

# **Akute Epididymitis: Chronifizierung, Rezidive und Langzeitauswirkungen auf die Fertilität**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von  
Laura Sturdza  
aus Schweinfurt

Gießen 2018

Aus der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie des Fachbereichs  
Medizin der Justus – Liebig – Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. Florian Wagenlehner

**Gutachter:** PD Dr. med. Adrian Pilatz

**Gutachter:** Prof. Dr. Andreas Meinhardt

**Tag der Disputation:** 30. Januar 2019

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Anatomie und Funktion der Epididymis</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. Anatomie der Epididymis .....	1
1.1.2. Funktion der Epididymis .....	2
<b>1.2. Akute Epididymitis</b> .....	<b>3</b>
1.2.1. Definition, Epidemiologie und Klinik der akuten Epididymitis .....	3
1.2.2. Ätiologie der akuten Epididymitis .....	4
1.2.3. Komplikationen nach akuter Epididymitis.....	6
1.2.4. Diagnostik der akuten Epididymitis .....	7
1.2.5. Therapie der akuten Epididymitis.....	11
<b>1.3. Chronische Epididymitis</b> .....	<b>14</b>
1.3.1. Definition, Epidemiologie und Klinik der chronischen Epididymitis .....	14
1.3.2. Ätiologie der chronischen Epididymitis.....	16
1.3.3. Diagnostik der chronischen Epididymitis.....	17
1.3.4. Therapie der chronischen Epididymitis .....	19
<b>1.4. Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>23</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
<b>2.1. Überblick über bereits vorhandene Daten</b> .....	<b>24</b>
<b>2.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien</b> .....	<b>26</b>
<b>2.3. Rekrutierung der Patienten</b> .....	<b>27</b>
2.3.1. Akquirieren der persönlichen Daten.....	27
2.3.2. Postalisches Anschreiben.....	27
2.3.3. Telefonische Kontaktaufnahme .....	27
2.3.4. Ermittlung verzogener Patienten durch ZEMA.....	28
2.3.5. Information über verstorbene Patienten.....	28
<b>2.4. Fragebögen</b> .....	<b>29</b>
2.4.1. Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI) .....	29
2.4.2. National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) .....	29
2.4.3. International Prostate Symptom Score (IPSS) .....	30
2.4.4. Fragebogen <i>Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung</i> .....	31
<b>2.5. Charlson Comorbidity Score</b> .....	<b>32</b>
<b>2.6. Nachuntersuchung im Langzeit-Follow-Up</b> .....	<b>34</b>
2.6.1. Anamnese und körperliche Untersuchung .....	34
2.6.2. Sonographie des Hodens und des Nebenhodens.....	35
2.6.3. Laboruntersuchung.....	37
2.6.4. Urinuntersuchung .....	38
2.6.5. Ejakulatanalyse nach WHO-Kriterien.....	38
2.6.6. Patientenentschädigung .....	40

2.6.7. Übermittlung der Ergebnisse an Patienten .....	40
<b>2.7. Dokumentation und Auswertung der gesammelten Daten .....</b>	<b>41</b>
<b>2.8. Statistische Auswertung .....</b>	<b>42</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1. Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs.....</b>	<b>44</b>
3.1.1. Gesamtes Patientenkollektiv .....	44
3.1.2. Patientenkollektiv mit ausgefülltem Fragebogen <i>Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung</i> .....	45
3.1.3. Verstorbene Patienten.....	46
<b>3.2. Auswertung der Fragebögen .....</b>	<b>52</b>
3.2.1. Auswertung des Fragebogens <i>Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung</i> .....	52
3.2.2. Überblick über die Fragebögen CESI, NIH-CPSI und IPSS.....	61
3.2.3. Auswertung des Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI).....	63
3.2.4. Auswertung des National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) .....	66
3.2.5. Auswertung des International Prostate Symptom Score (IPSS).....	68
<b>3.3. Auswertung der SpermioGramme.....</b>	<b>70</b>
3.3.1. Patientenkollektiv.....	70
3.3.2. Physikalischer Befund (Volumen und pH-Wert) .....	71
3.3.3. Spermatozoenkonzentration und Progressivmotilität .....	72
3.3.4. Spermatozoenmorphologie.....	73
3.3.5. Peroxidase positive Leukozyten .....	73
3.3.6. Biochemie (Granulozyten-Elastase, alpha-Glukosidase, Zink und Fruktose) .....	74
<b>3.4. Auswertung der Hormonparameter .....</b>	<b>77</b>
3.4.1. Follikelstimulierendes Hormon (FSH) .....	77
3.4.2. Luteinisierendes Hormon (LH).....	77
3.4.3. Gesamttestosteron und freies Testosteron .....	78
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>79</b>
<b>4.1. Patientenkollektiv .....</b>	<b>79</b>
<b>4.2. Chronifizierung der akuten Epididymitis.....</b>	<b>81</b>
<b>4.3. Auftreten von Rezidiven nach akuter Epididymitis .....</b>	<b>84</b>
<b>4.4. Langzeitauswirkungen der akuten Epididymitis auf die männliche Fertilität .....</b>	<b>87</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>92</b>
<b>6. Summary.....</b>	<b>94</b>
<b>7. Verzeichnisse .....</b>	<b>96</b>
<b>7.1. Abkürzungen .....</b>	<b>96</b>
<b>7.2. Tabellen .....</b>	<b>100</b>
<b>7.3. Abbildungen.....</b>	<b>101</b>

7.4. Literatur .....	103
8. Anlagen .....	116
8.1. Vordruck des Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI).....	116
8.2. Vordruck des National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) .....	117
8.3. Vordruck des International Prostate Symptom Score (IPSS) .....	118
8.4. Vordruck des Fragebogen <i>Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung</i> .....	119
8.5. Bewilligung der Patientenentschädigung durch die Ethikkommission ...	120
8.6. Vordruck des Untersuchungsbogen EPI-LFU.....	121
8.7. Vordruck des Spermogrammbeurteilungsbogenes .....	122
9. Publikationen.....	123
10. Ehrenwörtliche Erklärung .....	124
11. Danksagungen.....	125

# 1. Einleitung

## 1.1. Anatomie und Funktion der Epididymis

### 1.1.1. Anatomie der Epididymis

Die Epididymis (Nebenhoden) gehört zu den männlichen Geschlechtsorganen. Sie befindet sich zusammen mit dem Hoden, dem sie dorsal aufliegt, dem Ductus deferens (Samenleiter) sowie versorgenden Blut- und Lymphgefäßen und Nerven im Skrotum. [78]

Anatomisch gliedert sich der Nebenhoden in drei Abschnitte: Caput epididymidis, Corpus epididymidis und Cauda epididymidis. Er besteht zum größten Teil aus dem unverzweigten, etwa fünf bis sechs Meter langen Nebenhodengang, dem Ductus epididymidis. Bindegewebe mit Blut- und Lymphgefäßen sowie Nerven umgeben den Nebenhodengang. Dieser ist stark zusammen geknäult, sodass die Epididymis in ihrer Längsausrichtung nur etwa sechs Zentimeter misst. [78]

Der Ductus epididymidis geht aus zirka 12 aus dem Hoden stammenden Ductuli efferentes hervor. Diese münden am Caput epididymidis und verbinden den Hoden mit dem Nebenhoden. Der Ductus epididymidis wiederum geht im Cauda epididymidis in den Ductus deferens über. Letztendlich mündet der Ductus deferens nach Vereinigung und dem gemeinsamen Verlauf mit dem Ausführungsgang der Glandula vesiculosa (Bläschendrüse) als Ductus ejaculatorius (Spritzkanal) auf dem Colliculus seminalis (Samenhügel) in der Pars prostatica der Urethra. [78, 149] Auf diesem Weg gelangen die im Hoden gebildeten, noch unreifen Spermatozoen zunächst zur Ausreifung und Speicherung in den Nebenhoden und später, während der Ejakulation, in die Urethra.

Histologisch ist der Nebenhoden aus einem zweireihigen Epithel aufgebaut. Dieses besteht zum größten Teil aus Hauptzellen. Charakteristisch für die Hauptzellen der Epididymis ist der Besatz mit hohen und verzweigten Mikrovilli bzw. Stereozilien. Des Weiteren findet man im epididymalen Epithel Basalzellen, deren Funktion bislang nicht erklärt ist. [78] Oftmals befinden sich auch Makrophagen im Epithel der Epididymis. Diese dienen der Phagozytose überalterter Spermatozoen (Spermatophagie). [78] Nach außen hin ist das Epithel von glatten Muskelzellen umgeben, deren Schichtdicke kaudawärts zunimmt und die durch peristaltische Kontraktionen für den Weitertransport der bislang noch bewegungsunfähigen Spermatozoen sorgen. [78] Die Immotilität der Spermien ist auf das im Lumen des Nebenhodens vorherrschende saure Milieu zurück zu führen. [78]

Die arterielle Blutversorgung erfolgt beidseits aus den direkt aus der Aorta abdominalis entspringenden Arteriae testiculares. Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus pampiniformis, welcher in die Venae testiculares übergeht. Auf der linken Seite mündet die Vena testicularis zunächst über die Vena renalis und auf der rechten Seite direkt in die Vena cava inferior.

