in denen die Eins nicht Bestandteil des Konfidenzintervalles ist, gibt daher einen besseren Aufschluss über eine Assoziation. Diese findet sich in der Kategorie für unternormal große Männer von 170 bis 174cm. Das Konfidenzintervall dieser Männer zeigte eine Assoziation von kleiner Größe mit einem geringeren Auftreten von Hodentumoren.

Zusammenfassend lässt sich zu der Auswertung dieser Daten sagen, dass nur eine Kategorie (170-174cm) statistisch signifikante Ergebnisse aufwies. Die Kategorie „kleiner 170cm“ war aufgrund zu geringer Fälle nicht verwertbar. Da jedoch auch die übrigen Kategorien, wenn auch mit geringer Signifikanz, eine Assoziation aufweisen, ist eine erhöhte Körpergröße als Risikofaktor für das Auftreten von Hodentumoren nach diesen Ergebnissen möglich. Eine gemeinsame Erhöhung der Körpergröße und das Auftreten von Hodentumoren kann durch eine Hypernutrition in früher Kindheit erklärt werden [73]. Die Körpergröße des ausgewachsenen Menschen wird zu einem

großen Teil von hormonellen Faktoren beeinflusst. Verantwortlich für das Größenwachstum sind die „Insulin like growth-factors“, besonders das IGF-I, welches auch in der Spermatogenese eine Rolle spielt. Dies wäre eine plausible Erklärung für die Assoziation von großer Körpergröße und Hodentumoren.

In den bisherigen Studien zur Körpergröße fanden sich 4 signifikante Assoziationen von Körpergröße und Hodentumor, 6 Studien ergaben keine Assoziation, und zwei beinhalteten keine Information dazu.

Insbesondere Akre [52] und Dieckmann [55] konnten zuletzt mit 553 bzw. 353 Fällen eine positive Assoziation zeigen. Dabei war die Odds Ratio (OR) von Akre 1,34 (Konfidenzintervall [KI] 1,02-1,77), Dieckmann konnte mit einer OR von 2,11 (KI 1,25-3,55) eine Assoziation nachweisen.

6.1.2 Niedriges Gewicht erhöht das Risiko an Hodentumoren zu erkranken

Analog zur Auswertung der Körpergrößenkategorien war die kleinste Kategorie der Gewichte mit zu wenigen Patienten gefüllt, so dass sie statistisch nicht sinnvoll verwertbar war. Die beiden hohen Gewichtskategorien wiesen eine Odds Ratio auf, die für eine inverse Assoziation von Hodentumoren und Gewicht spricht. Eine Betrachtung der Konfidenzintervalle zeigte, dass die „Eins“ von diesen umschlossen wurde. In der Kategorie 90 -100 kg war die „Eins“ nur knapp von den Konfidenzintervallen umschlossen (1,04). Es kann also von einer inversen Assoziation in dieser Kategorie gesprochen werden, wenn auch die Signifikanz knapp ausfällt. In der letzten Kategorie „größer als 100 kg“ umschließen die Konfidenzintervalle die „Eins“ deutlich. Damit weist diese Kategorie nur einen Trend auf, von einer deutlichen statistischen Signifikanz kann hingegen nicht gesprochen werden.

Das Ergebnis der univariaten Gewichtsuntersuchung war statistisch schwach signifikant, wohingegen die multivariante Analyse keine Assoziation mit Hodentumoren aufwies.

Kritisch ist auch zu bewerten, dass es aufgrund der Tumorerkrankung zu einem Gewichtsverlust der Patienten kommt. Ein Einfluss der aktuellen Ernährung auf die Hodentumorentstehung wäre zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Operationsprotokoll also bereits verfälscht, wenn ein fortgeschritteneres Stadium vorgelegen hätte. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung diese Information nicht notiert, wurde lässt sich keine Aussage zu den Bonner Patienten treffen. In der Literatur wird jedoch bis 90% [74] ein Stadium < II angegeben, in denen eine Gewichtsabnahme durch den Tumorprogress zum Diagnosezeitpunkt noch nicht stattgefunden hat und eine Einflussnahme auf das Gewicht somit nicht vorkam.

Ein hohes Gewicht weist nur in Abhängigkeit von der Größe auf ein mögliches Übergewicht hin, daher wird dieses Thema im folgenden Abschnitt erläutert.

6.1.3 BMI wertet Größe als Risikofaktor besonders stark

Im BMI als abhängige Größe von Gewicht und Größe zeigt sich eine Assoziation zu Hodentumoren besonders deutlich. Gewicht und Größe zeigten zuvor jeweils eine Assoziation zu Hodentumoren, die sich folglich im BMI potenziert. Mit steigender Körpergröße sinkt der BMI, während ein großes

Gewicht den BMI erhöht. Damit wirkt die variable Körpergröße entsprechend ihrer positiven Assoziation senkend auf den BMI, die Variable Gewicht wirkt entsprechend der inversen Assoziation erhöhend auf den BMI. Die Odds Ratio wird also durch beide Variablen in die selbe Richtung beeinflusst, wodurch beide Größen sich potenzieren. Dieses Ergebnis spiegeln die Odds Ratio des BMI 25-29 (0,25) und die Odds Ratio des BMI >30 (0,21) wieder. Die multivariante Analyse des BMI war, im Gegensatz zu den multivarianten Analysen von Größe und Gewicht, die einzige mit einem signifikanten Ergebnis einer inversen Assoziation.

