

# Hormontherapie bei Kryptorchismus

Nach einer Orchidopexie erhöht sie die Chance auf Fertilität

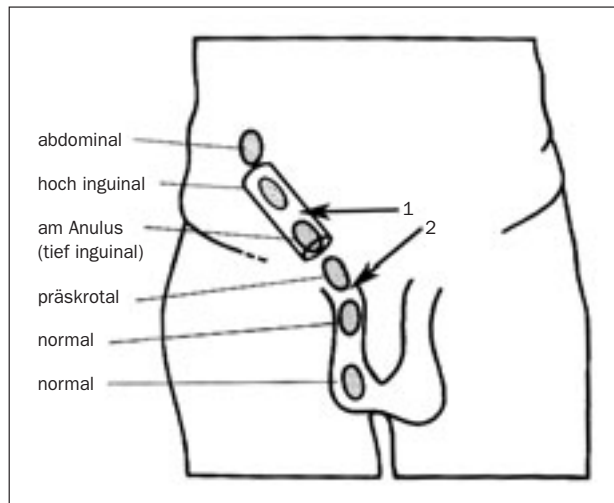
Faruk Hadziselimovic

**Kryptorchismus ist die häufigste urogenitale Erkrankung bei neugeborenen Knaben und führt beispielsweise in den Vereinigten Staaten zu etwa 27 000 Orchidopexien pro Jahr. Obwohl man heute bereits früh operiert, sind die Resultate bezüglich der Fertilität im Erwachsenenalter enttäuschend. Ein Grund hierfür ist, dass die Operation zwar für die notwendige anatomische Korrektur sorgt, an den grundlegenden Pathomechanismen jedoch nichts verändert. Kryptorchismus ist eine hormonell bedingte Krankheit, und das Infertilitätsrisiko lässt sich anhand von Hodenbiopsien beurteilen, die während einer Orchidopexie genommen werden können. Bei hohem Infertilitätsrisiko ist eine sechsmonatige Behandlung mit einem LH-RH-Analogen nach der Operation sinnvoll, da die Fertilitätsrate dadurch erheblich gesteigert werden kann. Eine Hormonbehandlung führt im ungünstigsten Fall bei 20 Prozent der Patienten zu einem Deszensus und sollte darum vor einer Operation versucht werden.**



Professor  
F. Hadziselimovic

Durchschnittlich 3 bis 6 Prozent der neugeborenen Knaben haben einen uni- oder bilateralen Hodenhochstand (siehe *Abbildung*). Primär nicht palpable oder hoch inguinal gelegene, nicht gegen das Skrotum verschiebbare Hoden haben wenig Chancen für einen Spontandeszensus in den ersten Lebensmonaten. Insgesamt haben am Ende des ersten Lebensjahrs 1 bis 2 Prozent der Knaben Kryptorchismus, wobei der unilaterale Kryptorchismus mit 60 bis 75 Prozent häufiger ist als der bilaterale. Manche Statistiken berichten bei älteren Knaben (5–8 Jahre) von 3 bis 4 Prozent Hodenhochstand. Dies beruht auf dem Erfassen eines zusätzlichen Kollektivs von Knaben, welche nach den ersten Lebensjahren einen sekundären Kryptorchismus entwickeln (aszendieren der Hoden, Komplikationen nach Operationen



**Abbildung:** Hodenlokalisierung; bis zur Position (1) spricht man von hoher, ab Position (2) von niedriger Lokalisation.

im Leistenkanal), sowie um frühere Fehldiagnosen, bei denen zum Beispiel kryptorche Gleithoden fälschlich zunächst als nicht therapiebedürftige Pendelhoden klassifiziert worden waren. Im folgenden Beitrag geht es um den primären Kryptorchismus und die Bedeutung der hormonellen Therapie für die Fertilität im Erwachsenenalter.

Fertilität ist das Ziel jeglicher Therapie bei Kryptorchismus. Es besteht ein breiter Konsens, dass die Behandlung so früh wie möglich erfolgen sollte. Trotzdem ist die Umsetzung entsprechender Richtlinien in der Praxis offenbar noch mangelhaft. So berichtete kürzlich eine kanadische Gruppe, dass nur etwa ein Drittel der Knaben rechtzeitig für eine Orchidopexie überwiesen wurden (1). Doch auch bei erfolgreich und rechtzeitig erfolgter Operation ist die Mehrzahl der Knaben später sub- oder infertil. Ein Grund hierfür ist, dass die Operation zwar für die notwendige anatomische Korrektur sorgt, an den grundlegenden Pathomechanismen jedoch nichts verändert.