Der lymphatische Abfluss erfolgt in die paraaortal gelegenen Lymphknoten, die Nodi lymphatici lumbales. [78, 149]

### **1.1.2. Funktion der Epididymis**

Für eine erfolgreiche Befruchtung der Eizelle ist die biochemische Ausreifung der Spermatozoen im Nebenhoden essentiell. Im Anschluss an diese Reifungsprozesse werden die Samenzellen im Ductus epididymidis bis zu Ejakulation gespeichert. [78]

Insgesamt dauert die Produktion der Samenzellen im Hoden sowie die Durchwanderung des Nebenhodens mit Reifung und anschließender Lagerung ungefähr 80 Tage. [149] Davon umfasst die Passage des Nebenhodens etwa 8 bis 17 Tage. [78]

Mit voranschreitender Ausreifung nimmt die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen im Verlauf vom Nebenhodenschwanz bis hin zum Nebenhodenschwanz immer weiter zu. Hauptverantwortlich für den Reifungsprozess ist die resorptive und sekretorische Aktivität der Hauptzellen. Beispielsweise sezerniert das epididymale Epithel Proteinase-Inhibitoren, welche durch Anlagerung an die Spermatozoen Schutz vor unspezifischer Proteolyse bieten. Diesen Vorgang nennt man Coating. Außerdem wird die Membran der Spermatozoen während der Ausreifung mit Glykoproteinen versehen, um die Zelle auf dem Weg durch den weiblichen Genitaltrakt vor Angriffen des Immunsystems der Frau zu schützen. Darüber hinaus verändern phospholipid- und glykolipidbindende Proteine die Fluidität der Membran. [78]

Nachdem die unterschiedlichen Reifungsprozesse in jeweils bestimmten Abschnitten des Ductus epididymidis stattgefunden haben, werden die männlichen Gameten bis zur Ejakulation im distalen Abschnitt des Cauda epididymidis gespeichert. [78]

## 1.2. Akute Epididymitis

### 1.2.1. Definition, Epidemiologie und Klinik der akuten Epididymitis

Die akute Epididymitis ist eine meist unilateral, teilweise auch bilateral auftretende akute Entzündung der Epididymis. Häufig bleibt die Entzündung nicht auf den Nebenhoden begrenzt, sondern breitet sich auch auf den ipsilateralen Hoden aus, man spricht von einer akuten Epididymo-Orchitis. [7] Definiert ist die akute Epididymitis mit einer bis zu sechs Wochen bestehenden typischen Symptomatik. [9, 168, 169]

Klinisch präsentiert sich die Nebenhodenentzündung mit allmählich bis akut beginnenden und über Tage intensivierenden Schmerzen im Skrotum. Begleitend können Fieber und Symptome einer Harnwegsinfektion, wie Dysurie, Hämaturie oder Pollakisurie auftreten. [96, 160, 169, 194]

In der körperlichen Untersuchung fallen charakteristischerweise sowohl ein geschwollener und bei Palpation schmerzempfindlicher Nebenhoden bzw. Hoden, als auch ein Erythem der Skrotalhaut auf. [71, 96, 160, 169]

Die akute Epididymo-Orchitis ist die häufigste Ursache für intraskrotale Entzündungen und stellt in der Altersgruppe der Männer zwischen 18 und 50 Jahren die fünfthäufigste gestellte urologische Diagnose dar. [7, 18, 25, 105, 109, 169]

Die akute Epididymitis ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters und tritt nur selten bei Kindern auf. [35, 69, 105] Oftmals sind vor allem junge, ansonsten körperlich gesunde Männer betroffen. [76] Laut einer amerikanischen Studie von Mittemeyer et al., bei der 610 Soldaten des amerikanischen Militärs urologisch untersucht wurden, waren zum Großteil (70,1%) Patienten im Alter von 20 bis 39 Jahre an akuter Epididymitis erkrankt. [37, 96, 109]

Epidemiologische Daten variieren stark, sodass die genaue Inzidenz der akuten Epididymitis nicht zuverlässig benannt werden kann. Beispielsweise gibt das *Centre of Disease Control and Prevention* im Jahr 2006 an, dass in den USA jährlich mehr als 600.000 Fälle von akuter Epididymitis verzeichnet werden. [7, 18, 169] Laut des *National Center for Health Statistics* stellte sich im Jahr 2002 einer von 144 Patienten in der Altersgruppe der 18- bis 35-jährigen Männer in der ambulanten Patientenversorgung mit akuter Epididymitis vor. [45, 116, 169] In Großbritannien wird die Inzidenz der akuten Epididymitis in der ambulanten Versorgung im Zeitraum von 1994 bis 2001 mit 38/ 10.000 Patienten pro Jahr und zwischen 2004 und 2005 mit 25/10.000 Patienten pro Jahr geschätzt. Allerdings muss hierbei angemerkt werden,

dass bei der Inzidenzangabe der neueren Studie ausschließlich Ersterkrankungen berücksichtigt wurden und nicht wie in der zuvor durchgeführten Untersuchung zusätzlich Rezidive. [117, 153]

### 1.2.2. Ätiologie der akuten Epididymitis

Die Genese der akute Epididymitis ist vielfältig und unterscheidet sich vor allem abhängig von Alter und sexueller Aktivität der Patienten. [45] Gewöhnlich tritt die akute Nebenhodenentzündung in Zusammenhang mit einer Harnwegsinfektion auf. Es kommt zur lokalen oder lymphatischen Ausbreitung der Infektion ausgehend von Urethra, Prostata oder Harnblase auf den Nebenhoden. [7, 160]

Bei Männern unter 35 Jahren sind hauptsächlich sexuell übertragbare Erreger wie *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* ursächlich. Bei Männern älter als 35 Jahre spielen Bakterien der physiologischen Darmflora, wie *Escherichia coli*, die größte Rolle. [9, 48, 67, 81, 96, 113] In neueren Untersuchungen von Pilatz et al. bestätigte sich die lange bestehende Annahme der altersspezifischen Erregerverteilung nicht. Sexuell übertragbare Erreger wurden in jeder Altersgruppe nachgewiesen, nicht nur bei Patienten < 35 Jahren. [135]

Histologisch zeigt sich bei einer Nebenhodenentzündung durch *Chlamydia trachomatis* besonders intraepithelial und periduktal eine vor allem wenig destruktive Entzündung. Im Gegensatz dazu verursacht *Escherichia coli* eine stark destruierende Entzündung, welche häufig mit Abszessbildung und Xanthogranuloma einhergeht. [60, 96]

Darüber hinaus kann eine akute Epididymitis viraler Genese sein. Hier ist an eine Infektion mit *Mumpsviren* oder auch *Zytomegalieviren* zu denken, diese spielen vor allem bei HIV-/AIDS- Patienten oder anderweitig immunsupprimierten Patienten eine Rolle. [98, 139, 169] Mumpsviren sind die häufigsten Erreger einer isolierten Orchitis. [100, 169] Im Allgemeinen ist eine virale Genese bei akuter Epididymitis jedoch selten. [135]

Selten kommen bei vorerkrankten und immunsupprimierten Patienten auch Pilze, wie beispielsweise verschiedene *Candida-Arten*, als Erreger in Frage. [45, 60]

Eine extrapulmonale Manifestation der Tuberkulose durch hämatogene Erregerausbreitung des *Mycobakterium tuberculosis* in Form einer eher subakuten Epididymitis ist ebenfalls zu berücksichtigen. [45, 109, 169]

In der folgenden Tabelle ist ein Überblick über unterschiedliche Erreger, die im Zusammenhang mit akuter Epididymitis stehen, gegeben. [8, 31]

**Tabelle 1: Mit akuter Epididymitis assoziierte Erreger.**

	<b>Erreger</b>
<b>sexuell übertragbar</b>	Chlamydia trachomatis [9, 96, 160, 177] Neisseria gonorrhoeae [9, 96, 160, 177] Ureaplasma urealyticum [9, 64, 96, 160, 177] (Mycoplasma genitalium) [96, 160, 165, 177]
<b>Häufige bakterielle Erreger</b>	Escherichia coli [9, 96, 109, 177] Proteus spp. [39, 96, 109, 169, 177] Klebsiella pneumoniae [39, 96, 169, 177] Pseudomonas aeruginosa [39, 96, 109, 169, 177] Haemophilus influenza [96, 169, 177] Salmonella spp. [6, 51, 96, 124, 162, 177] Staphylococci [39, 66, 96, 109, 177] Streptococci [39, 96, 109]
<b>Seltenere bakterielle Erreger</b>	Mycobacterium tuberculosis [96, 109, 169, 173] Mycobacterium leprae [140, 177] Bacillus Calmette-Guérin [53, 177] Brucella spp [96, 140, 177] Nocardia asteroides [96, 142, 177, 187, 187] Neisseria meningitidis [28]
<b>Pilze</b>	Blastomyces dermatitidis [85, 96, 177] Histoplasma capsulatum [70, 96, 111, 177] Coccidioides immitis [46, 90, 96, 177] Candida albicans [96, 136, 177] Torulopsis glabrata [96, 97, 177] Aspergillus fumigatus [57, 177]
<b>Viren</b>	Mumpsviren [23, 96, 177, 184] Mumps vaccine [82, 96, 177] Cytomegalovirus (bei HIV) [96, 129, 138, 177] Cocksackie [177, 189]
<b>Parasiten</b>	Schistosoma haematobium [72, 96, 140, 177] Schistosoma mansoni [140, 177] Wuchereria bancrofti filariasis [96, 140, 177]

Auch als Nebenwirkung des Antiarrhythmikums Amiodaron ist die akute Epididymitis bekannt. Bei Patienten mit sterilem Urin ist Amiodaron in bis zu 11% der Fälle das verursachende Agens. Bei diesen Patienten können hohe Konzentrationen des Medikaments im Hodengewebe nachgewiesen werden. Der verantwortliche Pathomechanismus ist derzeit allerdings nicht bekannt. [22, 45, 61] Akute Epididymitis als Nebenwirkung der Amiodaroneinnahme tritt in den meisten Fällen bilateral auf. [144]

Auch ein Trauma kann eine akute Nebenhodenentzündung induzieren. [7]

Als weitere nicht infektiöse Ursache ist ein Zusammenhang mit Vaskulitiden bekannt. Zu den beschriebenen Vaskulitiden zählen Polyarteritis nodosa, Morbus Behçet und Purpura Schönlein-Henoch. [68, 86, 96, 193]