Ein niedriger BMI ist nach dieser Untersuchung mit Hodentumoren assoziiert. Das Hodentumorrisiko ist demnach bei schlanken Menschen gesteigert. Zwei Theorien sind nun denkbar: Übergewicht kann einen protektiven Einfluss bei der Hodentumorentstehung haben oder Schlankheit kann vermehrt zu einer Tumorgenese führen.

Nach der These, dass Östrogen die Entstehung von Keimzeldysplasien fördert wäre auch die Übergewichtigkeit mit Ihren erhöhten Hormonspiegeln als Risikofaktor möglich gewesen. Übergewichtigkeit entsteht meist jedoch erst im Laufe des Lebens und kann daher keinen Einfluss auf die Entstehung von Keimzeldysplasien nehmen, da diese bereits intrauterin entstehen.

In welchem Zeitraum des Lebens diese Einflüsse wirksam werden und welcher Art lässt sich nur spekulieren. Da der BMI durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird, lässt sich diese Frage nicht beantworten.

Zuvor konnte der geringere Einfluss des Gewichts auf den BMI dargestellt werden, während die Körpergröße den größten Einfluss auf den BMI als Risikofaktor nimmt. Für ein hohes Gewicht konnte zuvor nur eine schwache Signifikanz und damit möglicherweise ein geringer Einfluss auf die Hodentumorentstehung gezeigt werden. Somit scheint die Körpergröße der bestimmende Faktor für den BMI als Risikofaktor zu sein.

Die Ergebnisse stehen im Einklang zu einigen vorherigen Studien bezüglich einer Assoziation von Hodentumoren mit Größe, Gewicht und BMI. Es wurde in 4 Studien eine Assoziation von Hodentumoren und Körpergröße festgestellt, wobei jetzt auch diese Studie dieses Ergebnis unterstützt. Zum Gewicht fanden 2 Autoren eine inverse Assoziation, ein Autor einen Trend dazu. Auch die Ergebnisse dieser Studie weisen auf einen Trend zur inversen Assoziation mit Hodentumoren hin.

Damit stellt der BMI die zuvor gefundenen Risikofaktoren Körpergröße und Gewicht mit besonderer Betonung der Körpergröße dar. In der Formel des BMI wird die Größe im Nenner quadriert und damit stärker gewichtet. Damit überwiegt der Einfluss der Größe bei der Kalkulation des BMI das Gewicht. Dies kann die Deutlichkeit der Signifikanz eines niedrigen BMI bei Hodentumorpatienten erklären.

Tab. 17: Bisherige Studien über Assoziation von Hodentumoren und Körpergröße bzw. BMI.

Autor	Jahr	Fallzahl	Ergebnis Größe	Ergebnis BMI
Lin [75]	1979	205	-	Pos. Assoziation
Kleinteich [53]	1983	64	Pos. Assoziation	Trend zu inverser Assoziation
Whittemore [76]	1984	67	Keine Assoziation	-
Swerdlow [77]	1989	259	Keine Assoziation	Keine Assoziation
Davies [78]	1990	438	Keine Assoziation	Keine Assoziation
Thune [79]	1994	46	Keine Assoziation	Keine Assoziation
UKTCSG [80]	1994	794	Keine Assoziation	Keine Assoziation
Gallagher [54]	1995	510	Pos. Assoziation	Keine Assoziation
Petridou [81]	1997	97	Keine Assoziation	Inverse Assoziation
Srivastava [82]	2000	212	-	Keine Assoziation
Akre [52]	2000	553	Pos. Assoziation	Inverse Assoziation
Dieckmann [55]	2002	353	Pos. Assoziation	Keine Assoziation

6.2 Hinweise für ländliche Umgebung als Risikofaktor

Vorhergehende Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Landwirtschaft eingesetzte Düngemittel einen Risikofaktor für die Hodentumorentstehung darstellen, wenn diese z.B. im elterlichen Hof eingesetzt wurden. Das Ziel dieser Untersuchung war herauszufinden, ob der ländliche Wohnort einen Risikofaktor darstellt, ohne dass ein unmittelbarer Kontakt zu Düngemitteln bestand.

Ergebnis dieser Untersuchung war eine inverse Assoziation von Hodentumoren mit Stadtgröße. Damit scheint der ländliche Wohnort ebenfalls einen Risikofaktor darzustellen.

Folgende Faktoren haben möglicherweise die Ergebnisse verzerrt:

Die Zeit der Exposition konnte nicht erfasst werden, da nicht klar war, wie lange die Männer bereits ländlich gewohnt haben. Da auch die Kontrollgruppe nicht auf eine gewisse Wohndauer normiert wurde, wird der Einfluss dieses Faktors auf das Ergebnis reduziert. Wesentlicher Kritikpunkt ist aber die Zusammensetzung der Kontrollgruppe.

Da die Ergebnisse des Vergleichs der Land- und Kleinstädte aufgrund der Verteilung der Krankenhaus Klientel nicht sinnvoll auszuwerten waren (siehe Ergebnisteil), erfolgte eine

Fokussierung auf die Kategorie „Mittelstadt“. Die Patienten in dieser Kategorie stammten im Wesentlichen aus der Stadt Bonn. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen Tumorpatienten und Kontrollgruppe (36 Tumorpatienten, 41 Männer der Kontrollgruppe).