## Kryptorchismus ist Folge einer hormonellen Störung

Kryptorchismus wurde über lange Zeit als angeborene, rein anatomische Missbildung interpretiert; vor allem der unilaterale Kryptorchismus wird sogar noch heutzutage von

manchen als Folge einer Faszienobstruktion gesehen. In der Tat ist Kryptorchismus jedoch die Folge einer hormonellen Dysfunktion, nämlich eines passageren, präpubertären Hypogonadismus. Hinweise darauf sind seit 1975 bekannt, als in Hodenbiopsien kryptorcher Knaben eine ausgeprägte Atrophie der Leydig-Zellen festgestellt wurde (2). Umfassende endokrinologische und pathohistologische Studien bei kryptorchen Säuglingen haben seitdem belegt, dass bei 75 Prozent der betroffenen Knaben ein nachweisbarer hypogonadotroper Hypogonadismus vorliegt und die Ursache für den Malde-

zensus und die nachfolgende Infertilität in einer Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Unterfunktion besteht. Normalerweise steigt bei Knaben die Gonadotropin-Sekretion im zweiten bis vierten Monat nach der Geburt, sodass die Leydig-Zellen zur Testosteronsynthese stimuliert werden. Bei zu niedrigen Gonadotropin-Spiegeln kommt es zu einer insuffizienten Testosteronproduktion und -sekretion, wie sie bei kryptorchen Knaben zu beobachten ist. Dies führt zu einer mangelhaften Reifung der Gonozyten zu Ad-Spermatogonien (Übersicht und weitere Literatur siehe [3]).

## Ad-Spermatogonien als Marker für das Infertilitätsrisiko

Für die mangelnde Fertilität ehemals kryptorcher Knaben ist die mangelnde Reifung der Gonozyten zu Ad-Spermatogonien in frühester Kindheit verantwortlich. Ad-Spermatogonien (das «d» steht für «dark», denn sie erscheinen im mikroskopischen Bild dunkel) sind ein Zwischenstadium in der frühen präpubertären Reifungsphase der Spermatozyten.

Wir konnten in einer prospektiven Studie zeigen, dass 70 Prozent der Knaben mit unilateralem Kryptorchismus eine gestörte Reifung der Ad-Spermatogonien aufwiesen und die Spermienkonzentration im Erwachsenenalter umso niedriger ist, je weniger Ad-Spermatogonien in der Kindheit vorhanden gewesen wa-

**Tabelle: Präpubertärer Ad-Spermatogonienstatus und Fertilität (4)**

Klassifikation anhand Histologie zum Zeitpunkt der Orchidopexie	Ad-Spermatogonienstatus zum Zeitpunkt der Orchidopexie	Spermienzahl im Erwachsenenalter* Mittelwerte
hohes Infertilitätsrisiko (n = 18)	keine Ad-Spermatogonien	8,9 ± 12 x 10 <sup>6</sup>
mittleres Infertilitätsrisiko (n = 46)	Ad-Spermatogonien im kontralateralen oder in einem der beiden kryptorchen Hoden	68,8 ± 71,4 x 10 <sup>6</sup>
niedriges Infertilitätsrisiko (n = 25)	Ad-Spermatogonien in beiden Hoden	222,4 ± 225 x 10 <sup>6</sup>

\*Der WHO-Grenzwert für Fertilität beträgt 40 Millionen Spermien pro Ejakulat, darunter geht man von Infertilität aus.

ren (4). Die 1985 begonnene Studie umfasste 89 Knaben, bei denen während der Orchidopexie aus beiden Hoden etwa reiskorn-grosse Biopsien entnommen wurden, sowohl bei bilateralem (n = 19; 22%) als auch bei unilateralem Kryptorchismus (n = 70; 78%). Die 178 Biopsien wurden mittels Semidünnschnitt-Technik für die histologische Beurteilung vorbereitet und das Infertilitätsrisiko gemäss Ad-Spermatogonien-Status als hoch, mittel oder gering klassifiziert. Nach der Pubertät zeigten sich bei allen Probanden normale klinische Testosteroneffekte. Alle Probanden wurden im Erwachsenenalter hinsichtlich Fertilität und Hormonstatus untersucht. Die Resultate der Spermio-gramme sind in der *Tabelle* zusammengefasst; kürzlich wurden ähnliche Resultate von anderen Autoren bestätigt (5).