Auch eine urogenitale Obstruktion, entweder durch angeborene Malformationen oder durch erworbene Obstruktionen der unteren Harnwege, kommt ätiologisch in Frage. [7, 43] Lewis et al. gaben an, dass bei 38% der Patienten mit akuter Epididymitis strukturelle Veränderungen der Urethra und bei 64% Blasenentleerungsstörungen vorliegen. [89] Prostatahyperplasie und Urinreflux zählen vor allem bei älteren Patienten zu den häufigsten Risikofaktoren. Entsprechend einer Untersuchung von Höppner et al. weisen 53% der Patienten mit akuter Epididymitis, die älter als 60 Jahre alt sind, Harnwegsobstruktionen durch benigne Prostatahyperplasie, Prostatakarzinome oder Urethralstenosen auf. [59]

Als letzter wichtiger Punkt ist die transurethrale Manipulation im Rahmen diagnostischer Untersuchungen bzw. chirurgischer Eingriffe der unteren Harnwege zu nennen. [7] Die Prävalenz der akuten Epididymitis ist im Rahmen der Prostatektomie und der damit verbundenen präoperativen Katheteranlage erhöht. [40, 42]

Für einen Teil der akuten Epididymitis kann keine Ursache gefunden werden und dieser verbleibt idiopathisch. [96]

### **1.2.3. Komplikationen nach akuter Epididymitis**

Größtenteils heilen akute Epididymitiden, vor allem bei jungen Patienten mit sexuell erworbener Infektion, innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn aus. [9, 96] Bei Patienten älter als 40 Jahre erfolgt die Ausheilung zu 90% innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn. [39, 80, 96]

Dennoch sind bei einem kleinen Teil der Patienten trotz adäquater Therapie auch nach 30 Tagen noch Schmerzen und Schwellungen nachweisbar. Besonders häufig treten Komplikationen bei älteren Patienten mit nachgewiesener Bakteriurie und Anomalien der Harnwege auf. [39, 80, 96] Komplikationen sind zudem häufiger bei akuter Epididymitis, die durch uropathogene Keime verursacht ist, als bei Assoziation mit sexuell übertragenen Erregern. [30, 96, 160] Auch ein verzögerter Therapiebeginn oder inadäquate Therapie kann zu Komplikationen führen. [39, 96, 109, 114] Zu den wichtigsten Komplikationen zählen Hodeninfarkte, Abszessbildung, Hodennekrosen bzw. Atrophie und Infertilität. [30, 96, 167, 176] Eine Chronifizierung der Epididymitis sowie die Ausbreitung der Entzündung auf andere Organe, wie Hoden oder Prostata, und die Bildung reaktiver Hydrozelen sind möglich. [96, 160, 174]

Hodeninfarkte im Zusammenhang mit akuter Epididymitis werden selten diagnostiziert und unterscheiden sich in der Pathophysiologie. Zum einen verursacht die akute Entzündung eine ödematöse Veränderung der Epididymis, die zur Gefäßkompression

führt und auch der Funiculus spermaticus kann entzündlich verändert sein. [74, 96, 176] Zum anderen begünstigen obstruktionsbedingte venöse Abflussstörungen die Bildung von Thromben. [40, 74]

Häufiger wird nach akuter Nebenhodenentzündung eine Atrophie der Hoden aufgrund testikulärer Hypoperfusion diagnostiziert. [175, 176]

Infertilität ist für den Patienten eine besonders relevante Komplikation. In der Literatur ist wenig über den Zusammenhang zwischen akuter Epididymitis und Infertilität zu finden. [38] Als ursächlich wird die sekundäre Obstruktion der spermienableitenden Wege durch stattgefundene Entzündungsprozesse, die zur Azoospermie führt, und eine Schädigung des Hodenparenchyms selbst, diskutiert. [33, 62, 99, 123]

Druglishvili et al. stellten in einer Studie im Jahr 2013 den Einfluss der durch sexuell übertragbare Erreger bedingten akuten Epididymitis auf die männliche Fertilität dar. In 76% der untersuchten Ejakulate von insgesamt 54 Patienten mit unilateraler Epididymitis konnte eine Pathospermie nachgewiesen werden. Infertilität bestand in 56% der Fälle. Außerdem wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, eine Fertilitätsstörung zu entwickeln, davon abhängig ist, ob die akute Epididymitis unilateral oder bilateral bestanden hat. Eine möglichst kurze Zeitspanne bis zur Etablierung einer adäquaten Therapie ist prognostisch günstig. [38]

### **1.2.4. Diagnostik der akuten Epididymitis**

Um Komplikationen und Folgeschäden der akuten Nebenhodenentzündung zu vermeiden, ist eine zügige Diagnosestellung essentiell. Außerdem sollte durch die Diagnostik die Ätiologie der akuten Epididymitis möglichst genau bestimmt werden, um rasch eine adäquate Therapie einleiten zu können. Bei bereits bestehenden Komplikationen oder bei Nichtansprechen auf die ambulant begonnene Therapie sollte der Patient stationär aufgenommen werden, um eine weiterführende Diagnostik zu ermöglichen. [36]

Um die Diagnose der akuten Epididymitis stellen zu können und eventuell in Frage kommende Differentialdiagnosen schnell und zuverlässig auszuschließen, sollte eine genaue Anamnese erfolgen. Hierbei ist neben der genauen Schmerzanamnese (Beginn, Lokalisation und Qualität des Schmerzes) besonders auf Begleitsymptomatik, wie Fieber, Übelkeit und Erbrechen, sowie Symptome, die auf eine Harnwegsinfektion hindeuten (Dysurie, Strangurie, Algurie und Pollakisurie), einzugehen. [71, 96, 169]

Außerdem sollte nach stattgefundenen operativen Eingriffen innerhalb des Urogenitaltrakts und aktueller Medikamenteneinnahme gefragt werden. [12, 45]

Von hohem Stellenwert ist darüber hinaus die Sexualanamnese. [12, 45] Laut einer britischen Studie aus dem Jahr 2007 mit 53 Teilnehmern, die an einer akuten Epididymitis erkrankt waren (davon 26 Patienten  $\leq$  35 Jahre), wurde lediglich bei 43,4% der Patienten eine detaillierte Sexualanamnese erhoben. [43]

Das typische klinische Bild stellt sich mit subakut auftretenden, dumpfen, in der Intensität je nach Schweregrad variierenden Schmerzen dar. Meist treten die Schmerzen unilateral auf, können jedoch in das untere Abdomen und den Hoden ausstrahlen. [45, 169]

Bei der körperlichen Untersuchung stellt sich die akute Epididymitis mit einem geschwollenen, verhärteten und druckdolenten Nebenhoden dar. Außerdem können ein erythematös und/oder ödematös verändertes Skrotum oder eine Begleithydrozele auffallen. [45, 71, 96, 160] Bei akuter Nebenhodenentzündung durch sexuell übertragbare Erreger kann begleitend eine Urethritis bestehen, diese kann asymptomatisch verlaufen oder durch Ausfluss imponieren. [55, 58, 113, 160, 178]

Differentialdiagnostisch muss vor allem die Hodentorsion ausgeschlossen werden. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick, wie beide Krankheitsbilder voneinander differenziert werden können. [7, 32, 45, 96, 169, 194] Da bei Fehldiagnose mit weitreichenden Konsequenzen zu rechnen ist, sollte auch bei geringstem Zweifel eine chirurgische Exploration des Skrotums erfolgen. [96, 154, 194]

**Tabelle 2: Diagnostische Unterschiede bei akuter Epididymitis und Hodentorsion.**

Parameter	Akute Epididymitis	Hodentorsion
<b>Alter</b>	Meist > 18 Jahre [7, 18, 25, 96]	Meist < 20 Jahre [8, 32, 132]
<b>Fieber</b> [8, 32, 132]	30% der Fälle	25% der Fälle
<b>Pyurie</b> [8, 32, 132, 194]	50% der Fälle	20% der Fälle
<b>Entzündungsparameter (C-reactive Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit)</b> [3, 32, 194]	Erhöht	Nicht erhöht
<b>Schmerzen</b>	Subakuter Beginn mit zunehmender Intensität [8, 32, 132, 194]	Akuter Beginn mit kürzerer Dauer als bei akuter Epididymitis [8, 32, 132, 194]
<b>Begleitsymptomatik</b>	Harnwegsinfekt [93, 131, 157, 169]	Übelkeit und Erbrechen [8, 32, 132]
<b>Druckdolenz</b> [8, 32, 132]	Epididymis	Hoden
<b>Lage des Hodens</b> [8, 32, 132]	Physiologisch	eventuell horizontal
<b>Ausfluss aus der Urethra</b> [8, 32, 132]	Möglich	Nicht vorhanden
<b>Kremasterreflex</b>	vorhanden [8, 32, 45, 132]	Nicht vorhanden [8, 32, 132, 194]
<b>Prehn-Zeichen</b> [8, 32, 132]	Schmerzabnahme	Schmerzzunahme
<b>Farbduplex-Doppler-Sonographie</b>	Hyperperfusion der Epididymis [56]  Ödematös vergrößerte Epididymis [93, 131, 157, 169]	Hypoperfusion des Hoden [96, 194]  Nicht vergrößerter Hoden [93, 131, 157, 169]

Als weitere Differentialdiagnosen kommen eine Torsion des Appendix Testis, eine isolierte Orchitis oder Hodentumore in Frage. [93, 96, 131, 157, 169, 194]