Ebenfalls konnte die Kategorie „Großstadt“ als weniger störanfällig für Verzerrungen herausgestellt werden (siehe Ergebnisteil; 56 Tumorpatienten, 79 Männer der Kontrollgruppe). Damit sind diese zwei Kategorien der Häufigkeitsverteilung relativ zuverlässige Größen. Aufgrund des kleinen Patientenkollektives wäre ein Vergleich der Verteilungen nicht statistisch sinnvoll. Augenscheinlich fallen jedoch Unterschiede bei den Verteilungen auf. Demnach gibt diese Studie Hinweise darauf, dass eine abnehmende Stadtgröße ein Risikofaktor für die Hodentumorentstehung darstellt. Eine Abnahme der Stadtgröße wurde mit einer Zunahme der Ländlichkeit interpretiert. Gleichzeitig sinkt mit einer Abnahme der Stadtgröße der Abstand der Wohnhäuser zu den ländlichen, nicht besiedelten Flächen (naturbelassene Flächen und auch landwirtschaftliche Nutzflächen). Dies könnte möglicherweise zu einer erhöhten Exposition der Landbevölkerung gegenüber in der Landwirtschaft verwendeten Düngemitteln führen, die für die Entstehung testikulärer Neoplasien verantwortlich gemacht werden [57]. Darüber hinaus erschwert die unterschiedliche Altersstruktur in Städten und auf dem Land die Interpretation der Daten. Da auf dem Lande die Bevölkerung jünger ist als in der Stadt, verfälscht dies die auf dem Land beobachtete Häufung der Hodentumoren, welche ja eine Erkrankung der jüngeren Menschen ist. Eine Herausforderung für zukünftige Studien wird es sein, die Größe dieses Einflusses zu quantifizieren, wobei hierfür die genauen Zahlen der Bevölkerungszusammensetzung der einzelnen Städte notwendig sind.

6.3 Familiäre Vererbbarkeit von Hodentumoren unter bilateral auftretenden Hodentumoren

Bilaterale Hodentumorfälle sind im Vergleich zu unilateralen Hodentumoren viel seltener. In den Akten der Universitätsklinik Bonn fanden sich 320 unilaterale Hodentumorfälle, jedoch nur 28 bilaterale Fälle. Diese Gruppengröße ist für eine statistische Auswertung jedoch zu gering. Die deskriptive Auswertung kann daher nur Hinweise bieten.

In der Hauptfragestellung wurde nach familiären Häufungen unter den bilateralen Hodentumorpatienten gefragt. Als Ergebnis fanden sich 3 betroffene Familienmitgliedern unter den Bilateralen und keine unter den unilateralen Patienten. Dies ist ein auffälliger Hinweis auf eine familiäre Häufung. Es muss jedoch bedacht werden, dass es sich lediglich um 18 Befragte unter den bilateralen Tumorpatienten handelt. Da die Kontrollgruppe die doppelte Anzahl unilaterale Tumorpatienten enthält, wird ein Zusammenhang zwischen beidseitigem Tumor und Familiärer Häufung noch um so wahrscheinlicher, da sich in dieser größeren Kontrollgruppe kein einziger Fall von familiärer Häufung fand.

Die Familiengröße und die Anzahl der Nachkommen in der bilateralen Tumorgruppe waren kleiner, daher finden sich diese Häufungen darüber hinaus in einer kleineren Gruppe. Dies bekräftigt also ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer familiären Prädisposition in einigen Familien der bilateralen Hodentumorpatienten.

Ein möglicher Einwand, die unterschiedliche Familiengröße könne die Ergebnisse stören, wird damit entkräftet.

Auf einen Fall der familiären Häufung muss noch besonders eingegangen werden. Es ist der Fall Nr. 9, in dem drei Brüder und ein Cousin an Hodentumoren litten. Eine solche Häufung legt nahe, dass die postulierte genetische Disposition in dieser Familie stärker ausgeprägt ist. Es ist denkbar, dass diese möglicherweise durch einen anderen Mechanismus, beispielsweise ein differenter Genlocus, ausgelöst wird. Dieser Fall kann dabei aber auch eine Maximalform familiärer Vererbarkeit von Hodentumoren sein und die Ursache in dem gleichen Genlocus wie die übrigen Fälle haben. Eine genetische Disposition in dieser Familie ist aufgrund der auffälligen Häufung höchst wahrscheinlich.

Alle Patienten der Familie Nr.9 litten unter bilateralen Hodentumoren. Dies unterstützt die These, dass einem bilateralen Hodentumor, zumindest in einem Teil der Fälle, vererbte Tumorgene zugrunde liegen.

Auch die beiden Fälle Nr. 7 und 18 unterstützen die Theorie. Da im Fragebogen explizit nach dem Grad der Verwandtschaft gefragt wurde, kann sicher gestellt werden, dass es sich nicht um Fälle unter nicht Blutsverwandten, z.B. Adoptivkindern, handelt.