### Relativer Gonadotropinmangel und normales Testosteron

Die Hormonanalyse der Erwachsenen ergab, dass auch die Gonadotropin-Werte mit dem Ad-Spermatogonienstatus korrelierten. Bei den ehemals bilateral kryptorchen Patienten wurden signifikant höhere FSH-Werte gemessen. Damit bestätigte sich die bereits bekannte inverse Korrelation zwischen FSH und Spermienzahl sowie die Tatsache, dass Patienten mit ehemals bilateralem Kryptorchismus im Erwachsenenalter höhere FSH-Spiegel aufweisen als diejenigen mit unilateralem Kryptorchismus. Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse reagiert proportional zum Ausmass der präpubertär entstandenen Hodenschädigung: Die Insuffizienz des negativen Rückkopplungsmechanismus führt zu entsprechend hoher Ausscheidung von Gonadotropinen wie FSH.

Trotzdem hatte die meisten unserer Probanden einen relativen Mangel an Gonadotropinen, da deren Spiegel eigentlich noch höher hätte liegen sollen: Die Hodenbiopsien von Männern mit Klinefelter-Syndrom sind mit der Pathologie vergleichbar, die wir in den Biopsien unserer Probanden mit einem hohen Infertilitätsrisiko sehen. Beide weisen häufig nur Sertoli-Zellen mit Leydig-Zellhyperplasie und schwerer in-

terstitieller Fibrose auf. Klinefelter-Männer haben infolge mangelnder hormoneller Rückkopplung einen 3- bis 5-fach höheren FSH-Spiegel. Unsere Probanden hingegen hatten, wenn überhaupt, nur eine moderate Erhöhung aufzuweisen, sodass hier ein relativer FSH-Mangel vorliegt, den wir bei mindestens 70 Prozent unserer Probanden feststellten.

**“Für die mangelnde Fertilität der kryptorchen Knaben ist in erster Linie die mangelnde Reifung der Gonozyten zu Ad-Spermatogonien in frühester Kindheit verantwortlich.”**

Das Bestehen eines relativen Gonadotropinmangels zeigte sich noch klarer bei den LH-Befunden. In der Gruppe mit der stärksten Hodenschädigung (keine Ad-Spermatogonien) war der LH-Spiegel normal, während er in der Gruppe mit der geringsten Schädigung im hypogonadalen Bereich lag.

Der relative FSH- und LH-Mangel bei der Mehrzahl der Männer, die als Knaben einen Hodenhochstand hatten, untermauert frühere Befunde, dass ein hypogonadotroper Hypogonadismus die Ursache des Kryptorchismus ist. Die Tatsache, dass alle Männer normale Testosteronwerte hatten, spricht ebenfalls gegen die Hypothese, dass Kryptorchismus auf ein Endorganversagen infolge Leydig-Zellen-Dysfunktion zurückzuführen sei.

Dass in der Literatur widersprüchliche Resultate zu Gonadotropin- und Testosteronspiegeln bei Kryptorchismus zu finden sind, liegt weniger an den Bestimmungsmethoden, sondern vielmehr an der Schwierigkeit, kryptorche und nicht kryptorche Knaben klar voneinander zu unterscheiden (z.B. Pendelhoden). Auch wird in der angelsächsischen Literatur im Allgemeinen nicht zwischen Pendel- und Gleit-hoden differenziert, obwohl diese unterschiedliche Folgen für den Patienten haben. Hinzu kommt das bereits erwähnte Problem, dass in vielen Statistiken nicht zwischen primärem, also hormonell bedingtem, und sekundärem

Kryptorchismus unterschieden wird, der andere Ursachen hat.