Vor Therapiebeginn, insbesondere vor Beginn der antibiotischen Therapie, sollte bei jedem Patienten eine Urinanalyse und Urinkultur durchgeführt werden. [96, 169] Um vor allem bei jungen Patienten sexuell übertragbare Infektionen auszuschließen, sollte ein Abstrich der Urethra und das Anlegen einer Kultur des gewonnenen Materials veranlasst werden. [96, 169] In der nachfolgenden Tabelle sind die 2010 von der *British Association of Sexual Health and HIV* empfohlenen Untersuchungen zur Diagnostik von sexuell übertragbaren Infektionen aufgeführt. [7, 31]

**Tabelle 3: Empfehlung zur Diagnostik bei sexuell übertragbaren Infektionen.**

Erreger	Test
<b>Neisseria gonorrhoeae</b>	Gram-Färbung und mikroskopische Untersuchung eines Harnröhrenabstrichs  Mikrobiologische Untersuchung eines Urinsediments (Morgenurin)  Abstrich für Kultur und/oder Morgenurin oder Harnröhrenabstrich für PCR
<b>Chlamydia trachomatis</b>	Morgenurin oder Harnröhrenabstrich für PCR
<b>Bakterien der Harnwege</b>	Mikroskopische Untersuchung und Urinkultur von Mittelstrahlurin

In die Diagnostik sexuell übertragbarer Infektionen sollte der Sexualpartner stets mit einbezogen und, sofern nötig, auch therapiert werden. [145]

Die Urinuntersuchung mittels Urinteststreifen ist hilfreich, um einen vorliegenden Harnwegsinfekt nachzuweisen, bei negativem Testergebnis sollte dennoch nicht auf weitere Urinuntersuchungen und Abstriche verzichtet werden. [62, 177]

Mit Hilfe der Polymerase Chain Reaktion (PCR) kann eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* mit höherer Sensitivität nachgewiesen werden als mit Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Zellkultur. [41, 96, 164] Die Diagnostik mittels Kultur galt lange als Goldstandard, zeigt allerdings eine Sensitivität von  $\leq 70\%$ . [164] Die Sensitivität des ELISA liegt zwischen 50 und 70%. [164]

Die Indikation zur Gewinnung einer Biopsie der Epididymis besteht in der Regel nicht. Die Untersuchung des invasiv gewonnenen Gewebes ist den oben genannten Methoden nicht überlegen und sollte, wenn möglich, vermieden werden. Ausnahmen

können rezidivierende bzw. therapierefraktäre Epididymitiden unklarer Genese sein oder eine sich intraoperativ darstellende Entzündung des Nebenhodens. [10, 160]

Zur Diagnostik der akuten Epididymitis gehört weiterhin eine Laboruntersuchung mit Bestimmung der Entzündungsparameter C-reactive Protein, Leukozyten und Blutsenkungsgeschwindigkeit. [3, 32, 45] Differentialdiagnostisch hilfreich kann die Bestimmung des proinflammatorischen Interleukin-6 (IL-6) im Serum sein. IL-6 ist bei der akuten Epididymitis im Gegensatz zur Hodentorsion signifikant erhöht. [141]

Außerdem sollte die sonographische Untersuchung des Skrotums erfolgen. Besonders zum Ausschluss einer Hodentorsion eignen sich die Farbduplex-Sonographie und die Hodenperfusions-Szintigraphie. Die Perfusionsszintigraphie ist der Farbduplex-Sonographie in der Genauigkeit der Diagnosestellung überlegen. Dennoch wurde sie durch die Farbduplex-Sonographie abgelöst, da diese häufiger verfügbar, schneller durchführbar und zudem kostengünstiger ist. [12, 45, 56, 93, 96, 106, 131, 141, 169] Jedoch ist die Aussagekraft der Farbdoppler-Sonographie zur Diagnosestellung stark abhängig von der Qualifikation des Untersuchers.

Bei rezidivierenden Epididymitiden, Verdacht auf vorliegende strukturelle Pathologien der Harnwege oder Harnwegsobstruktion sollte die Diagnostik erweitert werden. Hierbei können eine Sonographie der Nieren, eine Uroflowmetrie, eine Zystoskopie oder eine Urethrozystometrie wegweisend sein. [49, 156] Eine intravenöse Urographie kann bei Patienten, die älter als 50 Jahre alt sind, zum Nachweis struktureller Pathologien, mit oder ohne Harnwegsobstruktion, sinnvoll sein. [15]

Auch bei Verdacht auf akute Epididymitis durch *Mycobacterium tuberculosis* muss genauere Diagnostik erfolgen. Diese umfasst neben dreimaliger Untersuchung von Morgenurin auch eine Urographie, Sonographie der Nieren und ein Röntgen des Thorax, um eine Beteiligung des Respirationstrakts auszuschließen. Bei Verdacht auf eine Tuberkuloseinfektion kann eine Biopsie der Epididymis indiziert sein. [24, 143, 160]

### **1.2.5. Therapie der akuten Epididymitis**

Die Wahl der Therapie ist abhängig von der Ätiologie der akuten Epididymitis und muss eventuell während der Behandlung an diagnostische Befunde und den klinischen Verlauf der Erkrankung angepasst werden. [36, 169] Außerdem spielen Alter, Sexualanamnese und kürzlich stattgefundene Eingriffe der Harnwege bei der Therapieplanung eine Rolle. [96]

Ziel der Therapie ist eine schnellstmögliche Schmerzlinderung, das Verhindern einer systemischen Ausbreitung der Infektion bzw. eines Übergreifens auf Nachbarorgane und die vollständige Ausheilung der Entzündung, um Spätfolgen zu vermeiden. [169] In der Regel erfolgt die Behandlung ambulant mit zeitnahen Nachkontrollen, um den Erfolg der Therapie zu evaluieren. [71, 109, 169] Sollten allerdings Zweifel an der Compliance des Patienten bestehen, der Patient unter starken Schmerzen leiden oder eine orale Antibiotikaeinnahme aufgrund von starkem Erbrechen nicht möglich sein, muss über eine stationäre Aufnahme nachgedacht werden. Außerdem ist diese bei bestehenden Zeichen einer Sepsis oder Verdacht auf andere vorliegende Komplikationen, wie Abszessbildung, indiziert. [169] Therapie der Wahl ist derzeit die unmittelbar begonnene Antibiotikatherapie. Diese sollte zunächst empirisch erfolgen und entsprechend der mikrobiologischen Ergebnisse angepasst werden. [45, 160, 177]

In der folgenden Tabelle sind die aktuellen Leitlinien zur antibiotischen Therapie der akuten Epididymitis im Überblick aufgeführt.

**Tabelle 4: Aktuelle Leitlinien zur antibiotischen Therapie der akuten Epididymitis.**

Guidelines/ Jahr	Erreger	Antibiotika	Dosis	Applikation/ Einnahme
<b>European Association of Urology (EAU)/ 2017 [14]</b>	C. trachomatis und Darmbakterien	Flourchinolon/ Doxycyclin+	200 mg 100mg	oral/ 1-0-1 für 14 Tage oral/ single dose, dann oral/ 1-0-1 für 14 Tage
	N. gonorrhoeae	Ceftriaxon +Doxycyclin	500 mg 200 mg, 100mg	i.m./ single dose oral/ single dose, dann oral/ 1-0-1 für 14 Tage
<b>British Association for Sexual Health and HIV (BASHH UK)/ 2010 [160]</b>	Jegliche sexuell übertragbaren Erreger	Ceftriaxon [58] + Doxycyclin [9, 58]	500 mg 100 mg	i.m./ single dose oral/ 1-0-1 für 10 Tage
	C. trachomatis oder nicht-gonorrhöisch	Doxycyclin [9, 58]/ Ofloxacin [105, 181, 182]	100 mg 200 mg	oral/ 1-0-1 für 10 Tage oral/ 1-0-1 für 14 Tage
	Darmbakterien	Ofloxacin [105, 181, 182]/ Ciprofloxacin [39]	200 mg 500 mg	oral/ 1-0-1 für 14 Tage oral/ 1-0-1 für 10 Tage
<b>Centre for Disease Control and Prevention (CDC)/ 2015 [17]</b>	C. trachomatis/ N. gonorrhoeae	Ceftriaxon +Doxycycline	250 mg 100 mg	i.m./ single dose oral/ 1-0-1 für 10 Tage
	C.trachomatis/ N. gonorrhoeae/ Darmbakterien	Ceftriaxone + Levofloxacin oder + Ofloxacin	250 mg 500 mg 300 mg	i.m./ single dose oral/ 1-0-0 für 10 Tage oral/ 1-0-1 für 10 Tage
	Darmbakterien	Levofloxacin oder Ofloxacin	500 mg 300 mg	oral/ 1-0-0 für 10 Tage oral/ 1-0-1 für 10 Tage

Die mumpsassoziierte Orchitis bedarf keiner antibiotischen Therapie. In den meisten Fällen erfolgt die spontane Ausheilung innerhalb von drei bis zehn Tagen. Symptomatisch sollte Bettruhe und die Applikation von Wärme bzw. Kühlung des Hodens erfolgen. [169] Auch Patienten mit akuter Epididymitis sollten symptomatisch behandelt werden. Zur Symptomverbesserung können Bettruhe, Hochlagerung und Kühlung des Hodens sowie der Einsatz von Analgetika, wie Paracetamol oder NSAR, sinnvoll sein. [36, 45, 169, 177]

In besonders schmerzhaften Fällen bietet die Lokalanästhesie des Funiculus spermaticus eine weitere Therapieoption. [36, 45, 155] Eine chirurgische Intervention sollte als letzte Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, jedoch kann die Orchiectomie bei Patienten mit Komplikationen, wie Abszessbildung oder bei therapierefraktärer akuter Epididymitis, in Frage kommen. [7]