Als Ergebnis stellte man auch eine herabgesetzte Geschwisteranzahl unter den beidseitigen Hodentumorpatienten fest. Die Anzahl der Kinder kann für die Untersuchung von Fertilität aus naheliegenden Gründen nicht herangezogen werden. Beidseitig orchidektomierte Patienten haben, im Gegensatz zu einseitig orchidektomierten, keine Möglichkeit mehr auf natürlichem Wege Kinder zu zeugen. Ist vor dem Auftreten der Erkrankung keine Entnahme und Kryokonservierung von Sperma für eine künstliche Befruchtung durchgeführt worden, kann auch zu einem späteren Zeitpunkt nach der zweiten Orchidektomie kein Sperma mehr gewonnen werden. Daten über die Nutzung dieser Möglichkeit wurden in dieser Studie nicht erhoben. Daher konnte nur eine Betrachtung der Familiengröße exklusive eigener Kinder und insbesondere der Anzahl der Geschwister des Einen Aufschluss auf Fertilität in der betroffenen Familien geben. Wie bereits beschrieben, hatten 72% bilaterale und 91% unilaterale Patienten Geschwister. Möglicher Störfaktor könnte hierbei ein Wandel in der Familienplanung in den letzten Jahren sein, so dass ältere Patienten bzw. länger zurückliegende Fälle eine größere Anzahl Geschwister haben könnten. Dahingegen könnten, aufgrund der in Deutschland stetig rückläufigen Geburtenziffern, die jüngeren Patienten eine kleinere Anzahl Geschwister haben. Um eine solche Fehlerquelle auszuschließen, wurden im Vorfeld zwei Kontrollpatienten mit gleichem Alter für einen Fallpatienten herausgesucht.

Damit bleibt die herabgesetzte Geschwisteranzahl unter den Fällen auffällig. Als Ursache hierfür könnte eine genetisch disponierte und mit einem möglichen Hodentumoren assoziierte, herabgesetzte Fertilität herangezogen werden.

Eine Häufung von Maldescensus Testis in der bilateralen Gruppe fand sich nicht. Die Anzahl der Fälle, in denen beide Erkrankungen auftraten, war mit der Kontrollgruppe weitgehend identisch. Es wird eine Koppelung der Gene für Maldescensus und Hodentumore angenommen [83], ist daher

aufgrund dieses Ergebnisses die Annahme plausibel, es handle sich sowohl bei uni- als auch bei bilateralen Hodentumoren um ähnliche oder gar identische Genloci.

7 Anhang

7.1 Anschreiben an die Patienten



Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Klinik und Poliklinik für Urologie
Direktor: Prof. Dr. med. S.C. Müller

53105 Bonn, 29.11.2006

Sigmund-Freud-Straße 25
Tel.: (0228) 287 - 5109 (Pforte)
Fax: (0228) 287 - 4285
(Poliklinik)

Univ.-Klinik u. Poliklinik für Urologie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Herrn

Urologie, Prof. Dr. med. P. Albers
Doktorand D. Morgenstern
Sigmund-Freud-Str. 25
53105 Bonn

Sehr geehrter Herr,

im Rahmen einer medizinischen Forschungsstudie, in der es um Hodentumoren geht, möchte ich Sie um Ihre Mithilfe bitten.

In selteneren Fällen treten Hodentumoren in Familien gehäuft auf.

Wir versuchen herauszufinden, wie hoch das Risiko für jedes Familienmitglied ist. Hiermit wollen wir später Vorhersagen über das Risiko von Familienangehörigen eines Erkrankten machen können.

Zwar sind auch wir uns der Tatsache bewusst, dass einige Menschen nur wenig über ihre Verwandten wissen, aber wir möchten Sie bitten, uns dennoch zu antworten, da Ihre Angaben von großer Wichtigkeit für uns sind.

Des Weiteren ist die Information, ob ein Verwandter keinen Hodentumor gehabt hat, genauso wichtig für uns, wie die Nachricht, dass er einen Hodentumor gehabt hat.

Möglicherweise irritiert es Sie, dass wir nach Ihrer Mutter und Geschwistern fragen: Dies dient der Erstellung von verlässlichen Statistiken über die Reihenfolge der Geburten und Familiengröße.

Für den Fall, dass ein Zusammenhang zwischen Hodentumoren und Unfruchtbarkeit besteht, fragen wir nach ungewollter Kinderlosigkeit in der Familie.

Am Ende des Fragebogens wollen wir wissen, ob ein Hodentumor bei einem Familienmitglied aufgetreten ist. Mit dem Einverständnis dieses Verwandten möchten wir Sie bitten, diese Information an uns weitergeben.

Selbstverständlich werden sämtliche Informationen streng vertraulich behandelt und anonym zur Erstellung einer Statistik verwendet.

Sollten wir Nachfragen bezüglich eines Familienmitgliedes haben, würden wir Sie zuerst um Ihr Einverständnis bitten und keinesfalls direkt Kontakt mit einem Familienmitglied aufnehmen.

Ihre Mithilfe würde uns sehr helfen und würde Sie nur kurze Zeit (ca. 15min) für das Ausfüllen des beigefügten Fragebogens in Anspruch nehmen.

Ich danke Ihnen im Voraus für Ihre Mühen und verbleibe

Mit freundlichen Grüßen

D. Morgenstern

7.2 Fragebogen

Vorname:
Name:
Geburtsdatum:

1. Auf welcher Seite war der Tumor?

Rechter Hoden Linker Hoden Beide Hoden nicht mehr bekannt

2. Hatten Sie einen Hoden, der nicht von selber in die normale Position herunter kam (sog. Maldescensus Testis)?

Nein

Ja Rechter Hoden Linker Hoden Beide Hoden nicht mehr bekannt

Vorname der Mutter:
Geburtsdatum der Mutter:

Vorname des Vaters:
Geburtsdatum des Vaters:

3. Ist Ihr Vater noch am Leben?

Ja Nein wenn nein, Jahr des Todes: _____

4. Hatte er einen Hoden, der nicht von selber in die normale Position herunter kam (sog. Maldescensus Testis)?

Ja Nein nicht bekannt

5. Hatte er eine Operation dafür?

Ja Nein nicht bekannt

6. Hatte er einen Hodentumor (bitte nur mit ja antworten, wenn der Tumor im Hoden begann. Andere Tumoren sind nicht gemeint)?