### Unilateraler Kryptorchismus ist eine bilaterale Erkrankung

Aus der Erkenntnis, dass es sich bei Kryptorchismus um eine hormonell bedingte Erkrankung handelt, wird klar, dass auch bei einem unilateralem Kryptorchismus beide Hoden geschädigt sind. Über die Hälfte aller Patienten mit unilateralem Kryptorchismus hat abnorme Spermio-gramme. Der unilaterale Kryptorchismus ist eine bilaterale Erkrankung und ein ernstes andrologisches Problem (6, 7).

### Hormontherapie nach Orchidopexie fördert Fertilität

In einer kürzlich publizierten Studie wurde erstmals prospektiv nachgewiesen, dass man durch eine Hormonbehandlung nach der Orchidopexie mit einem niedrig dosierten LH-RH-Agonisten bezüglich der Fertilität gute Erfolge erzielen kann. Die Studie umfasste 30 Knaben mit einem hohen Infertilitätsrisiko gemäss histologischem Befund von Hodenbiopsien, die während der Orchidopexie entnommen wurden. 15 der Knaben erhielten nach der Orchidopexie während sechs Monaten alle zwei Tage 10 µg LH-RHa (Buserelin-Nasalspray). Die 15 Knaben in der Kontrollgruppe wurden nur operiert. Im Erwachsenenalter ergab die Analyse der Spermio-gramme, dass wir mit dem Hormon in 86 Prozent der Fälle (15 von 15) normale Spermio-gramme erzielen konnten. Dies steht in starkem Kontrast zu den Resultaten der Kontrollgruppe mit den nur chirurgisch behandelten Knaben, von denen kein einziger ein normales Spermio-gramm hatte und 3 von 15 (20%) sogar eine Azoospermie aufwiesen (8). Dass LH-RH-Analoga zu einer Zunahme und Reifung der Keimzellen führen, war bereits

**“Auch bei erfolgreicher und rechtzeitiger Orchidopexie ist die Mehrzahl der Knaben später sub-oder infertil.”**

durch zahlreiche Studien in der Vergangenheit bekannt, doch erst jetzt, nachdem die so behandelten Knaben erwachsen sind, konnte definitiv nachgewiesen werden, dass die Fertilität durch die Hormonbehandlung nach der Orchidopexie in der Tat deutlich verbessert wird.

Ob ein Knabe mit Kryptorchismus der Hochrisikogruppe angehört und nach der Orchidopexie mit Hormonen behandelt werden sollte,

kann zurzeit nur mit der histologischen Untersuchung von Hodenbiopsien entschieden werden. Sie können während einer Orchidopexie problemlos entnommen werden. Es wurde gezeigt, dass die Entnahme einer solchen Biopsie die Gonaden nicht schädigt und überdies die frühzeitige Entdeckung von Carcinoma in situ erlaubt, die bei 0,6 Prozent der untersuchten kryptorchischen Knaben gefunden wurden (9–11). Für eine sichere Beurteilung der Biopsien müssen diese mit der Semidünnschnitt-Technik aufbereitet und von erfahrenen Pathologen beurteilt werden. In Paraffinschnitten kann man die entscheidenden Marker-Zellen, die Ad-Spermatogonien, nicht identifizieren.

## Hormontherapie zur Vermeidung einer Orchidopexie

Es ist bekannt, dass eine Hormonbehandlung mitunter zu einem Hodendeszenus führt und die Orchidopexie dadurch vermieden werden kann. Für einen Behandlungsversuch kommen die Hormone HCG und LH-RH beziehungsweise deren Analoga in Frage (siehe *Abbildung 2*). Das Hypothalamushormon LH-RH (Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon) wird auch als GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) bezeichnet. Unter dem Einfluss von GnRH werden LH und FSH in physiologisch ausgewoge-

nen Verhältnissen von der Hypophyse in die Blutbahn ausgeschieden, gelangen mit dem Blutstrom in die Gonaden und entfalten dort ihre Wirkung. Von 1975 bis 1988 haben 25 Gruppen offene Studien mit GnRH zur Behandlung