### 1.3. Chronische Epididymitis

Übersichtliche und vor allem einheitliche Definitionen zum Krankheitsbild der chronischen Epididymitis sind in der Literatur bisher nur spärlich zu finden. [118, 119] Außerdem kommt es beim Versuch, eine einheitliche Definition der *chronischen Epididymitis* zu schaffen, immer wieder zu Überschneidungen mit anderen Krankheitsbildern wie dem *Chronic Scrotal Pain Syndrome (CSPS)*, dem *Chronic Scrotal Content Pain (CSCP)* oder der *Male accessory gland infection (MAGI)*. Definitionsgemäß beinhalten die männlichen akzessorischen Geschlechtsdrüsen die Prostata, die Bläschendrüse und die Bulbourethraldrüse. Allerdings sind in der Literatur häufiger auch die Epididymitis und sogar die Urethritis unter dem Begriff *MAGI* zu finden. [34, 50, 179]

Da die Nebenhodenentzündung die häufigste intraskrotale Entzündung darstellt und chronischer Hoden- bzw. Nebenhodenschmerz sehr häufig präsentierte Symptome in der Urologie sind, ist es umso wichtiger, eine übersichtliche Definition zu schaffen, um eine adäquate Diagnostik und Therapie zu ermöglichen. [79, 118, 190]

#### 1.3.1. Definition, Epidemiologie und Klinik der chronischen Epididymitis

Definiert ist die chronische Epididymitis als eine Entzündung des Nebenhodens für eine Dauer von mindestens drei Monaten. Zum klinischen Bild gehören ein unangenehmes Gefühl oder Schmerzen im Skrotum, Hoden oder Nebenhoden. [79, 103, 118, 121] Diese können sowohl uni- als auch bilateral auftreten und sich sowohl in ihrer Intensität als auch Frequenz unterscheiden. [118, 119] Durch bestimmte Trigger, wie körperliche Aktivität oder Ejakulation, können die beschriebenen Beschwerden ausgelöst oder intensiviert werden. [118]

Durch die bestehenden Beschwerden sind Patienten maßgeblich in ihrer Lebensqualität und in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten beeinflusst. [29] So berichten viele Patienten, häufig über ihre Beschwerden nachzudenken. Patienten mit chronischer Epididymitis leiden häufig unter Depressionen. [119]

Nickel et al. untersuchten 2002 insgesamt 50 Patienten mit der Diagnose chronische Epididymitis, die Patienten waren  $49 \pm 15$  Jahre (Spannweite 21 bis 83 Jahre) alt und waren seit  $4,9 \pm 7$  Jahren (Spannweite 0,2 - 29 Jahre) erkrankt. [119] In einer anderen Studie von Nickel et al. aus dem Jahr 2005 mit insgesamt 57 an chronischer Epididymitis erkrankten Patienten lag das durchschnittliche Alter bei 41,1 Jahren (Spannweite 18 - 78 Jahre) und die Beschwerdedauer lag bei 2,5 Jahren (Spannweite 0,08 - 20 Jahren). [122]

Anhand dieser Daten wird deutlich, wie wichtig eine genauere Betrachtung des Krankheitsbildes der chronischen Epididymitis ist, unter anderem da sich diese Patientengruppe biologisch und ökonomisch in besonders wichtigen Lebensjahren befindet und die Erkrankung, wenn auch bisher nicht wissenschaftlich nachgewiesen, wahrscheinlich einen bemerkenswerten sozioökonomischen Stellenwert einnimmt. [118]

Im Zusammenhang mit der chronischen Epididymitis tritt in der Literatur immer wieder der Begriff *Chronic Scrotal Pain Syndrome* (CSPS) auf. *Chronic Scrotal Pain Syndrome* beinhaltet sowohl die chronische Epididymitis als auch die Begriffe des chronischen Hodenschmerzes, chronische Orchialgie und chronische Orchidynie. [119, 159] Diese beiden Begriffe werden oftmals nicht genau voneinander abgegrenzt und synonym verwendet. [158] Die synonyme Verwendung sollte allerdings, solange keine pathologischen Gemeinsamkeiten zwischen chronischer Epididymitis und chronischer Orchialgie nachgewiesen werden können, mit Vorsicht angewandt werden. [27, 29, 47, 158] Jedoch ist es aufgrund der gemeinsamen nervalen Innervation von Hoden und Nebenhoden schwierig, klinisch zwischen chronischer Epididymitis und chronischer Orchialgie zu unterscheiden. [158, 185]

Da neben Schmerzen in Epididymis und Hoden oftmals auch das Vas deferens oder paratestikuläre Strukturen betroffen sind, stellt der Begriff *Chronic Scrotal Content Pain* (CSCP) ein weiteres Synonym dar. [88] Anhand einer Umfrage von Strebel et al. aus dem Jahr 2004 mit 103 teilnehmenden Schweizer Urologen wurde die Inzidenz des CSPS in der Schweiz auf 4/1000 Patienten geschätzt. [158]

Ähnlich wie die Definition der chronischen Epididymitis beinhaltet die Definition des *Chronic Scrotal Pain Syndrome* über drei Monate hinaus bestehende, konstante oder intermittierend auftretende Schmerzen im Skrotum, die maßgeblich die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinflussen und den Patienten veranlassen, sich in ärztliche Behandlung zu begeben. [29, 119, 158, 159] Patienten werden sowohl in ihrem beruflichen als auch in ihrem sozialen Leben durch das *Chronic Scrotal Pain Syndrome* beeinträchtigt und leiden ebenfalls oftmals unter Depressionen. [88, 147] Aber auch das Sexualleben der Patienten bleibt nicht unbeeinflusst. Patienten berichten darüber, weniger sexuelles Verlangen zu verspüren, weniger häufig sexuell aktiv zu sein, weniger häufig einen Orgasmus zu erleben und während bzw. nach dem Geschlechtsverkehr Schmerzen im Hoden zu verspüren. [4, 88]

### 1.3.2. Ätiologie der chronischen Epididymitis

Die Ätiologie der chronischen Epididymitis ist größtenteils ungeklärt. [88] Dennoch gibt es in der Literatur Versuche, die Ätiologie in verschiedenen Gruppen einzuteilen, um einen Überblick zu geben und gezielteres Vorgehen in der Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Nickel et al. teilten unter Verwendung zur Verfügung stehender Literatur die Genese der chronischen Nebenhodenentzündung in drei große Gruppen ein: entzündlich und obstruktiv bedingte chronische Epididymitis sowie die idiopatische Form der chronischen Epididymitis. [119]

Die entzündlich bedingte chronische Epididymitis geht neben Schmerzen auch mit einer Schwellung und Verhärtung des Nebenhodens einher. Außerdem treten klinisch typische Entzündungszeichen auf. Ursachen können eine akute Infektion mit *Chlamydia trachomatis*, postinfektiöse Entzündungsreaktionen oder granulomatöse Veränderungen durch *Mykobacterium tuberculosis* sein. In anderen Studien wurden weitere Erreger, wie *Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum* im Ejakulat oder gewöhnliche Keime der Harnwege (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa*) in epididymalen Gewebeprobe, gefunden. [44, 105] Wilson et al. wiesen außerdem Aerobacter und Klebsiellen im Urin von Patienten mit chronischer Epididymitis nach. [190]

Auch medikamenteninduziert, beispielsweise durch das Antiarrhythmikum Amiodaron oder im Rahmen von Erkrankungen, wie Morbus Behçet, kommt es zur chronischen Entzündung. [68, 119]

Levine und Hoeh beschrieben als weitere Ursachen der entzündlich bedingten chronischen Nebenhodenentzündung erfolgte Operationen, stattgehabte Prostatitiden, Katheterisierung oder retrograden Urinreflux sowie Traumata. [88]

Auch die Ursachen einer obstruktiv bedingten chronischen Epididymitis sind vielfältig. Eine kongenitale Obstruktion des Nebenhodens oder des Vas deferens, aber auch erworbene Formen nach operativen Eingriffen, nach Vasektomie oder postinfektiös, können eine chronische Entzündung hervorrufen. Klinisch stellt sie sich vor allem durch Schmerzen und mit unauffälligem Tastbefund dar. [119]

Nach erfolgter Vasektomie tritt häufig eine epididymale Obstruktion auf. [20, 118, 186] Laut Lee et al. klagten zwischen 2,2% und 10% der Männer nach erfolgter Vasektomie über Schmerzen. [2, 21, 87, 112, 115] Andere Studien beschreiben

Postvasektomieschmerzen bei bis zu 15% der Männer und die Hälfte der betroffenen Patienten benötigt nach dem Eingriff weiterhin Schmerztherapie. [5, 45, 102, 186]

Die chronische Epididymalgie stellt die dritte Gruppe dar und umfasst chronische Nebenhodenentzündungen mit typischer Symptomatik, jedoch ohne nachweisbare Ätiologie. Hierbei liegt der Verdacht nahe, dass es sich um neuropathische Schmerzen handelt. [118, 119]

Die Ätiologie des *Chronic Scrotal Pain Syndrome* ist ebenfalls multifaktoriell und bei 25% bis 50% der Patienten kann die Ursache nicht hinreichend geklärt werden. [29, 88, 161] Als Ursachen werden Infektionen, Varikozelen, Spermatozelen, selten auch Hydrozelen oder ein direktes Trauma diskutiert. Auch iatrogen, verursacht durch Vasektomie oder Hernienoperation, tritt ein CSPA auf. [88] Ebenfalls kommen fortgeleitete Schmerzen aus dem Ureter, verursacht durch Nierensteine, der Aorta bei abdominellen Aortenaneurysma oder durch retroperitoneale Tumoren in Frage. [88, 101, 161, 171] Des Weiteren sollte auch an eine psychosomatische Genese gedacht werden. [88, 158]

Eine bisher lange unterschätzte Ursache ist die chronische Epididymitis. [88] Lai et al. behandelten 44 Patienten mit idiopathischem CSPA und leichtgradig druckdolentem Nebenhoden, ohne weitere klinische Hinweise auf eine Epididymitis, für vier Wochen empirisch mit Antibiotika. Bei allen Patienten sistierten die Beschwerden. [84] Im Gegensatz dazu untersuchten Strebel et al. im Jahr 2013 55 Patienten mit CSPA und konnten keinen Zusammenhang zwischen CSPA und einer bakteriellen Infektion finden. Daher erscheint ein großzügiger Einsatz von Antibiotika als nicht gerechtfertigt. [159]

### **1.3.3. Diagnostik der chronischen Epididymitis**

Ein standardisiertes Vorgehen, welches sich in Anamnese, körperliche Untersuchung und weiterführende Tests wie mikrobiologische Untersuchungen und Bildgebung gliedern sollte, ist zur Diagnosestellung zielführend.