Ja Nein nicht bekannt

7. Haben Sie Söhne?

Nein

Ja

	Jun gen	Vorname	Geburts datum	Hatte er einen Maldescensus?	Operation dafür benötigt?	Hatte er Hodentumor?
<input type="checkbox"/>	1			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
<input type="checkbox"/>	2			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
<input type="checkbox"/>	3			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt

⇓	4		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇓	5		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇓	6		<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt

8. Haben Sie Töchter?

Nein

Ja →

Mädchen	Vorname	Geburtsdatum
1		
2		
3		
4		
5		
6		

9. Ist ein Kind gestorben?

Nein

Ja → wenn Ja, bitte Namen _____ und Todesjahr _____ angeben

10. Haben Sie Schwestern (Verwandschaft unterschieden in voll(hat beide Eltern mit Ihnen gemeinsam), halb(hat einen Elternteil mit Ihnen gemeinsam) und andere(hat keine gemeinsamen Elternteile) ?

Nein

Ja →

	Vorname	Geburtsdatum	Grad der Verwandtschaft	Anzahl d. Kinder
1			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
2			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
3			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
4			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
5			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	
6			<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere	

11. Haben Sie Brüder (bitte geben sie an, wann Sie zuletzt mit ihrem Bruder Kontakt gehabt haben. In den meisten Fällen wird das dieses Jahr sein, aber mancher Kontakt könnte unterbrochen worden sein oder ein Bruder ist gestorben. Bitte tragen Sie das Jahr des jeweiligen Ereignisses ein) ?

Nein
 Ja 

	Vorname	Geburtsdatum	Art d. Verwandtschaft	Anzahl d. Kinder	Jahr d. letzten Kontakt oder Jahr des Todes	Hatte er einen Maleszensus ?	O.P. dafür benötigt ?	Hatte er Hodentumor?
⇒	1		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	2		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	3		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	4		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	5		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt
⇒	6		<input type="checkbox"/> voll <input type="checkbox"/> halb <input type="checkbox"/> andere			<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Rechter Hoden <input type="checkbox"/> Linker Hoden <input type="checkbox"/> Beide Hoden <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> nicht bekannt

12. Wissen Sie, ob ein Bruder Schwierigkeiten gehabt hat, eigene Kinder zu bekommen ?

Ja Nein vielleicht nicht bekannt
 wenn Ja, bitte den Namen des Bruders angeben: _____

13. Wissen Sie, ob eine Schwester Schwierigkeiten gehabt hat, eigene Kinder zu bekommen ?

Ja Nein vielleicht nicht bekannt
 wenn Ja, bitte den Namen der Schwester angeben: _____

14. Onkel (nur Blutsverwandte) : Wie viele Brüder hatte Ihre Mutter? _____

15. Ist einer dieser Brüder, aus jedweden Grund, vor dem 50. Lebensjahr gestorben?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte das geschätzte Alter angeben: _____

16. Hatte ein Bruder Ihrer Mutter einen Hodentumor?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte den Vornamen angeben: _____

17. Wie viele Brüder hatte Ihr Vater? _____

18. Ist einer dieser Brüder, aus jedweden Grund, vor dem 50. Lebensjahr gestorben?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte das geschätzte Alter angeben: _____

19. Hatte ein Bruder Ihres Vaters einen Hodentumor?

Nein Nicht bekannt Ja

wenn Ja, bitte den Vornamen angeben: _____

20. Kennen Sie weitere Verwandte, die oben nicht genannt wurden, die einen Hodentumor gehabt haben?

Nein Ja

wenn Ja, bitte den Vornamen angeben: _____ . Wie sind Sie verwandt?: _____

Abschließend:

Wenn ein Verwandter, den sie in den Fragen erwähnt haben, an Hodentumor erkrankt ist, tragen Sie bitte in die folgende Liste so viele Informationen ein, wie Sie kennen:

Voller Name:	Geburtsdatum	Diagnosejahr d. Hodentumor	Behandelndes Krankenhaus	Name des Krankenhausarztes

Vielen Dank ,dass Sie sich die Mühe gemacht haben, den Fragebogen zu beantworten.

Bitte senden Sie den Fragebogen im beigelegten Umschlag zurück an die Urologie der Uniklinik Bonn.

Wenn wir Sie später noch wegen Rückfragen anrufen dürfen, geben Sie bitte hier Ihre Rufnummer an, unter der wir Sie tagsüber erreichen können:

Tel. _____

Zusammenfassung

Hintergrund: Hodentumore gehören zu den am besten behandelbaren Tumoren. Dennoch ist eine frühzeitige Diagnose entscheidend für die Therapie. Es wurden verschiedene genetische und exogene Faktoren untersucht, inwieweit sie ein Risiko für die Entstehung von Hodentumoren darstellen. Untersucht wurden die Vererblichkeit der Tumore, der Einfluss frühkindlicher Ernährung sowie die Bedeutung eines ländlichen Wohnorts als Risikofaktor für die Entstehung dieser Neoplasien.