## „Unilateraler Kryptorchismus ist eine bilaterale Erkrankung.“

des Kryptorchismus durchgeführt; insgesamt handelte es sich um 1654 Fälle. Der durchschnittliche Erfolg lag bei 44 Prozent. Betrachtete man nur Studien mit selektionierten Patienten (keine Gleithoden), so liegt diese bei 52 Prozent. In den einzelnen Studien variiert die Erfolgsquote jedoch beträchtlich zwischen 15 und 75 Prozent. Dies beruht vermutlich auf unterschiedlichen Patientenkollektiven mit unterschiedlichen Positionen des kryptorchischen Hodens. In fünf plazebokontrollierten Studien schwankte der Erfolg nach Abzug der jeweiligen Plazeborate zwischen 19 und 35 Prozent (3). Auch wenn die Erfolgsraten nicht überwältigend gross sind, ist ein Versuch mit LH-RH-Analoga sinnvoll, um eine Operation möglicherweise ganz vermeiden zu können.

HCG (Human Chorion Gonadotropin) entfaltet sowohl eine LH- als auch eine FSH-Wirkung auf die Gonaden, wobei die LH-Wirkung

überwiegt. HCG stimuliert die Leydig-Zellen zur Testosteron-Synthese und -sekretion. Die grösste Studie mit über 1200 Patienten ergab einen Erfolg bei 30 bis 40 Prozent der Knaben (12). Wegen der schmerzhaften Applikation und Nebenwirkungen wie Peniswachstum und gesteigerter Aggressivität ist diese Behandlung nicht die erste Wahl und kann allenfalls versucht werden, wenn man den gewünschten Erfolg mit einem LH-RH-Analagon nicht erreichen konnte.

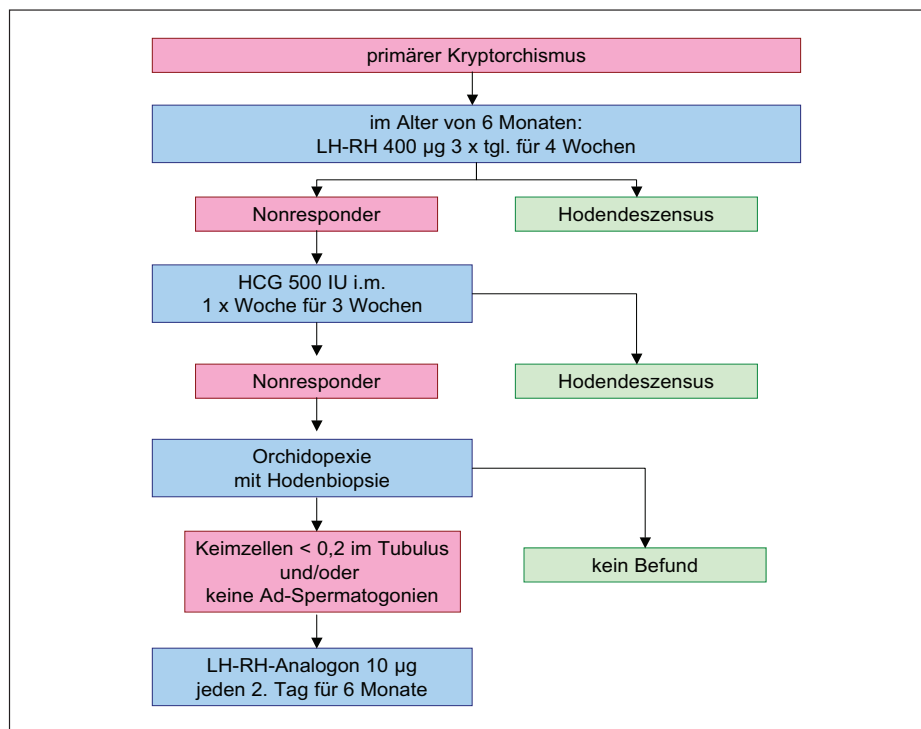
## Konklusionen

- Infertilität infolge von Kryptorchismus ist eine im ersten Lebensjahr manifeste endokrine Störung der «Mini-Pubertät».
- Die Behandlung mit einem LH-RH-Analagon (LH-RHa) nach einer erfolgreichen Orchidopexie bei Knaben vor dem sechsten Lebensjahr führt bei der grossen Mehrzahl der Patienten zu normalen Spermienparametern.
- Nicht alle Knaben mit unilateralem Kryptorchismus haben ein hohes Infertilitätsrisiko. Sie brauchen keine LH-RHa-Therapie im Anschluss an die Orchidopexie.
- Die Anzahl der Ad-Spermatogonien ist ein guter Marker für die Beurteilung des Infertilitätsrisikos.
- Aufgrund des hohen prognostischen Wertes sollte eine beidseitige Hodenbiopsie bei jeder Orchidopexie routinemässig durchgeführt werden.