Die Anamnese ist von besonderer Bedeutung, da bereits in Frage kommende Differentialdiagnosen des Skrotalschmerzes, wie akute Epididymitis, Hodentorsion, Tumor, Varikozele oder Hydrozele, ausgeschlossen bzw. näher eingegrenzt werden können.

Es sollte vor allem auf die genaue Schmerzlokalisierung, Ausstrahlung, Frequenz, Intensität und den Charakter des Schmerzes eingegangen werden. Aber auch

Schmerzbeginn (akut oder schleichend, Zeitpunkt der Erstmanifestation) und Dauer (Seit wann bestehen die Schmerzen?) sind zu erfragen, ebenso wie Begleitsymptomatik und schmerzverstärkende Faktoren, wie langes Sitzen, sexuelle und körperliche Aktivität oder die Ejakulation. [118]

Des Weiteren sollte eine Medikamentenanamnese erfolgen und auf urologische Vorerkrankungen, wie rezidivierende Harnwegsinfekte oder Nierensteine und Voroperationen, wie beispielsweise die Vasektomie, eingegangen werden. Ebenso wichtig sind eine Sexualanamnese zur Anzahl der Sexualpartner, Einsatz von Verhütungsmitteln und bekannte sexuell übertragbare Erkrankungen. [118]

Außerdem hat sich im Rahmen der Anamneseerhebung der Einsatz eines standardisierten Fragebogens zur Erfassung von Schmerzen und der Beeinträchtigung des Patienten im Alltag bewährt. Hierzu wird der Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI) als Fragebogen eingesetzt. Der CESI ist vor allem für die Bewertung des Krankheitsverlaufs hilfreich. Zum einen erfasst er die Schmerzfrequenz auf einer Skala von null bis fünf und die Intensität auf einer Skala von null bis zehn. Aus diesen beiden Werten ergibt sich ein Punktwert für die Kategorie *Schmerzen* von null bis 15. Hinzu kommt eine zweite Kategorie *Lebensqualität*, die weitere drei Fragen beinhaltet und einen Punktwert von null bis 12 umfasst. Daraus ergibt sich ein Gesamtpunktwert für beide Kategorien zwischen null und 27. [118, 119]

Nickel et al. verglichen im Jahr 2002 CESI-Gesamtpunktwerte von 50 Patienten mit chronischer Epididymitis und von 20 gesunden Patienten. In der Gruppe von Patienten mit chronischer Epididymitis betrug der CESI-Gesamtpunktwert  $13,8 \pm 6,4$  Punkte und in der Kontrollgruppe mit asymptomatischen Männern null Punkte. [119]

In der körperlichen Untersuchung sollte insbesondere das untere Abdomen, der Hoden mit Nebenhoden und Samenstrang und bei der digital-rektalen Untersuchung die Prostata untersucht werden. Hierbei ist auf Schmerzlokalisierung und Entzündungszeichen sowie tastbare Verhärtungen zu achten. Im Zusammenhang mit einer chronischen Epididymitis präsentiert sich der Nebenhoden im Tastbefund je nach Ätiologie vergrößert, auch Schwellungen und Verhärtungen sind möglich. [118, 119]

Als weiterführende Diagnostik sollten initial eine Urinanalyse und eine Urinkultur des Mittelstrahlurins erfolgen, um eine bestehende Harnwegsinfektion auszuschließen. [118] Weitere Untersuchungen sollten je nach individueller Anamnese und körperlichem Befund veranlasst werden.

Ein Abstrich der Urethra, beispielsweise für den Nachweis von *Chlamydia trachomatis*, empfiehlt sich bei Verdacht auf eine sexuell übertragbare Infektion oder die Viergläserprobe bei Verdacht auf eine vorliegende Prostatitis. [104, 118, 120]

Da die chronische Epididymitis die Spermienanzahl und deren Funktion beeinflussen und sich somit auf die männliche Fertilität auswirken kann, kann ebenfalls eine Ejakulatanalyse indiziert sein. [50]

Als bildgebende Verfahren werden die Sonographie und die Dopplersonographie eingesetzt, um die Größe und Durchblutung des Hodens bzw. des Nebenhodens zu beurteilen und um Tumore oder schmerzverursachende Pathologien wie Zysten identifizieren zu können. [118]

In der Diagnostik des CSPS sind besonders Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung, Urinanalyse und die sonographische Untersuchung des Hodens hilfreich. [27] Am häufigsten werden von Schweizer Urologen die Urinanalyse (96%) und die Sonographie (93%) angewandt. Außerdem kommen Laboruntersuchungen (29%), Harnröhrenabstriche (29%) und die Duplexsonographie (19%) zum Einsatz. [158]

### **1.3.4. Therapie der chronischen Epididymitis**

Im Gegensatz zur akuten Epididymitis existieren für die chronische Epididymitis keine genauen Therapieempfehlungen. [119, 158] Es liegen bereits unterschiedliche Versuche der Herangehensweise vor; allerdings fehlen bislang ausreichend evidenzbasierte Daten, um ein konkretes Vorgehen in der Behandlung der Patienten formulieren zu können. [50]

In der Praxis hat sich gezeigt, dass die derzeitige Therapie stufenweise aufgebaut ist und sich von konservativen Maßnahmen über medikamentöse Therapieversuche bis zu chirurgischen Eingriffen erstreckt. Bei Patienten mit milder Symptomatik kann die Strategie des *Watchful Waiting* indiziert sein und es kann zunächst von einer Intervention abgesehen werden. Diesen Patienten kann bereits mit eingehender Aufklärung über ihre Beschwerden und dem Ausschluss einer vorliegenden malignen Erkrankung geholfen sein. [118]

Konservative Maßnahmen beinhalten unter anderem die Hodenhochlagerung, lokale Wärme- bzw. Kältetherapie und die Vermeidung körperlicher Anstrengung bzw. anderer Faktoren, die das Auftreten von Schmerzen verstärken. [118, 190]

In der medikamentösen Therapie kommen größtenteils Antibiotika, Antiphlogistika und Analgetika zum Einsatz. Nickel et al. untersuchten 2002 die gängigsten konservativen Therapieversuche bei 50 Patienten mit chronischer Epididymitis: 74% waren mit Antibiotika behandelt worden, 36% mit Antiphlogistika, 16% mit Phytotherapeutika, 12% mit Anxiolytika, 10% mit Narkoanalgetika, 8% mit Akupunktur und 6% mit lokaler Injektion von Steroiden oder Anästhetika. Zum Zeitpunkt der Untersuchung nahmen 26% eine Form von Schmerzmedikation ein. [118, 119]

Sind konservative Maßnahmen ausgeschöpft und haben nicht zu einem befriedigenden Ergebnis geführt, können verschiedene invasive Maßnahmen erwogen werden. Dies sollte immer in Absprache mit dem Patienten erfolgen, denn die Erfolgsraten sind zum Teil sehr unterschiedlich. Es besteht die Möglichkeit der Epididymektomie, der mikrochirurgischen Samenstrangdenervation und auch der Orchiektomie. Angaben in der Literatur zur Patientenzufriedenheit und Wirksamkeit der Epididymektomie schwanken. Ein Überblick über verschiedene Studien zum Therapieerfolg ist in der nachfolgenden Tabelle gegeben.

**Tabelle 5: Outcome nach Epididymektomie bei chronischer Epididymitis.**

<b>Studie (Jahr)</b>	<b>Patienten</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Zufriedenheit</b>
Mittelmeyer et al. (1966) [109]	89 Patienten	Chronische/rezidivierende Epididymitis	
Wilson et al. (1974) [190]	25 Patienten	Chronische Epididymitis	25% postoperativ weiterhin Schmerzen
Davis et al. (1990) [28, 29]	10 Patienten	Chronische Orchialgia mit Assoziation zur chronischen Epididymitis	Schmerzreduktion bei 1/10 Patienten
Chen und Ball (1991) [20]	7 Patienten	Epididymo-Orchitis	Schmerzreduktion bei 6/7 Patienten
Padmore et al. (1996) [127]	27 Patienten	Chronische Epididymitis/Epididymalgie	43% Zufriedenheit
Calleary et al. (2008) [16]	32 Patienten	Chronische Epididymitis  <b>Gruppe 1:</b> epididymale Zysten  <b>Gruppe 2:</b> strukturelle Veränderungen in der Sonographie  <b>Gruppe 3:</b> keine strukturellen Veränderungen	<b>Gruppe 1:</b> Keine Schmerzen bei 87.5% und Schmerzreduktion in 12.5%  <b>Gruppe 2:</b> 67% Schmerzreduktion  <b>Gruppe 3:</b> Keine Schmerzen bei 33% Schmerzreduktion in 20%

Wilson et al. empfehlen die Epididymektomie bei chronischer Epididymitis, da durch den Eingriff die Morbidität der Patienten gesenkt werden kann. Da jedoch postoperativ Schmerzen induziert werden können, sollte das Verfahren Patienten mit schwierigen Verläufen vorbehalten bleiben. [190]