Material und Methoden: In einer retrospektiven Studie wurden 128 Akten von Patienten mit einem einseitigen Hodentumor auf Ihre Körpergröße und ihr Gewicht zum Operationszeitpunkt hin sowie 128 Kontrollfälle (i.S. der „matched-pair-Analyse“) untersucht. Die Patienten waren zwischen 1965 und 1980 geboren. Die Körpergröße ist mit frühkindlicher Ernährung assoziiert und dient demnach als Parameter zur Erfassung der Hochwertigkeit dieser Ernährung und einem damit verbundenen Östrogenüberschuss. Zur Auswertung wurde eine uni- und multivariate statistische Analyse möglicher Risikofaktoren durchgeführt. Auch wurden die Wohnorte der Fälle und Kontrollen auf ihre ländliche Lage untersucht und verglichen. Zur Erfassung familiärer Vererbbarkeit wurden Patienten mit bilateralen Hodentumoren, für die eine Vererbbarkeit angenommen wird, mit einem Fragebogen auf weitere Hodentumorfälle unter Blutsverwandten befragt. 18 bilaterale Fälle wurden einer Kontrollgruppe von 38 unilateraler Patienten gegenübergestellt.

Ergebnisse: Es konnte eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Hodentumoren und großer Körpergröße nachgewiesen werden. Es fanden sich weniger kleine Menschen zwischen 170 und 174 cm (im Vergleich zur Durchschnittsgröße von 175 bis 179 cm) unter den Tumorpatienten als in der Kontrollgruppe (OR 0,32 KI 0,12;0,83). Ein Zusammenhang zwischen dem Gewicht und dem Auftreten von Hodentumoren war ebenfalls statistisch signifikant. Es zeigte sich eine deutliche Assoziation zwischen einem niedrigen „body mass index“ (BMI) und dem Auftreten von Hodentumoren. So fanden sich in der Gruppe eines BMI von 25-29 kg/m² weniger Patienten mit einer Hodentumorerkrankung (OR 0,25 KI 0,27;0,84). Auch die multivariate Analyse bestätigt dieses Ergebnis (p=0,0005).

Die Verteilung der Patienten auf die Stadtgröße gibt Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten von Hodentumoren bei Wohnorten in Land- und Kleinstädten gegenüber der Kontrolle.

Bezüglich der Vererbbarkeit und familiären Häufung konnten unter 18 Fälle von bilateralen Hodentumoren drei Mal Hodentumore in der Verwandtschaft identifiziert werden, wohingegen unter 38 Kontrollfällen keine weiteren Fälle unter Verwandten auftraten.

Diskussion: Sowohl eine große Körpergröße als auch ein niedriger BMI sind signifikant mit dem Auftreten von Hodentumoren assoziiert. Da frühkindliche Ernährung über „Insulin like growth-factors“ sowohl auf die Körpergröße als auch auf die Reifung der Spermien Einfluss nimmt, wäre dies eine mögliche Erklärung für die Assoziation.

Die Assoziation eines ländlichen Wohnortes mit Hodentumoren lässt sich mit den in der Landwirtschaft eingesetzten und als Risikofaktor für Hodentumore bekannten Düngemitteln erklären.

Die Untersuchung der bilateralen Hodentumore zeigt, dass es in dieser Gruppe familiäre Häufung und damit wahrscheinlich eine Untergruppe mit zugrunde liegender genetischer Disposition gibt.

Literaturverzeichnis

1. Ozols, R.F., Williams S.D., *Testicular cancer*. Curr Probl Cancer 1989, **13**: 285-335
2. Li, M.C., Whitmore, W.F., Jr, Golbey, R. and Grabstald, H, *Effect of combination drug therapy on metastatic cancer of testis*. J.A.M.A. 1960, **174**: 1291
3. Einhorn, L., Donohue, J., *Improved Chemotherapy in disseminated testicular cancer*. The Journal of Urology 1977, **117**: 65-69
4. Schmoll, H.J., et al., *European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG)*. Ann Oncol 2004, **15**: 1377-1399
5. Looijenga, L.H., et al., *Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors*. Cancer Res 2003, **63**: 7674-7678
6. Rorth, M., et al., *Carcinoma in situ in the testis*. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000: 166-186
7. Giwercman, A., et al., *Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study*. J Urol 1987, **138**: 1214-1216
8. al-Jehani, R.M., et al., *Loss of heterozygosity on chromosome arms 5q, 11p, 11q, 13q, and 16p in human testicular germ cell tumors*. Genes Chromosomes Cancer 1995, **13**: 249-256
9. Looijenga, L.H., et al., *Testicular germ cell tumors of adults show deletions of chromosomal bands 11p13 and 11p15.5, but no abnormalities within the zinc-finger regions and exons 2 and 6 of the Wilms' tumor 1 gene*. Genes Chromosomes Cancer 1994, **9**: 153-160
10. Peng, H.Q., et al., *Loss of heterozygosity of tumor suppressor genes in testis cancer*. Cancer Res 1995, **55**: 2871-2875
11. Datta, M.W., et al., *Transition from in situ to invasive testicular germ cell neoplasia is associated with the loss of p21 and gain of mdm-2 expression*. Mod Pathol 2001, **14**: 437-442
12. Strohmeyer, D., et al., *Analysis of the DCC tumor suppressor gene in testicular germ cell tumors: mutations and loss of expression*. J Urol 1997, **157**(5): 1973-1976
13. Riede, U.-N., et al., *Männliches Genitalsystem / Hoden*. In: Riede, U.-N., Hsg. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart - New York: Thieme, 1999: 905-910
14. Weißbach, L., et al., *Hodentumoren*. In: Rübber, H., Hrsg. *Uro-onkologie*. Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo: Springer, 2001: 433-533
15. Spiess, et al., *Predictors of outcome in patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection for testicular Cancer*. Cancer 2006, **107**(7): 1483-1490
16. Richie, J.P., *Detection and treatment of testicular cancer*. CA Cancer J Clin 1993, **43**: 151-175
17. Forman, D. and H. Moller, *Testicular cancer*. Cancer Surv 1994, **19-20**: 323-341
18. Wynd, C.A., *Testicular self-examination in young adult men*. Journal of Nursing Scholarship 2002, **34**: 251-255
19. Singer, A.J., Tichler, T., Orvieto, R., Finestone, A., & Moskovitz, M, *Testicular Carcinoma: A study of knowledge ,awareness, and practice of testicular self -examination in male soldiers amd military physicians*. Military Medicine 1993, **158**: 640-643
20. Kinkade, S., *Testicular cancer*. Am Fam Physician 1999, **59**: 2539-2544, 2549-2550
21. Friman, P.C. and J.W. Finney, *Health education for testicular cancer*. Health Educ Q 1990, **17**: 443-453
22. Weir, H.K., L.D. Marrett, and V. Moravan, *Trends in the incidence of testicular germ cell cancer in Ontario by histologic subgroup, 1964-1996*. Cmaj 1999, **160**: 201-205
23. Moller, H., *Decreased testicular cancer risk in men born in wartime*. J Natl Cancer Inst 1989, **81**: 1668-1669
24. Boisen, K.A., et al., *Are male reproductive disorders a common entity? The testicular dysgenesis syndrome*. Ann N Y Acad Sci 2001, **948**: 90-99
25. Jacobsen, R., et al., *Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer*:

