

Aus dem Medizinischen Zentrum
für Chirurgie, Urologie und Anästhesiologie

Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner

**Untersuchungen zur Hodendurchblutung bei akuten und
chronischen testikulären Erkrankungen mittels
bildgebender Verfahren**

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Dr. med. M. Bora ALTINKILIC

Gießen 2017

Inhaltsverzeichnis:

Seite:

1.	Einleitung	1
1.1	Anatomie des Hodens und seiner Gefäßversorgung	1
1.2	Akute Veränderungen der Hodendurchblutung, Klinik und Symptome	4
1.2.1	Samenstrang- bzw. Hodentorsion	4
1.2.2	Differenzialdiagnose des akuten Skrotums	6
1.2.3	Therapie und Prognose beim akuten Skrotum	9
1.2.4	Entscheidungshilfe bei der Differenzialdiagnostik	12
1.2.5	Grundlagen der Farbduplexsonografie (FDS)	14
1.3	Chronische Veränderungen der Hodendurchblutung	17
1.3.1	Experimentelles Modell der testikulären Atherosklerose	17
1.3.2	Varikozele	18
1.3.3	Azoospermie, Ätiopathogenese und Management	21
1.4	Fragestellungen	24
2.	Ergebnisse und Diskussion	26
2.1	Diagnostik der akuten Veränderungen der Hodendurchblutung	26
2.1.1	Akutes Skrotum im urologischen Notfall - Einführung in Diagnostik und Therapie im historischen Wandel	26
2.1.2	Farbduplexsonografie beim akuten Skrotum	30
2.1.3	Konservative und chirurgische Therapie beim akuten Skrotum	34
2.2	Diagnostik der chronischen Veränderungen der Hodendurchblutung	37

2.2.1	Referenzwerte für die Sonografie und Farbduplexsonografie (FDS) des Hodens und des Nebenhodens	37
2.2.2	Micro-CT des Hodens im experimentellen Maus-Modell	39
2.2.3	Farbduplexsonografie bei der Varikozele	42
2.2.4	Farbduplexsonografie bei der Azoospermie	44
2.3	Alternative Verfahren zur Gefäß- und Perfusionsdarstellung des Hodens	48
3.	Schlußfolgerungen	53
4.	Zusammenfassung	57
5.	Verzeichnis der zur Kumulativhabilitation zusammengefaßten Publikationen	61
6.	Literaturverzeichnis	63
7.	Abbildungsverzeichnis	84
8.	Tabellenverzeichnis	85
9.	Abkürzungsverzeichnis	86
10.	Danksagung	87

1. Einleitung

1.1 Anatomie des Hodens und seiner Gefäßversorgung

Hoden sind paarig angelegt und haben eine ovale Form, das Volumen variiert mit dem Alter. Der adulte Hoden weist ein Volumen von 14-15 ml (Lotti, Hum Repr Update 2015; Pilatz, Ultraschall Med 2012; Nieschlag, Andrology 2010) sowie ein Gewicht zwischen 10,5 bis 14 g auf (Liguori, Scrotal Pathology 2012). Präpubertäre Jungen haben einen deutlich kleineren Hoden, dessen Volumen <3 ml beträgt (Palmert, N Engl J Med 2012). Die Messung des Volumens kann mit einem Prader-Orchidometer oder Ultraschall erfolgen. Das Prader-Orchidometer kann das Hodenvolumen im Vergleich zur Ultraschallmessung überschätzen (Sakamoto, Urology 2007; Kunde, Urologe 2015). Die sonografische Bestimmung der Hodenvolumetrie zeigt jedoch Unterschiede bezüglich der Technik und der Berechnungsformel (Bahk, Urology 2010). Die Größe der Hoden bleibt postpubertal bis zum Alter von 60 Jahren konstant.

Die Hoden befinden sich in der Regel zum Zeitpunkt der Geburt im Skrotum. Störungen der Hodendeszension führen zur ektopen Lage des Hodens (Leistenkanal, Bauchregion). Die Hodendurchblutung wird unabhängig von der Hodenlage hauptsächlich durch die jeweiligen testikulären Arterien gewährleistet, die ihren Ursprung von der infrarenalen Aorta nehmen (Lotti, Hum Repr Update 2015). Durch den inneren Leistenring treten sie in den Leistenkanal und verlaufen im Samenstrang, zusammen mit dem Ductus deferens, der den Samenleiter begleitenden A. ductus deferentia, dem Plexus pampiniformis und dem Cremastermuskel. Obwohl die Arterien miteinander anastomosieren, versorgt hauptsächlich die A. testicularis den Hoden, während die A. ductus deferentia den Nebenhoden und den Samenleiter perfundiert (Dogra, Radiology 2003; Lotti, Hum Repr Update 2015). Die begleitende A. cremasterica zweigt sich in das paratestikuläre Gewebe sowie ins Skrotum auf (Horstmann, Radiographics 1991; Isidori, Scrotal Ultrasound 2008). Die testikuläre Arterie verläuft am Nebenhodenrand nach kaudal, durchstößt die Tunica albuginea und teilt sich in die Tunica vasculosa und die transmediastinale Arterie auf, die in ca. 50% der normalen Hoden nachweisbar ist (Middleton, Radiology 1993). Von der Tunica vasculosa

ausgehend ziehen mehrere Äste zentripetal entlang der Septen ins Innere des Hodens und bilden ein verzweigtes Netz (Abbildung 1).

Das venöse Blut drainiert sich über ein venöses Geflecht, den Plexus pampiniformis. Es ist ein komplexes System (Dogra, Radiology 2003; Liguori, Scrotal Pathology 2012) mit hauptsächlichem Verlauf im Samenstrang, der mit dem anterioren Anteil rechts direkt in die V. cava und links in die V. renalis einmündet. Venen, die den Samenleiter begleiten, fließen in den vesikoprostatishen Plexus, während venöse Kremastergefäße einen Anschluß an die unteren epigastrischen Venen oder an die V. saphena finden.

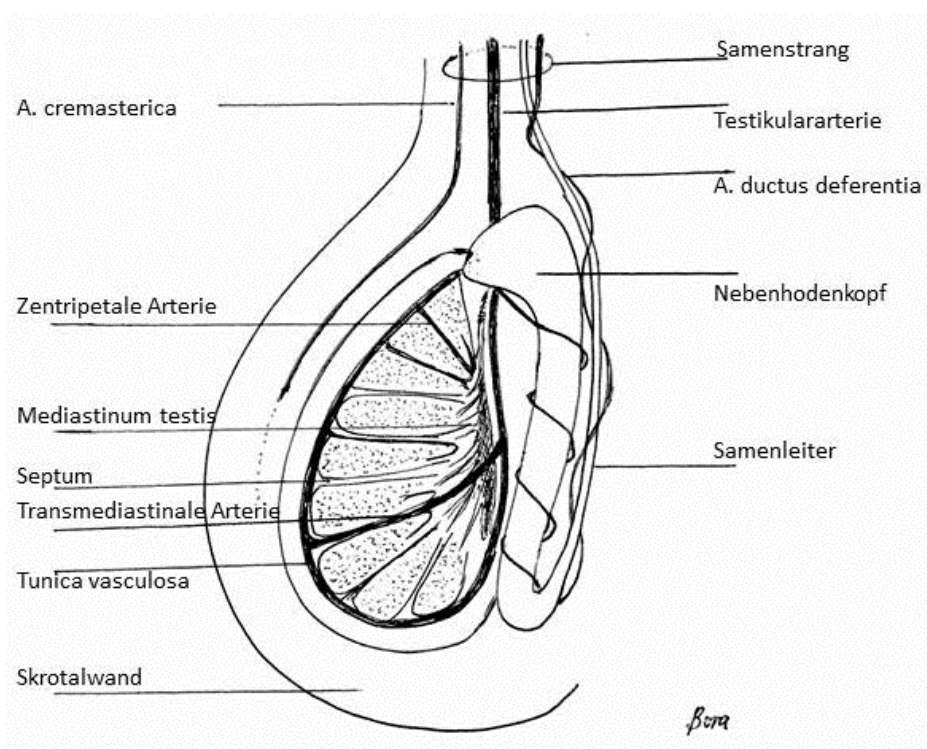


Abbildung 1: Schematische Darstellung der arteriellen Durchblutung des Hodens und des Nebenhodens (nach Lotti und Maggi, Hum Repr Update 2015)

Der Hoden ist von einer derben, fibrösen Kapsel umgeben (Tunica albuginea). Das Mediastinum des Hodens zieht von dieser Kapsel als ein Septum ins Innere des Hodens und strahlt zwischen die Lobuli testes ein (Liguori, Scrotal Pathology 2012). Diese Hodenläppchen enthalten jeweils zwei bis vier gewundene Samenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti), die das eigentliche Hodenparenchym darstellen und für die Spermienproduktion sorgen. Das Keimepithel besteht aus somatischen Sertoli-Zellen und Keimzellen. Sertolizellen als sogenannte Stützzellen bauen eine Blut-

Hoden-Schranke auf. Sie versorgen den Stoffwechsel der Keimzellen, übernehmen die Phagozytose der apoptotischen Reste der Keimzellen und haben zusätzlich eine endokrine Funktion (Bergmann, Andrologie, Thieme Verlag, 2011). Der im Hoden laufende Prozeß der Entstehung eines reifen Spermiums wird als Spermatogenese bezeichnet und verläuft in den Stadien I-VII (Amann, J Androl 2008). Aus den ursprünglichen Spermatogonien entwickeln sich durch zwei Reifeteilungsprozesse (Meiose und Mitose) Spermatozoen.

Die Samenkanälchen münden am oberen Ende des Mesenteriums in die Rete testis ein und ziehen dann zusammenlaufend in den Nebenhoden (Dogra, Radiology 2003). Zwischen den Hodenkanälchen liegen Zellen in kleinen Gruppen, die man als Leydig-Zellen bezeichnet. Diese produzieren das männliche Geschlechtshormon Testosteron.

Kleine Anhangsgebilde an Hoden, Nebenhoden oder Samenstrang wurden früher als anatomische Anomalien gesehen, werden jedoch häufig bei Hodenfreilegungen beobachtet. Die bekanntere Hydatide am oberen Hodenpol (Appendix testis) wird nach *Morgagni* benannt und ist ein Rest des Müller'schen Körpers (Nöske, Aktuel Urol 2001; Liguori, Scrotal Pathology 2012). Sie hat oft einen dünnen Stiel mit Gefäßführung. Bei anatomischen Studien wurde sie in 92% der Fälle unilateral und in 69% bilateral gefunden (Rolnick, J Urol 1968). Weitere, in der Häufigkeit aber seltenere Anhangsgebilde befinden sich am Nebenhoden (Appendix epididymis sowie *Haller'sches Organ*) oder am distalen Samenstrang (*Giraldès'sches Organ*); sie leiten sich von den Wolff'schen Strukturen ab.

Die efferenten Hodenkanälchen konfluieren im Nebenhodenkopf und bilden im weiteren Verlauf den Ductus epididymis. Der Nebenhoden gliedert sich in drei Teile: Kopf, Körper und Schwanz und mündet in den Samenleiter ein. Er dient nicht nur zum Sammeln und Weiterleiten, sondern auch zur posttestikulären Reifung der Spermatozoen (Cooper, Asian J Androl 2011; Meinhardt, Andrologie 2011).

Der Hoden ist mit Nebenhoden und Samenstrang zusammen außen von einer aus zwei Blättern bestehenden serösen Hülle, Tunica vaginalis testis, umgeben. Diese stammt aus dem Peritoneum und gelangt beim Deszensus des Hodens durch den Leistenkanal ins Skrotum. Die Tunica vaginalis dient als Verschiebeschicht und kann aufgrund einer Flüssigkeitsanlagerung in Folge einer Entzündung, eines Traumas oder anderer Ursachen eine Hydrozele bilden (Blaivas, Acad Emerg 2001).

1.2 Akute Veränderungen der Hodendurchblutung, Klinik und Symptome

Das *akute* Skrotum ist ein Sammelbegriff akuter schmerzhafter Ereignisse des Hodens und Nebenhodens. Oft plötzlich einsetzender Spontanschmerz und die Schwellung einer Skrotalhälfte kennzeichnen das klinische Bild. Vagale Reaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Tachykardie oder Kreislaufkollaps können die Symptomatik begleiten. Bei Kleinkindern können die Symptome auch unspezifisch sein und Abdominalbeschwerden vortäuschen (Pogorelic, J Paediatr. Urol 2013). Die Befundkonstellation stellt eine urologische Notfallsituation dar. Die Anamnese ist wichtig und kann zunächst über Beginn, Stärke und Ausmaß der Schmerzen Auskunft erteilen. Mögliche traumatische Ereignisse sind eruierbar. Bei Säuglingen und kleinen Kindern kann jedoch die Eigen- und Fremdanamnese oft nicht ausreichen. Die Untersuchung wird nicht selten durch die Schwellung des Skrotums und die Schmerzempfindlichkeit des Patienten erschwert.

1.2.1 Samenstrang- bzw. Hodentorsion

Die Samenstrangtorsion, in der Literatur oft auch Hodentorsion genannt, ist sowohl diagnostisch wie therapeutisch die wichtigste Ursache des akuten Skrotums bzw. einer akuten Störung der Hodendurchblutung. Angeborene anatomische Anomalien wie ein nicht obliterierter Processus vaginalis peritonei, eine ausgeprägte Beweglichkeit des Hodens innerhalb der Skrotalhüllen (Bell-clapper-Anomalie) oder eine fehlende intraskrotale Fixation durch das Gubernaculum testis werden als mögliche Ursachen diskutiert (Favorito, Int Braz J Urol 2004; Sharp, American Family Phy 2013). Die häufigste Form ist die intravaginale Torsion des Samenstranges (Abbildung 2). Die extravaginale Torquierung kommt hauptsächlich bei kleinen Säuglingen oder Neugeborenen vor (Abbildung 3). Eine mesorchiale Torsion zwischen Hoden und Nebenhoden ist selten und oft mit Kryptorchismus assoziiert (Favorito, Int Braz J Urol 2004). Der Hoden weist bei einer Torsion meist eine Rotation um die Achse von 180° bis 720° auf (Dogra, Radiology 2003; Tryfonas, J Pediatr Surg 1994; Sessions, J Urol 2003).



Abbildung 2: intravaginale Hodentorsion



Abbildung 3: extravaginale Hodentorsion

Eine Samenstrangtorsion kann in jedem Alter auftreten, findet sich aber bei Neugeborenen sowie im Präadoleszentenalter am häufigsten (Yin, Clin Pediatr Emerg Med 2009; Tryfonas, J Pediatr Surg 1994). Eine jährliche Inzidenz von 3,8 pro 100.000 junge Männer unter 18 Jahren wurde berichtet (Zhao, J Urol 2011; Sharp, Am Fam Physician 2013), assoziiert mit einer Hodenverlustrate von bis zu 70% in der Literatur (Yang, Pediatr Emerg Care 2011). Die klinische Untersuchung des geschwollenen Skrotums zeigt eine horizontale Lage des Hodens (*Brunzel's Zeichen*) und einen fehlenden Cremaster-Reflex auf der betroffenen Seite (Ciftci, Eur J Pediatr Surg 2004); das Anheben des Hodens lindert die Beschwerden nicht (*negatives Prehn'sches Zeichen*). Die klinische Untersuchung ist jedoch allein nicht zuverlässig, um eine Samenstrangtorsion nachzuweisen oder auszuschließen (Srinivasan, J Pediatr Urol 2011; Dogra, Ultrasound Clin 2006; Karmazyn, Pediatr Radiol 2005). Insbesondere eine Hodentorsion bei Neugeborenen kann symptomarm verlaufen. In Fällen von früher aufgetretenen Schmerzepisoden mit spontaner Besserung der Beschwerden kann eine intermittierende Hodentorsion vorliegen (Dogra, Ultrasound Clin 2006; Turgut, Scrotal Pathology, 2012; Schulsinger, J Urol 1991).

Die pathologische Drehung des Hodens um den Samenstrang führt zunächst zu einer zunehmenden venösen Okklusion und Strangulierung. Bei zunehmender Torsion über 360° wird die arterielle Perfusion gedrosselt, so dass es in Folge zunehmend zu einer Ischämie und hämorrhagischen Infarzierung kommt (Nguyen, J Pediatr Surg 1999; Sharp, Am Fam Physician 2013). Das betroffene Skrotalfach zeigt dann oft eine Schwellung bzw. Rötung.

1.2.2 Differenzialdiagnose des akuten Skrotums

Eine Übersicht über die wesentlichen Ursachen des akuten Skrotums zeigt die Tabelle 1.

Samenstrangtorsion
Hydatidentorsion
Epididymitis / Epididymoorchitis
Trauma (Hodenkontusion, Hodenruptur, Hämatozele)
Akute Hydrozele
Inkarzerierte Leistenhernie
Akute Skrotalschwellung (idiopathisches Skrotalödem, Insektenstich, Vaskulitis)
Chronische Erkrankungen mit akutem Verlauf (Varikozele, Hodentumor, etc.)

Tabelle 1: Übersicht über die häufigsten Ursachen des akuten Skrotums

Die Torsion kleiner Anhangsgebilde des Hodens, Nebenhodens oder des Samenstranges (Hydatidentorsion) hat ähnliche klinische Symptome wie die Hodentorsion, ist aber vergleichsweise harmlos. Insbesondere in der Altersgruppe der präpubertären Kinder findet man dieses Krankheitsbild häufig, in retrospektiven Studien auch als die häufigste Entität beschrieben (Yang, *Pediatr Emerg Care* 2011; Murphy, *Pediatr Surg Int* 2006). Aufgrund der initial oftmals wenig ausgeprägten klinischen Symptomatik werden die Patienten spät vorstellig. Die Schwellung und Rötung verhindert dann oft eine Abgrenzung zur Samenstrangtorsion. Die stielgedrehte Hydatide kann bei Symptombeginn als isolierter schmerzhafter Punkt am oberen Hodenpol getastet werden (Yin, *Clin Pediatr Emerg Med* 2009), später ist eine Abgrenzung vom entzündlich vergrößerten Nebenhoden mittels Palpation durch das geschwollene Skrotalfach nicht möglich (Abbildung 4). Ebenfalls in der Frühphase kann die stielgedrehte Hydatide in 20-30% der Fälle als dunkler Knoten (blue dot sign) durch die zarte Skrotalhaut erkannt werden (Boettcher, *Urology* 2013; Yin, *Clin Pediatr Emerg Med* 2009). Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Infarzierung der Hydatide (Abbildung 5).



Abbildung 4: Hydatidentorsion mit deutlich entzündlicher Schwellung des Nebenhodens (rechts im Bild mit Pfeil) und guter Durchblutung des Hodens (links mit *)

Abbildung 5: Intraoperativer Situs einer doppelten Hydatidentorsion mit Infarzierung (Pfeile)

Eine isolierte Entzündung des Hodens ist selten, oft steht eine Nebenhodenentzündung im Vordergrund. Die Epididymitis oder Epididymoorchitis kann durch virale oder bakterielle Infektionen bedingt sein. Bakterielle Infektionen sind meist die Folge einer ascendierenden Harnwegsinfektion. Während bei älteren Patienten über 35 Jahre Infektionen mit gramnegativen Bakterien dominieren (insbesondere E. coli oder Enterokokken, ferner Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis oder Klebsiellen), treten bei jüngeren Patienten zwischen 14 und 35 Jahren auch häufig sexuell übertragbare Infektionen auf, bedingt u.a. durch Chlamydien oder Gonokokken (Trojan, Am Fam Physician 2009; Krieger, Sex Transm Dis 1984). Eine neuere Untersuchung ergab, dass akute Epididymitis zwar oft eine bakterielle Ursache hat, aber sexuell übertragbare Infektionen keine spezifische Altersgruppe zeigen (Pilatz, Eur Urol 2015). Bei neonatal auftretenden Epididymitiden wurden ebenfalls überwiegend Harnwegsinfektionen als Ursache festgestellt (Chiang, J Pediatr Surg 2007), während bei präpubertären Kindern Bakteriurie nur selten aufgefunden wird (Yin, Clin Pediatr Emerg Med 2009; Lau, Br J Urol 1997). Hier werden Infektionen mit Mykoplasmen, Enteroviren oder Adenoviren vermutet. Die kausale Behandlung einer Epididymitis bedarf keiner chirurgischen Intervention, die Abgrenzung zur Samenstrangtorsion ist jedoch oft schwer. Umgekehrt werden Hodentorsionen klinisch am häufigsten als Epididymitis fehlgedeutet (Ringdahl, Am Fam Physician 2006). Ein positives Prehn'sches Zeichen findet sich z.B. nur bei 8% der Epididymitis-Fälle (Haecker, Eur J Pediatr Surg 2005). Dysurische Beschwerden, Pollakisurie und gelegentlich auch Fieber können

als Begleitsymptome auftreten (Trojan, Am Fam Physician 2009). Die Epididymitis ist zunächst mehr im Nebenhodenschwanz lokalisiert, kann jedoch sekundär den gesamten Nebenhoden befallen. Klinischer Befall des Hodens zeigt sich initial bei 47% der Patienten (Pilatz, Eur J Radiol 2013).

Primäre Orchitis ist ein seltener Befund und wird überwiegend hämatogen verursacht. Hauptsächlich führen virale Erreger (Paramyxovirus, Coxsackie B, Epstein-Barr-Virus, Varizellen) zu dieser Form der Entzündung (Krieger, Sex Transm Dis 1984; Pilatz, Eur Urol 2015). Postpubertär am häufigsten ist die Mumps-Orchitis, die ca. 70% unilateral auftritt und in 30-50% Hodenatrophie sowie Sterilität zur Folge haben kann (Masarani, J R Soc Med 2006). Eine spezifische granulomatöse Orchitis findet man bei Urogenitaltuberkulose. Schließlich sind seltene, nicht infektiöse Epididymitiden im Rahmen von systemischen Erkrankungen (Morbus Behçet, Purpura Schönlein-Henoch) beschrieben (Dayanir, Eur Radiol 2001; Mirone, Scrotal Pathology 2012).

Das Skrotaltrauma mit oder ohne Verletzung des Hodens stellt eine weitere Differenzialdiagnose beim akuten Skrotum dar. Insbesondere bei sportlichen Aktivitäten sind stumpfe Verletzungen des Hodens möglich, die in einer größeren Serie 18% aller Sportverletzungen ausmachten (Bieniek, Urology 2014). Ferner können Verkehrsunfälle oder eine „Straddle“-Verletzung Auslöser sein. Einblutungen im Skrotalfach und Schmerzhaftigkeit erschweren die klinische Untersuchung. Die Hodenruptur (Einriß der Tunica albuginea) sowie große Hämatozelen (Einblutung in die Tunica vaginalis) können zum Hodenverlust im Akutstadium oder zur testikulären Atrophie im weiteren Verlauf führen (Dalton, Surgeon 2014). Selten findet man eine Hodendislokation infolge eines Traumas (Zavras, Urol Case Rep 2014).

Eine akute Hydrozele entsteht meist in Folge einer plötzlichen Wiederöffnung eines zeitweilig verklebten Processus vaginalis. Durch Husten oder Pressen kommt es zu einer Verbindung mit der Peritonealhöhle. Lokal imponiert eine pralle Schwellung auf der betroffenen Seite. Während diese akute Veränderung keine unmittelbare Gefahr bedeutet, erfordert die inkarzerierte Leistenhernie eine schnelle Intervention (Galejs, Am Fam Physician 1999).

Idiopathisches Skrotalödem betrifft oft Kinder unter 10 Jahren und kann bilateral auftreten. Eine lokale Lymphangitis oder eine allergische Reaktion wird als Auslöser vermutet (Thomas DFM, Essentials of Paediatric Urology 2002; Klin, J Pediatr Surg

2002). Das subkutane Skrotalgewebe weist eine Verdickung und ödematöse Schwellung auf, der Hoden und der Nebenhoden sind nicht betroffen. Insektenbisse oder lokale Entzündung aufgrund kleiner Verletzungen ähneln dem klinischen Bild eines idiopathischen Skrotalödems.

1.2.3 Therapie und Prognose beim akuten Skrotum

Die Samenstrangtorsion erfordert eine notfallmäßige, chirurgische Exploration und Detorquierung des Hodens. Die Freilegung des Hodens innerhalb der ersten 6 bis 8 Stunden wird heute als Standard empfohlen (AWMF Leitlinien 006-023, 2015). Das Hodenparenchym zeigt nach zeitgerechter Detorquierung in der Regel eine gute Erholung. Nur sicher nekrotische Hoden werden entfernt (Abbildung 6), in allen anderen Fällen sollte eine skrotale Orchidopexie erfolgen (Taskinen, J Pediatr Urol 2008).



Abbildung 6: Infarzierter Hoden und Nebenhoden bei einer Samenstrangtorsion

Eine größere Meta-Analyse ergab eine hohe Salvagerate des Hodens mit 90% innerhalb der 6-Stunden Grenze, die jedoch bei einer Dauer von 24 bis 48 Stunden auf 20% zurückging (Visser, Br J Urol Int 2003). Nach 12 Stunden steigt die Hodenatrophierate an und beträgt über 70% bei einer Torsionsdauer über 24 Stunden. Auch andere Autoren haben in ihren retrospektiven Analysen die Bedeutung der frühen chirurgischen Intervention unterstrichen; bereits nach 12

Stunden ist nur die Hälfte der Hoden aufgrund der fortgeschrittenen Infarzierung erhaltungswürdig (Mäkelä, Scand J Surg 2007; Sharp, Am Fam Physician 2013). Der Grad der Torsion ist ebenfalls entscheidend für den testikulären Schaden (Visser, Br J Urol Int 2003; Sessions, J Urol 2003).