Auch Padmore et al. empfahlen die Epididymektomie bei chronischer Epididymitis nur in Ausnahmefällen. Besser geeignet ist der Eingriff bei epididymalen Zysten. [127] Calleary et al. bestätigten, dass vor allem bei chronischen Epididymitiden mit nachgewiesenen strukturellen Veränderungen eine Entfernung des Nebenhodens sinnvoll ist. Bei fehlenden strukturellen Pathologien in der klinischen und sonographischen Untersuchung sind die Erfolgsaussichten gering. [16]

Außerdem ist die Entfernung des Nebenhodens bei skrotalen Schmerzen nach Vasektomie gut wirksam. [87, 186] Sweeney et al. konnten jedoch nur bei 12% der

Patienten mit Postvasektomieschmerzen einen schmerzreduzierenden Effekt nachweisen. [163]

Auch die Orchiektomie kommt als Therapieoption in Frage. Jedoch ist der Erfolg auch hier fraglich und geht in 80% der Fälle nach dem Eingriff mit Schmerzen einher. [27]

Die einmalige oder wiederholte Blockade des Samenstrangs mit Lokalanästhetika, wie Lidocain in der Kombination mit oder ohne Steroide, kann kurzfristig und teilweise auch längerfristig eine Linderung der Symptome bewirken. [63] Nach Levine und Hoeh ist diese Form der Schmerztherapie allerdings nur für Patienten geeignet, deren Schmerzsymptomatik nicht länger als sechs Monate besteht. [88]

Neben Lokalanästhetika wird seit einiger Zeit auch das Neurotoxin Onabotulinumtoxin A zur Leitungsblockade eingesetzt. Onabotulinumtoxin A blockiert ebenfalls vorübergehend die Schmerzweiterleitung über den Samenstrang, hat aber den Vorteil, dass es länger wirksam ist als vergleichsweise das Lokalanästhetikum Lidocain. In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurde die Wirksamkeit von Injektionen mit Onabotulinumtoxin A untersucht und 72% der Patienten gaben in der ersten Nachuntersuchung nach einem Monat eine deutliche Schmerzreduktion an, nach drei Monaten waren es noch 56% der Patienten. Allerdings war der Effekt bei den meisten Patienten nach sechs Monaten verloren gegangen. [73]

Die oben dargestellten Therapieoptionen werden auch beim *Chronic Scrotal Pain Syndrome* eingesetzt. Vor dessen Einsatz sollten zugrundeliegende und schmerzauslösende Pathologien identifiziert werden und diese, soweit möglich, kausal therapiert werden. Ist die Genese des CSPS jedoch idiopathisch, ist eine effektive Schmerztherapie von großer Bedeutung. Schmerzen werden zunächst mit NSAR behandelt, begleitend können Trizyklische Antidepressiva oder Antikonvulsiva wie Gabapentin eingesetzt werden.

Eine weitere Therapieoption bei Patienten mit CSPS ohne identifizierbare und anderweitig therapierbare Ursache ist die mikrochirurgische Samenstrangdenervation (MDSC). Diese Technik erzielt sehr gute Ergebnisse und konnte die Schmerzen in 86.2% der Fälle reduzieren. [125] In einer Schweizer Studie von Strebel et al. wurde die Rezidivrate nach MDSC auf 9% geschätzt. [158] In einer Studie von Parekattil et al. zur MDSC als Therapieoption bei chronischer Orchialgie zeigte sich bei 84% der erkrankten Patienten eine Wallersche Degeneration im Samenstrang, in der Kontrollgruppe nur in 20% der Fälle. Dies könnte ein Erklärungsansatz für den guten Therapieerfolg der MDSC sein. [128]

#### 1.4. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung langfristiger Folgen der akuten Epididymitis. Vor allem sollte die Chronifizierung im Sinne chronischer Schmerzen, das Auftreten von Rezidiven und die Auswirkung auf die männliche Fertilität untersucht werden.

- Hierfür sollten zunächst anhand des eigens entwickelten Fragebogens *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* und anhand des CESI-Fragebogens weiterhin bestehende Schmerzen im Nebenhoden, deren Intensität und der vom Patienten selbst erhobene Tastbefund erfasst und mit Werten der Vorvisiten verglichen werden. Außerdem sollte die Entwicklung einer chronischen Inflammation im Nebenhoden- bzw. Hodengewebe durch Bestimmung der Inflamationsparameter Granulozyten-Elastase und Peroxidase positiver Leukozyten im Ejakulat untersucht werden.
- Das Auftreten von Rezidiven nach akuter Epididymitis sollte ebenfalls anhand des Fragebogens *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* untersucht werden. Hierzu sollte vor allem die Häufigkeit der Rezidive und der zeitliche Abstand zueinander sowie mögliche Einflüsse verschiedener Faktoren, wie sexuelle Aktivität, Keimnachweis oder Komorbiditäten untersucht werden.
- Auswirkungen auf die männliche Fertilität sollten durch Erhebung der Standardparameter der Spermiogrammbefunde (Spermatozoenkonzentration, Morphologie und Progressivmotilität) untersucht und deren Entwicklung durch Vergleiche mit Vorvisiten beurteilt werden. Eine mögliche postinflammatorische Schädigung des Hodengewebes bzw. das Auftreten einer Obstruktion der samenableitenden Wege sollte durch Bestimmung der Sexualhormone FSH, LH und Testosteron im Blut bzw. der alpha-Glukosidase im Ejakulat untersucht werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Überblick über bereits vorhandene Daten

Grundlage der vorliegenden Arbeit war die seit 2007 prospektiv angelegte Gießener Epididymitis-Studie unter dem Titel *Epididymoorchitis: Ätiologie, Inflammation, Auswirkungen auf die Fertilität und klinischer Verlauf* unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. A. Pilatz, Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Von allen Patienten liegt eine Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie vor. Vor Beginn der Studie wurde diese von der Ethik-Kommission (AZ.: 100/07) genehmigt.

In die Gießener Epididymitis-Studie wurden Patienten aufgenommen, die sich seit Juli 2007 mit der Diagnose Epididymitis, Epididymoorchitis oder Orchitis in der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt hatten. Endpunkt der Patientenrekrutierung für die vorliegende Arbeit war September 2014. Eingeschlossen wurden Patienten, deren akute Epididymitis im September 2014 mindestens 12 Monate zurückgelegen hatte. Folglich ereigneten sich alle akuten Epididymitiden im Zeitraum von Juli 2007 bis September 2013.

Bei allen Patienten wurde eine genaue Anamnese bezüglich der bestehenden Symptomatik durchgeführt, dabei wurden Schmerzbeginn, begleitende Symptome, wie Miktionsbeschwerden oder Hämaturie, sowie bereits stattgefundenen Therapiemaßnahmen erfragt. Außerdem wurde nach Vorerkrankungen, Voroperationen und Risikofaktoren, mit besonderem Augenmerk auf ein bekanntes benignes Prostatasyndrom, stattgefundenen transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P), Dauerkatheter, suprapubische Katheter, Diabetes mellitus und Nikotinabusus gefragt. Auch die Sexualanamnese war von wesentlicher Relevanz.

Neben der körperlichen Untersuchung von Penis, Hoden, Nebenhoden und Prostata wurden sonographische Parameter von Hoden, Nebenhoden, Prostata und Restharn erfasst.

An Laborparametern wurden bei allen Patienten in der klinischen Routine ein kleines Blutbild, Elektrolyte, Nierenretentionsparameter, das C-reaktive Protein (CRP) und das Prostata-spezifische Antigen (PSA) sowie ggfs. der Sexualhormonstatus der Patienten erfasst.

Außerdem liegen umfassende mikrobiologische Daten zu Erst-, Mittelstrahl-, und Exprimaturin vor. Ebenso wurden Miktionsparameter mittels Uroflowmetrie und ggfs. einer Zystomanometrie erfasst. Bei Patienten im Reproduktionsalter wurden Ejakulatanalysen durchgeführt.

Zur Erfassung und Quantifizierung der vorliegenden Beschwerden füllten die Patienten verschiedene Fragebögen aus. Dazu gehörten der Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI), der National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI) sowie der International Prostate Symptom Score (IPSS) und der International Index of Erectile Function (IIEF). Zur Verlaufsdokumentation wurden die Fragebögen bei Wiedervorstellung erneut ausgefüllt.

Ebenfalls wurden Daten über die eingeleitete Therapie und die Notwendigkeit der stationären Aufnahme gesammelt. Zu den Therapiemaßnahmen gehörten die analgetische Therapie beispielsweise mit Diclofenac und die antibiotische Therapie mit Fluorchinolonen bzw. Cephalosporinen der 3. Generation oder alternative Präparate bei Unverträglichkeit. Außerdem wurden stattgefundene Epididymektomien, Vasektomien, transurethrale Resektionen der Prostata (TUR-P) und Katheteranlagen erfasst.

Nach der initialen Therapie erfolgte eine Verlaufsbeobachtung in Abhängigkeit der klinischen Notwendigkeit mit Kontrolluntersuchungen nach zwei, sechs und 12 Wochen. Bei Wiedervorstellung der Patienten wurden die Visiten zur Verlaufsdokumentation erfasst.

## **2.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien**

Für die vorliegende Arbeit wurden 228 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Juli 2007 bis September 2013 mit der Diagnose Epididymitis in der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen in Behandlung waren.

Das initiale Alter der Patienten bei Erstvorstellung lag zwischen 18 und 89 Jahren.

Als weiteres Einschlusskriterium für die vorliegende Arbeit wurde festgesetzt, dass das Datum der Erstvorstellung mit Beschwerden einer Epididymitis mindestens 12 Monate zurücklag. Alle bereits vorhandenen Daten zur Anamnese, körperlichen Untersuchung, Diagnostik und Therapie wurden aus dem bestehenden pseudonymisierten Datensatz übernommen.