- a record linkage study. Hum Reprod 2000, **15**: 1958-1961
26. Richiardi, L., et al., *Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer*. J Natl Cancer Inst 2004, **96**: 145-147
 27. Prener, A., G. Engholm, and O.M. Jensen, *Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men*. Epidemiology 1996, **7**: 14-19
 28. Brown, L.M., L.M. Pottern, and R.N. Hoover, *Testicular cancer in young men: the search for causes of the epidemic increase in the United States*. J Epidemiol Community Health 1987, **41**: 349-354
 29. Hemminki, K. and X. Li, *Cancer risks in twins: results from the Swedish family-cancer database*. Int J Cancer 2002, **99**: 873-878
 30. Virtanen, H.E., et al., *Testicular dysgenesis syndrome and the development and occurrence of male reproductive disorders*. Toxicol Appl Pharmacol 2005, **207**: 501-505
 31. Toppari, J. and M. Kaleva, *Maldescendus testis*. Horm Res 1999, **51**: 261-269
 32. Moller, H., A. Prener, and N.E. Skakkebaek, *Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark*. Cancer Causes Control 1996, **7**: 264-274
 33. Bettocchi, C., et al., *A review of testicular intratubular germ cell neoplasia in infertile men*. J Androl 1994, **15 Suppl**: 14S-16S
 34. Harland, S.J., et al., *Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group*. J Urol 1998, **160**: 1353-1357
 35. Castejon Casado, J., et al., *[Cancer-cryptorchism meta-analysis]*. Cir Pediatr 2000, **13**: 92-96
 36. Herrinton, L.J., W. Zhao, and G. Husson, *Management of cryptorchism and risk of testicular cancer*. Am J Epidemiol 2003, **157**: 602-605
 37. Angwafo, F.F., 3rd, et al., *Testes tumors in a Sub-Saharan African city (Yaounde). Incident cases and histopathology*. Eur Urol 1996, **30**: 345-348
 38. Brown, L.M., et al., *Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality*. Int J Epidemiol 1986, **15**: 164-170
 39. Harland, S.J., et al., *Risk factors for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular cancer. An interim report*. Eur Urol 1993, **23**: 115-118; discussion 119
 40. Dieckmann, K.P. and V. Loy, *Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms*. J Clin Oncol 1996, **14**: 3126-3132
 41. Benson, R.C., Jr., et al., *Malignant potential of the cryptorchid testis*. Mayo Clin Proc 1991, **66**: 372-378
 42. Fram, R.J., M.B. Garnick, and A. Retik, *The spectrum of genitourinary abnormalities in patients with cryptorchidism, with emphasis on testicular carcinoma*. Cancer 1982, **50**: 2243-2246
 43. *Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. United Kingdom Testicular Cancer Study Group*. Bmj 1994, **308**: 1393-1399
 44. Tollerud, D.J., et al., *Familial testicular cancer and urogenital developmental anomalies*. Cancer 1985, **55**: 1849-1854
 45. Ramani, P., C.K. Yeung, and S.S. Habeebu, *Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex*. Am J Surg Pathol 1993, **17**: 1124-1133
 46. Beard, C.M., et al., *The incidence and outcome of mumps orchitis in Rochester, Minnesota, 1935 to 1974*. Mayo Clin Proc 1977, **52**: 3-7
 47. Braun, M.M., et al., *Effect of twinship on incidence of cancer of the testis, breast, and other sites (Sweden)*. Cancer Causes Control 1995, **6**: 519-524
 48. McKiernan, J.M., et al., *Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973 to 1995*. J Urol 1999, **162**: 361-363
 49. Smith, G., Shipley, M, Leon. DA., *Height and mortality from cancer among men: prospective observational study*. BMJ 1998, **317**: 1351-1352
 50. Sigurdson, A.J., et al., *A case-control study of diet and testicular carcinoma*. Nutr Cancer 1999, **34**: 20-26
 51. Davies, T.W., et al., *Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer*. Br J Cancer 1996, **74**: 657-660