## Kontroverse um die Hormonbehandlung bei Kryptorchismus

Im vergangenen Jahr wurden von einer skandinavischen Gruppe Empfehlungen für die Behandlung bei Hodenhochstand publiziert, wonach man auf eine Hormonbehandlung verzichten sollte, da ihr unmittelbarer Effekt auf den Deszenus nur gering sei, dafür aber möglicherweise negative Effekte auf die Spermato-genese bestünden (15). Ihre Argumentation bezieht sich auf drei Publikationen, in denen es um die Hormonbehandlung mit dem Ziel der Vermeidung einer Orchidopexie ging.

In der ersten fand man bei 22 kryptorchischen Knaben nach erfolgloser HCG-Therapie im Vergleich mit 8 Biopsien von nicht vorbehandelten kryptorchischen Knaben eine schwache Entzündungsreaktion, allerdings nur dann, wenn die HCG-Injektion weniger als 6 Monate zurücklag (14). Die zweite Studie berichtet von erhöhten Apoptoseraten in Hodenbiopsien sowie kleineren Hoden im Erwachsenenalter bei 15 Patienten mit HCG-Behandlung im Vergleich mit 10 Biopsien von Patienten ohne HCG-Behandlung. Hinsichtlich der Fertilität war indes gar



**Abbildung 2:** Therapiestrategie bei Kryptorchismus (20); in der Schweiz sind ausser Profasi® (HCG) die o.g. Medikamente nicht mehr auf dem Markt, sie können ggf. aus Deutschland bezogen werden; für die neoadjuvante Behandlung: Kryptocur® Nasalspray (LH-RH); für die Behandlung nach Orchidopexie: Suprefact® Nasalspray (Buserelin, ein LH-RH-Analagon)

kein negativer HCG-Effekt nachweisbar, denn es gab keinen Unterschied im Spermogramm zwischen den behandelten und den nicht behandelten Patienten (15). Es ist insofern erstaunlich, dass diese Studie als Argument ins Feld geführt wird, wenn es um Befürchtungen bezüglich negativer Effekte auf die Spermatogenese geht.

In der dritten Studie wurden folgende Biopsien verglichen: 19 Fälle nach Versagen einer LH-

**„Es wurde prospektiv nachgewiesen, dass man durch eine Hormonbehandlung nach der Orchidopexie mit einem niedrig dosierten LH-RH-Agonisten bezüglich der Fertilität gute Erfolge erzielen kann.“**

RH-Vorbehandlung, 8 Fälle nach Versagen einer HCG-Vorbehandlung und 45 Orchidopexien ohne Vorbehandlung (16). Trotz statistischer Signifikanz sind diese Befunde jedoch ebenfalls klinisch irrelevant, denn die Keimzellzahl war in allen Gruppen unter 0,2 Keimzellen per Tubulusquerschnitt. Bei dieser Keimzellzahl wird die Mehrzahl der Patienten eine Infertilität entwickeln, völlig unabhängig davon, ob sie hormonell vorbehandelt wurden oder nicht.

Es ist nicht gerechtfertigt, aufgrund dieser schwachen Daten generell von einer Hormontherapie abzuraten, zumal die rein chirurgische Behandlung des Kryptorchismus keine befriedigenden Resultate bezüglich der Fertilität zu liefern vermag.