Eine signifikant pathologische Ejakulatanalyse findet man bei Patienten mit einer Symptombdauer über 8 Stunden (Brasso, Scand J Urol Nephrol 1993). Dieser Befund ist besonders bei Orchiektomie-Patienten oder bei einsetzender Hodenatrophie ausgeprägt, vermutlich durch Gewebeverlust aufgrund der ipsilateralen Nekrose oder durch vorbestehende Veränderungen des kontralateralen Hodens (Anderson MJ, J Urol 1992; Visser, Br J Urol Int 2003; Tryfonas, J Pediatr Surg 1994). Eine fakultative immunologisch bedingte Schädigung des kontralateralen Hodens infolge Autoantikörperbildung sowie eine Beeinträchtigung der kontralateralen Hodenperfusion werden kontrovers diskutiert (Nguyen L, J Pediatr Surg 1999), konnten aber in anderen Veröffentlichungen nicht bestätigt werden (Tarhan F, Scand J Urol Nephrol 2000; Brasso, Scand J Urol Nephrol 1993). FSH- und LH-Werte können bei Patienten nach einer Torsion erhöht sein, jedoch findet man normale Testosteronwerte in Langzeitbeobachtungen (Brasso, Scand J Urol Nephrol 1993). Dieser Befund wird u. a. auf das Überleben der hormonproduzierenden Leydig'schen Zwischenzellen zurückgeführt, die weniger empfindlich auf Ischämie reagieren als die Keimzellen (Hadziselimovic, J Urol 1998; Ludwig, Urologe A 1979). Die manuelle Detorquierung in der Notfallambulanz bleibt eine Ausnahme und wird den Fällen vorbehalten, in denen ein chirurgisches Vorgehen nicht sofort möglich ist. In Analyse mehrerer Studien wurde der Erfolg dieser Maßnahme mit Retorquierung des Hodens nach lateral mit 68-86% beschrieben (Yin, Clin Pediatr Emerg Med 2009). Die Variabilität bezüglich des Grades der Drehung (oft mehr als 360°) sowie der Richtung der Torsion (in nur 2/3 der Fälle nach medial) schränkt eine Empfehlung dieses Vorgehens als primäre Maßnahme ein (Sessions AE, J Urol 2003; Garel L, Pediatr Radiol 2000).

Die neonatale Torsion nimmt eine Sonderstellung ein, da sie in 70-80% der Fälle intrauterin stattfindet und die Kinder sich direkt nach der Geburt mit einem bereits harten, vergrößerten Hoden präsentieren (Kaye, J Urol 2008; Visser, Br J Urol Int 2003; Yin, Clin Pediatr Emerg Med 2009). Oft sind diese Kinder asymptomatisch. Der Hoden muss in 60% der neonatalen Fälle primär entfernt werden, anderenfalls kommt es überwiegend zur Hodenatrophie (Pinto, J Urol 1997).

Die kontralaterale prophylaktische Orchidopexie sollte zeitgleich oder zeitnah erfolgen (Ringdahl, Am Fam Physician 2006; Sharp, Am Fam Physician 2013). Einer Studie zufolge wurden nämlich in über 90% der Fälle bilaterale Anomalien der Hodenlage gefunden, am häufigsten die im Kapitel 1.2.1 beschriebene Bell-clapper-Form mit erhöhter Beweglichkeit des Hodens (Favorito, Int Braz J Urol 2004). Auch trotz vorausgegangener Orchidopexie kann in seltenen Fällen (4,5%) eine erneute Samenstrangtorsion auftreten (Mor, J Urol 2006; Sells H, ANZ J Surg 2002).

Im Gegensatz zur Samenstrangtorsion führt die Hydatidentorsion nicht zu einem vaskulär bedingten Hodenschaden. Daher ist eine sofort eingeleitete Operation mit Abtragung der Hydatide entbehrlich. Hochlagern, Kühlen und ggf. Antiphlogistika gehören zum konservativen Therapiemanagement. In den meisten Fällen bilden sich die Beschwerden zurück. Die chirurgische Abtragung der Hydatide aufgrund der Symptompersistenz ist selten erforderlich (Holland, J Urol 1981).

Die unkomplizierte Epididymitis ist in der Regel konservativ zu behandeln. Eine Blut- sowie Urinanalyse mit Anlegen einer Urinkultur sollte initial erfolgen. Eine antibiotische Therapie ist bei begründetem Verdacht auf eine bakterielle Harnwegsinfektion notwendig. Bei präpubertären Kindern ist eine bakterielle Genese aber nur bei ca. 10% der Kinder vorliegend (Lau, Br J Urol 1997), so dass eine symptomatische Therapie mit skrotaler Hochlagerung, Kühlung und oralen Antiphlogistika eingeleitet wird (Yin, Clin Pediatr Emerg Med 2009; Trojjan, Am Fam Physician 2009). Postpubertär sollte die Sexualanamnese berücksichtigt werden. Bei Kleinkindern und Säuglingen sollten jedoch Mißbildungen des Genitale oder der unteren Harnwege ausgeschlossen werden (Merlini, Scand J Urol Nephrol 1998). Eine nicht adäquat behandelte bakterielle Epididymoorchitis kann schließlich zur Abszedierung führen.

Im Falle von stumpfen Skrotaltraumen sollte eine Verletzung der blutzuführenden Gefäße sowie eine Hodenruptur ausgeschlossen werden, die unmittelbar einer Operation zugeführt werden (Buckley, Urol Clin North Am 2005). Eine primäre Ablatio testis ist selten erforderlich, der Tunica albuginea-Defekt wird vernäht. Postoperativ kann jedoch bei ausgedehntem Parenchymschaden eine Atrophie entstehen. Alle anderen Kontusions-Fälle einschließlich mit Bildung einer Hämatozele können konservativ ohne erhöhtes Risiko einer Sekundärkomplikation behandelt werden (Dalton DM, Surgeon 2014).

Eine akute Skrotalhautschwellung (idiopathisches Skrotalödem) wird überwiegend lokal konservativ anbehandelt mit einer Besserung innerhalb von 4 Tagen (Klin, J Pediatr Surg 2002). Bei der akuten Hydrozele besteht ebenfalls kein sofortiger Interventionsbedarf. Nur bei Persistenz oder Zunahme des klinischen Befundes wird ein operatives Vorgehen mit Verschluss des offenen Processus vaginalis peritonei im Intervall indiziert.

1.2.4 Entscheidungshilfe bei der Differenzialdiagnostik

Die exakte Anamnese und sorgfältige klinische Untersuchung sind die ersten Schritte bei der Notfalldiagnostik. Da die anamnestischen Angaben oft nicht ausreichend sind und die klinische Untersuchung eine Differenzialdiagnose zur Samenstrangtorsion nicht sicher zulässt (Srinivasan, J Pediatr Urol 2011; Karmazyn, Pediatr Radiol 2005; Thomas DFM, Essentials of Paediatric Urology 2002), wird nicht selten die sofortige chirurgische Freilegung des Hodens in allen Fällen des akuten Skrotums als Therapie der Wahl empfohlen (Soccorso, Eur J Pediatr Surg 2010; Murphy, Pediatr Surg Int 2006; Chou, J Med Sci 1999). Es kommt hinzu, dass die übersehene Hodentorsion als eine häufige Ursache arztrechtlicher Begutachtungen bei Kindern und Jugendlichen aufgeführt wird (Bichler, Das urologische Gutachten, 2004). In Anbetracht der Tatsache, dass die meisten Fälle (55-88%) keine Samenstrangtorsion sind (Yin, Clin Pediatr Emerg Med 2009; Mushtaq, ANZ J Surg 2003), könnte durch eine akkurate Diagnostik eine Notoperation vermieden und eine konservative Therapie eingeleitet werden. Beim Entscheid eines konservativen Vorgehens muss jedoch der Arzt die mögliche Morbidität einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention mit dem Risiko des Übersehens einer Samenstrangtorsion abwägen. Hier kommen insbesondere bildgebende diagnostische Verfahren zur Hilfe.

Die Hodenzintigrafie wurde bereits 1973 zur Differenzierung der Hodenperfusion vorgestellt (Nadel, Urology 1973). Eine korrekte Positionierung der zu untersuchenden Region ist notwendig. In der Regel wird ^{99m}Tc-Perchnetat intravenös injiziert. Dynamische und statische Aufnahmen des Skrotums zeigen minder oder höher perfundierte Areale, so dass eine Hodenschämie bei einer Hodentorsion oder vermehrte Durchblutung bei einer Epididymoorchitis dargestellt werden kann (Caruso, Scrotal Pathology 2012). In Studien wurde die Sensitivität

bezüglich einer Hodentorsion mit 95% und die Spezifität mit 80-100% ermittelt (Kapoor, Int J Clin Pract 2008). Die Verfügbarkeit der nuklearmedizinischen Untersuchung für Notfälle ist jedoch in vielen Krankenhäusern eingeschränkt oder nicht vorhanden; die Methode ist technisch und zeitlich aufwendig (Kuber, Urologe 1989). Die räumliche Auflösung ist begrenzt und die Anwendung ionisierender Substanzen in der Diagnostik limitiert das Verfahren für junge Patienten. Bei Kleinkindern ist die Kooperation für einen ungestörten Ablauf ein zusätzliches Problem.

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist eine weitere Methode, um skrotales Weichteilgewebe zu untersuchen. Da die Untersuchung keine Röntgenstrahlen anwendet, bietet das Verfahren einen entscheidenden Vorteil gegenüber der Computertomografie (CT). Die intravenöse Gabe von Kontrastmittel ermöglicht die Analyse der Verteilung desselben sowie die Perfusionsdynamik, um Verzögerungen im Blutfluss zu erkennen. Samenstrangtorsion, Hodeninfarkt oder traumatisch bedingte hämorrhagische Nekrose können auf diese Weise abgegrenzt werden (Watanabe, Radiology 2000), der kontralaterale Hoden dient als Kontrolle. Insbesondere werden T₂-gewichtete (transversale Relaxationszeit), KM-verstärkte Sequenzen mit Diffusionsbildgebung und Darstellung der coronaren Ebene in 5-6 mm Schichtdicke durchgeführt. Die MRT zeigt eine hohe Treffsicherheit bezüglich der Erkennung einer Samenstrangtorsion sowie möglicher Hodennekrose (Watanabe, J Magn Reson Imaging 2007). In einer anderen Studie betrug die Sensitivität 93% und die Spezifität 100% in der Diagnostik der Samenstrangtorsion (Terai, Urology 2006). Auch skrotales Trauma mit Hämatozelenbildung, Hodeninfarkt sowie intraskrotale Raumforderungen können weiter differenziert werden (Pavlica, Eur Radiol 2001). Allerdings ist eine korrekte Platzierung der Magnetspule notwendig. Die Untersuchungen dauern durchschnittlich 15-30 Minuten, und sind im Vergleich zum Ultraschall aufwendiger, sowie kostspielig (Terai, Urology 2006). Bei kleinen Kindern ist eine Sedierung oder Narkose notwendig.

Die Ultraschalluntersuchung hingegen hat eine weitaus verbreitetere Anwendung für Notfallpatienten erlangt. Die relativ einfache Verfügbarkeit der Geräte, eine kurze Untersuchungsvorbereitung und Dauer der Anwendung macht die Sonografie zur Diagnostik der Wahl. Für die skrotale Sonografie werden lineare, hochauflösende Schallköpfe (7,5 - 12 MHz, B-Mode) benutzt. Bei der

Samenstrangtorsion hängt das auffällige Erscheinen des Ultraschallbildes von der Dauer der Ischämie ab; das Hodenparenchym weist erst ab 4-6 Stunden eine zunehmend echoarme Struktur infolge Ödembildung auf (Drudi, Ultraschall in Med 2012). Mit weiterschreitender Infarktbildung kann das Echomuster die Homogenität verlieren (Dogra, Radiology 2003). Das Graustufenbild kann im Verlauf zusätzlich eine reaktive Schwellung der Skrotalhüllen und eine Hydrozelenbildung zeigen. Auch der verdrehte Samenstrang kann mittels Ultraschallbild visualisiert werden (Kalfa, J Urol 2007; Karmazyn, Pediatr Radiol 2005; Arce, Pediatr Radiol 2002). In der wichtigen Frühphase ist das Erscheinungsbild des Hodens jedoch oft nicht pathologisch, so dass eine zutreffende Aussage nur mittels Graustufenbild nicht getroffen werden kann und die Erkennungsrate durch die Sonografie z.B. einer nuklearmedizinischen Untersuchung unterlegen ist (Wu, Clin Nucl Med 2002).

1.2.5 Grundlagen der Farbduplexsonografie (FDS)

Die Aussagekraft der Sonografie kann bei Fragestellung der Gewebedurchblutung durch die Anwendung des Doppler-Effekts deutlich erhöht werden. Die farbkodierte Doppler-Sonografie kann als einzige, nicht invasive und etablierte Methode Flüssigkeitsströme (vor allem den Blutfluss) dynamisch darstellen. Die Duplexsonografie kombiniert das Ultraschallbild des Gewebes mit einer farbigen Darstellung der Gefäße. Sowohl die Samenstranggefäße als auch die intratestikuläre Gefäßstruktur können hiermit visualisiert werden (Abbildung: 7).

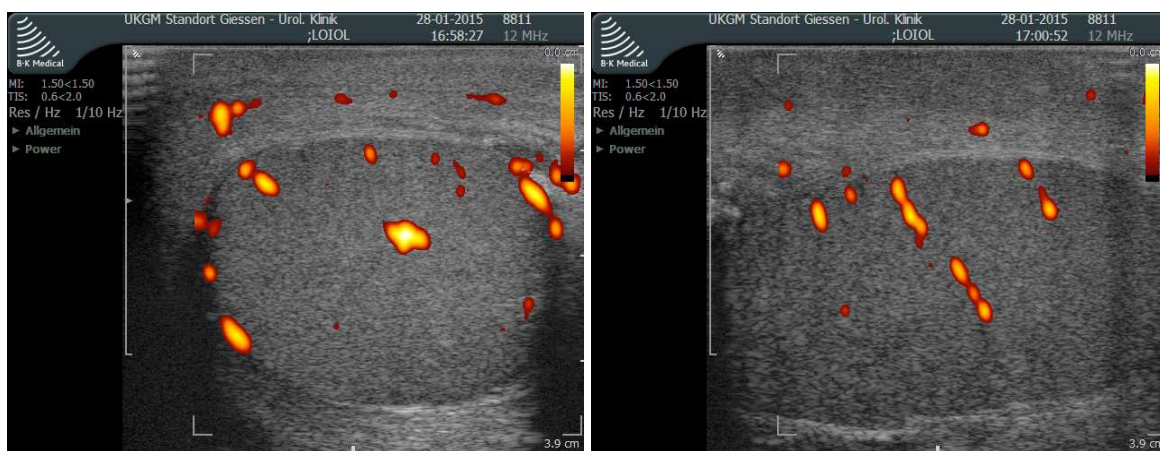


Abbildung 7: Subkapsuläre (links) und intratestikuläre Arterien (rechts) des Hodens in der Farbduplexsonografie (Power-Doppler)

Bewegliche Blutkörperchen in den Gefäßen werden je nach Stromrichtung zum Schallkopf hin oder weg in Rot- bzw. Blau-Tönen sichtbar gemacht (Abbildung: 8). Der von dem fließenden Blut zurückgeworfene Schall und die Messung der Frequenzverschiebung ermöglicht nicht nur die Bestimmung der Fließrichtung, sondern auch die mittlere Strömungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen (Beuscher-Willems, Kursbuch Ultraschall 2008). Im Gegensatz dazu zeigt die Power-Doppler Sonografie die Menge des Blutflusses und hat eine höhere Sensitivität bei der Gefäßdarstellung (Martinoli, Eur J Radiol 1998), insbesondere bei kleinen Gefäßen wie den Testikulargefäßen mit einem verlangsamten Blutdurchfluss. Allerdings wird die höhere Sensitivität mit einer höheren Artefaktbildung durch Bewegung erkaufte (Albrecht, Radiology 1997); die falsch-positiven Farbdarstellungen müssen bei Patientenunruhe (Kleinkinder) berücksichtigt werden (Aso, Radiographics 2005). Hinsichtlich der testikulären Gefäßdarstellung wurde daher auch berichtet, dass farbkodierte Dopplersonografie eine ähnliche Empfindlichkeit wie die Power-Doppler Sonografie erreicht (Farriol, J Clin Ultrasound 2000; Albrecht, Radiology 1997). Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (PSV) beträgt durchschnittlich 9 cm/s (6-15 cm/s) und die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV) beträgt 4 cm/s (3-6 cm/s) bei Jugendlichen mit einem medianen Alter von 17,2 Jahren (Pepe, Eur J Radiol 2006). Bei Kleinkindern oder Säuglingen kann jedoch die Messung der intratestikulären PSV-Werte unter 3 cm/s notwendig werden (Gunther, Eur Radiol 2006).

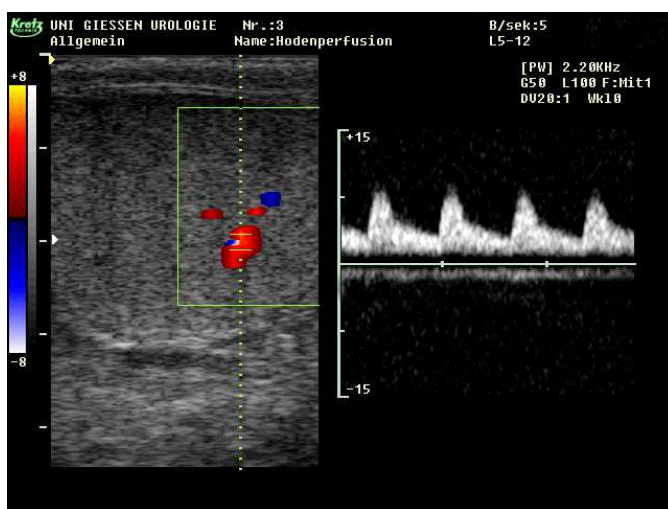


Abbildung 8: Die Farbduplexsonografie mit Darstellung der intratestikulären Gefäße und Messung der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit

Über den Einsatz der FDS beim akuten Skrotum und deren Wertigkeit hinsichtlich der Erkennung einer Samenstrangtorsion wurde vielfach Unterschiedliches in der Literatur berichtet. Während einerseits die Methode als zuverlässig beschrieben wird (Gunther, Eur Radiol 2006; Sandor, Orv Hetil 2011; Weber, Eur J Pediatr 2000), weisen andere Autoren auf eine Einschränkung der Aussagekraft über die testikuläre Perfusion durch mögliche Fehlbestimmungen hin (Allen, J Urol 1995; Karmazyn, Pediatr Radiol 2005; Steinhardt, J Urol 1993; Zöller, Urologe 2000). Die Studien sind jedoch stark heterogen hinsichtlich der Patientenpopulation, des diagnostischen sowie therapeutischen Vorgehens, so dass die verschiedenen Resultate überprüft werden müssen.

1.3 Chronische Veränderungen der Hodendurchblutung

Die Veränderungen der Hodendurchblutung, die die arterielle Gefäßstruktur betreffen, können auch chronisch sein und ohne Symptome auftreten. Die Hodenatrophie kann die Folge solcher Veränderungen sein oder ursächlich vorliegen. Ein Schrumpfhoden kann im Rahmen genetisch bedingter Erkrankungen (Klinefelter-Syndrom) oder durch hormonelle Faktoren (Anwendung von Anabolika oder antiandrogener Medikation) entstehen. Die Hodenatrophie findet man oft bei Fertilitätsstörungen. Auch Veränderungen der venösen Versorgung der Hoden sind bei Hodenatrophie bekannt: die Inzidenz der Varikozele ist mit bis zu ca. 40% höher als in der allgemeinen männlichen Bevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 15% (Valentino, J Ultrasound 2014).

1.3.1 Experimentelles Modell der testikulären Atherosklerose

Das Altern als physiologischer Prozess weist degressive Veränderungen des Körpers auf: Abnahme der Muskelmasse, Osteoporose, Zunahme von Körperfett, Atherosklerose sowie Abnahme der kognitiven Fähigkeiten, um hier einige zu nennen. Das Absinken des Testosteronspiegels steht im Mittelpunkt der hormonellen Veränderungen, während FSH und LH eine Zunahme zeigen (Krause, Andrologie 2011). Auch die Spermatogenese nimmt mit dem Alter ab (Johnson, Anim Reprod Sci 2000). Das Ejakulatvolumen, die Spermienzahl und -motilität zeigen einen progredienten Rückgang mit dem Alter (Kühnert, Hum Reprod Update 2004). Hauptsächlich werden strukturelle und funktionelle Veränderungen der Sertoli-, Leydig- und Keimzellen dafür verantwortlich gemacht (Sartorius, Hum Reprod Update 2010).

In den vorangegangenen Kapiteln haben wir die Funktion sowie die Integrität des Hodens mit der testikulären Durchblutung in Verbindung gebracht. In einer Studie bei Varikozelenpatienten wurde die Ischämie des Hodenparenchyms als möglicher Faktor für die Degeneration bzw. Destruktion der Keimzellen, die zu einer Azoospermie führen, histologisch untersucht (Gat, Andrologia 2010). Die Alterationen der Tubulusstruktur mit Verdickung der Basalmembran und die Degeneration der Keimzellen werden auch bei älteren Männern beobachtet (Sartorius, Hum Reprod Update 2010). In einer anderen Studie mit Männern

zwischen 60 - 102 Jahren wurden ähnliche histologische Befunde ebenfalls dokumentiert (Dakouane, Fertil Steril 2005). Als Ursache wird eine defekte Vaskularisierung des Hodens sowie eine systemische Arteriosklerose diskutiert (Kühnert, Hum Reprod Update 2004).

Um die Folgen einer gestörten Hodenperfusion im Sinne einer chronischen Minderdurchblutung auf die Spermatogenese zu untersuchen, haben wir ein experimentelles Modell der Arteriosklerose gewählt (siehe: Kapitel 2.2.2). Das ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} double knockout Mausmodell zeigt ausgedehnte systemische vaskuläre Veränderungen der Tiere infolge einer Hypercholesterinämie (Ishibashi, Proc Natl Acad Sci USA 1994), basierend auf der Dysfunktion der beiden Lipoproteinrezeptoren. Mit fortschreitendem Alter nimmt das Ausmaß der Gefäßatherosklerose mit Minderdurchblutung rapide zu (Langheinrich, Atherosclerosis 2007). Eine Studie zu Hodenperfusion und Spermatogenese in diesem Modell wurde in der Literatur bisher nicht publiziert.

1.3.2 Varikozele

Bei einer Varikozele handelt es sich um eine Erweiterung der Venen des Plexus pampiniformis, die meist linksseitig auftritt. Die Ursache ist eine Störung des Venenabflusses, sodass insbesondere im Stehen das venöse Blut in die Venen des Hodens zurückfließt und der hydrostatische Druck intratestikulär steigt. Die Einmündung der linken V. spermatica senkrecht in die linke Nierenvene wird als möglicher begünstigender Faktor angesehen. Ferner können fehlende oder inkompetente Venenklappen eine Rolle bei der Entstehung der Varikozele spielen (Lenz, Radiology 1996). Eine Assoziation mit Veränderungen des prostatistischen Venenkomplexes wurde auch beschrieben (Sakamoto, J Urol 2008). Bei sekundär auftretenden Varikozelen sollte an die Kompression eines abdominalen oder retroperitonealen Tumors gedacht werden.

Die Mechanismen, die zu einer Funktionsstörung des Hodens führen, sind noch nicht in Einzelheiten geklärt. Der venöse Stau führt zu Durchblutungsstörungen und zu einer Hyperthermie des betroffenen Hodens; die Anreicherung toxischer Metaboliten sowie eine Hypoxie infolge der Verschlechterung der Mikrozirkulation im Hoden können komplexe und multifaktorielle Schädigungen hervorrufen (Weidner, Urologe 2010; Aulitzky, Andrologie 2011). Klinisch findet sich oft eine

Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom). Bei langandauerndem Reflux kann die fortschreitende Schädigung aufgrund der Stagnation des arteriellen Blutflusses im Gewebe sogar zu einem, auch partiell auftretenden, Sertoli-cell-only-Befund (SCO) des Hodens führen (Gat, Andrologia 2010).

Die Ausprägung der Varikozele wird klinisch in drei Grade eingeteilt (Jungwirth, Eur Urol 2012, Tabelle 2). Klinische Manifestation kann in Grad II und III leicht diagnostiziert werden, während die Palpation durch vorausgegangene Operationen, Hydrozelenbildung oder Maleszensus erschwert wird (Lotti, Hum Repr Update 2015).

Grad der Varikozele	Befund
Subklinische Varikozele	Nur mit Sonografie darstellbar
Varikozele Grad I	Nur durch Valsalva-Manöver tastbar
Varikozele Grad II	Ohne Valsalva-Manöver bereits tastbar
Varikozele Grad III	Durch die Skrotalhaut sichtbar

Tabelle 2: Einteilung der Varikozele

Erniedrigte Testosteronwerte bei Männern mit Varikozele zeigten nach Operation eine signifikante Verbesserung des Hormonstatus (Tanrikut, BJU Int 2011). Eine Varikozelektomie verbessert die Ejakulatparameter wie Spermienkonzentration sowie -motilität und kann positive Effekte hinsichtlich DNA-Integrität und Morphologie der Spermatozoen bewirken (Baazeem, Eur Urol 2011; Weidner, Aktuel Urol 2011). Die früheren Daten zeigten jedoch keine Steigerung der Schwangerschaftsraten nach einer Varikozelen-OP. Eine neue Metaanalyse von prospektiven Untersuchungen ergab mittlerweile einen zunehmend positiven Effekt auch auf die Schwangerschaftsrate (Weidner, Aktuel Urol 2011). Während die chirurgische Therapie der tastbaren Varikozele mit pathologischer Ejakulatqualität bei Infertilität empfohlen wird, sind die Daten zur Therapie der subklinischen (okkulten) Varikozele nicht ausreichend (Baazeem, Eur Urol 2011). Bezüglich der chirurgischen Intervention kommen verschiedene Verfahren wie die offene Operation nach Palomo und Ivanissevich, laparoskopische Gefäßligatur, antegrade und retrograde Sklerosierung sowie eine mikrochirurgische Operation (inguinal oder

infrainguinal) zur Anwendung. Eine Datenanalyse zeigte, dass die Ergebnisse der mikrochirurgischen Technik mit geringerer Persistenzrate der Varikozele und geringerer Hydrozelenbildung postoperativ assoziiert sind (Kwak, Curr Urol Rep 2014; Cayan, J Androl 2009).