52. Akre, O., et al., *Body size and testicular cancer*. J Natl Cancer Inst 2000, **92**: 1093-1106
53. Kleinteich, B., Marx, G., *Sind große, schlanke Männer für Hodenkarzinome disponiert?* Med Akt 1983: 146
54. Gallagher, R.P., et al., *Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada)*. Cancer Causes Control 1995, **6**: 398-406
55. Dieckmann, K.P. and U. Pichlmeier, *Is risk of testicular cancer related to body size?* Eur Urol 2002, **42**: 564-569
56. Richiardi, L., et al., *Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003, **12**: 669-673
57. Kristensen, P., et al., *Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment*. Int J Cancer 1996, **65**: 39-50
58. Haughey, B.P., et al., *The epidemiology of testicular cancer in upstate New York*. Am J Epidemiol 1989, **130**: 25-36
59. Weißbach, L., et al., *Hodentumoren*. In: Rübber, H., Hrsg. *Uro-onkologie*. Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo: Springer, 2001: 433-533
60. Kardaun, J.W., et al., *Testicular cancer in young men and parental occupational exposure*. Am J Ind Med 1991, **20**: 219-227
61. Forman, D., et al., *Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis*. Br J Cancer 1992, **65**: 255-262
62. Heimdal, K., et al., *Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden*. Br J Cancer 1996, **73**: 964-969
63. Dieckmann, K.P., Becker T., Jonas, D. and Bauer, Hw., *Inheritance and testicular cancer. Arguments based on a report of 3 cases and a review of the literature*. Oncology 1987: 367-377
64. Westergaard, T., et al., *Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study*. Int J Cancer 1996, **66**: 627-631
65. Hemminki, K. and X. Li, *Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology*. Br J Cancer 2004, **90**: 1765-1770
66. Sonneveld, D.J., et al., *Familial testicular cancer in a single-centre population*. Eur J Cancer 1999, **35**: 1368-1373
67. Knudson, J.A., *Heredity cancer, oncogenes, and antionkoenes*. Cancer Research 1985: 1437-1443
68. Dong, C., I. Lonnstedt, and K. Hemminki, *Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type*. Eur J Cancer 2001, **37**: 1878-1885
69. Rapley, E.A., et al., *Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours*. Nat Genet 2000, **24**: 197-200
70. Holzik, M.F., et al., *Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours*. Lancet Oncol 2004, **5**: 363-371
71. Heimdal, K., et al., *Risk of cancer in relatives of testicular cancer patients*. Br J Cancer 1996, **73**: 970-973
72. Keil, D.H.-J., *Demographische Entwicklungstrends in ländlichen und verdichteten Räumen Nordrhein-Westfalens*. Aspekte der demographischen Entwicklung in NRW, 2002
73. McGlynn, K.A., *Environmental and host factors in testicular germ cell tumors*. Cancer Invest 2001, **19**: 842-853
74. Fernandez Gomez, J.M., et al., *[Clinical presentation of testicular germinal cancer]*. Arch Esp Urol 2002, **55**: 915-922
75. Lin RS, K., *Epidemiologic findings in testicular cancer*. Am J Epidemiol 1979 :110
76. Whittemore, A.S., et al., *Early precursors of urogenital cancers in former college men*. J Urol 1984, **132**: 1256-1261
77. Swerdlow, A.J., S.R. Huttly, and P.G. Smith, *Testis cancer: post-natal hormonal factors, sexual behaviour and fertility*. Int J Cancer 1989, **43**: 549-553
78. Davies, T.W., A. Prener, and G. Engholm, *Body size and cancer of the testis*. Acta Oncol 1990, **29**: 287-290
79. Thune, I. and E. Lund, *Physical activity and the risk of prostate and testicular cancer: a cohort study of 53,000 Norwegian men*. Cancer Causes Control 1994, **5**: 549-556

80. *Social, behavioural and medical factors in the aetiology of testicular cancer: results from the UK study.* UK Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1994, **70**: 513-520
81. Petridou, E., et al., *Baldness and other correlates of sex hormones in relation to testicular cancer.* *Int J Cancer* 1997, **71**: 982-985
82. Srivastava, A. and N. Kreiger, *Relation of physical activity to risk of testicular cancer.* *Am J Epidemiol* 2000, **151**: 78-87
83. Lutke Holzik, M.F., et al., *Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours.* *Lancet Oncol* 2004, **5**: 363-371

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Professor Albers für die Überlassung des Themas danken, besonders aber auch dafür, dass er über die Jahre, über die sich die Arbeit erstreckt hat, kontinuierlich die Betreuung übernommen hat.

Meinen Eltern gebührt besonderer Dank für die Unterstützung während der Studienzeit und insbesondere zu Studienbeginn, als sie meine Entscheidung zum Wechsel des Studienfaches großzügig unterstützt haben.

Außerdem gilt ein Dank meiner Freundin, die sich in mühevoller Kleinarbeit durch meine Satz-Monstren gewühlt hat und für eine gute Lesbarkeit gesorgt hat.

Sehr dankbar bin ich meinen niedergelassenen Kollegen, die mir bei der Sammlung der Daten und einiger Blutproben behilflich waren.

Noch hilfreicher waren natürlich die Patienten, welche –sicherlich nicht zum ersten oder letzten Mal- bei der wissenschaftlichen Arbeit unschätzbare Arbeit leisten ohne ihren Namen auf einer Veröffentlichung wiederzufinden, denn so will es der Datenschutz. Vielen Dank für die Mitarbeit!