Überdies ergab die Untersuchung von Biopsien des kontralateralen, normal positionierten Hodens keine negativen Effekte einer hormonellen Behandlung (17), und die LH-RH-a-Behandlung nach der Orchidopexie führte zu einer dauerhaft erhöhten Anzahl von Keimzellen

(18). Auch für die neoadjuvante GnRH-Behandlung vor einer Orchidopexie wurden positive Effekte für die Fertilität nachgewiesen (19). Die skandinavischen Autoren weisen in ihren Empfehlungen zwar auf unsere positiven Erfahrungen einer Hormonbehandlung nach einer Orchidopexie hin, fordern jedoch weitere Beweise. Spätestens mit der diesjährigen Publikation unserer Studie (8), in welcher erstmals prospektiv gezeigt werden konnte, dass die Spermatogenese im Erwachsenenalter durch die Behandlung im Kindesalter mit einem niedrig dosierten LH-RH-Analogen nach der Orchidopexie positiv beeinflusst wurde, liegt dieser Beweis vor. ♦

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Faruk Hadziselimovic  
Kindertagesklinik Liestal  
Oristalsstrasse 87a  
4410 Liestal  
Tel. 061-922 05 25  
E-Mail: praxis.oris@bluewin.ch

**Potenzielle Interessenkonflikte:** keine

#### Literatur:

1. Mandil M.A. et al.: Referral pattern of primary undescended testes to a children hospital in north America: Are we meeting the current recommendation in the management of cryptorchism? *J Urol* 2008; 179 (4S): 145.
2. Hadziselimovic F., Herzog B., Seguchi H.: Surgical correction of cryptorchism at 2 years: electron microscopic and morphometric investigations. *J Pediatr Surg* 1975; 10 (1): 19–26.
3. Hadziselimovic F., Herzog B.: Hodenerkrankungen im Kindesalter. Bibliothek für Kinderheilkunde, ISBN 5-7775-0929-X, Hippokrates Verlag Stuttgart 1990.
4. Hadziselimovic F., Hoecht B.: Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism. *Klin Pediatr* 2008; 220 (5): 502–507.
5. Kim S.S. et al.: The positive predictive value of prepubertal testis biopsy on adult sperm density in patients with bilateral undescended testes. *J Urol* 2008; 4S: 144–145.

6. Hadziselimovic F., Herzog B.: The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* 2001; 358 (9288): 1156–1157.

7. Hadziselimovic F., Hoecht B., Herzog B., Buser M.W.: Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy. *Horm Res* 2007; 68: 46–52.

8. Hadziselimovic F.: Successful treatment of unilateral cryptorchid boys risking infertility with LH-RH analogue. *Int Braz J Urol* 2008; 34 (3): 319–328.

9. Patel R.P. et al.: Testicular microlithiasis and antisperm antibodies following testicular biopsy in boys with cryptorchidism. *J Urol* 2005; 174 (5): 1008–1010.

10. Möller H. et al.: Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *BMJ* 1998; 317: 729–730.

11. Hadziselimovic F., Herzog B., Emmons L.R.: The incidence of seminoma and expression of cell adhesion molecule CD44 in cryptorchid boys and infertile men. *J Urol* 1997; 157 (5): 1895–1897.

12. Bergada C.: Clinical treatment of cryptorchism. In: Bierich J.R., Giarola A. (eds.): *Cryptorchidism*. Academic Press London, 1979.

13. Ritzén E.M. et al.: Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007; 96: 638–645.

14. Hjertqvist M. et al.: Does HCG treatment induce inflammation-like changes in undescended testes in boys? *J Pediatr Surg* 1995; 28: 254–258.

15. Dunkel L. et al.: Cell apoptosis after treatment of cryptorchidism with human chorionic gonadotropin is associated with impaired reproductive function in the adult. *J Clin Invest* 1997; 100: 2341–2346.

16. Cortes D., Thorup J., Visfeldt J.: Hormonal treatment may harm the germ cells in 1- to 5-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000; 163: 1290–1292.

17. Zivkovic D., Bica D.G., Hadziselimovic F.: Effects of hormonal treatment on the contralateral descended testis in unilateral cryptorchidism. *J Pediatr Urol* 2006; 2: 468–472.

18. Hadziselimovic F. et al.: Treatment of cryptorchidism with low doses of buserelin over a 6-month period. *Eur J Pediatr* 1987; 146 Suppl 2: S56–58.

19. Schwentner C. et al.: Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 173: 974–977.

20. Hadziselimovic F.: Summary of the Symposium. *Cryptorchidism, Its Impact on Male Fertility*. *Horm Res* 2001; 55: 55.