Eine Varikozele tritt vornehmlich bei Männern im Alter zwischen 15. und 25. Jahren auf (Dogra, Radiology 2003). Die Prävalenz einer präpubertären Varikozele ist selten und nur dann einer Therapie zuzuführen, wenn eine objektivierbare Retardierung des betroffenen Hodens nachgewiesen werden kann (Preston, Urology 2008) oder anhaltende Schmerzen vorliegen, jedoch fehlen prädiktive Parameter für die Entscheidung zur Intervention (Czeloth, Urologe 2013).

Die Diagnostik und Einteilung der Varikozele in der klinischen Routine ist jedoch nicht immer einfach. Die Erfahrung des Untersuchers, die subjektive Einschätzung sowie die Fehler bei der Palpation oder beim Valsalva-Manöver können die Aussage erheblich einschränken (Liguori, World J Urol 2004). Diagnostisch spielen bildgebende Verfahren daher eine wichtige Rolle. Die Venografie kann den Plexus pampiniformis sowie das Kollateralsystem, mit den Abflüssen teilweise zu der anderen Seite oder zu anderen retroperitonealen Venen, optimal darstellen (Kwak, Curr Urol Rep 2014). Insbesondere kann dieses Verfahren mit einer antegraden Sklerosierung therapeutisch kombiniert werden. Andererseits ist die Technik aufwendig und invasiv. Oft ist eine Sedierung notwendig. Der Einsatz der Röntgenstrahlen schränkt eine breitere Anwendung ein. Die MRT, Szintigrafie oder Thermografie haben ebenfalls keinen Eingang in die Routine gewonnen.

Die Sonografie und insbesondere die FDS bieten sich als nicht invasive Methoden an. Die bildgebende Diagnostik ist einer klinischen Untersuchung mit Palpation überlegen (Petros, J Urol 1991; Kwak, Curr Urol Rep 2014), dennoch wird die Diagnose und Einteilung der klinisch relevanten Varikozele durch manuelle Untersuchung vorgenommen. Die Venendurchmesser, mit und ohne Valsalva-Manöver, sowie der Reflux können mit FDS gemessen werden. Das Fehlen von einheitlichen diagnostischen Kriterien (Grenze der Refluxdauer sowie Schwellenwert für den Venendurchmesser zum sicheren Nachweis einer Varikozele) führt jedoch zur kontroversen Einschätzung der Wertigkeit dieses Verfahrens für die Klinik (Liguori, World J Urol 2004).

1.3.3 Azoospermie, Ätiopathogenese und Management

Azoospermie bedeutet das komplette Fehlen von Spermien im Ejakulat und betrifft 10-20% aller männlichen Fertilitätsstörungen (Jarow, J Urol 1989). Während die obstruktive Azoospermie (OA) ca. 40% der Patienten ausmacht und heutzutage hauptsächlich in Folge einer Vasektomie entstanden ist, liegt bei der nicht-obstruktiven Azoospermie (NOA) eine primär oder sekundär entstandene testikuläre Störung vor (Wosnitzer, Spermatogenesis 2014). Die Tabelle 3 listet die wichtigsten ätiologischen Faktoren auf. Aufgrund der technischen Möglichkeiten zur Spermengewinnung und nachfolgender künstlicher Insemination mittels IVF / ICSI haben die Diagnostik und das Management der Azoospermie an klinischer Bedeutung gewonnen.

Obstruktive Azoospermie (OA)	Nicht-obstruktive Azoospermie (NOA)
Vasektomie	Hypogonadotroper Hypogonadismus
Entzündliche Erkrankungen (Epididymitis)	Klinefelter-Syndrom
Samenleiterobstruktion	Kallman-Syndrom
Samenleiteraplasie	Varikozele
Beckenoperationen	Zust. n. Mumps
Utrikuluszyste	Zust. n. Hodentorsion
idiopathisch	Hodenhochstand
	Zust. n. Chemotherapie
	Y-chromosomale Mikrodeletion
	Epididymoorchitis
	Hodentumor

Tabelle 3: Wichtigste ätiologische Faktoren der Azoospermie

Bei der OA wird versucht, die Obstruktion mittels mikrochirurgischer Operation zu beheben (Belker, J Urol 1991). Spermien werden hierbei mit einer hohen Erfolgsrate direkt vom Nebenhoden (Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration: MESA) sowie Hoden (Testikuläre Spermien Extraktion: TESE / Mikrochirurgische TESE: M-TESE) extrahiert (Bernie, Asian J Urol 2013; Nudell, Hum

Reprod 1998), wenn eine chirurgische Rekonstruktion nicht möglich ist oder Ejakulationsstörungen vorliegen (Weidner, Eur Urol Suppl 2014).

Mit der kombinierten Anwendung von trifokaler TESE und M-TESE erreicht man auch bei NOA-Patienten eine Spermengewinnung von über 60% (Marconi, Eur Urol 2012; Deruyver, Andrology 2014). Hier entscheiden u.a. die Patientenpopulation, die uni- oder multifokale Biopsie zur Spermientnahme sowie der Einsatz der mikrochirurgischen Technik (M-TESE) über die Erfolgsrate (Turunc, Fertil Steril 2010; Marconi, Eur Urol 2012).

Die präoperative Evaluation des Hormonstatus (FSH, LH, Testosteron, Inhibin, anti-Müllerian Hormon) sowie des Hodenvolumens ergeben bei NOA-Patienten jedoch keine definitive Information darüber, ob der Eingriff erfolgreich sein wird (Abdel Raheem, BJU Int 2013). Auch bei hohem FSH-Wert oder bei sehr kleinen Hoden konnten nämlich elongierte Spermatozoen extrahiert werden (Ramasamy, Fertil Steril 2009; Bryson, J Urol 2014). Selbst bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom (47, XXY) kann mit TESE / M-TESE in ca. 50% der Fälle eine Spermientnahme erzielt werden (Aksglaede, Eur J Endocrinol 2013), wenn dies in frühen Jahren erfolgt. Nur Y-chromosomale Veränderungen mit kompletter Makro- oder Mikrodeletionen von AZFa und b (Azoospermie-Faktor) stellen eine prognostisch ungünstige Konstellation dar (Hopps, Hum Reprod 2003; Wosnitzer, Spermatogenesis 2014), die präoperativ ausgeschlossen werden sollten. Lediglich die testikuläre Histopathologie kann eine bessere Vorhersage über eine positive Spermienextraktion treffen, jedoch ist diese Untersuchung invasiv und wird in der Regel erst mit TESE zusammen durchgeführt (Sousa, Hum Reprod 2002; Abdel Raheem, BJU Int 2013).

Bei schwerer testikulärer Störung können einzelne Areale mit intakter Spermatogenese vorhanden sein (Foresta, Hum Reprod 1998). Extensive multiple Biopsien, um einzelne Spermatogenese-Herde zu finden, können jedoch bei diesen vorgeschädigten Hoden zu Gewebeschäden führen (Silber, Hum Reprod 2000; Takada, Urology 2008). Die Verbesserung der Extraktionsrate mit Schonung des intratestikulären Gewebes sowie die Reduktion der unnötigen Wiederholungseingriffe durch eine nicht-invasive Diagnostik sind daher wünschenswert.

Die MRT, ggf. kombiniert mit einer endorektalen Spule, sowie TRUS (transrektaler Ultraschall) sind bei der Evaluation der Samenbläschen, des Samenleiterverlaufes sowie von zystischen Veränderungen der Samenleitereinmündung in die Urethra im

Rahmen der obstruktiven Azoospermie nützlich (Ammar, Br J Radiol 2012), jedoch spielen sie bei der Diagnostik der testikulären Struktur keine Rolle. Die Ultraschalluntersuchung kann bei der OA einen vergrößerten Nebenhoden zeigen; das Hodenvolumen ist ebenfalls größer als bei NOA-Patienten (Ammar, Br J Radiol 2012; Moon, Radiology 2006). Eine Hodenatrophie zeigt neben Volumenreduktion eine Echogenitätsvermehrung bzw. Inhomogenität (Lenz, Hum Reprod 1994), der Nebenhoden ist oft unverändert.

Die Untersuchungen an präpubertären Jungen hatten gezeigt, dass die intratestikuläre Durchblutung vom Alter bzw. Hodenvolumen abhängt und mit Spermatogenese-Beginn ansteigt (Bader, Radiology 1997). Dieser Befund legt eine Beziehung der testikulären Durchblutung zu der Funktion des Hodens nahe. Besser durchblutete Areale zeigen mögliche residuale Bereiche mit Spermatogeneseaktivität bei NOA-Patienten (Foresta, Hum Reprod 1998). Hier könnte die FDS die präoperative Diagnostik verbessern. In der Literatur wurde berichtet, dass die FDS hilfreich bei Unterscheidung von OA und NOA ist (Battaglia, Hum Reprod 2000; Biagiotti, BJU Int 2002). Manche Autoren sehen bei der FDS eine klinische Bedeutung zur Verbesserung der Spermienextraktionsrate bei NOA-Patienten (Herwig, J Assist Reprod Genet 2004; Pinggera, BJU Int 2008). Andere wiederum stufen das Verfahren insgesamt als experimentellen Ansatz ohne Einfluss auf das klinische Management ein (Lotti, Hum Repr Update 2015). Da die einzelnen Gruppen verschiedene Meßtechniken, Evaluierungsparameter und Patientenkollektive einsetzen, sind die Daten nur bedingt miteinander vergleichbar.

1.4 Fragestellungen

Trotz mehrerer Arbeiten zur Diagnostik und Therapieempfehlung beim akuten Skrotum hat sich eine grundlegende Änderung der sofortigen operativen Hodenfreilegung unabhängig der zugrundeliegenden Ursache nicht überall durchgesetzt. Hier spielt die Hodendurchblutung als entscheidendes Kriterium eine wichtige Rolle. Weniger bekannt und in seiner Wertigkeit nicht vollständig untersucht ist der Einfluss der Hodendurchblutung bei chronischen Hodenveränderungen, die zur Atrophie und Azoospermie führen können. Als nicht invasives, diagnostisches Mittel zur Gefäßdarstellung hat sich in den letzten Jahren die Farbduplexsonografie etabliert. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen und Aspekte, die im Rahmen dieser Habilitationsschrift bearbeitet werden:

Akute Veränderungen der Hodendurchblutung:

1. Wie hat sich das klinische Bild „akutes Skrotum“ historisch etabliert und zum klinischen Alltag gefunden? Welche diagnostischen und therapeutischen Ansätze wurden entwickelt?
2. Welchen Stellenwert besitzt die Farbduplexsonografie im Hinblick auf eine entscheidende und schnelle Notfall-Diagnostik? Kann eine Samenstrangtorsion suffizient ausgeschlossen werden? Diese Fragestellungen wurden in einer langjährigen prospektiven Studie untersucht. Die Ergebnisse wurden in einer ausgedehnten Analyse mit anderen Publikationen verglichen.
3. Ist eine konservative Behandlung bei Ausschluss einer intratestikulären Perfusionsstörung im Rahmen eines akuten Skrotums erfolgreich und wie sind die Ergebnisse?

Chronische Veränderungen der Hodendurchblutung:

4. Können chronisch-pathologische Veränderungen des Hodens und der testikulären Durchblutung mittels Ultraschall erkannt werden? Welche sonografischen Referenzwerte im B-Mode- und Farbduplexverfahren liegen für den Hoden vor?
5. Welche Folgen hat eine chronische Durchblutungsstörung des Hodens auf die Hodenstruktur und Spermienproduktion? Diesen Aspekt haben wir in unserem

experimentellen Hodenmodell mit ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} „knockout“ Mäusen untersucht.

6. Welche sonografischen Veränderungen und diagnostischen Möglichkeiten zeigen sich durch den Einsatz der FDS bei der Varikozele?
7. Kann die FDS-Diagnostik bei Azoospermie helfen, um die Rate der Spermienextraktion zu verbessern? Welche Unterschiede können im Hinblick auf die verschiedenen Azoospermie-Formen ermittelt werden?
8. Anhand von Fallberichten werden andere Verfahren zur Darstellung der Hodendurchblutung und zur Diagnosesicherung vorgestellt. Welche Relevanz zeigen sie im klinischen Einsatz im Vergleich zur Sonografie?

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1 Diagnostik der akuten Veränderungen der Hodendurchblutung

2.1.1 Akutes Skrotum im urologischen Notfall - Einführung in Diagnostik und Therapie im historischen Wandel

Nöske HD, Kraus S, Altinkilic BM, Weidner W. Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. J Urol 1998, 159:13-16

Nöske HD, Altinkilic BM, Weidner W. Historische Betrachtungen zur Hydatidentorsion. Aktuel Urol 2001, 32:155-159

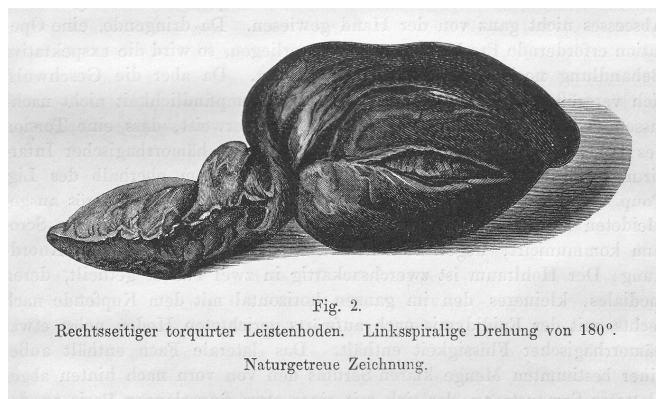
Die Ursachenforschung der krankhaften Veränderungen beim "akuten" Skrotum erfolgte in der Medizin relativ spät, obwohl die plötzlich auftretenden Skrotalschmerzen bei jungen gesunden Männern bereits in der Antike bekannt waren. So wurde erst von John Hunter, einem Chirurgen aus London, 1776 ein typischer Fall einer Hodentorsion bei einem 18-jährigen Patienten berichtet (Hunter, London 1786). Eine konservative Behandlung wurde damals eingeleitet, welche im Verlauf zu einer Hodenatrophie führte. Das gleiche Ereignis fand nach einem Jahr auch im kontralateralen Hoden statt. Schnell rotierende oder ruckartige Bewegungen, eine Umdrehung im Schlaf oder intensive sexuelle Ereignisse wurden als Ursachen aufgeführt (Sellheim, MMW 1922; Tenckhoff, Dtsch Z Chir 1923). Der Hodenhochstand galt bereits als ein begünstigender Faktor für eine Hodentorsion aufgrund eines Mangels an „Mesorchium“ oder des Fehlens vom Gubernakulum (Nicoladani, Arch Clin Chir 1885). Der Hoden sei in diesen Fällen nicht ausreichend fixiert. Noch in den 30iger Jahren des 20. Jahrhunderts wurden 60% aller Hodentorsionen an maldeszendierten Organen diagnostiziert. Ätiologisch wurde bis zu dieser Zeit hauptsächlich „das Hodentrauma“ angeschuldigt (Tillmann, Lehrbuch der speziellen Chirurgie 1901). Gleichzeitig wurde festgestellt, dass die beste Behandlung jeder Hodennekrose in Freilegung und Entfernung des Hodens besteht. Die erste Beschreibung einer operativ freigelegten Hodentorsion gelang dem französischen Psychiater Delasiauve, der die infarzierte Masse in der Leiste als ein nekrotischer kryptorchider Hoden identifizierte (Delasiauve, Rev med franc et etrang 1840). 1857 hatte Curling einen Fallbericht zitiert, wobei eine

Retorquierung eines nicht deszendierten Hodens durchgeführt, der Hoden ins Skrotum verlagert und eine Orchidopexie vorgenommen wurde (Curling, Paris 1857). Oft wurde aber eine Samenstrangtorsion nicht erkannt, bis der hämorrhagisch infarzierte Hoden nach einer konservativen Behandlung entfernt werden musste und histologisch die Diagnose bestätigt wurde (Volkman, Berl Klin Wochenschrift, 1877).

Eine bildliche Darstellung und schematische Skizzierung der Samenstrangtorsion wurde erstmals von Lauenstein in Hamburg vorgenommen (Abbildung 9, Lauenstein, Sammlung klinischer Vorträge 1894). Die zum Verständnis dieses Krankheitsbildes führenden Erkenntnisse einer Blutzirkulationsstörung des Hodens wurden in dieser Zeit u. a. durch die umfangreichen Tierversuche von Miflet an Hunden gewonnen (Miflet, Arch Klin Chir 1879). Diese Experimente haben gezeigt, dass die A. spermatica interna für den Hoden die Bedeutung einer Endarterie hat und die Unterbrechung der Blutzufuhr zum Hoden rasch eine hämorrhagische Infarzierung herbeiführt. Ferner sei das Drüsengewebe des Hodens gegen jede Störung der Blutzirkulation außerordentlich empfindlich. Der Zerfall führt letztlich zum Schwund des Hodens. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass die A. ductus deferentia für die Durchblutung des Nebenhodens wichtig ist.



Abbildung 9: Die erste Bilddarstellung einer Hodentorsion (aus dem publizierten Vortrag von Carl Lauenstein in 1894, links abgebildet)



Eine Samenstrangtorsion bei Neugeborenen wurde erstmals 1897 in England beschrieben (Taylor, BMJ 1897). Es folgten weitere Fallberichte der Hodeninfarzierung bei Neugeborenen oder intrauterin (Campbell Begg, BMI 1921; Biorn, JAMA 1951; Whittlesey, AJS 1961; Gillenwater, JAMA 1966). Eine Häufung der rechten Seite wurde beschrieben, in ca. 5% der Fälle tritt sie bilateral auf (Campbell, J Pediat 1948). Eine größere Analyse ergab später, dass Hodentorsionen nach Geburt und im Pubertätsalter zwei Häufigkeitsgipfel aufwiesen (Skoglund, J Urol 1970).

Relevante diagnostische Mittel außer Inspektion und Palpation standen bis zur Einführung der Hodenzintigrafie nicht zur Verfügung. Brunzel erkannte das Hochstehen eines Hodens im Skrotum durch die verkürzende Torsion des Samenstranges als diagnostisches Zeichen (Brunzel, Dtsch Z Chir 1917). Die Rötung und das Ödem der Skrotalhaut könnten dagegen eine „entzündliche Affektion“ vortäuschen. Er empfahl die operative Freilegung anstatt den Hoden unblutig zurückzudrehen. Eine weitere klinische Beobachtung zeigte, dass das Hochheben des torquierten Hodens die Beschwerden im Gegensatz zur Epididymitis nicht lindert (Prehn, J Urol 1934).

Die sofortige Freilegung des Hodens innerhalb der 6-Stunden-Grenze wurde durch die tierexperimentellen Untersuchungen ermittelt (Hellner, Bruns Beitr Klein Chir 1933). Eine irreversible Parenchymschädigung, insbesondere des Keimepithels, wurde sowohl für den reifen als auch für den jugendlichen, unreifen Hoden festgestellt. Dabei wurden auf den Torsionsgrad, eine Restdurchblutung des Hodens sowie venöse Thrombenbildung als zusätzliche Parameter für eine mögliche Nekrose und Atrophie des Hodens hingewiesen. Hellner kam zum Schluss, dass bei Torsionen, die 12 Stunden und 360° nicht überschreiten, eine Erhaltung des Hodens versucht werden sollte. Die Pexie des kontralateralen Hodens wurde von den meisten Autoren empfohlen, da die Torsionsbereitschaft durch anatomische Gegebenheiten auch erhöht sein kann (Gillenwater, JAMA 1966; Biorn, JAMA 1951).

Die harmlosere Torsion der Hydatide hat ihre klinische Bedeutung noch später als die Samenstrangtorsion erlangt. Diese Anhängsel am männlichen Genitale wurden erstmals durch den Anatomen Morgagni im Jahre 1703 beschrieben. Da er das Platzen dieser Strukturen als die Ursache der Hydrozelenbildung im Skrotum vermutete, hat er sie als „Hydatide“ bezeichnet (Morgagni, 1761). Die erste

bildliche Darstellung in der Literatur wurde vom englischen Chirurg Cooper vorgestellt, der diese Organe als knorpelige Körper beschrieb (Cooper, London 1841). Anatomische Untersuchungen unterschieden sessile und gestielte Hydatiden als einfache seröse Zysten ohne Verbindung zu den Samenkanälchen (Luschka, Virchows Arch 1854). Die multiplen Formen und Lokalisationen der Appendix testis sowie epididymis wurden in einer in 1918 erschienenen Monografie veröffentlicht (Franke, Berlin 1918).

Der erste Fall einer Hydatidentorsion wurde von Ombrédanne im Jahre 1912 nebenbefundlich zu einer Samenstrangtorsion beobachtet (Ombrédanne, Bull Mem Soc Chir 1913), aber erstmals von Colt im Jahre 1922 als eigenständige Erkrankung publiziert (Colt, Brit J Surg 1922). Mouchet hat kurz danach auf die Bedeutung und Wichtigkeit dieser Krankheitserscheinung bei unklaren Fällen vom akuten Skrotum hingewiesen und in mehreren Publikationen umfassend veröffentlicht (Mouchet, Presse médicale 1923). Bereits 1931 hat Dix anhand von 47 Fällen eine klinische Analyse vorgenommen (Dix, Z Urol Chir 1931). In 64,3% der Fälle trat die Hydatidentorsion im Alter von 11-14 Jahren auf. Allgemeine Symptome waren manchmal spärlich vorhanden, in leichteren Fällen konnte er einen kleinen Tumor als Folge des gedrehten Anhangs tasten. Er wies darauf hin, dass die Unterscheidung von einer Torsion des Samenstranges oft schwer oder unmöglich war. Daher empfahl er eine primäre operative Freilegung und Abtragung der nekrotischen Hydatide, obwohl er eine spontane Besserung und Heilung für möglich hielt. In manchen Fällen konnte man die stielgedrehte, nekrotisch gewordene Hydatide bei der Untersuchung als „blue dot sign“ durch die Skrotalhaut beobachten (Dresner, Urology 1973).

Da die Problematik der relativ harmlosen Hydatidentorsion in ihrer schwierigen Abgrenzung von der Samenstrangtorsion liegt, wurde sie bis in die jüngste Zeit regelrecht einer chirurgischen Therapie zugeführt. Erst mit der Einführung der bildgebenden Diagnostik mittels Hodenzintigrafie und Sonografie konnte die Differenzialdiagnostik gebessert und in Einzelfällen eine konservative Behandlung (antiphlogistisch, analgetisch) durchgeführt werden (Kuber, Urologe 1989; Grünig, Urologe 1989).

2.1.2 Farbduplexsonografie beim akuten Skrotum

Altinkilic B, Pilatz A, Weidner W. Detection of normal intratesticular perfusion using colour-coded duplex sonography obviates the need for scrotal exploration in patients with clinical suspicion of testicular torsion. J Urol 2013, 189: 1853-1858

Die Differenzialdiagnose des akuten Skrotums bleibt eine Herausforderung im Hinblick auf eine schnelle und sichere Diagnostik der Hodentorsion. Die klinische Evaluation kann jedoch dieses Krankheitsbild oft von einer konservativ zu therapierenden Hydatidentorsion oder Epididymitis nicht unterscheiden (Mäkelä, Scand J Surg 2007; Karmazyn, Pediatr Radiol 2005). Daher wurde grundsätzlich eine operative Freilegung im Falle des akuten Skrotums empfohlen, um eine Samenstrangtorsion nicht zu übersehen (Murphy, Pediatr Surg Int 2006; Soccorso, Eur J Pediatr Surg 2010). Der Ultraschall allein kann in der Frühphase keine ausreichenden Veränderungen bei Samenstrangtorsion zeigen, in der Spätphase durch die ödematöse Schwellung des Hodens und des Nebenhodens nicht von einer Epididymitis abgrenzen (Drudi, Ultraschall in Med 2012; Boettcher, Urology 2013). Seit der breiten Verfügbarkeit der Farbduplexsonografie wurden mehrere Studien durchgeführt, um eine Hodentorsion durch eine nicht-invasive Diagnostik ausschließen zu können. Die Auswertung von 20 verschiedenen Studien ab dem Jahr 2000, die wir in unserer Arbeit zusammengestellt haben, ergab im Mittel eine Sensitivität von 90,2% und eine Spezifität von 96,6% für die FDS bezüglich der Erkennung einer Hodentorsion. Die Studien zeigten sich jedoch hinsichtlich Patientenpopulation, Auswertung der Diagnose und Anwendung der Ultraschalldiagnostik nicht einheitlich und waren in der Mehrheit (70%) retrospektiv. Während die finale Diagnose bei einigen Arbeitsgruppen durch skrotale Exploration gestellt wurde (Waldert, Urology 2010; Kalfa, J Urol 2004; Yang, Pediatr Emerg Care 2011), haben andere Autoren die Diagnose teilweise anhand des klinischen Befunds ermittelt (Mushtaq, ANZ J Surg 2003; Yagil, J Ultrasound Med 2010; Blaivas, Acad Emerg Med 2001; Pepe, Eur J Radiol 2006). 236 Patienten, die mit akutem Skrotum und dringendem Verdacht auf eine Hodentorsion überwiesen worden sind, haben wir in der Zeit von 1995 bis 2012 in unserer Poliklinik prospektiv untersucht. Das mediane Alter der Patienten betrug 13 Jahre (Altersspanne 0 bis 53 Jahre). Bei allen Patienten wurde im Anschluss an die

klinische Untersuchung eine FDS-Diagnostik für beide Hoden durchgeführt. Diese Untersuchung wurde von einem in der Sonografie erfahrenen urologischen Kollegen unmittelbar präoperativ vorgenommen. Die Zeitverzögerung durch unser erweitertes diagnostisches Vorgehen blieb unter 15 min und war damit nicht relevant. Dabei wurden die intratestikuläre Perfusion sowie die Durchblutung der testikulären Arterie seitengetreunt untersucht und die Höhe der PSV (peak systolic velocity) gemessen. Eine fehlende oder im Vergleich zur Gegenseite erniedrigte Perfusion wurde festgehalten. Die unmittelbar nach dieser Evaluation erfolgende skrotale Exploration ermittelte die tatsächliche Diagnose. Die Abbildung 10 veranschaulicht die Ergebnisse der Hodenfreilegung nach Aufteilung in verschiedene Altersgruppen. So fand sich eine Hydatidentorsion typischerweise bei den 0 bis 14-jährigen Kindern, während die Samenstrangtorsion vorwiegend zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr auftrat. In der Gruppe der Neugeborenen zeigte sich eine zusätzliche Anhäufung von Hodentorsionen (27,3%), die im Einklang mit der historischen Beobachtung stand (Skoglund, J Urol 1970). Die Epididymitis sowie andere Ursachen spielten eine untergeordnete Rolle.

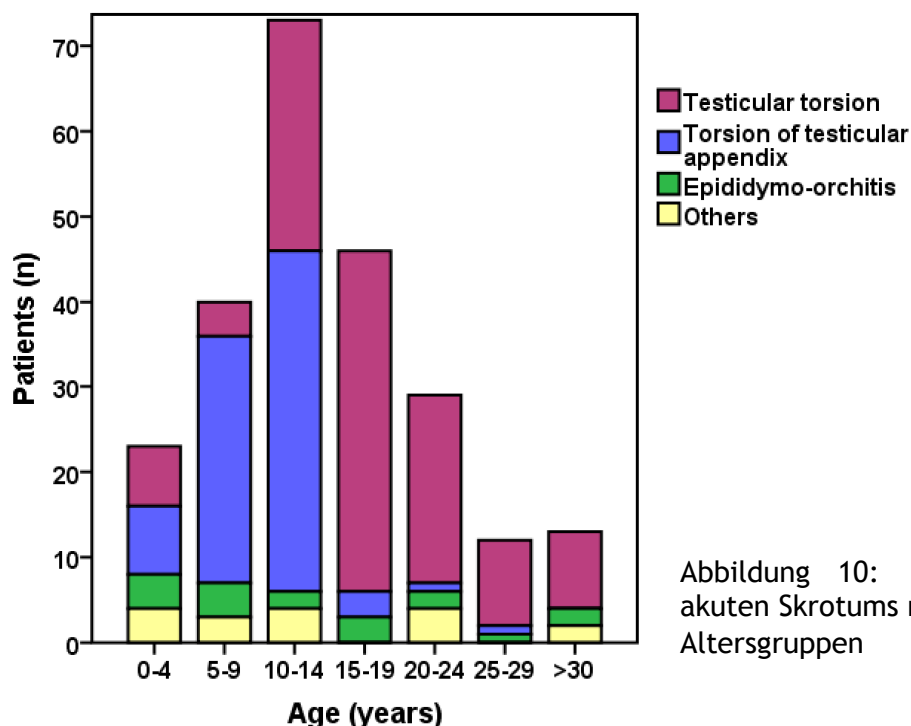


Abbildung 10: Die Ätiologie des akuten Skrotums nach Einteilung in die Altersgruppen

Bei insgesamt 148/236 Patienten (62,7%) zeigte sich präoperativ eine reduzierte oder fehlende Perfusion auf der betroffenen Seite verglichen mit dem

kontralateralen Hoden (Tabelle 4). Von diesen 148 Patienten hatten tatsächlich 119 (80,4%) eine Samenstrangtorsion. Kein Patient wies eine Hodentorsion auf, wenn die *intratestikuläre Perfusion* präoperativ als *normal* befundet wurde. Daraus ergaben sich eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 75,2% hinsichtlich der Erkennung einer Samenstrangtorsion. Der positiv prädiktive Wert betrug 80,4% und der negativ prädiktive Wert lag bei 100%.

Bei 29 Kindern konnten wegen der kleinen Hodengröße oder Unruhe der Patienten eine ausreichende Perfusion mittels FDS nicht festgestellt werden, obwohl keine Hodentorsion vorlag. Dieses Phänomen trat insbesondere bei jüngeren Patienten (0 bis 10 Jahre) auf und zeigte eine signifikante Alterabhängigkeit ($p=0,003$).

	Zahl der Patienten mit reduzierter/fehlender Perfusion	Zahl der Patienten mit normaler Perfusion
Samenstrangtorsion	119	0
Hydatidentorsion	19	63
Epididymoorchitis	4	14
Zust. n. erfolgreicher manueller Detorsion	1	6
Stumpfes Trauma	3	2
Akute Hydrozele	2	2
Varikozele	0	1
Insgesamt:	148	88

Tabelle 4: Intraoperative Diagnose des akuten Skrotums verglichen mit präoperativem FDS-Befund der intratestikulären Perfusion

Der Hoden konnte bei 88/119 Patienten mit Samenstrangtorsion erhalten werden (73,9%), während bei 31 Patienten (einschließlich 3 Neugeborene) der betroffene Hoden wegen der schweren Nekrose entfernt werden musste. Hier spielte der Beginn der Beschwerden bis zur Freilegung des Hodens eine entscheidende Rolle (mediane Schmerzdauer 4 Stunden bei Hodenerhalt verglichen mit 72 Stunden bei Hodenverlust, $p<0,001$).

Bei 63/88 Patienten (71,6%) mit unauffälliger Perfusion des betroffenen Hodens im Vergleich zur kontralateralen Seite lag eine Hydatidentorsion vor.

Damit stellt die FDS in der Notfalldiagnostik des akuten Skrotums ein entscheidendes diagnostisches Mittel dar, um die Anzahl unnötiger skrotaler

Explorationen zu reduzieren. Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren mit Empfehlung einer präoperativen Diagnostik mittels FDS (Nussbaum, *Pediatr Emerg Care* 2002; Yagil, *J Ultrasound Med* 2010; Gunther, *Eur Radiol.* 2006). Folgende Punkte müssen jedoch unterstrichen werden, um die präoperative FDS-Diagnostik beim akuten Skrotum korrekt durchzuführen:

- Insbesondere bei Kleinkindern müssen die Filtereinstellungen und die Pulsrepetitionsfrequenz an die langsamen Flussgeschwindigkeiten (1-5 cm/s) angepaßt werden (Günther, *Dtsch Arztebl Int* 2012). Die Farb-Gain-Darstellung sollte stufenweise reduziert werden, um das Farbrauschen und damit auftretende Artefakte zu reduzieren. Auch Bewegungsartefakte bei Kindern müssen berücksichtigt werden.
- Erhöhte peritestikuläre Durchblutung aufgrund entzündlicher Prozesse, z.B. im Rahmen alter Hodentorsionen, kann eine subkapsuläre Perfusion vortäuschen. Die intratestikuläre Durchblutung soll gründlich untersucht werden. Dabei sollten zentripetale oder transmediastinale Arterien im Fokus stehen.
- Ein Vergleich mit dem kontralateralen Hoden ist erforderlich, um ggf. eine reduzierte intratestikuläre Perfusion richtig zu beurteilen. Eine inkomplette oder beginnende Samenstrangtorsion kann nämlich u. U. eine Restperfusion intratestikulär aufweisen (Aso, *Radiographics* 2005). Auch der diastolische Flow kann reduziert oder aufgehoben sein (Dogra, *Radiology* 2003).
- Die Erfahrung des Untersuchers spielt eine wichtige Rolle, um im Notfall sowie bei Kleinkindern eine zuverlässige Untersuchung vorzunehmen bzw. Fehlinterpretationen zu vermeiden. Eine für den Tätigkeitsbereich intensivierete Ausbildung in der Sonografie sollte in den jeweiligen Fachabteilungen angeboten und Teil des Ausbildungskonzepts werden. DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin; www.degum.de) unterstützt die Ausbildung und die Zertifizierung der Ärzte, um qualifizierte Ultraschalldiagnostik anzubieten. Die Sektion „Urologie“ setzt sich mit ihrem interdisziplinären Ansatz für die Etablierung und Ausbau der ultraschallgestützten Verfahren für den gesamten Urogenitaltrakt ein.

2.1.3 Konservative und chirurgische Therapie beim akuten Skrotum

Altinkilic B, Nöske HD, Miller J, Weidner W. Die Klinik der Hydatidentorsion - Diagnostik und Therapie bei 104 konsekutiven Patienten. Urologe [A] 1999, 38:353-357

Während die akut auftretende Hodentorsion einer sofortigen operativen Freilegung zugeführt werden muss, wird bei einer Hydatidentorsion oder Epididymitis ein konservatives Vorgehen empfohlen (Günther, Dtsch Arztebl Int 2012; Holland, J Urol 1981; Mushtaq, ANZ J Surg 2003). Im vorausgegangenen Kapitel konnten wir zeigen, dass die Hydatidentorsion die häufigste Ursache des akuten Skrotums bei den 0 bis 14-jährigen Kindern darstellt (Altinkilic, J Urol 2013). Oft ist die klinische Symptomatik im Vergleich zur Hodentorsion schwächer ausgeprägt und der Beschwerdebeginn liegt nicht selten über 24 h zurück (Kuber, Urologe 1989). Die klinische Evaluation ist jedoch aufgrund der Begleitsymptome wie Schwellung des Skrotums, Schmerzhaftigkeit und möglicher entzündlich bedingter Begleithydrozele sowie Unruhe der Kinder eingeschränkt; ferner kann die Beurteilung der Befunde beim akuten Skrotum subjektive Unterschiede aufweisen (Barbosa, J Urol 2013). Das typische „blue dot“ Zeichen tritt etwa bei weniger als einem Fünftel aller Patienten mit einer Hydatidentorsion auf (Mäkelä, Scand J Surg 2007; Soccorso, Eur J Pediatr Surg 2010). Sonografisch läßt sich die stielgedrehte Hydatide als runde und hyperechogene Struktur außerhalb des Hodens darstellen (Sellars, Eur Radiol 2003). Der alleinige sonografische Nachweis jedoch reicht nicht für die Diagnose aus, da auch nicht-stielgedrehte Hydatiden abgebildet werden können (Günther, Dtsch Arztebl Int 2012; Baldisserotto, AJR Am J Roentgenol 2005).

In unserer Kohortenstudie haben wir 104 konsekutive Hydatidentorsionen untersucht. Das mittlere Durchschnittsalter betrug 10,2 Jahre mit einem Häufigkeitsgipfel um das 12. Lebensjahr. Die Anamnesedauer lag im Durchschnitt bei 49 h. Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Schema diagnostiziert: klinische Untersuchung, Sonografie mit einem hochfrequenten Schallkopf sowie Feststellung der testikulären Durchblutung mittels Farbduplexsonografie ab 1994, in der Anfangsphase der Studie durch eine nuklearmedizinische Hodenperfusionsuntersuchung oder bidirektionale Dopplersonografie. Das konservative Vorgehen wurde nur bei klinischer Sicherung eines tastbaren paraepididymalen Knötchens und/oder Auftreten eines „blue dot“

sowie gleichzeitiger Sicherung testikulärer Perfusion vorgenommen. Im Zweifelsfall und bei fehlendem klinischem Hinweis auf eine Hydatidentorsion wurde eine skrotale Hodenfreilegung durchgeführt.

Die Hydatidentorsion trat in 55 Fällen linksseitig, in 45 Fällen rechtsseitig und in 4 Fällen beidseitig auf. Ein „blue dot“ konnte in nur 9 Fällen gesichert werden (9%). 69 Patienten (66,3%) wurden primär operativ behandelt, 35 Patienten (33,7%) konnten einer konservativen Therapie mit Kühlung, analgetischer bzw. antiphlogistischer Therapie und Bettruhe zugeführt werden. Aufgrund anhaltender Beschwerdesymptomatik erfolgte lediglich bei 7 Patienten (6,7%) mit einem Intervall von einem Tag bis zu 2 Monaten eine skrotale operative Revision mit Abtragung der Hydatide. Dabei bestätigte sich die Diagnose einer infarzierten Hydatide mit entzündlichen Begleitreaktionen. Insgesamt kam es zu keinem Hodenverlust infolge des konservativen Vorgehens aufgrund einer übersehenen Samenstrangtorsion.

Eine Analyse der Daten mit der duplexsonografischen Untersuchung bei 41 Patienten wurde in der Tabelle 5 aufgelistet. Bei 29 Patienten konnte eine testikuläre Perfusion mittels FDS festgestellt werden; davon wurden 10 Patienten aufgrund ausgeprägter klinischer Symptomatik und 2 Patienten auf Wunsch der Eltern einer skrotalen Operation zugeführt. 17 Patienten konnten konservativ behandelt werden. Nur bei 12 Patienten konnte eine Sicherung der intratestikulären Perfusion aufgrund der limitierten Untersuchungsbedingungen bei nicht ausreichender Kooperation junger Patienten und/oder eines kleinen Hodenvolumens bei Kindern nicht erfolgen. Diese Kinder wurden primär operiert.

Therapie		Operativ	Operativ	Konservativ
FDS	Testikuläre Perfusion nachweisbar	-	12	17
	Testikuläre Perfusion nicht nachweisbar	12	-	-
Klinik	Hydatidentorsion	-	2*	17
	Verdacht auf Samenstrangtorsion	12	10	-
n=41		12	12	17

Tabelle 5: Analyse der FDS-Diagnostik und klinischer Symptomatik bei Hydatidentorsion: konservative und operative Therapie (* Bestehen der Eltern auf operative Freilegung)

Unsere Daten belegen, dass bei gesicherter testikulärer Durchblutung das konservative Vorgehen bei einer Hydatidentorsion als Ursache des „akuten Skrotums“ durchaus erfolgreich durchgeführt werden kann. Die FDS hilft als entscheidendes diagnostisches Mittel zur Feststellung der vorhandenen testikulären Perfusion, weniger bei der Visualisation einer stielgedrehten Hydatide (Baldisserotto, AJR Am J Roentgenol 2005). Jedoch kann die Aussage bei kleinen Kindern und eingeschränkten Untersuchungsbedingungen z. B. wegen der Unruhe erschwert sein (Schwaibold, Urol Int 1996).

2.2 Diagnostik der chronischen Veränderungen der Hodendurchblutung

2.2.1 Referenzwerte für die Sonografie und Farbduplexsonografie (FDS) des Hodens und des Nebenhodens

Pilatz A, Rusz A, Wagenlehner F, Weidner W, Altinkilic B. Reference values for testicular volume, epididymal head size and peak systolic velocity of the testicular artery in adult males measured by ultrasonography. *Ultraschall in Med* 2012, 33: 1-6

Die Bestimmung des Hodenvolumens mittels Prader-Orchidometer ist vielerorts ein klinisch etabliertes Verfahren (Takahara, *Fertil Steril* 1983). Jedoch kann das Hodenvolumen im Vergleich zur Ultraschallmessung überschätzt werden (Sakamoto, *Urology* 2007; Kunde, *Urologe* 2015). Obwohl sich die Ultraschalluntersuchung für den Hoden im klinischen Gebrauch durchgesetzt hat, existieren keine allgemeingültigen Referenzwerte, da u.a. verschiedene Berechnungsformeln angewandt werden (Behre, *Int J Androl* 1989; Lin, *J Androl* 2009; Lotti, *Hum Reprod Update* 2015). Ähnliches gilt für die Durchblutungsmessung der Hoden. Im Hinblick auf die Hodenveränderungen durch chronische Durchblutungsstörungen ist es wichtig, Referenzwerte für den Hoden zu ermitteln.

Wir haben insgesamt 306 Männer mit einem medianen Alter von 51 Jahren in unserer Poliklinik untersucht, die sich einer Vorsorgeuntersuchung unterzogen und anamnestisch keine Skrotalerkrankung hatten. Die Hodenvolumetrie mittels Ellipsoidformel ($0,52 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe}$) ergab ein medianes Hodenvolumen von 13,9 ml rechts und 12,7 ml links. Obwohl die Patienten mit einer Varikozele ausgeschlossen worden waren, war die rechte Seite signifikant größer. Diese Befunde sowie der Seitenunterschied wurden auch in anderen Studien beschrieben (Lenz, *Eur Urol* 1993; Lotti, *Hum Reprod Update* 2015). Die von anderen Autoren berichteten, höheren Hodenvolumina als Referenzwert, sind jedoch auf die Volumenberechnung mittels anderer Formeln zurückzuführen (Bahk, *Urology* 2010). Wenn die Volumenbestimmungsformel nach Lambert ($0,71 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Höhe}$) oder nach dem Rotationsellipsoid ($0,52 \times \text{Länge} \times \text{Breite}^2$) angewandt wurde, zeigten sich signifikante Unterschiede (jeweils $p < 0,01$); die errechneten Werte lagen höher. Nach Anwendung der o.g. Ellipsoidformel ergaben sich nämlich für andere Studien vergleichbare Werte wie in unseren Untersuchungen. Hiermit konnten wir zeigen, dass signifikante Volumendifferenzen zwischen allen drei

Berechnungsformeln vorliegen. Dieser Sachverhalt ist wichtig bei der Interpretation von ermittelten Referenzwerten in der Literatur oder Beurteilung der Hodengröße beim Wachstum.

Ferner konnten wir zeigen, dass das Hodenvolumen bis zu einem Alter von 60 Jahren konstant bleibt und danach langsam abnimmt. Dieser Befund wurde auch von anderen Autoren bestätigt (Lenz, Eur Urol 1993; Yang, Mol Imaging Biol 2011). Andere Studien fanden keine Hodenvolumenabnahme, die altersabhängig war (Takahara, Fertil Steril 1983) bzw. eine Reduktion der Hodenmasse, die erst zum späteren Zeitpunkt einsetzte (Handelsman, J Androl 1985).

Die Breite des Nebenhodenkopfes wurde sonografisch zwischen 5 und 12 mm gemessen, worüber in Übersichtsarbeiten berichtet wird (Pezzella, Andrology 2013; Lotti, Hum Reprod Update 2015). Bisher stellte lediglich eine frühere Studie bei 40 erwachsenen Probanden die Größe des Nebenhodenkopfes fest, die mit dem zunehmenden Alter eine Tendenz zur Volumenabnahme aufwies (Leung, AJR Am J Roentgenol 1984). Unsere Messungen ergaben, dass die mediane Nebenhodenbreite 7,6 mm und die Nebenhodenhöhe 11,4 mm betragen. Dabei konnten keine Seiten- oder Altersunterschiede ermittelt werden.

Die Relevanz der Nebenhodengröße zeigt sich insbesondere bei der Unterscheidung einer obstruktiven (OA) von einer nicht-obstruktiven Azoospermie (NOA). In einer Studie mit 114 Patienten nahm die Nebenhodenkopfbreite 2 Monate nach Vasektomie von 6,5 mm auf 10,6 mm bzw. von 6,1 mm auf 10,0 mm im Sinne einer Obstruktion zu (Cho, Korean J Urol 2011).

Die Farbduplexsonografie des Hodens spielt zunehmend eine entscheidende Rolle in der klinischen Praxis. Jedoch fehlen Referenzwerte der PSV sowohl für die intratestikuläre Messung als auch für die Testikulararterie. Eine frühere Studie ergab einen mittleren Peak-Flow von 14,0 cm/s für die testikuläre Arterie und 9,7 cm/s für die intratestikulären Gefäße bei 15 Probanden (Middleton, Am J Roentgenol 1989). Eine andere Publikation berichtete über eine mediane Flussgeschwindigkeit von 9 cm/s in den zentripetalen intratestikulären Gefäßen bei Patienten ohne pathologischen Skrotalbefund (Pepe, Eur J Radiol 2006). Wir führten die PSV-Messung der testikulären Arterie zwei Zentimeter oberhalb der Einmündung in die Rete testis durch. Unsere Messungen ermittelten eine mediane PSV von 8,7 cm/s rechts und 8,6 cm/s links. Dabei zeigte sich eine leicht signifikante Korrelation des PSV-Wertes mit der Hodengröße.

2.2.2 Micro-CT des Hodens im experimentellen Maus-Modell

Langheinrich AC, Paradowska A, Kilinski R, Kampschulte M, Steinfeld K, Altinkilic B, Steger K, Stieger P, Bergmann M, Weidner W. Mixed testicular atrophy related to atherosclerosis: first lessons from the ApoE (-/-) LDLreceptor (-/-) double knockout mouse model. *Int J Androl* 2011, 35:562-571

Die mit dem Alter assoziierten testikulären Veränderungen mit abnehmender Spermatogenese und Testosteronproduktion können zu einem sekundären Hypogonadismus mit Verschlechterung der Ejakulatqualität führen (Sartorius, *Hum Reprod Update* 2010; Sampson, *J Pathol* 2007; Johnson, *Anim Reprod Sci* 2000). Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Hodenparenchyms können u.a. durch eine mangelhafte Vaskularisierung des Hodens im Sinne einer chronischen Durchblutungsstörung bedingt sein (Kühnert, *Hum Reprod Update* 2004; Tüttelmann, *Andrology* 2014). Dieser pathophysiologische Sachverhalt wurde bisher nicht ausreichend untersucht, da verschiedene Begleitfaktoren wie Übergewicht (Hammoud, *Fertil Steril* 2008; McPherson, *Ann Nutr Metab* 2014), Veränderungen des Nebenhodens (Aitken, *Asian J Androl* 2007) oder der Prostata (Elzanaty, *Arch Androl* 2007) ursächlich nicht differenziert werden konnten.

Die ApoE- und LDL-Rezeptormutationen führen zu genetischen Defekten in dem Stoffwechsel der Plasmalipoproteine, die zu einer schweren Hypercholesterinämie und Atherosklerose führen (Magoori, *J Biol Chem* 2003). Das ApoE-/-/LDL-Rezeptor -/- double knockout Maus-Modell bietet sich daher als ein ideales System zur Untersuchung der atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße (Langheinrich, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006) und der parenchymatösen Organveränderungen an (Langheinrich, *BMC Nephrol* 2010). Diese strukturellen atherosklerotischen Alterationen auf zellulärer Ebene ähneln humanen Befunden im Sinne einer Alterungserscheinung (Costopoulos, *Biochem Pharmacol* 2008). Untersuchungen von Hoden über pathologische vaskuläre Veränderungen und Spermatogenese wurden in diesem System jedoch bisher nicht durchgeführt.

In unserer experimentellen Studie haben wir 80-Wochen alte männliche ApoE-/-/LDL-Rezeptor -/- double knockout Mäuse untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Zusätzlich haben wir Hoden und Nebenhoden von 26-, 33- und 40-Wochen alten Mäusen histologisch ausgewertet, um das zeitliche Auftreten von Veränderungen näher zu verifizieren. Nach einer langsamen Infusion von einem

röntgenpositiven Polymer (Microfil®) in den arteriellen Kreislauf wurde in vivo auf die Polymerisation der Substanz gewartet. Im Anschluß wurden die Hoden entfernt und fixiert. Sie wurden in einem konfigurierten Micro-CT-Gerät untersucht (Langheinrich, Rofo 2004). Die entstandenen 3D-Bilder wurden anhand eines Analysenprogramms (*Analyze 10.0*, Biomedical Imaging Resource, Mayo Clinic, Rochester, USA) ausgewertet. Das Gefäß- und Hodenvolumen konnten somit präzise ermittelt werden. Die Hoden- und Nebenhodenpräparate wurden histologisch untersucht und die Spermatogenese nach Oakberg klassifiziert (Huckins, Anat Rec 1978). Zusätzlich wurde eine immunhistochemische Analyse mit Antiprotamin-2-Antikörpern vorgenommen, um elongierte Spermatozoen nachzuweisen. Die Bestimmung des Testosterons im Serum erfolgte laborchemisch.

Die quantitative Micro-CT-Auswertung demonstrierte eine signifikante Reduktion des Gesamthodenvolumens sowie des intratestikulären Gefäßvolumens bei ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} double knockout Mäusen im Alter von 80 Wochen ($p < 0,001$) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Abbildung 11).



Abbildung 11: Repräsentative Micro-CT-Darstellung des Hodens und des Nebenhodens bei der Kontrollgruppe (A) sowie bei ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} double knockout Mäusen (B) im Alter von 80 Wochen nach Microfil®-Perfusion

Auch die Testosteronwerte zeigten eine signifikante Abnahme im Vergleich zu den Kontrolltieren ($p < 0,001$). Bezüglich der Spermatogenese stellten sich die ersten Störungen bereits bei 33-Wochen alten ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} double knockout Mäusen in Form einer beginnenden Hypospermatogenese („bunte“ Atrophie) (5%) dar, bei der mehrere Tubuli ganz unterschiedlicher Scores in einem Schnittpräparat nachweisbar sind. Hierbei ist das Auftreten von Spermatogenese-arrest und Sertoli-Cell-Only-Syndrom (SCO) neben den Tubuli mit einer zumindest qualitativ intakten Spermatogenese charakteristisch (Sigg, Schweiz Med Wochenschr 1979). Bei 80-Wochen alten Mäusen zeigten 41% der Hodentubuli bereits die bunte Atrophie, 20% sogar ein Sertoli-Cell-Only-Syndrom ohne Keimzellennachweis. Dieser Befund war begleitet von einer lymphozytären interstitiellen Entzündungsreaktion in der immunhistochemischen Untersuchung, sowie von einer Expression von HIF-1 alpha Transkriptionsfaktor als Marker der Hypoxie (Majmundar, Mol Cell 2010). Die Kontrollmäuse dagegen wiesen eine reguläre testikuläre Architektur mit normaler Spermatogenese auf, interstitielle Entzündungsreaktionen fehlten. Bei ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} double knockout Mäusen waren die elongierten Spermatozoen ebenfalls im Nebenhoden signifikant reduziert ($p < 0,001$).

Unsere Daten zeigten eine signifikante Reduktion der testikulären Gefäßstruktur bei den ApoE^{-/-}/LDL-Rezeptor^{-/-} double knockout Mäusen im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe. Die atherosklerotischen Läsionen gehen mit der Reduktion des testikulären Volumens und der Abnahme der Spermatogenese einher. Hier ist die Rolle der Protamine hervorzuheben. Die Protamine tragen durch ihre Bindung an die nukleäre DNA und durch den Ersatz der nukleären Histone zur Kondensierung des Zellkerns und Reifung der Spermatozoen bei (Steger, Mol Hum Reprod 2000; Oliva, Hum Reprod Update 2006). Die verminderte Protamin 2-Expression unterstreicht eine Reduktion der elongierten Spermatozoen mit Einschränkung der Fertilität, ähnlich wie bei Menschen (Steger, Int J Androl 2011). Ferner scheinen eine verminderte Testosteronproduktion und Veränderungen der Tubulusstruktur bis hin zum SCO-Syndrom auf eine vaskulär bedingte Hodenatrophie zu deuten. Insbesondere die Expression von HIF-1 alpha Transkriptionsfaktor mit zunehmendem Alter weist auf eine durch zunehmende Atherosklerose bedingte Hypoxie hin, die zu Spermatogeneseveränderungen führt (Lysiak, J Androl 2009). Eine Abnahme der Durchblutung mit der Folge der degenerativen Veränderungen der peripheren Organe wird u. a. als Alterungserscheinung diskutiert (Barac,

Hypertension 2009). Unser Mausmodell ist in dieser Hinsicht ein viel versprechendes Modell, um die Verknüpfung von vaskulären Veränderungen, Alterungserscheinungen und Spermatogenesestörungen zu untersuchen, sowie therapeutische Ansätze zu entwickeln.

2.2.3 Farbduplexsonografie bei der Varikozele

Pilatz A*, Altinkilic B*, Köhler E, Marconi M, Weidner W. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? World J Urol 2011, 29:645-650 (*equal authorship)

Die Erweiterung des Plexus pampiniformis und die Störung des venösen Abflusses bei der Varikozele kann zu einer Verschlechterung der Spermogrammparameter und einer Hodenvolumendifferenz der betroffenen Seite führen; die verfügbaren Daten, insbesondere bei Jugendlichen sind jedoch uneinheitlich (Czeloth, Urologe 2013; Preston, Urology 2008). Hierbei ist es wichtig, eine korrekte Diagnose und Einteilung der Varikozele zu erzielen. Die WHO-Klassifikation der Varikozele wird klinisch vorgenommen (Tabelle 2, Seite: 19) und erfolgt im Stehen des Patienten in einem wohltemperierten Raum (WHO 2000). Mit dem zusätzlichen Valsalva-Manöver, sowohl im Stehen als auch im Liegen, wird der venöse Reflux überprüft, der u. a. eine tastbare Erweiterung des Plexus pampiniformis in Grad I bewirkt. Aber die klinische Einteilung ist nicht unerheblich von subjektiver Einschätzung des Untersuchers beeinflusst und hängt von dessen Expertise ab (Beddy, Clin Radiol 2005). Die Spezifität erreicht lediglich 70% (Trum, Hum Reprod 1996).

Die FDS wird in den letzten Jahren immer häufiger in der Diagnostik eingesetzt und erreicht eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 94% (Trum, Hum Reprod 1996). Jedoch werden verschiedene Kriterien für den Nachweis einer Varikozele angewandt: Messung des Venendurchmessers einerseits (Cina, Eur Urol 2006; Orda, Ann Surg 1987) und des venösen Refluxes andererseits in Kombination mit venöser Gefäßanatomie (Kocakoc, Eur J Radiol 2003; Meacham, J Urol 1994). Heterogene Vergleichsgruppen mit infertilen Varikozelen- und Kontrollpatienten haben letztendlich verschiedene cut-off Werte für die Sonografie ergeben (Schiff, Fertil Steril 2006; Caskurlu, Urol Int 2003; Hussein, J Urol 2006; Hoekstra, J Urol 1995).

In unserer prospektiven Studie zur Diagnostik der Varikozele haben wir 217 Männer (434 Hoden) untersucht. 129 Patienten (146/258 Hoden) wiesen eine klinisch nachweisbare Varikozele auf. Die Kontrollgruppe bestand aus 88 Personen. Eine subklinische Varikozele konnte sonografisch in 26 kontralateralen Hoden bei Varikozelenpatienten und in 18 Hoden bei der Kontrollgruppe identifiziert werden. Dabei untersuchten wir den maximalen Venendurchmesser und den retrograden Reflux mittels FDS im entspannten Zustand und während des Valsalva-Manövers in der liegenden Patientenposition. In unserer Studie sprang die Kalibergröße der Venen beim Valsalva-Manöver auf den nächsthöheren Grad ($p < 0,05$), mit Ausnahme zwischen dem Varikozelengrad I und dem Grad II, da hierbei primär kein signifikanter Größenunterschied ermittelt wurde. Die Literaturdaten bleiben in dieser Hinsicht jedoch heterogen, da einige Autoren deutliche Überlappungen auch bei subklinischen und Grad I-Varikozelen sowie bei Kontrollpatienten beobachteten (Cina, Eur Urol 2006; Caskurlu, Urol Int 2003).

Durch die ROC-Analyse konnten wir zeigen, dass aufgrund der ausgeprägten Dilatation der Venen des Plexus pampiniformis *bei einem Venendurchmesser ab 2,45 mm in Ruhe und 2,95 mm unter dem Valsalva-Manöver* auf die Duplexsonografie sogar verzichtet werden kann, da mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils über 80% alleine anhand des Venendurchmessers die korrekte Diagnose einer klinisch vorhandenen Varikozele gestellt werden kann. Eine signifikante Seitendifferenz konnte für die jeweiligen Varikozelengrade nicht eruiert werden ($p > 0,1$).

Im Falle der subklinischen Varikozele ist jedoch die alleinige Messung des Venendurchmessers nicht akkurat (Sensitivität und Spezifität unter 70%), da der Unterschied zur Kontrollgruppe hier nicht signifikant ausfällt. Daher muss die FDS hierbei zur Refluxprüfung herangezogen werden (Sakamoto, J Urol 2008; Caskurlu, Urol Int 2003). Die klinische Bedeutung dieses Befundes für die Infertilität sowie die Indikation für ein operatives Vorgehen wird jedoch kontrovers diskutiert (Jarow, Hum Reprod Update 2001; Baazem, Eur Urol 2011).

Sowohl die Messung der Zunahme des Venendurchmessers beim Valsalva-Manöver als auch des maximalen Flusswertes beim Reflux konnten keine ausreichende Differenzierung der Varikozelengrade, insbesondere zwischen Grad I und II, erzielen. Jedoch können diese Werte bei Progredienz des Befundes oder Abklärung einer testikulären Asymmetrie diagnostisch wertvoll sein (Kozakowski, J Urol 2009).

2.2.4 Farbduplexsonografie bei der Azoospermie

Altinkilic B, Pilatz A, Diemer T, Wolf J, Bergmann M, Schönbrunn S, Ligges U, Schuppe H-C, Weidner W. Prospective Evaluation of Scrotal Ultrasound and Intratesticular Perfusion by Color-Coded Duplex Sonography (CCDS) in TESE patients with Azoospermia. World J Urol 2017 (accepted; DOI: 10.1007/s00345-017-2039-z)

Trifokale TESE sowie M-TESE sind etablierte und standardisierte Verfahren zur Gewinnung von Spermien bei NOA-Patienten (Marconi, Eur Urol 2012). Jedoch können die präoperative Evaluation von prognostischen Faktoren wie Hormone (FSH, LH, Testosteron, Inhibin, etc.), genetische Parameter oder Hodenvolumen keine ausreichende Sicherheit über die Erfolgsrate bei Spermienextraktion geben und somit unnötige Operationen verhindern (Wosnitzer, Spermatogenesis 2014).

Wir haben in unserer prospektiven Studie 78 Patienten einer standardisierten diagnostischen Untersuchung zugeführt. Das mittlere Alter betrug 34 Jahre. 24 Patienten hatten OA und 54 Patienten NOA als Ursache ihrer Azoospermie. Präoperativ wurde eine andrologische Diagnostik (Anamnese und körperliche Untersuchung, Serumhormonbestimmung der Parameter FSH, LH, Testosteron und Östradiol, sowie genetische Analyse (AZF deletion, kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens [CBAVD], Klinefelter-Syndrom)) durchgeführt. Die als Kontrolle dienenden OA-Patienten hatten einen expliziten TESE-Wunsch zur Sicherung der ausreichenden Fertilität vor einer mikrochirurgischen Refertilisation. Alle Patienten wurden präoperativ einer B-sonografischen Untersuchung sowie einer FDS unterzogen. Mittels FDS wurde PSV (peak systolic velocity) der testikulären Arterie im Samenstrang sowie an drei Stellen des Hodens intratestikulär bestimmt.

Während bei OA-Patienten eine MESA und eine konventionelle trifokale TESE durchgeführt wurden, bekamen NOA-Patienten eine kombinierte trifokale TESE und M-TESE. Zusätzliche Proben aus jeder Entnahmestelle dienten u.a. einer histologischen Untersuchung zur semiquantitativen Evaluation eines Spermatogenese-Scorewertes von 0-10 nach Bergmann und Kliesch (Andrologie, Thieme Verlag, 2011). Hierbei wurde jeder Tubulus eines Schnittes analysiert: Zahl der Tubuli mit elongierten Spermatozoen wurde durch die Gesamtzahl der untersuchten Tubuli geteilt, der Quotient wurde anschließend mit 10 multipliziert. Der Spermatogenese-Scorewert 8-10 wurde als normale Spermatogenese

aufgefasst, der Scorewert 1-7 bedeutete Hypospermatogenese oder bunte testikuläre Atrophie sowie der Scorewert 0 galt der fehlenden Spermatogenese (Marconi, Eur Urol 2012).

Zusätzlich haben wir im postoperativen Verlauf direkt nach der Operation, sowie 6 Wochen danach die andrologische Diagnostik einschließlich FDS-Untersuchung wiederholt.

Bei allen Patienten mit OA sowie bei 23 von 54 Patienten mit NOA konnten Spermien gewonnen werden. Die präoperative Hormonanalyse zeigte signifikante Unterschiede der FSH und LH-Werte zwischen OA und NOA-Patienten. NOA positive Fälle fielen zusätzlich mit einem signifikanten Unterschied zu NOA negativen Fällen bezüglich der FSH-Werte auf. Die Testosteron-Werte wiesen jedoch lediglich im Vergleich von OA-Patienten zu NOA-Patienten mit negativem Spermienbefund eine relevante Reduktion auf.

Die präoperative Ultraschalldiagnostik ergab einen signifikanten Unterschied der mittleren Hodengröße in beiden Hoden sowie der Nebenhodenbreite der rechten Hoden zwischen OA-Patienten und NOA-Patienten ($p < 0,05$). Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied der oben genannten Parameter zwischen TESE-positiven und TESE-negativen NOA-Patienten ermittelt werden. Die intratestikuläre PSV konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zeigen. Auch die FDS-Untersuchung der testikulären Arterie ergab ein ähnliches Ergebnis wie oben.

Den Spermatogenese-Scorewert von jeder Entnahmestelle am Hoden haben wir mit dem intratestikulären PSV-Wert an der jeweiligen korrespondierenden sonografischen Position korreliert (Abbildung 12). Hier konnten wir zeigen, dass die beiden Gruppen mit bunter tubulärer Atrophie als auch normaler Spermatogenese einen signifikant höheren PSV-Wert als die Gruppe mit negativem Spermienbefund aufwiesen ($p < 0,001$).

Werden jedoch Variablen wie Alter, body mass index (BMI), FSH, LH, Testosteron und systolischer sowie diastolischer Blutdruck zur multivariaten statistischen Auswertung herangezogen, war die intratestikuläre PSV nicht mehr mit einem signifikanten Ergebnis bezüglich TESE-Scorewert assoziiert. Hierbei fungierten die LH- und Testosteronwerte sowie das Alter als signifikante Parameter zur Vorhersage des TESE-Resultats.

Eine ROC-Kurven-Analyse ergab für alle PSV-Messungen aus den untersuchten Stellen einen AUC-Wert (Fläche unter der Kurve) unter 0,7; ein definitiver PSV-Grenzwert zur präoperativen Aussage über eine positive Spermatogenese konnte daraus nicht ermittelt werden.

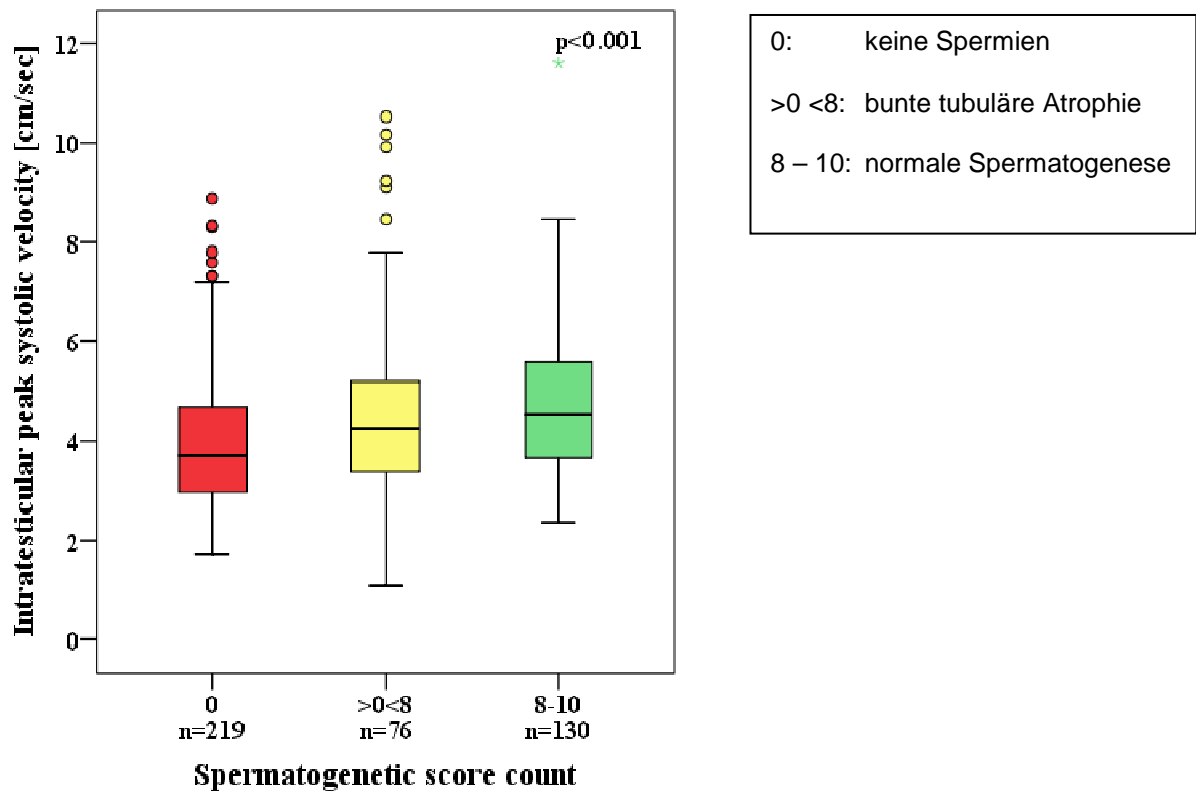


Abbildung 12: Korrelation zwischen Spermatogenese-Score und intratestikulärer PSV an korrespondierenden testikulären Biopsieentnahmestellen

Wir verglichen auch die präoperativen Hormon- und Ultraschallparameter mit den postoperativen Werten (24 Stunden nach OP sowie nach 6 Wochen). Obwohl die FSH- und LH-Werte in den Verlaufskontrollen anstiegen und die Testosteronwerte abnahmen, waren diese Veränderungen nach multivariater Analyse mit Anpassung an das Alter statistisch nicht mehr relevant. Die Hodengröße nahm bei den Kontrollen nach 6 Wochen signifikant ab ($p < 0,001$). Während intratestikuläre PSV sowie PSV der testikulären Arterie unmittelbar nach OP anstiegen, war der Unterschied zum Ausgangswert nach 6 Wochen nur bei PSV-Werten intratestikulär signifikant.

Höhere Gewebepfusion korreliert gut mit einem erfolgreichen Spermienbefund bei TESE (Souza, Int Urol Nephrol 2005; Herwig, J Assist Reprod Genet 2004). Da die Perfusion innerhalb eines Hodens variieren kann, könnte die Spermienextraktionsrate verbessert werden, indem man die besser durchbluteten Areale für eine TESE berücksichtigt (Nowroozi, Int Urol Nephrol 2015). Damit könnten ausgedehnte TESE-Biopsien vermieden werden, die zum testikulären Schaden führen können (Schlegel, Hum Reprod 1997; Silber, Hum Reprod 2000). Ferner können vielfache Biopsieentnahmen, insbesondere bei NOA-Patienten, in eine Androgeninsuffizienz einmünden (Takada, Urology 2008). Unsere Ergebnisse zeigten jedoch, dass die PSV-Werte nach Anpassung an die verschiedenen Variablen keine signifikante Aussage mehr für eine erfolgreiche Spermengewinnung bei TESE liefern.

Die Analyse der postoperativen Untersuchungen nach 6 Wochen ergab zunächst eine Abnahme der Hodenvolumina und der Testosteronwerte sowie erhöhte Werte für intratestikuläre PSV-Bestimmungen. Eine persistente intratestikuläre Minderdurchblutung sowie ein Hodenverlust wurden in unserer Studie nicht beobachtet. Unser Kontrollintervall war jedoch relativ kurz. Bei längerfristigen Kontrolluntersuchungen wurden festgestellt, dass sowohl endokrine Parameter als auch die Hodenvolumen keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten zeigten (Manning, Lancet 1998; Schill, Fertil Steril 2003). Insgesamt können die Ultraschalluntersuchungen und die FDS zur Feststellung von morphologischen oder vaskulären Veränderungen nach testikulären Eingriffen Hilfe leisten.

2.3 Alternative Verfahren zur Gefäß- und Perfusionsdarstellung des Hodens

Altinkilic B, Lommel D, Franke F, Miller M, Weidner W. Misdiagnosed as a kidney tumor: seminoma of an intra-abdominal testis associated with ipsilateral renal agenesis. *Scand J Urol Nephrol* 2003, 37:181-183

Irrle SL, Altinkilic B, Krombach GA. Seltener klinischer Verlauf einer Epididymoorchitis mit subtotalem Hodeninfarkt. *Rofo* 2015, 187(12): 1132-1134

Die FDS nimmt mittlerweile eine zentrale Rolle bei der Darstellung der Gefäße und der intratestikulären Perfusion des Hodens insbesondere beim akuten Skrotum ein (Günther, *Dtsch Arztebl Int* 2012). Dennoch kann die ektope Lage des Hodens sowie seltene, nicht typische Verläufe der Hodenaffektionen den Einsatz alternativer Methoden der Hoden- bzw. Gefäßdarstellung erforderlich machen (Narlawar, *Eur Radiol* 2001; Kubik-Huch, *Eur Radiol* 1999).

In unserem ersten Fall stellte sich ein 45-jähriger Mann ohne besondere Vorerkrankungen mit unspezifischen Flankenbeschwerden und subfebrilen Temperaturen vor, bei dem sich im Ultraschall initial der Verdacht auf einen großen linksseitigen Nierentumor ergab. Bei der körperlichen Untersuchung zeigten sich bis auf den fehlenden linksseitigen Hoden keine Auffälligkeiten. Die zur weiteren Abklärung veranlaßte CT-Untersuchung mit KM demonstrierte einen ovalen intraabdominalen Tumor paraaortal ohne Lymphknotenvergrößerungen und ohne Darstellung vom Rest-Nierenparenchym; die rechte Niere war komplett unauffällig. Laborchemisch fiel eine Erhöhung des β -HCG auf 2,7 ng/ml auf. Eine TRUS-Untersuchung ergab eine normal konfigurierte Prostata mit fehlendem linksseitigem Samenbläschen.

Zur besseren Darstellung der Tumolvaskularisation vor der geplanten OP wurde eine Angiografie veranlaßt. Hierbei zeigte sich ein 8,5 x 11,2 cm großer, intraabdominal gelegener Tumor, der von der linksseitigen, selektiv dargestellten Testikulararterie versorgt wurde. Eine Nierenarterie konnte auf der linken Seite nicht visualisiert werden (Abbildung 13). Somit handelte es sich hier um einen intraabdominal gelegenen Hodentumor, und nicht um einen Nierentumor.

Der intraabdominale Hodentumor wurde mittels einer Laparotomie komplett entfernt. Die histologische und immunhistochemische Aufarbeitung ergab ein klassisches Seminom mit Nekrosen im Stadium pT2 mit vaskulärer Invasion und

mikrofokal beginnender Infiltration der Serosakapsel. Postoperativ normalisierte sich der β -HCG-Wert. Der Patient bekam eine adjuvante Chemotherapie mit 2 Zyklen Carboplatin. Im Verlauf blieb er nach 3 Jahren weiterhin rezidivfrei.

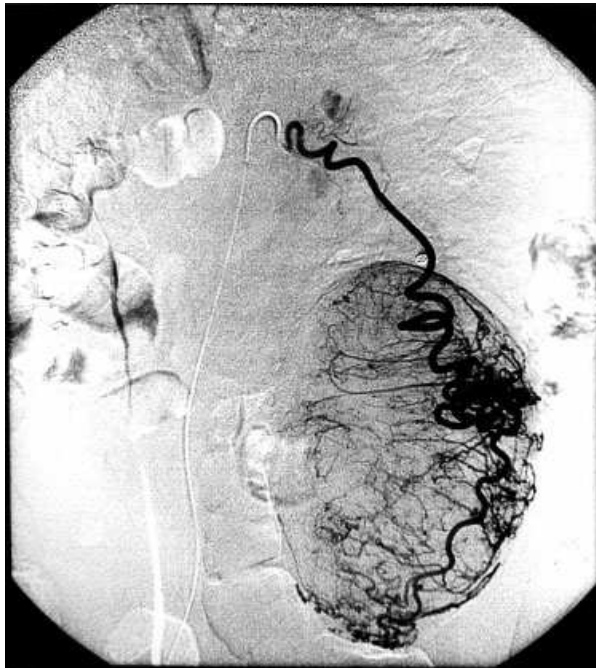


Abbildung 13: Die präoperativ durchgeführte Angiografie mit selektiv dargestellten Tumorgefäßen

Der Hodenhochstand führt aufgrund einer erhöhten Umgebungstemperatur zur erniedrigten Androgenproduktion im Hoden sowie zur Keimzellschädigung, Reduktion der Leydig-Zellen und Atrophie des Hodens (Christensen, Semin Ultrasound CT MR 2007). Gestörte Transformation der Gonozyten in adulte Spermatogonien mit folgender Apoptose der Keimzellen während der ersten 12 Monate soll die Pathogenese für die Fertilitätsstörungen bilden (Thorup, J Urol 2013). Die Dysplasie und Zelldegeneration beim Hodenhochstand, insbesondere bei einer intrabdominalen Lage des Hodens, führen zu einem 5 - 10-fach erhöhten Risiko einer malignen Entartung; eine präpubertäre Orchidopexie senkt das relative Risiko für Hodentumoren (Hutson, Front Endocrinol (Lausanne) 2013; EAU Guidelines, 2015). Das Seminom ist die häufigste Tumorart beim Kryptorchismus (Christensen, Semin Ultrasound CT MR 2007; Halme, Br J Urol 1989). Ein kombiniertes Auftreten von testikulären Tumoren im kryptorchiden Hoden und renaler Dysplasie ist selten und weist auf eine frühe Entwicklungsstörung in der Embryogenese hin (Klein, Urology 1996). In unserem Fall wurde der kranial liegende testikuläre Tumor bei renaler Agenesie initial sonografisch mit einem Nierentumor verwechselt. Die ergänzenden bildgebenden Verfahren (CT, Angiografie) konnten

eindeutig die Zuordnung des Tumors zum intraabdominalen Hoden demonstrieren. Die MRT mit Gadolinium-Gabe kann alternativ bei der Darstellung der ektopen Hoden und zum Ausschluß einer Hodenagenesie angewandt werden (Lam, AJR Am J Roentgenol 2001).

Im zweiten Fall handelt es sich um einen 55-jährigen Mann, der mit Fieber und akutem linksseitigem Hodenschmerz stationär aufgenommen wurde. Anamnestisch war eine persistierende Dysurie als Zeichen einer Harnwegsinfektion zu eruieren. Klinisch fiel eine Vergrößerung des linken Nebenhodens sowie eingezogene Skrotalhaut auf. Laborchemisch wurde eine Leuko- und Thrombozytose festgestellt, in der Urinanalyse konnte E. coli nachgewiesen werden. Die FDS demonstrierte verdickte Hodenhüllen, ein inhomogenes Hodenparenchym und eine Hyperperfusion der A. testicularis im Gegensatz zur intratestikulären inhomogenen Restdurchblutung mit fokalem Ausfall von Perfusion (Abbildung 14). Trotz Einleitung einer antibiogrammgerechten antibiotischen Therapie mit ergänzenden lokalen Maßnahmen wie Kühlung und Hochlagerung des Hodens zeigte der entzündliche Befund keine eindeutige Besserung.

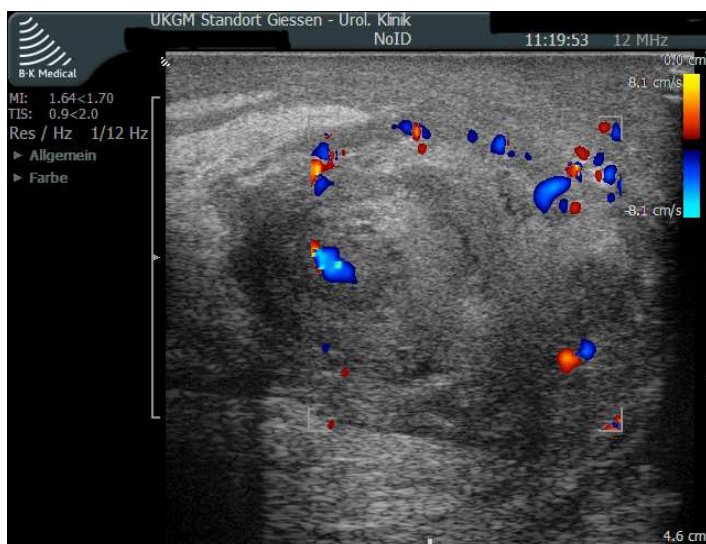


Abbildung 14:
Die FDS des Hodens mit paratestikulärer Hyperperfusion sowie inhomogener und reduzierter Durchblutung des Hodenparenchyms. Ausgedehnte ödematöse Schwellung der testikulären und skrotalen Strukturen.

Eine MRT des Hodens mit anatomischer und funktioneller Untersuchung wurde daraufhin veranlaßt. Dabei wurden T2- und T1-gewichtete Sequenzen mit KM-Applikation in transversaler und koronarer Schichtführung durchgeführt. Insbesondere die T1-gewichteten dynamischen Bilder im zeitlichen Verlauf nach KM-Gabe ließen erkennen, dass eine vermehrte KM-Aufnahme des Nebenhodens und

der Hodenhüllen im Vergleich zur gesunden Seite stattfand, während das Hodengewebe stark minderperfundierte war. Hiermit konnte die Diagnose einer akuten Epididymoorchitis mit subtotalem Hodeninfarkt eindeutig gezeigt werden. Der Patient lehnte initial eine operative Behandlung ab. Eine Semikastration wurde jedoch nach 2 Monaten wegen eines Abszesses und einer kutanen Fistel bei testikulärer Nekrose erforderlich.

Segmentaler oder totaler Hodeninfarkt ist selten und kann als Folge einer Samenstrangtorsion, eines Traumas oder einer schweren Epididymoorchitis auftreten (Adorisio, BMJ Case Rep 2013; Aquino, J Ultrasound Med 2013). Ferner wurde er bei Sichelzellanämie, Polyzythämie oder Polyarteriitis nodosa beschrieben. Bei einer akut aufgetretenen Epididymoorchitis mit klinisch schwerem Verlauf kann die Entzündung mit Ödembildung, Gewebekompression und venösem Stau zu einer Thrombosierung und zur nachfolgenden hämorrhagischen Infarzierung des Gewebes führen (Vordermark, J Urol 1982; Owen, Br J Urol 1990; Yusuf, J Ultrasound Med 2013).

Eine Nebenhoden- sowie Hodenentzündung wird in der Regel sonografisch untersucht und die testikuläre Perfusion mittels FDS dargestellt. In der akuten Phase eines segmentalen Infarktes wird sonografisch oft ein heterogenes Echomuster festgestellt; der arterielle Fluss innerhalb des betroffenen Areals ist reduziert oder fehlend (Aquino, J Ultrasound Med 2013). Oft sind das Ausmass des Parenchymschadens und die Ausgrenzung von anderen testikulären Veränderungen schwierig (Kim, Radiographics 2007). Auch die Unterscheidung von einem globalen testikulären Infarkt ist klinisch bedeutsam (Yusuf, J Ultrasound Med 2013). Die relative Aussparung des Nebenhodens vom Infarktgeschehen ist vermutlich auf die separate Gefäßversorgung über die A. ductus deferentia und Cremastergefäße zurückzuführen. Die KM-unterstützte Sonografie kann die bei der FDS detektierten, nicht perfundierten intratestikulären Läsionen als Infarktbereiche darstellen (Shah, Clin Radiol 2010), jedoch andere Studien ergaben keinen eindeutigen diagnostischen Vorteil dieses Verfahrens gegenüber FDS im Akutgeschehen (Moschouris, Int Braz J Urol 2009).

Die MRT als zusätzliche Diagnostik erlaubt eine frühe Detektion von Änderungen der Zellularität und Perfusion sowie die Differenzierung der hypovaskularisierten Areale im Hoden (Parenti, Radiol Med 2012; Kodama, J Urol 2000). Eine beginnende Infarzierung und drohender Zelluntergang kann hierbei aufgezeigt werden, da

durch die multimodale Bildgebung Organfunktionen beurteilt werden können. Die MRT kann zusätzliche Informationen in den Fällen liefern, wo insbesondere eine Diskrepanz zwischen klinischen und sonografischen Befunden vorliegt (Kodama, J Urol 2000).

3. Schlußfolgerungen

1. Die Samenstrangtorsion wurde erstmals im Jahre 1776 wissenschaftlich beschrieben (Hunter). Im weiteren Verlauf wurden Theorien zur Entstehung des akuten Skrotums sowie Ansätze zur Behandlung entwickelt. Auch tierexperimentelle Untersuchungen zur Blutzirkulation des Hodens und Beschreibung der anatomischen Besonderheiten haben zum Verständnis dieser Krankheit beigetragen (Miflet, Brunzel, Hellner). Neben der Hodentorsion wurden auch andere Ursachen festgestellt (Hydatidentorsion [Morgagni, Franke, Ombrédanne], Nebenhodenentzündung, akute Hydrozele bei Kindern, idiopathisches Skrotalödem, etc.). Die primäre chirurgische Freilegung des Hodens hat sich beim akuten Skrotum durchgesetzt, um eine Hodentorsion nicht zu übersehen und innerhalb der 6-Stunden-Grenze zu operieren. Die diagnostischen Möglichkeiten blieben jedoch lange Zeit nicht ausreichend, um eine sichere Diagnose vor einer Operation zu stellen. Erst mit der Hodenzintigrafie im Jahre 1973, später mit MRT und Ultraschalluntersuchung wurden diagnostische Mittel vorgestellt, die den Skrotalinhalt darstellen konnten.
2. Die Farbduplexsonografie (FDS) hat sich bei uns als eine schnelle und zuverlässige Untersuchungsmethode in der präoperativen Notfalldiagnostik, auch bei Kleinkindern, etabliert. Eine Samenstrangtorsion wurde in unserer prospektiven Studie mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 75,2% erkannt, wenn die intratestikuläre Perfusion der betroffenen Seite mit der des kontralateralen Hodens verglichen wurde. In einer Analyse mit anderen Publikationen wurde die Effizienz der FDS-Untersuchung verglichen und bestätigt. Folglich werden Hoden mit reduzierter oder fehlender Perfusion sofort operativ freigelegt, während eine gute Perfusion wie bei einer Hydatidentorsion oder Epididymitis eine primär konservative Behandlung erlaubt.
3. In einer weiteren Studie wurde die konservative Therapie des akuten Skrotums im Falle einer Hydatidentorsion nach Ausschluß einer Samenstrangtorsion mittels FDS untersucht. Eingeschränkte

Untersuchungsmethoden wegen der Unruhe junger Patienten und/oder eines kleinen Hodenvolumens konnten bei einem Teil der Patienten die Diagnosestellung Hydatidentorsion erschweren, so dass diese primär operiert wurden. Bei gesicherter intratestikulärer Durchblutung mit milder klinischer Ausprägung konnte jedoch ein konservatives Vorgehen praktiziert werden. Die überwiegende Zahl dieser Patienten erlangten Beschwerdefreiheit, lediglich bei 6,7% der Fälle wurde eine skrotale Revision wegen anhaltender Beschwerdesymptomatik durchgeführt. Insgesamt kam es zu keinem Hodenverlust infolge des konservativen Vorgehens wegen einer übersehenen Samenstrangtorsion. Die FDS konnte sich als entscheidendes diagnostisches Mittel bewähren.

4. Die Ultraschalluntersuchung setzt sich zwar in der klinischen Praxis zur Hodenvolumenbestimmung durch, jedoch zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Literatur, die auf die Verwendung verschiedener Formeln zur Messung der Volumetrie zurückzuführen sind. Unsere Messungen ergaben ein medianes Hodenvolumen von 13,9 ml rechts und 12,7 ml links nach Berechnung mittels Ellipsoidformel. Der Seitenunterschied war signifikant. Jedoch blieben die Werte bis zu einem Alter von 60 Jahren konstant. Die mediane PSV der testikulären Arterie bei den gesunden Probanden betrug rechts 8,7 cm/s und links 8,6 cm/s.
5. Die ApoE- und LDL-Rezeptormutationen führen zu einer schweren Hypercholesterinämie und Atherosklerose, die ihrerseits mit Veränderungen der parenchymatösen Organe einhergehen können. In unserer experimentellen Studie haben wir pathologische vaskuläre Veränderungen und Spermatogenese bei den männlichen ApoE-/-/LDL-Rezeptor -/- double knockout Mäusen untersucht. Die quantitative Micro-CT-Auswertung ergab eine signifikante Reduktion des Gesamthodenvolumens sowie des intratestikulären Gefäßvolumens im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Ebenfalls zeigten sich eine Abnahme der Testosteronwerte sowie zunehmende Störungen der Spermatogenese bis hin zum SCO-Syndrom bei älteren Tieren. Diese Befunde lassen vermuten, dass eine durch zunehmende Atherosklerose bedingte chronische Durchblutungsstörung mit degenerativen

Veränderungen des Hodens auch im Sinne einer Alterungserscheinung einhergehen kann.

6. Bei der prospektiven Studie zur Diagnostik der Varikozele hatten wir den maximalen Venendurchmesser und den retrograden Reflux mittels FDS im entspannten Zustand und während des Valsalva-Manövers untersucht. Durch die ROC-Analyse unserer Messergebnisse konnten wir zeigen, dass aufgrund der Dilatation der Venen des Plexus pampiniformis bei einem Venendurchmesser ab 2,45 mm in Ruhe und 2,95 mm unter dem Valsalva-Manöver auf die Duplexsonografie sogar verzichtet werden kann. Im Falle der subklinischen Varikozele ist jedoch die alleinige Messung des Venendurchmessers nicht ausreichend. Hier muss die FDS zur Refluxprüfung herangezogen werden. Während die Messung der Venendurchmesser sowie die PSV des retrograden Refluxes die Differenzierung der Varikozelengrade nicht erlauben, können sie in der Verlaufskontrolle eine Befundprogredienz oder Hodenasymmetrie dokumentieren.

7. Im Falle einer Azoospermie unterscheidet man zwei Formen: die obstruktive (OA) und die nicht obstruktive Azoospermie (NOA). In unserer Studie hatten OA-Patienten signifikant höhere Testosteronwerte und größere Hodenvolumen sowie erniedrigte FSH- und LH-Werte im Vergleich zu NOA-Patienten. Die Durchblutungsmessung der Testikulararterie sowie intratestikulär an drei verschiedenen Stellen konnte dennoch keine signifikanten Unterschiede bei den OA- und NOA-Patienten zeigen. Zwischen den TESE-positiven und TESE-negativen NOA-Fällen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied dokumentiert werden. Korreliert man den Spermatogenese-Scorewert bei der TESE mit dem korrespondierenden PSV-Wert der Entnahmeregion, so ergibt sich dennoch eine signifikante Assoziation. Werden jedoch andere Variablen wie Alter, Testosteron- und LH-Werte in der statistischen multivariaten Auswertung mitberücksichtigt, ist PSV nicht mehr signifikant, um ein positives TESE-Ergebnis vorauszusagen. Bei den postoperativen Kontrollen nach 24 Stunden sowie 6 Wochen können die Ultraschalluntersuchungen und die FDS zur Feststellung von

morphologischen oder vaskulären Veränderungen nach testikulären Eingriffen Hilfe leisten.

8. Alternative bildgebende Verfahren können in Einzelfällen hilfreich sein. Unser erster Fall beschäftigt sich mit der ektopen Lage des Hodens. Die Ultraschalluntersuchung ergab den Verdacht auf einen soliden intraabdominalen Tumor, der weiter abgeklärt werden musste. Die CT-Untersuchung und insbesondere die Angiografie mit der Darstellung der Tumolvaskularisation konnten den präoperativen Nachweis erbringen, dass es sich dabei um einen intraabdominalen Hodentumor handelte. Die selektive Darstellung der Testikulargefäße war richtungsweisend. Neuere Verfahren wie Angio-MRT erlauben eine weniger invasive Diagnostik der Organperfusionen.

Im zweiten Fall handelt es sich um einen besonders schweren Verlauf einer Epididymoorchitis mit subtotalem Hodeninfarkt. Die FDS konnte eine Hyperperfusion der A. testicularis und fokale Ausfälle der intratestikulären Durchblutung mit inhomogenem Hodenparenchym demonstrieren. Da der klinische Befund trotz eingeleiteter Behandlungsmaßnahmen keine eindeutige Besserung zeigte, wurde eine MRT des Hodens mit anatomischer und funktioneller Untersuchung veranlasst. Dank der Darstellung von den Änderungen der Zellularität und Perfusion sowie der Differenzierung der hypovaskularisierten Areale im Hoden mittels MRT konnte die subtotale hämorrhagische Infarzierung des Parenchyms bestätigt werden. Hier machte sich die MRT als zusätzliches diagnostisches Mittel im schwierigen klinischen Verlauf nützlich.

4. Zusammenfassung

Das akute Skrotum ist oft durch plötzlich einsetzenden Schmerz und Schwellung einer Skrotalhälfte gekennzeichnet. Die Samenstrangtorsion ist die wichtigste Differenzialdiagnose eines akuten Skrotums und wurde erstmals 1776 von Hunter wissenschaftlich beschrieben. Während sie eine notfallmäßige, chirurgische Hodenfreilegung mit Detorquierung des Hodens innerhalb von 6 bis 8 Stunden erfordert, können andere Ursachen für ein akutes Skrotum (Hydatidentorsion, Epididymoorchitis, Trauma mit Kontusion oder akute Hydrozele) konservativ anbehandelt werden. Die diagnostischen Möglichkeiten blieben jedoch lange Zeit nicht ausreichend, um eine sichere Diagnose einer Samenstrangtorsion präoperativ zu stellen und andere Fälle konservativ zu behandeln.

In unserer prospektiven Studie mit 236 Patienten hat sich die Farbduplexsonografie (FDS) als eine schnelle und zuverlässige Untersuchungsmethode, auch bei Kleinkindern, bewährt. Eine Samenstrangtorsion konnte mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 75,2% erkannt werden, wenn die fehlende oder abgeschwächte intratestikuläre Perfusion der betroffenen Seite mit der des kontralateralen Hodens verglichen wurde. Der Hoden konnte bei 88/119 Patienten mit Samenstrangtorsion erhalten werden (73,9%), während er bei 31 Patienten (einschließlich 3 Neugeborene) wegen der schweren Nekrose entfernt werden musste. Hier spielte der Beginn der Beschwerden bis zur Freilegung des Hodens eine entscheidende Rolle. Die Hydatidentorsion war bei intakter Durchblutung mit 71,6% die wichtigste Differenzialdiagnose des akuten Skrotums in unserer Studienpopulation und bildete in dem Alter von 4 bis 14 Jahren die häufigste Ursache der Beschwerden.

In einer weiteren Studie hatten wir die konservative Therapie des akuten Skrotums im Falle einer Hydatidentorsion nach Ausschluß einer Samenstrangtorsion mittels FDS evaluiert. Eine Analyse der Daten mit der duplexsonografischen Untersuchung bei 41 Patienten ergab, dass bei 29 Patienten die intakte testikuläre Durchblutung mittels FDS festgestellt werden konnte. Bei 12 Patienten jedoch konnte eine Sicherung der intratestikulären Perfusion aufgrund der limitierten Untersuchungsbedingungen bei nicht ausreichender Kooperation junger Patienten und/oder eines kleinen Hodenvolumens bei Kindern nicht erfolgen, so dass diese primär operiert wurden. Insgesamt kam es zu keinem Hodenverlust infolge des

konservativen Vorgehens bei Ausschluß einer Samenstrangtorsion. Die FDS kann ein operatives Vorgehen bei einer Hydatidentorsion überflüssig machen, wenn die intratestikuläre Perfusion eindeutig nachgewiesen werden kann.

Zur Darstellung der chronischen Veränderungen der Hodendurchblutung ist es wichtig, die Normwerte der Hoden- und Nebenhodengröße bzw. der Perfusionsparameter wie Flussgeschwindigkeit der Arterien zu kennen. In der Literatur existieren jedoch widersprüchliche Daten, insbesondere durch Anwendung verschiedener Formeln für die Berechnung der Volumengröße. Unsere Untersuchungen ermittelten ein medianes Hodenvolumen von 13,9 ml für die rechte und 12,7 ml für die linke Seite mittels Ellipsoidformel. Diese Werte lagen signifikant unterschiedlich zu den Ergebnissen, wenn man die anderen Formeln (nach Lambert oder nach dem Rotationsellipsoid) anwenden würde ($p < 0,001$). Wir konnten zeigen, dass eine adäquate Beurteilung publizierter Hodenvolumina nur unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Berechnungsformel möglich ist. Die mediane PSV der testikulären Arterie betrug rechts 8,7 und links 8,6 cm/s.

Um die Folgen einer gestörten Hodenperfusion im Sinne einer chronischen Minderdurchblutung auf Hodenstruktur und Spermatogenese zu untersuchen, haben wir ein experimentelles Modell der Arteriosklerose gewählt. Die ApoE- und LDL-Rezeptormutationen führen zu genetischen Defekten in dem Stoffwechsel der Plasmalipoproteine, die zu einer schweren Hypercholesterinämie und Atherosklerose, und folglich zu einer Minderdurchblutung des Parenchyms führen. Die Veränderungen auf zellulärer Ebene ähneln auch humanen Befunden im Rahmen einer Alterungserscheinung. Wir konnten zeigen, dass mit zunehmendem Alter und fortschreitenden Änderungen der Gefäßstruktur eine signifikante Reduktion des Gesamthodenvolumens sowie des intratestikulären Gefäßvolumens im Vergleich zu der Kontrollgruppe auftrat. Ferner konnten wir feststellen, dass die Testosteronwerte signifikant abnahmen und die Spermatogenese eine zunehmende Störung bis hin zu fokalem SCO-Syndrom zeigte. HIF-1 alpha Transkriptionsfaktor als Marker der Hypoxie war mit zunehmendem Alter erhöht. Die verminderte Protamin 2-Expression unterstreichte eine Einschränkung der Fertilität mit Reduktion der elongierten Spermatozoen. Die Gesamtkonstellation weist auf eine vaskulär bedingte Hodenatrophie hin. Dieses Modell kann bei der Untersuchung von vaskulären Hodenveränderungen, Alterungserscheinungen und Spermatogenesestörungen hilfreich sein.

Die Varikozele als chronische Störung des venösen Abflusses kann zu einer Verschlechterung der Ejakulatparameter sowie zu einer Hodenvolumendifferenz der betroffenen Seite führen. Die klinische Untersuchung einschließlich Valsalva-Manöver ist untersucherabhängig, die Spezifität ist niedrig. Die FDS wird in den letzten Jahren vermehrt in der Diagnostik eingesetzt, jedoch werden abweichende Kriterien für den Nachweis einer Varikozele angewandt. Auch die heterogenen Vergleichsgruppen mit infertilen Varikozelen- und Kontrollpatienten haben in der Literatur unterschiedliche cut-off Werte für die Sonografie ergeben. In unserer prospektiven Studie zur Diagnostik der Varikozele haben wir 217 Männer untersucht. Durch die ROC-Analyse konnten wir zeigen, dass aufgrund der ausgeprägten Dilatation der Venen des Plexus pampiniformis bei einem Venendurchmesser ab 2,45 mm in Ruhe und 2,95 mm unter dem Valsalva-Manöver auf die Duplexsonografie sogar verzichtet werden kann, da mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils über 80% alleine anhand des Venendurchmessers die korrekte Diagnose einer klinisch vorhandenen Varikozele gestellt werden kann. Nur im Falle einer subklinischen Varikozele wurde die FDS zusätzlich zur Refluxprüfung herangezogen, da der Unterschied zur Kontrollgruppe durch die alleinige Messung des Venendurchmessers nicht deutlich ausfiel (Sensitivität und Spezifität jeweils unter 70%). Sowohl die Messung des Venendurchmessers als auch des maximalen Flusswertes beim Reflux konnten jedoch keine signifikante Differenzierung der Varikozelengrade, insbesondere zwischen Grad I und II, erzielen.

Obwohl die trifokale TESE- und M-TESE zur Gewinnung von Spermien bei NOA-Patienten etablierte Verfahren sind, kann die präoperative Evaluation von prognostischen Faktoren wie Hormone, genetische Parameter oder Hodengröße keine ausreichende Sicherheit über den Erfolg bei der Spermienextraktion geben. Da vaskuläre Faktoren eine Spermatogenesestörung hervorrufen können, haben wir in unserer prospektiven Studie mit 54 NOA-Patienten präoperativ die Hodendurchblutung mittels FDS untersucht, 24 OA-Patienten dienten als Kontrolle. Bei 23 von 54 NOA-Patienten konnten Spermien extrahiert werden. NOA-Patienten mit positivem Spermienbefund wiesen im Vergleich zu den NOA-Patienten mit negativem Ergebnis bis auf einen relevanten Unterschied der FSH-Werte keine signifikanten Parameterdifferenzen bezüglich anderer Hormone, Hoden- oder Nebenhodengröße, medianer intratestikulärer PSV sowie PSV der testikulären Arterie auf. Wir haben anschließend den Spermatogenese-Scorewert von jeder

Entnahmestelle am Hoden mit dem intratestikulären PSV-Wert an der jeweiligen korrespondierenden sonografischen Position korreliert. Hierbei zeigte sich, dass die Stellen mit positivem Spermienbefund einen signifikant höheren PSV-Wert als die Bereiche ohne Spermien aufwiesen. Unsere multivariate statistische Analyse ergab jedoch, dass die intratestikuläre PSV keine signifikante Assoziation zu dem TESE-Scorewert mehr hat, wenn Variablen wie Alter, BMI, FSH, LH, Testosteron und systolischer sowie diastolischer Blutdruck mitberücksichtigt werden. Die postoperativen Kontrollen nach 24 Stunden sowie nach 6 Wochen mittels FDS zeigten eine Abnahme der Hodenvolumina und der Testosteronwerte; die unmittelbar postoperativ erhöhten intratestikulären PSV-Werte zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede mehr zu den präoperativen Befunden nach 6 Wochen.

Alternative Gefäßdarstellungen des Hodens mittels anderer bildgebender Verfahren haben wir in unseren zwei Fallberichten geprüft. Bei einem intraabdominellen Hodentumor wegen der primär ektopen Lage des Hodens konnten die CT-Untersuchung und die selektive Darstellung der Tumolvaskularisation mit Hilfe der Angiografie die Diagnose sichern. Im zweiten Fall handelte es sich um einen besonders schweren Verlauf einer Epididymoorchitis mit subtotalem Hodeninfarkt. Die Hyperperfusion der A. testicularis und fokale Ausfälle der intratestikulären Durchblutung konnten mittels FDS dokumentiert werden. Wegen der Persistenz des klinischen Befundes trotz der antibiotischen Behandlung wurde eine MRT des Hodens veranlaßt. Hierbei konnten die hypovaskularisierten Areale im Hoden als hämorrhagische Infarzierung bestätigt werden.

Die Farbduplexsonografie nimmt sowohl in den Fällen mit akuter intratestikulärer Perfusionsstörung des Hodens als auch bei chronischen testikulären Erkrankungen mit Durchblutungsstörung eine zentrale Rolle bei der Diagnostik ein. Klinisch gehört sie mittlerweile zu der routinemäßigen Untersuchung beim akuten Skrotum. Auch bei der Abklärung der chronischen testikulären Erkrankungen wie Varikozele und Azoospermie kann die Gefäßdarstellung des Hodens diagnostisch vorteilhaft sein.

5. Verzeichnis der zur Kumulativhabilitation zusammengefaßten Publikationen

Originalarbeiten:

Altinkilic B, Pilatz A, Diemer T, Wolf J, Bergmann M, Schönbrunn S, Ligges U, Schuppe H-C, Weidner W. Prospective evaluation of scrotal ultrasound and intratesticular perfusion by color-coded duplex sonography (CCDS) in TESE patients with azoospermia. *World J Urol* 2017 (accepted; DOI: 10.1007/s00345-017-2039-z)

Irrle SL, **Altinkilic B**, Krombach GA. Seltener klinischer Verlauf einer Epididymoorchitis mit subtotalem Hodeninfarkt. *Rofo* 2015, 187(12): 1132-1134

Altinkilic B, Pilatz A, Weidner W. Detection of normal intratesticular perfusion using colour-coded duplex sonography obviates the need for scrotal exploration in patients with clinical suspicion of testicular torsion. *J Urol* 2013, 189: 1853-1858

Pilatz A, Rusz A, Wagenlehner F, Weidner W, **Altinkilic B**. Reference values for testicular volume, epididymal head size and peak systolic velocity of the testicular artery in adult males measured by ultrasonography. *Ultraschall Med* 2013, 34(4): 349-354

Pilatz A*, **Altinkilic B***, Köhler E, Marconi M, Weidner W. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? *World J Urol* 2011, 29: 645-650 (* equal authorship)

Langheinrich AC, Paradowska A, Kilinski R, Kampschulte M, Steinfeld K, **Altinkilic B**, Steger K, Stieger P, Bergmann M, Weidner W. Mixed testicular atrophy related to atherosclerosis: first lessons from the ApoE (-/-) LDLreceptor (-/-) double knockout mouse model. *Int J Androl* 2011, 35: 562-571

Altinkilic B, Lommel D, Franke F, Miller M, Weidner W. Misdiagnosed as a kidney tumor: seminoma of an intra-abdominal testis associated with ipsilateral renal agenesis. *Scand J Urol Nephrol* 2003, 37: 181-183

Altinkilic B, Nöske HD, Miller J, Weidner W. Die Klinik der Hydatidentorsion - Diagnostik und Therapie bei 104 konsekutiven Patienten. Urologe [A] 1999, 38: 353-357

Übersichtsarbeiten:

Weidner W, Schuppe H-C, Pilatz A, **Altinkilic B**, Diemer T. Sperm cells for artificial reproduction and germ cell transplantation. Eur Urol 2014, suppl 13: 83-88

Weidner W, Pilatz A, Rusz A, **Altinkilic B**. Neues in der Varikozelen-Therapie bei männlicher Infertilität: Eine Momentaufnahme. Aktuel Urol 2011, 42: 303-305

Weidner W, Pilatz A, **Altinkilic B**. Andrologie: Varikozele, ein Update. Urologe 2010, 49 [Suppl 1]: 163-165

Nöske HD, **Altinkilic BM**, Weidner W. Historische Betrachtungen zur Hydatidentorsion. Aktuel Urol 2001, 32: 155-159

Nöske HD, Kraus S, **Altinkilic BM**, Weidner W. Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. J Urol 1998, 159: 13-16

6. Literaturverzeichnis

1. Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, Freeman A, Serhal P, Harper JC, Ralph D. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int* 2013, 111: 492-499
2. Adorasio O, Ceriati E, Camassei FD, De Peppo F. Segmental haemorrhagic infarction of the testis in a paediatric patient: a rare aftermath of epididymitis. *BMJ Case Rep* 2013
3. Aitken RJ, Nixon B, Lin M, Koppers AJ, Lee YH, Baker MA. Proteomic changes in mammalian spermatozoa during epididymal maturation. *Asian J Androl* 2007, 9(4): 554-564
4. Aksglaede I, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. *Eur J Endocrinol* 2013, 168: R67-R76
5. Albrecht T, Lotzof K, Hussain HK, Shedden D, Cosgrove DO, de Bruyn R. Power Doppler US of the normal prepubertal testis: does it live up to its promises? *Radiology* 1997, 203(1): 227-31
6. Allen TD, Elder JS. Shortcomings of color Doppler sonography in the diagnosis of testicular torsion. *J Urol* 1995, 154(4): 1508-1510
7. Altinkilic B, Pilatz A, Weidner W. Detection of normal intratesticular perfusion using color coded duplex sonography obviates need for scrotal exploration in patients with suspected testicular torsion. *J Urol* 2013, 189: 1853-1858
8. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? *J Androl* 2008; 29(5): 469-487
9. Ammar T, Sidhu PS, Wilkins CJ. Male infertility: the role of imaging in diagnosis and management. *Br J Radiol* 2012, 85: S59-68
10. Anderson MJ, Dunn JK, Lipshultz LI, Coburn M. Semen quality and endocrine parameters after acute testicular torsion. *J Urol* 1992, 147(6): 1545-1550
11. Aquino M, Nghiem H, Jafri SZ, Schwartz J, Malhotra R, Amin M. Segmental testicular infarction: sonographic findings and pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2013, 32(2): 365-72

12. Arce JD, Cortes M, Vargas JC. Sonographic diagnosis of acute spermatic cord torsion. Rotation of the cord: a key to the diagnosis. *Pediatr Radiol* 2002, 32(7): 485-491
13. Aso C, Enríquez G, Fité M, Torán N, Piró C, Piqueras J, Lucaya J. Gray-scale and color Doppler sonography of scrotal disorders in children: an update. *Radiographics* 2005, 25(5): 1197-1214
14. Aulitzky W, Stocker S. Varikozele. In: Krause W, Weidner W, Sperling H, Diemer T. (eds) *Andrologie*. Thieme-Verlag Stuttgart New York 2011, pp 290-302
15. AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) Leitlinien, Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie: Akutes Skrotum. Registrierungsnummer: 006-023, Entwicklungsstufe: S2k, 08/2015
16. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol* 2011, 60(4): 796-808
17. Bader TR, Kammerhuber F, Herneth AM. Testicular blood flow in boys as assessed at color Doppler and power Doppler sonography. *Radiology* 1997, 202: 559-564
18. Bahk JY, Jung JH, Jin LM, Min SK. Cut-off value of testes volume in young adults and correlation among testes volume, body mass index, hormonal level, and seminal profiles. *Urology* 2010, 75(6): 1318-1323
19. Baldisserotto M, de Souza JC, Pertence AP, Dora MD. Color Doppler sonography of normal and torsed testicular appendages in children. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 184 (4):1287-1292
20. Barac A, Panza JA. Mechanisms of decreased vascular function with aging. *Hypertension* 2009, 53(6): 900-902
21. Barbosa JA, Tiseo BC, Barayan GA, Rosman BM, Torricelli FCM, Passerotti CC, Srougi M, Retik AB, Nguyen HT. Development and initial validation of a scoring system to diagnose testicular torsion in children. *J Urol* 2013, 189: 1859-1864
22. Battaglia C, Giulini S, Regnani G, Di Girolamo R, Paganelli S, Facchinetti F, Volpe A. Seminal plasma nitrite/nitrate and intratesticular Doppler flow in fertile and infertile subjects. *Hum Reprod* 2000, 15: 2554-2558

23. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC. Testicular varicoceles. *Clin Radiol* 2005, 60(12): 1248-1255
24. Behre HM, Nashan D, Nieschlag E. Objective measurement of testicular volume by ultrasonography: evaluation of the technique and comparison with orchidometer estimates. *Int J Androl* 1989, 12: 395-403.
25. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991, 145(3): 505-511
26. Bergmann M. Spermatogenese. In: *Andrologie*. W. Krause, W. Weidner, H. Sperling, T. Diemer (eds). Stuttgart. New York: Thieme; 2011. pp 9-14
27. Bernie AM, Ramasamy R, Stember DS, Stahl PJ. Microsurgical epididymal sperm aspiration: indications, techniques and outcomes. *Asian J Androl* 2013, 15(1): 40-43
28. Beuscher-Willems B, Schmidt G. In: Schmidt G, Görg C. (eds) *Kursbuch Ultraschall - nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV*. Georg Thieme Verlag 2008, pp 310-318
29. Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Gianaroli L. Spermatogenesis and spectral echo-colour Doppler traces from the main testicular artery. *BJU Int* 2002, 90: 903-908
30. Bichler KH, Kern BR. In: Bichler KH (eds) *Das urologische Gutachten*. Springer Verlag 2004, pp 305-310
31. Bieniek JM, Sumfest JM. Sports-related testicular injuries and the use of protective equipment among young male athletes. *Urology* 2014, 84(6): 1485-1489
32. Biorn CL, Davis JH. Torsion of the spermatic cord in the newborn. *JAMA* 1951, 145: 1236-1238
33. Blaivas M, Sierzenski P. Emergency ultrasonography in the evaluation of the acute scrotum. *Acad Emerg Med* 2001, 8: 85-89
34. Blaivas M, Sierzenski P, Lambert M. Emergency evaluation of patients presenting with acute scrotum using bedside ultrasonography. *Acad Emerg Med* 2001, 8: 90-93
35. Boettcher M, Krebs T, Bergholz R, Wenke K, Aronson D, Reinshagen K. Differentiation of epididymitis and appendix testis torsion by clinical and ultrasound signs in children. *Urology* 2013, 82(4): 899-904

36. Brasso K, Andersen L, Kay L, Wille-Jorgensen P, Linnet L, Egense J. Testicular torsion: a follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 1993, 27: 1-6
37. Brunzel HF. Zur Kasuistik und Diagnose der Torsion des Skrotalhodens. *Dtsch Z Chir* 1917, 141: 409-419
38. Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol* 2014, 191: 175-178
39. Buckley JC, McAninch JW. Diagnosis and management of testicular ruptures. *Urol Clin North Am* 2006, 33(1): 111-116
40. Campbell Begg R. Torsion of the testis occurring during or immediately after birth. *BMJ* 1921, 2: 843-844
41. Campbell MF. Torsion of the spermatic cord in the newborn infant. *J Pediatr* 1948, 33: 323-327
42. Caruso G, Salvaggio G, Asabella AN, Carluccio S, Rubini G. Nuclear medicine methods in scrotal imaging. In: Bertelotto M, Trombetta C. (eds) *Scrotal Pathology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012, pp 335-341
43. Caskurlu T, Tasci AI, Resim S, Sahinkanat T, Ekerbicer H. Reliability of venous diameter in the diagnosis of subclinical varicocele. *Urol Int* 2003, 71(1): 83-86
44. Cayan S, Shavakhobov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009, 30: 33-40
45. Chiang MC, Chen HW, Fu RH, Lien R, Wang TM, Hsu JF. Clinical features of testicular torsion and epididymo-orchitis in infants younger than 3 months. *J Pediatr Surg* 2007, 42: 1574-1577
46. Cho SH, Min SK, Lee ST. Associations of ultrasonographic features with scrotal pain after vasectomy. *Korean J Urol* 2011, 52:782-786
47. Chou YH, Chan HK, Huang CN, Huang CH. Torsion of the appendix testis. *J Med Sci* 15(6): 322-325
48. Christensen JD, Dogra VS. The undescended testis. *Semin Ultrasound CT MR* 2007, 28(4): 307-316

49. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukcu N. Clinical predictors for differential diagnosis of acute scrotum. *Eur J Pediatr Surg* 2004, 14(5): 333-338
50. Cina A, Minnetti M, Pirroni T, Vittoria Spampinato M, Canadè A, Oliva G, Ribatti D, Bonomo L. Sonographic quantitative evaluation of scrotal veins in healthy subjects: normative values and implications for the diagnosis of varicocele. *Eur Urol* 2006, 50(2): 345-350
51. Colt GH. Torsion of the hydatid of Morgagni. *Brit J Surg* 1922, 9: 464-465
52. Cooper A. Observations on the structure and diseases of the testis. London, 1841
53. Cooper TG. The epididymis, cytoplasmic droplets and male fertility. *Asian J Androl* 2011, 13(1): 130-138
54. Costopoulos C, Liew TV, Bennett M. Ageing and atherosclerosis: Mechanisms and therapeutic options. *Biochem Pharmacol* 2008, 75(6): 1251-1261
55. Curling TB. Recherches sur les kystes de l'épididyme, du testicule et de l'appendix testiculaire. Traduit par L. Gosselin. Paris, 1857
56. Czeloth K, Kälble T, Kliesch S. Varikozele bei Jugendlichen. *Urologe* 2013, 52: 48-53
57. Dakouane M, Biccieray L, Bergere M, Albert M, Vialard F, Selva J. A histomorphometric and cytogenetic study of testis from men 29-102 years old. *Fertil Steril* 2005, 83(4): 923-928
58. Dalton DM, Davis NF, O'Neill DC, Brady CM, Kiely EA, O'Brien MF. Aetiology, epidemiology and management strategies for blunt scrotal trauma. *Surgeon*. 2014 Aug 20. pii: S1479-666X (14)00076-6. doi: 10.1016/j.surge.2014.06.006
59. Dayanir YO, Akdilli A, Karaman CZ, Sonmez F, Karaman G. Epididymoorchitis mimicking testicular torsion in Henoch-Schonlein purpura. *Eur Radiol* 2001, 11(11): 2267-2269
60. Delasiauve L. Descente tardive du testicule gauche prise pour une hernie étranglée. *Rev med franc et étrang* 1840, 1: 363-375
61. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology* 2014, 2: 20-24
62. Dix VW. Ueber Torsion des Hodenanhangs. *Z Urol Chir* 1931, 33: 486-494

63. Dogra VS, Bhatt S, Rubens DJ. Sonographic evaluation of testicular torsion. *Ultrasound Clin* 2006, 1: 55-66
64. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. *Radiology* 2003, 227: 18-36
65. Dresner ML. Torsed appendage, diagnosis and management: Blue dot sign. *Urology* 1973, 1: 63-66
66. Drudi FM, Valentino M, DiLeo N, Malpassini F, Cantisani V, Gnechi M, Iori F. Farb-/Powerdoppler-US und US-Kontrastmittel bei akutem Skrotum - Teil 1. *Ultraschall in Med* 2012, 33: 416-430
67. Elzanaty S. Association between age and epididymal and accessory sex gland function and their relation to sperm motility. *Arch Androl* 2007, 53(3): 149-156
68. EAU_Guidelines (2015) EAU Guidelines, edition presented at the 30th EAU Annual Congress in Madrid. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands
69. Farriol VG, Comella XP, Agromayor EG, Creixames XS, Martinez de la Torre IB. Gray-scale and Power Doppler sonographic appearances of acute inflammatory diseases of the scrotum. *J Clin Ultrasound* 2000, 28: 67-72
70. Favorito LA, Cavalcante AG, Costa WS. Anatomic aspects of epididymis and tunica vaginalis in patients with testicular torsion. *Int Braz J Urol* 2004, 30: 420-424
71. Foresta C, Garolla A, Bettella A, Ferlin A, Rossato M, Candiani F. Doppler ultrasound of the testis in azoospermic subjects as a parameter of testicular function. *Hum Reprod* 1998, 13: 3090-3093
72. Franke G. Die Morgagnischen Hydatiden. Berlin 1918, Karger-Verlag
73. Garel L, Dubois J, Azzie G, Filiatrault D, Grignon A, Yazbeck S. Preoperative manual detorsion of the spermatic cord with Doppler ultrasound monitoring in patients with intravaginal acute testicular torsion. *Pediatr Radiol* 2000, 30(1): 41-44
74. Galejs LE, Kass EJ. Diagnosis and treatment of the acute scrotum. *Am Fam Physician* 1999, 59(4): 817-824
75. Gat Y, Gornish M, Perlow A, Chakraborty J, Levinger U, Ben-Shlomo I, Pasqualotto F. Azoospermia and Sertoli-cell-only syndrome: hypoxia in the sperm production site due to impairment in venous drainage of male reproductive system. *Andrologia* 2010, 42(5): 314-321

76. Gillenwater JF, Burros HM. Torsion of the spermatic cord in utero. *JAMA* 1966, 198: 1123-1124
77. Grünig F, von Berger L, Brehmer B. Differentialdiagnose des akuten Skrotums durch nuklearmedizinische Untersuchung. *Urologe* 1989, 28: 45-47
78. Günther P, Rübber, I. Akutes Skrotum im Kindes- und Jugendalter. *Dtsch Arztebl Int* 2012, 109(25): 449-458
79. Gunther P, Schenk JP, Wunsch R, Holland-Cunz S, Kessler U, Troger J, Waag KL. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. *Eur Radiol* 2006, 16(11): 2527-2532
80. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Increased apoptosis in the contralateral testes of patients with testicular torsion as a factor for infertility. *J Urol* 1998, 160: 1158-1160
81. Haecker FM, Hauri-Hohl, A, von Schweinitz D. Acute epididymitis in children: a 4-year retrospective study. *Eur J Pediatr Surg* 2005, 15: 180-186
82. Halme A, Kellokumpu-Lehtinen P, Lehtonen T, Teppo L. Morphology of testicular germ cell tumours in treated and untreated cryptorchidism. *Br J Urol* 1989, 64(1): 78-83
83. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Mühle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008, 90: 2222-2225
84. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness. *J Androl* 1985, 6(3): 144-151
85. Hellner H. Die örtlichen Kreislaufstörungen des Hodens. *Bruns Beitr Klein Chir* 1933, 158: 225-269
86. Herwig R, Tosun K, Pinggera GM, Soelder E, Moeller KT, Pallwein L, Frauscher E, Bartsch G, Wildt L, Illmensee K. Tissue perfusion essential for spermatogenesis and outcome of testicular sperm extraction (TESE) for assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet* 2004, 21: 175-180
87. Hoekstra T, Witt MA. The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. *J Urol* 1995, 153(1): 82-84
88. Holland JM, Graham JB, Ignatoff JM. Conservative management of twisted testicular appendages. *J Urol* 1981, 125: 213-214

89. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003, 18(8): 1660-1665
90. Horstman WG, Middleton WD, Melson GL, Siegel BA. Color Doppler US of the Scrotum. *Radiographics* 1991, 11: 941-957
91. Huckins C, Oakberg EF. Morphological and quantitative analysis of spermatogonia in mouse testes using whole mounted seminiferous tubules, I. The normal testes. *Anat Rec* 1978, 192(4): 519-528
92. Hunter J. A treatise on the venereal disease. London 1786, pp 209-213
93. Hussein AF. The role of color Doppler ultrasound in prediction of the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy. *J Urol* 2006, 176: 2141-2145
94. Hutson JM, Li R, Southwell BR, Petersen BL, Thorup J, Cortes D. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013, 3: 176
95. Ishibashi S, Herz J, Maeda N, Goldstein JL, Brown MS. The two-receptor model of lipoprotein clearance: Tests of the hypothesis in „knockout“ mice lacking the low density lipoprotein receptor, apolipoprotein E, or both proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91(10): 4431-4435
96. Isidori M, Lenzi A. Scrotal and testicular anatomy. In: *Scrotal ultrasound: Morphological and Functional Atlas*. Forum Service Editore Genova 2008, pp 3-16
97. Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 2001, 7(1): 59-64
98. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989, 142(1): 62-65
99. Johnson L, Varner DD, Roberts ME, Smith TL, Keillor GE, Scrutchfield WL. Efficiency of spermatogenesis: a comparative approach. *Anim Reprod Sci* 2000, 60-61: 471-480
100. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 2012, 62(2): 324-332

101. Kalfa N, Veyrac C, Baud C, Couture A, Averous M, Galifer RB. Ultrasonography of the spermatic cord in children with testicular torsion: impact on the surgical strategy. *J Urol* 2004, 172: 1692-1695
102. Kalfa N, Veyrac C, Lopez M, Lopez C, Maurel A, Kaselas C, Sibai S, Arena F, Vaos G, Bréaud J, Merrot T, Kalfa D, Khochman I, Mironescu A, Minaev S, Avérous M, Galifer RB. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol* 2007, 177(1): 297-301
103. Kapoor S. Testicular torsion: a race against time. *Int J Clin Pract* 2008, 62(5): 821-827
104. Karmazyn B, Steinberg R, Kornreich L, Freud E, Grozovski S, Schwarz M, Ziv N, Livne P. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol* 2005, 35(3): 302-310
105. Kaye JD, Levitt SB, Friedman SC, Franco I, Gitlin J, Palmer LS. Neonatal torsion: A 14-year experience and proposed algorithm for management. *J Urol* 2008, 179: 2377-2383
106. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US-MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007, 27(5): 1239-1253
107. Klein EA, Chen RN, Levin HS, Rackley RR, Williams BR. Testicular cancer in association with developmental renal anomalies and hypospadias. *Urology* 1996, 47(1): 82-87
108. Kliesch S, Bergmann M. Hodenbiopsie In: *Andrologie*. W. Krause, W. Weidner, H. Sperling, T. Diemer (eds). Stuttgart. New York: Thieme; 2011. pp 150-161
109. Klin B, Lotan G, Efrati Y, Zlotkevich L, Strauss S. Acute idiopathic scrotal edema in children--revisited. *J Pediatr Surg*. 2002, 37(8): 1200-1202
110. Kocakoc E, Serhatlioglu S, Kiris A, Bozgeyik Z, Ozdemir H, Bodakci MN. Color Doppler sonographic evaluation of inter-relations between diameter, reflux and flow volume of testicular veins in varicocele. *Eur J Radiol* 2003, 47(3): 251-256
111. Kodama K, Yotsuyanagi S, Fuse H, Hirano S, Kitagawa K, Masuda S. Magnetic resonance imaging to diagnose segmental testicular infarction. *J Urol* 2000, 163(3): 910-911
112. Kozakowski KA, Gjertson CK, Decastro GJ, Poon S, Gasalberti A, Glassberg KI. Peak retrograde flow: a novel predictor of persistent, progressive and

- new onset asymmetry in adolescent varicocele. *J Urol* 2009, 181(6): 2717-2722
113. Krause W. Der alternde Mann. In: Krause W, Weidner W, Sperling H, Diemer T (eds) *Andrologie*. Thieme Verlag Stuttgart New York 2011, pp 239-245
 114. Krieger JN. Epididymitis, orchitis, and related conditions. *Sex Transm Dis* 1984, 11(3): 173-81
 115. Kuber W, Ganser R, Hainz A, Kratzik C, Tschabitscher M. Hydatidentorsion als Ursache des akuten Skrotums - Klinische, sonographische und anatomische Aspekte. *Urologe* 1989, 28: 40-44
 116. Kubik-Huch RA, Hailemariam S, Hamm B. CT and MRI of the male genital tract: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 1999, 9(1): 16-28
 117. Kunde M, Kunze C, Surov A, Ruschke K, Spielmann RP. Sonografische Bestimmung der Hodenmaße im Alter von 0 bis 18 Jahren. *Urologe* 2015, 54: 1772-1778
 118. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 2004, 10: 327-339
 119. Kwak N, Siegel D. Imaging and interventional therapy for varicoceles. *Curr Urol Rep* 2014, 15: 399
 120. Lam WW, Tam PK, Ai VH, Chan KL, Chan FL, Leong L. Using gadolinium-infusion MR venography to show the impalpable testis in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001, 176(5): 1221-1226
 121. Langheinrich AC, Bohle RM, Breithecker A, Lommel D, Rau WS. Micro-computed tomography of the vasculature in parenchymal organs and lung alveoli. *Rofo* 2004, 176(9): 1219-1225
 122. Langheinrich AC, Kampschulte M, Scheiter F, Dierkes C, Stieger P, Bohle RM, Weidner W. Atherosclerosis, inflammation and lipoprotein glomerulopathy in kidneys of apoE^{-/-}/LDL^{-/-} double knockout mice. *BMC Nephrol* 2010, 20: 11:18
 123. Langheinrich AC, Michniewicz A, Bohle RM, Ritman EL. Vasa vasorum neovascularization and lesion distribution among different vascular beds in ApoE^{-/-}/LDL^{-/-} double knockout mice. *Atherosclerosis* 2007, 191(1): 73-81
 124. Langheinrich AC, Michniewicz A, Sedding DG, Walker G, Beighley PE, Rau WS, Bohle RM, Ritman EL. Correlation of vasa vasorum neovascularization and plaque progression in aortas of apolipoprotein E(-/-)/low-density

- lipoprotein(-/-) double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26(2): 347-352
125. Lau P, Anderson PA, Giacomantonio JM, Schwarz RD. Acute epididymitis in boys: are antibiotics indicated? *Br J Urol* 1997, 79: 797-800
 126. Lauenstein C. Die Torsion des Hodens. Sammlung klinischer Vorträge, Breitkopf und Härtel Leipzig 1894, Nr. 92
 127. Lenz S, Giwercman A, Elsborg A, Cohr KH, Jelnes JE, Carlsen E, Skakkebaek NE. Ultrasonic testicular texture and size in 444 men from the general population: correlation to semen quality. *Eur Urol* 1993, 24: 231-238
 128. Lenz M, Hof N, Kersting-Sommerhoff B, Bautz W. Anatomic variants of the spermatic vein: importance for percutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele. *Radiology* 1996, 198(2): 425-431
 129. Lenz S, Thomsen JK, Giwercman A, Hertel NT, Hertz J, Skakkebaek NE. Ultrasonic texture and volume of testicles in infertile men. *Hum Reprod* 1994, 9(5): 878-881
 130. Leung ML, Gooding GA, Williams RD. High-resolution sonography of scrotal contents in asymptomatic subjects. *AJR Am J Roentgenol* 1984, 143:161-164
 131. Liguori G, Ollandini G, Napoli R, Mazzon G, Petrovic M, Trombetta C. Anatomy of the scrotum. In: Bertelotto M, Trombetta C. (eds) *Scrotal Pathology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012, pp 27-34
 132. Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, Bucci S, Gattuccio I, Salame L, Belgrano E. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol* 2004, 22: 378-381
 133. Lin CC, Huang WJ, Chen KK. Measurement of testicular volume in smaller testes: how accurate is the conventional orchidometer? *J Androl* 2009, 30: 685-689
 134. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update* 2015, 21 (1): 56-83
 135. Ludwig G, Haselberger J, Münzenmaier R. Late changes of the testicular tissue in experimental torsion of the spermatic cord. *Urologe A* 1979, 18: 350-354
 136. Luschka H. Die Appendiculairegebilde des Hoden. *Virchows Arch* 1854, 6: 310-330

137. Lysiak JJ, Kirby JL, Tremblay JJ, Woodson RI, Reardon MA, Palmer LA, Turner TT. Hypoxia-inducible factor-1alpha is constitutively expressed in murine Leydig cells and regulates 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 promoter activity. *J Androl* 2009, 30(2): 146-156
138. Mäkelä E, Lahdes-Vasama T, Rajakorpi H, Wikström S. A 19-year review of paediatric patients with acute scrotum. *Scand J Surg* 2007, 96(1): 62-66
139. Magoori K, Kang MJ, Ito MR, Kakuuchi H, Ioka RX, Kamataki A, Kim DH, Asaba H, Iwasaki S, Takei YA, Sasaki M, Usui S, Okazaki M, Takahashi S, Ono M, Nose M, Sakai J, Fujino T, Yamamoto TT. Severe hypercholesterolemia, impaired fat tolerance, and advanced atherosclerosis in mice lacking both low density lipoprotein receptor-related protein 5 and apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2003, 278(13): 11331-11336
140. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010, 40(2): 294-309
141. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998, 352: 37
142. Marconi M, Keudel A, Diemer T, Bergmann M, Steger K, Schuppe HC, Weidner W. Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in "low-chance" nonobstructive azoospermia. *Eur Urol* 2012, 62(4): 713-719
143. Martinoli C, Pretolesi F, Crespi G, Bianchi S, Gandolfo N, Valle M, Derchi L. Power Doppler sonography: clinical applications. *Eur J Radiol* 1998, 133-140
144. Masarani M, Wazait H, Dinneen M. Mumps orchitis. *J R Soc Med* 2006, 99: 573-575
145. McPherson NO, Fullston T, Aitken RJ, Lane M. Paternal obesity, interventions, and mechanistic pathways to impaired health in offspring. *Ann Nutr Metab* 2014, 64: 231-238
146. Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color Doppler sonography. *J Urol* 1994, 151(6): 1535-1538

147. Meinhardt A. Nebenhoden und Samenleiter. In: Krause W, Weidner W, Sperling H, Diemer T (eds) *Andrologie*. Thieme Verlag Stuttgart New York 2011, pp 15-16
148. Merlini E, Rotundi F, Seymandi PL, Canning DA. Acute epididymitis and urinary tract anomalies in children. *Scand J Urol Nephrol* 1998, 32: 273-275
149. Middleton WD, Bell MW. Analysis of intratesticular arterial anatomy with emphasis on transmediastinal arteries. *Radiology* 1993, 189: 157-160
150. Middleton WD, Thorne DA, Melson GL. Color Doppler ultrasound of the normal testis. *AJR Am J Roentgenol* 1989, 152(2): 293-297
151. Miflet J. Ueber die pathologischen Veränderungen des Hodens, welche durch Störungen der localen Blutcirculation veranlasst werden. *Arch Klin Chir* 1879, 23: 399-428
152. Mirone V, Verze P, Arcaniolo D. Acute scrotal pain: clinical features. In: Bertelotto M, Trombetta C. (eds) *Scrotal Pathology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012, pp 85-89
153. Moon MH, Kim SH, Cho JY, Seo JT, Chun YK. Scrotal US evaluation of infertile men with azoospermia. *Radiology* 2006, 239: 168-173
154. Mor Y, Pinthus JH, Nadu A, Raviv G, Golomb J, Winkler H, Ramon J. Testicular fixation following torsion of the spermatic cord--does it guarantee prevention of recurrent torsion events? *J Urol* 2006, 175: 171-173
155. Morgagni GB. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri V*. Venedig 1761
156. Moschouris H, Stamatiou K, Lampropoulou E, Kalikis D, Matsaidonis D. Imaging of the acute scrotum: is there a place for contrast-enhanced ultrasonography? *Int Braz J Urol* 2009, 35(6): 692-702
157. Mouchet A. Sur une variété d'orchite aigue de l'enfance due a une torsion de l'hydatide de Morgagni. *Presse médicale* 1923, 43: 485-486
158. Murphy FL, Fletcher L, Pease P. Early scrotal exploration in all cases is the investigation and intervention of choice in the acute paediatric scrotum. *Pediatr Surg Int* 2006, 22(5): 413-416
159. Mushtaq I, Fung M, Glasson MJ. Retrospective review of paediatric patients with acute scrotum. *ANZ J Surg* 2003, 73: 55-58
160. Nadel NS, Gitter MH, Hahn LG, Vernon AR. Preoperative diagnosis of testicular torsion. *Urology* 1973, 1(5): 478-479

161. Narlawar RS, Shah JR, Parikh V, Patankar T. Persistent mullerian duct syndrome with teratoma in an ectopic testis: imaging features. *Eur Radiol* 2001, 11(6): 955-958
162. Nguyen L, Lievano G, Ghosh L, Radhakrishnan J, Fornell L, John E. Effect of unilateral testicular torsion on blood flow and histology of contralateral testis. *J Pediatr Surg* 1999, 34 (5): 680-683
163. Nicoladoni C. Die Torsion des Samenstranges, eine eigenartige Complication des Kryptorchismus. *Arch Klein Chir* 1885, 31: 178-191
164. Nieschlag E, Behre HM. Anamnesis and physical examination. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds) *Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd edn. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 93-100
165. Nowroozi MR, Ayati M, Amini E, Radkhah K, Jamshidian H, Delpazir A, Ghasemi F, Rajabzadeh Kanafi A. Assessment of testicular perfusion prior to sperm extraction predicts success rate and decreases the number of required biopsies in patients with non-obstructive azoospermia. *Int Urol Nephrol* 2015, 47(1): 53-58
166. Nudell DM, Conaghan J, Pedersen RA, Givens CR, Schriock ED, Turek PJ. The mini-micro-epididymal sperm aspiration for sperm retrieval: a study of urological outcomes. *Hum Reprod.* 1998, 13(5): 1260-1265
167. Nussbaum Blask AR, Bulas D, Shalaby-Rana E, Rushton G, Shao C, Majd M. Color Doppler sonography and scintigraphy of the testis: a prospective, comparative analysis in children with acute scrotal pain. *Pediatr Emerg Care* 2002, 18(2): 67-71
168. Ocello G, Lissiani A, Trombetta C. Acute scrotal pain: Management. In: Bertelotto M, Trombetta C. (eds) *Scrotal Pathology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012, pp 92-109
169. Oliva R. Protamines and male infertility. *Hum Reprod Update* 2006, 12(4): 417-435
170. Ombrédanne M. Torsions testiculaires chez les enfants. *Bull Mem Soc Chir* 1913, 38: 779-791
171. Orda R, Sayfan J, Manor H, Witz E, Sofer Y. Diagnosis of varicocele and postoperative evaluation using inguinal ultrasonography. *Ann Surg* 1987, 206(1): 99-101

172. Owen ER, Kitson JL, Green B. Venous infarction of the testis secondary to acute epididymitis. *Br J Urol* 1990, 65(1): 107-108
173. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 2012, 366: 443-453
174. Parenti GC, Sartoni M, Gaddoni E, Zago S, Campioni P, Mannella P. Imaging of segmental testicular infarction: our experience and literature review. *Radiol Med* 2012, 117(7): 1161-1175
175. Pavlica P, Barozzi L. Imaging of the acute scrotum. *Eur Radiol* 2001, 11: 220-228
176. Pepe P, Panella P, Pennisi M, Aragona F. Does color Doppler sonography improve the clinical assessment of patients with acute scrotum? *Eur J Radiol* 2006, 60(1): 120-124
177. Petros JA, Andriole GL, Middleton WD, Picus DA. Correlation of testicular color Doppler ultrasonography, physical examination and venography in the detection of left varicoceles in men with infertility. *J Urol* 1991, 145(4): 785-788.
178. Pezzella A, Barbonetti A, Micillo A, D'Andrea S, Necozone S, Gandini L, Lenzi A, Francavilla F, Francavilla S. Ultrasonographic determination of caput epididymis diameter is strongly predictive of obstruction in the genital tract in azoospermic men with normal serum FSH. *Andrology* 2013, 1(1): 133-138
179. Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, Mankertz A, Schüttler CG, Domann E, Schuppe HC, Chakraborty T, Weidner W, Wagenlehner F. Acute epididymitis revisited: impact of molecular diagnostics on etiology and contemporary guideline recommendations. *Eur Urol* 2015, 68: 428-435
180. Pilatz A, Rusz A, Wagenlehner F, Weidner W, Altinkilic B. Reference values for testicular volume, epididymal head size and peak systolic velocity of the testicular artery in adult males measured by ultrasonography. *Ultraschall Med* 2013, 34: 349-354
181. Pilatz A, Wagenlehner F, Bschiepfer T, Schuppe HC, Diemer T, Linn T, Weidner W, Altinkilic B. Acute epididymitis in ultrasound: Results of a prospective study with baseline and follow-up investigations in 134 patients. *Eur J Radiol* 2013, 82(12): e762-768
182. Pinggera GM, Mitterberger M, Bartsch G, Strasser H, Gradl J, Aigner F, Pallwein L, Frauscher F. Assessment of the intratesticular resistive index by

- colour Doppler ultrasonography measurements as a predictor of spermatogenesis. *BJU Int* 2008, 101: 722-726
183. Pinto KJ, Noe N, Jerkins GR. Management of neonatal testicular torsion. *J Urol* 1997, 158: 1196-1197
 184. Pogorelic Z, Mrklic I, Juric I. Do not forget to include testicular torsion in differential diagnosis of lower acute abdominal pain in young males. *J. Paediat Urol* 2013, 9: 1161-1165
 185. Prehn DT. A new sign in the differential diagnosis between torsion of the spermatic cord and epididymitis. *J Urol* 1934, 32: 191
 186. Preston MA, Carnat T, Flood T, Gaboury I, Leonard MP. Conservative management of adolescent varicoceles: a retrospective review. *Urology* 2008, 72(1): 77-80
 187. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009, 92: 590-593
 188. Ringdahl E, Teague L. Testicular torsion. *Am Fam Physician* 2006, 74(10): 1739-1743
 189. Rolnick D, KawanoueS, Szanto P, Bush IM. Anatomical incidence of testicular appendages. *J Urol* 1968, 100: 755-756
 190. Sakamoto H, Ogawa Y. Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? Varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol* 2008, 180(4): 1427-1431
 191. Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. *Urology* 2007 69(1): 158-162
 192. Sampson N, Untergasser G, Plas E, Berger P. The ageing male reproductive tract. *J Pathol* 2007, 211: 206-218
 193. Sandor L, Gajda T, Aranyi V, Csizy I, Cserni T. Role of ultrasonography in the urgent differential diagnosis of acute scrotum. *Orv Hetil* 2011, 152(23): 909-912
 194. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010, 16: 65-79

195. Schiff JD, Li PS, Goldstein M. Correlation of ultrasound-measured venous size and reversal of flow with Valsalva with improvement in semen-analysis parameters after varicocelelectomy. *Fertil Steril* 2006, 86(1): 250-252
196. Schill T, Bals-Pratsch M, K pker W, Sandmann J, Johannisson R, Diedrich K. Clinical and endocrine follow-up of patients after testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2003, 79: 281-286
197. Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997, 12(8): 1688-1692
198. Schulsinger D, Glassberg K, Strashun A. Intermittent torsion: association with horizontal lie of the testicle. *J Urol* 1991, 145: 1053-1055
199. Schwaibold H, Fobbe F, Kl n R, Dieckmann KP. Evaluation of acute scrotal pain by color-coded duplex sonography. *Urol Int* 1996, 56(2): 96-99
200. Sellars ME, Sidhu PS. Ultrasound appearances of the testicular appendages: pictorial review. *Eur Radiol* 2003, 13: 127-135
201. Sellheim H. Erklärung der Achsendrehung innerer Organe, sowie der Drehung, Umschlingung und Verknotung der Nabelschnur. *MMW* 1922, 69: 1237
202. Sells H, Moretti KL, Burfield GD. Recurrent torsion after previous testicular fixation. *ANZ J Surg* 2002, 72: 46-48
203. Sessions AE, Rabinowitz R, Hulbert WC, Goldstein MM, Mevorach RA. Testicular torsion: Direction, degree, duration and disinformation. *J Urol* 2003, 169 (2): 663-665
204. Shah A, Lung PF, Clarke JL, Sellars ME, Sidhu PS. Re: New ultrasound techniques for imaging of the indeterminate testicular lesion may avoid surgery completely. *Clin Radiol* 2010, 65(6): 496-497
205. Sharp VJ, Kieran K, Arlen AM. Testicular torsion: diagnosis, evaluation and management. *Am Fam Physician* 88: 835-840
206. Sigg C. Classification of tubular testicular atrophies in the diagnosis of sterility. Significance of the so-called "bunte Atrophie". *Schweiz Med Wochenschr* 1979, 109(35): 1284-1293
207. Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000, 15: 2278-2284

208. Skoglund RW, McRoberts JW, Radge H. Torsion of the spermatic cord: a review of the literature and an analysis of 70 new cases. *J Urol* 1970, 104: 604-607
209. Soccorso G, Ninan GK, Rajimwale A, Nour S. Acute scrotum: is scrotal exploration the best management? *Eur J Pediatr Surg* 2010, 20(5): 312-315
210. Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, Teixeira da Silva J, Viana P, Barros A. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Hum Reprod* 2002, 17(7): 1800-1810
211. Souza CA, Cunha-Filho JS, Fagundes P, Freitas FM, Passos EP. Sperm recovery prediction in azoospermic patients using Doppler ultrasonography. *Int Urol Nephrol* 2005, 37(3): 535-540
212. Srinivasan A, Cinman N, Feber KM, Gitlin J, Palmer LS. History and physical examination findings predictive of testicular torsion: an attempt to promote clinical diagnosis by house staff. *J Pediatr Urol* 2011, 7(4): 470-474
213. Steger K, Cavalcanti MC, Schuppe HC. Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo. *Int J Androl* 2011, 34: 513-527
214. Steger K, Pauls K, Klonisch T, Franke FE, Bergmann M. Expression of protamine-1 and -2 mRNA during human spermiogenesis. *Mol Hum Reprod* 2000, 6(3): 219-225
215. Steinhardt GF, Boyarsky S, Mackey R. Testicular torsion: pitfalls of color Doppler sonography. *J Urol* 1993, 150: 461-462
216. Takada S, Tsujimura A, Ueda T, Matsuoka Y, Takao T, Miyagawa Y, Koga M, Takeyama M, Okamoto Y, Matsumiya K, Fujioka H, Nonomura N, Okuyama A. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology* 2008, 72: 114-118
217. Takihara H, Sakatoku J, Fujii M, Nasu T, Cosentino MJ, Cockett AT. Significance of testicular size measurement in andrology. I. A new orchimeter and its clinical application. *Fertil Steril* 1983, 39: 836-840
218. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS, Lee RK, Nelson CJ, Mulhall JP. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int* 2011, 108(9): 1480-1484

219. Tarhan F, Erbay ME, Erdogan E, Özgül A, Kuyumcuoglu U. Effects of unilateral testicular torsion on the blood flow of contralateral testis - an experimental study on dogs. *Scand J Urol Nephrol* 2000, 34: 229-232
220. Taskinen S, Taskinen M, Rintala R. Testicular torsion: orchiectomy or orchiopexy? *J Pediatr Urol* 2008, 4: 210-213
221. Taylor MR. A case of testicle strangulated at birth; castration; recovery. *BMJ* 1897, 1: 458
222. Tenckhoff B. Zur Entstehung der Stieldrehung innerer Organe. *Dtsch Z Chir* 1923, 178: 224-239
223. Terai A, Yoshimura K, Ichioka K, Ueda N, Utsunomiya N, Kohei N, Arai Y, Watanabe Y. Dynamic contrast-enhanced subtraction magnetic resonance imaging in diagnostics of testicular torsion. *Urology* 2006, 67(6): 1278-1282
224. Thomas DFM. The acute scrotum. In: Thomas DFM, Rickwood AMK, Duffy PG (eds) *Essentials of Paediatric Urology*. Martin Lunitz Ltd. 2002, pp 203-209
225. Thorup J, Kvist K, Clasen-Linde E, Petersen BL, Cortes D. The relation between adult dark spermatogonia and other parameters of fertility potential in cryptorchid testes. *J Urol* 2013, 190(4 Suppl): 1566-1571
226. Tillmann H. Torsion des Samenstrangs und des Hodens. In: *Lehrbuch der speziellen Chirurgie*. Veit & Comp. 1901, pp 391-392
227. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician* 2009, 79(7): 583-587
228. Trum JW, Gubler FM, Laan R, van der Veen F. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod* 1996, 11(6): 1232-1235
229. Tryfonas G, Violaki A, Tsikopoulos G, Avtzoglou P, Zioutis J, Limas C, Gregoriadis G, Badouraki M. Late postoperative results in males treated for testicular torsion during childhood. *J Pediatr Surg* 1994, 29: 553-556
230. Tuttelmann F, Damm OS, Luetjens CM, Baldi M, Zitzmann M, Kliesch S, Nieschlag E, Gromoll J, Wistuba J, Simoni M. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization - a preliminary report. *Andrology* 2014, 2: 275-281
231. Turgut AT, Dogra VS. Imaging acute scrotal pain in adults: Torsion of the testis and appendages. In: Bertelotto M, Trombetta C. (eds) *Scrotal*

- Pathology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012, pp 99-109
232. Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, Ozkardes H. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in non-obstructive azoospermia patients in a prospective comparative study. *Fertil Steril* 2010, 94: 2157-2160
 233. Valentino M, Bertolotto M, Derchi L, Pavlica P. Children and adults' varicocele: diagnostic issues and therapeutical strategies. *J Ultrasound* 2014, 17(3): 185-193
 234. Visser AJ, Heyns CF. Testicular function after torsion of the spermatic cord. *Br J Urol Int* 2003, 92: 200-203
 235. Volkmann R. Ein Fall von acutem haemorrhagischen Infarct und Spontangangrän des Hodens. *Berl Klin Wochenschrift* 1877, 14: 769-771
 236. Vordermark JS, Favila MQ. Testicular necrosis: a preventable complication of epididymitis. *J Urol* 1982, 128(6): 1322-1324
 237. Waldert M, Klatte T, Schmidbauer J, Remzi M, Lackner J, Marberger M. Color Doppler sonography reliably identifies testicular torsion in boys. *Urology* 2010, 75(5): 1170-1174
 238. Watanabe Y, Dohke M, Ohkubo K, Ishimori T, Amoh Y, Okumura A, Oda K, Hayashi T, Dudo Y, Arai Y. Scrotal disorders: evaluation of testicular enhancement patterns at dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 2000, 217(1): 219-227
 239. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Suga T, Terai A, Dudo Y. MR imaging of testicular torsion: features of testicular hemorrhagic necrosis and clinical outcomes. *J Magn Reson Imaging* 2007, 26(1): 100-108
 240. Weber DM, Rösslein R, Fliegel C. Color Doppler sonography in the diagnosis of acute scrotum in boys. *Eur J Pediatr Surg* 2000, 10(4): 235-241
 241. Weidner W, Pilatz A, Altinkilic B. Andrologie: Varikozele. *Urologe* 2010, 49 (Suppl 1): 63-65
 242. Weidner W, Pilatz A, Rusz A, Altinkilic B. Neues in der Varikozelen-Therapie bei männlicher Infertilität: Eine Momentaufnahme. *Aktuel Urol* 2011, 42: 303-305
 243. Whittlesey RH. Intrauterine torsion of the spermatic cord. *AJS* 1961, 102: 699-701

244. WHO (2000) Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge University Press, Cambridge
245. Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of azoospermia. *Spermatogenesis* 2014, 31; 4:e28218
246. Wu HC, Sun SS, Kao A, Chuang FJ, Lin CC, Lee CC. Comparison of radionuclide imaging and ultrasonography in the differentiation of acute testicular torsion and inflammatory testicular disease. *Clin Nucl Med* 2002, 27: 490-493
247. Yagil Y, Naroditsky I, Milhem J, Leiba R, Leiderman M, Badaan S, Gaitini D. Role of Doppler ultrasonography in the triage of acute scrotum in the emergency department. *J Ultrasound Med* 2010, 29(1): 11-21
248. Yang C Jr, Song B, Liu X, Wei GH, Lin T, He DW. Acute scrotum in children: an 18-year retrospective study. *Pediatr Emerg Care* 2011, 27(4): 270-274
249. Yang H, Chryssikos T, Houseni M, Alzeair S, Sansovini M, Iruvuri S, Torigian DA, Zhuang H, Dadparvar S, Basu S, Alavi A. The effects of aging on testicular volume and glucose metabolism: an investigation with ultrasonography and FDG-PET. *Mol Imaging Biol* 2011, 13(2): 391-398
250. Yin S, Trainor J. Diagnosis and management of testicular torsion, torsion of the appendix testis, and epididymitis. *Clin Pediatr Emerg Med* 2009, 10: 38-44
251. Yusuf G, Sellars ME, Kooiman GG, Diaz-Cano S, Sidhu PS. Global testicular infarction in the presence of epididymitis: clinical features, appearances on grayscale, color Doppler, and contrast-enhanced sonography, and histologic correlation. *J Ultrasound Med* 2013,32(1): 175-180
252. Zavras N, Siatelis A, Misiakos E, Bagias G, Papachristos V, Machairas A. Testicular Dislocation After Scrotal Trauma: A Case Report and Brief Literature Review. *Urol Case Rep* 2014, 2(3): 101-104
253. Zhao LC, Lautz TB, Meeks JJ, Maizels M. Pediatric testicular torsion epidemiology using a national database: incidence, risk of orchiectomy and possible measures toward improving the quality of care. *J Urol* 2011, 186(5): 2009-2013
254. Zöller G, Kugler A, Ringert RH. „False positive“ testicular perfusion in testicular torsion in power Doppler ultrasound. *Urologe A* 2000, 39(3): 251-253

Abbildungsverzeichnis

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Abbildungen wurden selbst erstellt, Abb. 9-14 sind aus den eigenen Publikationsarbeiten entnommen worden.

- Abbildung 1:* Schematische Darstellung der arteriellen Durchblutung des Hodens und des Nebenhodens (nach Lotti und Maggi, Hum Repr Update 2015)
- Abbildung 2:* intravaginale Hodentorsion
- Abbildung 3:* extravaginale Hodentorsion
- Abbildung 4:* Hydatidentorsion mit deutlich entzündlicher Schwellung des Nebenhodens (rechts im Bild mit Pfeil) und guter Durchblutung des Hodens (links mit *)
- Abbildung 5:* Intraoperativer Situs einer doppelten Hydatidentorsion mit Infarzierung (Pfeile)
- Abbildung 6:* Infarzierter Hoden und Nebenhoden bei einer Samenstrangtorsion
- Abbildung 7:* Subkapsuläre (links) und intratestikuläre Arterien (rechts) des Hodens in der Farbduplexsonografie (Power-Doppler)
- Abbildung 8:* Die Farbduplexsonografie mit Darstellung der intratestikulären Gefäße und Messung der systolischen und diastolischen Flussgeschwindigkeit
- Abbildung 9:* Die erste Bilddarstellung einer Hodentorsion (aus dem publizierten Vortrag von Carl Lauenstein in 1894, links abgebildet)
- Abbildung 10:* Die Ätiologie des akuten Skrotums nach Einteilung in die Altersgruppen
- Abbildung 11:* Repräsentative Micro-CT-Darstellung des Hodens und des Nebenhodens bei der Kontrollgruppe (A) sowie bei ApoE-/-/LDL-Rezeptor -/- double knockout Mäusen (B) im Alter von 80 Wochen nach Microfil®-Perfusion
- Abbildung 12:* Korrelation zwischen Spermatogenese-Score und intratestikulärer PSV an korrespondierenden testikulären Biopsieentnahmestellen
- Abbildung 13:* Die präoperativ durchgeführte Angiografie mit selektiv dargestellten Tumorgefäßen
- Abbildung 14:* Die FDS des Hodens mit paratestikulärer Hyperperfusion sowie inhomogener und reduzierter Durchblutung des Hodenparenchyms. Ausgedehnte ödematöse Schwellung der testikulären und skrotalen Strukturen

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die häufigsten Ursachen des akuten Skrotums

Tabelle 2: Einteilung der Varikozele

Tabelle 3: Wichtigste ätiologische Faktoren der Azoospermie

Tabelle 4: Intraoperative Diagnose des akuten Skrotums verglichen mit präoperativem FDS-Befund der intratestikulären Perfusion

Tabelle 5: Analyse der FDS-Diagnostik und klinischer Symptomatik bei Hydatidentorsion: konservative und operative Therapie (* Bestehen der Eltern auf operative Freilegung)

8. Abkürzungsverzeichnis

ApoE	Apolipoprotein E
AUC	Area under the curve
AZF	Azoospermie Faktor
BMI	Body mass index
B-Mode	Brightness modulation (Sonografie)
CBAVD	Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
CT	Computertomografie
E. coli	Escherichia coli
EDV	End-diastolic velocity
FDS	Farbduplexsonografie
FSH	Follikel-Stimulierendes Hormon
HIF	Hypoxia inducible factor
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In vitro Fertilisation
KM	Kontrastmittel
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
MESA	Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration
MHz	Mega Hertz
Micro-CT	Micro-Computer-Tomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
M-TESE	Mikrochirurgische testikuläre Spermien-Extraktion
NOA	Nicht-Obstruktive Azoospermie
OA	Obstruktive Azoospermie
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
PSV	Peak Systolic Velocity
SCO	Sertoli-Cell-Only
TESE	Testikuläre Spermien-Extraktion
TRUS	Transrektaler Ultraschall

10. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, für die intensive Unterstützung und stete Anregung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit bedanken. Er hat nach Ausscheiden von Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner aus der klinischen Leitung die weitere Betreuung meiner Arbeit übernommen und durch sein exzellentes Mentoring den Abschluß dieser Habilitation ermöglicht.

Mein besonderer Dank gilt auch an Herrn Prof. Dr. Wolfgang Weidner für die jahrelange intensive Zusammenarbeit und Mitgestaltung bei den Publikationen. Er hat insbesondere im Gebiet der Andrologie mit seinem umfassenden Wissen meine wissenschaftliche Arbeit sowie die Präsentation der Ergebnisse auf den nationalen und internationalen Kongressen unterstützt. Seine langjährige und intensive Unterstützung bei der Herstellung von Kooperationen mit den beteiligten Institutionen der Justus-Liebig-Universität Gießen und mit dem andrologischen Labor stellte eine entscheidende Grundlage meiner wissenschaftlichen Tätigkeit dar.

Herrn Prof. Dr. med. H. -D. Nöske, ehemals leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie, möchte ich für seine Anregung bezüglich der Klinik des akuten Skrotums danken, der auch eine unermüdliche Hilfe bei der Beschaffung der historischen Literatur gewährte.

Ferner danke ich Herrn Prof. W. Rau, ehemaliger Direktor der Abteilung für die diagnostische Radiologie, und Frau Prof. Dr. G. A. Krombach, Direktorin der diagnostischen und interventionellen Radiologie, für die gemeinsamen Projekte der Bildgebung. Danken möchte ich auch Prof. Dr. med. A. C. Langheinrich für die Kooperation bei den Micro-CT-Untersuchungen, in die Frau K. Steinfeld als Doktorandin aus der Veterinärmedizin integriert wurde.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie für die Unterstützung meiner Arbeit, den ärztlichen Kollegen und dem Pflegepersonal, besonders unseren Mitarbeitern in der Poliklinik

im Rahmen der Sprechstunden und der Notfallversorgung für die stete Hilfe und Assistenz. Herrn PD Dr. A. Pilatz danke ich für die langjährige und kollegiale Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meiner Frau Corinna Altinkilic für Ihr Verständnis wegen des hohen und jahrelangen Zeitbedarfs meiner Tätigkeit neben dem ohnehin zeitbeanspruchenden klinischen Arbeitspensum bedanken. Meine Arbeit widme ich meinem verstorbenen Vater Dr. Halis Altinkilic.