## **2.3. Rekrutierung der Patienten**

### **2.3.1. Akquirieren der persönlichen Daten**

Zuerst fand die Identifizierung der seit Juli 2007 rekrutierten Patienten statt. Die pseudonymisierten Daten (Epi001 bis Epi279) lagen in der Datenbank vor. Da die Sammlung von Langzeit-Follow-Up-Daten eine Entschlüsselung erforderte, wurde anhand einer separaten Tabelle den Epi-Nummern Namen und Geburtsdatum zugeordnet, um hiermit im KAOS-System (Programmsystem zur Bereitstellung eines klinischen Arbeitsplatzes) und GTDS (Gießener Tumordokumentationssystem) Informationen über weitere Vorstellungen im Klinikum und speziell der urologischen Klinik zu erhalten, um eventuell bestehende urologische Probleme bzw. Neuerkrankungen erfassen zu können. Darüber hinaus wurde auf Informationen über bereits verstorbene Patienten und vorliegende Sterbebriefe geachtet. Die Entschlüsselung war notwendig, um die postalischen Daten der Patienten zu erhalten und jeden einzelnen Patienten zu kontaktieren.

### **2.3.2. Postalisches Anschreiben**

Im Oktober 2014 wurde das erste Anschreiben versendet. Jeder Patient erhielt ein personalisiertes Anschreiben, einen frankierten und adressierten Rücksendeumschlag sowie vier Fragebögen (CESI, NIH-CPSI, IPSS und den eigens angefertigten Studienfragebogen).

Das personalisierte Anschreiben erläuterte den Zweck und den Ablauf der Studie und erklärte, dass die Daten mit den Epi-Nummern wieder pseudonymisiert an die Klinik zurückgesendet werden.

Im Dezember 2014 wurde zur Erinnerung ein weiteres Anschreiben an Patienten verschickt, von denen bis zum genannten Zeitpunkt keine Antwort eingegangen war.

### **2.3.3. Telefonische Kontaktaufnahme**

In einigen Fällen konnte auf dem Postweg keine Kontaktaufnahme erfolgen, da der Patient unbekannt verzogen war bzw. veraltete Kontaktdaten vorlagen. Außerdem waren auch nach erneuter Erinnerung per Brief nicht alle Anschreiben beantwortet worden.

Daraufhin wurden diese Patienten anhand der im KAOS-System hinterlegten Telefonnummer telefonisch kontaktiert. Von Patienten, die eine erneute Untersuchung ablehnten, konnte auf diesem Weg die Information über das Überleben und das Auftreten eines Rezidivs gewonnen werden.

#### **2.3.4. Ermittlung verzogener Patienten durch ZEMA**

Bei einigen Patienten war es bis Juli 2015 nicht gelungen, Kontakt aufzunehmen und das Anschreiben zuzustellen.

Mit Hilfe der Patientennamen, Geburtsdatum und der zuletzt bekannten Adresse wurde versucht, über die Datenbank ZEMA Online V.2.0. die aktuellen Kontaktdaten des Patienten bzw. Informationen über verstorbene Patienten zu ermitteln.

Das „Zentrale Einfach Meldeauskunftregister“ (ZEMA) ist ein länderübergreifendes Internetportal für Melderegisterauskünfte in Hessen und Bayern. Es wurde in Zusammenarbeit der EKOM 21 GmbH (Carlo-Mierendorff Straße 11, 35398 Gießen) und der Anstalt für Kommunale Datenverarbeitung in Bayern (AKDB) erstellt.

#### **2.3.5. Information über verstorbene Patienten**

Im Rahmen des Langzeit-Follow-Up war damit zu rechnen, dass einige der rekrutierten Patienten bereits verstorben sind. Um diese Patienten nachweislich zu identifizieren, wurde im KAOS-System und im GTDS nach Patienten, mit denen keine Kontaktaufnahme gelungen ist, gesucht.

Außerdem wurden Informationen über verstorbene Patienten durch telefonische Kontaktaufnahme mit Angehörigen sowie mit dem zuletzt angegebenen Hausarzt oder der zuständigen Pflegeeinrichtung gesammelt.

Es wurden Daten über den Todeszeitpunkt, Todesursache sowie Komorbiditäten erfragt. Soweit möglich, wurden auch urologische Probleme und erneut aufgetretene Epididymitiden erfasst.

## 2.4. Fragebögen

Im Rahmen des Langzeit-Follow-Up wurden den Patienten vier Fragebögen übersandt. Drei der Fragebögen (CESI, NIH-CPSI und IPSS) hatten die Patienten bereits bei der Erstvorstellung sowie nach zwei, sechs oder 12 Wochen ausgefüllt. So war eine Verlaufsdokumentation möglich. Der aus den Vorvisiten bekannte IIEF-Fragebogen wurde aufgrund des Umfangs und der unnötigen Belastung der Patienten durch zu viele Fragebogenseiten nicht verschickt.

Außerdem wurde den Patienten der eigens für die Studie erstellte Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* als wesentliches Element zugesendet.

### 2.4.1. Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI)

Der CESI erfasst im Zusammenhang mit der chronischen Epididymitis zwei große Teilbereiche: *Schmerzen* und *Lebensqualität*. [75, 118]

Der erste Teilbereich *Schmerzen* besteht aus zwei Fragen, die sich zum einen auf die Frequenz der Schmerzen bzw. der Beschwerden beziehen und mit null bis fünf Punkten bewertet werden. Zum anderen wird die Intensität mit null bis zehn Punkten erfasst. Daraus ergibt sich für den Teilbereich *Schmerzen* ein maximaler Punktwert von 15 Punkten.

Im zweiten Teilbereich, bestehend aus drei weiteren Fragen, werden die Auswirkungen auf die Lebensqualität erfasst. Der maximal erreichbare Punktwert liegt bei 12 Punkten. Die Fragen des Teilbereichs *Lebensqualität* basieren auf validierten Fragen des NIH-CPSI und wurden aus diesem übernommen. [91]

Insgesamt ergibt sich aus den Teilbereichen *Schmerzen* und *Lebensqualität* ein Gesamtpunktwert zwischen null und 27 Punkten.

Der Fragebogen CESI ist in Anlage 1 beigelegt.

### 2.4.2. National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

Das National Health Institute in den USA entwickelte einen Fragebogen, der Symptome und deren Auswirkung auf tägliche Aktivitäten und die Lebensqualität von Männern mit chronischer Prostatitis erfasst. [91] Der entwickelte Fragebogen ist für Patienten einfach anzuwenden und erfasst zuverlässig das Vorhandensein einer chronischen Prostatitis. Insgesamt neun Fragen decken die drei Teilbereiche *Schmerzen*, *Harnsymptome* und *Lebensqualität* ab.

Der Teilbereich *Schmerzen* umfasst vier Fragen mit einer Punktebewertung von null bis 21 zur Lokalisation, Frequenz, Intensität sowie Assoziation der Schmerzen mit Urinieren und Ejakulation.

Vorliegende irritative oder obstruktive Harnsymptome werden in Frage fünf und sechs beurteilt und mit null bis zehn Punkten bewertet. An dieser Stelle wird die Häufigkeit des Harndrangs erfragt und ob subjektiv eine vollständige Entleerung der Blase möglich ist.

Der Teilbereich *Lebensqualität* beinhaltet drei Fragen mit einer Punktebewertung von null bis neun und umfasst die Auswirkung der vorliegenden Symptome auf tägliche Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten. [91]

Der Fragebogen NIH-CPSI ist in Anlage 2 beigefügt.

### **2.4.3. International Prostate Symptom Score (IPSS)**

Der IPSS wurde entwickelt, um den Schweregrad eines bestehenden benignen Prostatasyndroms (BPS) und dessen Verlauf zu beurteilen. Er ist wesentliches Element in der klinischen Routine zur Beurteilung der Miktionsparameter bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom vor und nach verschiedenen Therapieformen und entsprechend validiert. [146]

Der IPSS besteht aus sieben Fragen. Jede Frage dient der Beurteilung eines klassischen Symptoms des BPS und wird jeweils mit null bis fünf Punkten bewertet. Anhand dessen können drei Schweregrade differenziert werden: ein mildes BPS liegt bei einem Punktwert zwischen null und sieben vor, ein mittlerer Schweregrad bei acht bis 19 Punkten und ein schweres BPS bei 20 bis 35 Punkten.

Die Fragen beurteilen Restharngefühl, erneutes Wasserlassen innerhalb von zwei Stunden nach Miktionsbeginn, diskontinuierliches Wasserlassen (erneuter Miktionsbeginn bei einem Toilettengang), die Fähigkeit, das Wasserlassen bei Harndrang hinauszuzögern, Strahlstärke, Pressen beim Urinieren und Häufigkeit des nächtlichen Wasserlassens (niemals bis maximal fünf Mal).

Der Fragebogen IPSS ist in Anlage 3 beigefügt.

#### **2.4.4. Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung***

Für das Langzeit-Follow-Up wurde der Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* konzipiert. Er besteht aus acht Fragen und erfasst drei große Bereiche: Rezidive, Schmerzen und Fertilität.

Die ersten beiden Fragen dienen dem Zweck, Nebenhodenentzündungen zu erfassen, die vor und nach dem Ereignis aufgetreten sind, mit welchem der Patient zur Studienteilnahme vorstellig geworden ist. Zwei weitere Fragen erfassen über den Zeitraum der Entzündung hinaus bestehende Schmerzen und deren Intensität im Bereich des Nebenhodens sowie Schmerzen, die bereits vor der Epididymitis bestanden haben. Die Schmerzintensität wird jeweils auf einer Skala von null (keine Schmerzen) bis zehn (maximal vorstellbare Schmerzen) angegeben. Des Weiteren werden Neuerkrankungen und stattgefundenen Operationen seit der Epididymitis erfasst. Zum Bereich Fertilität wird der Patient befragt, ob er jemals eine Sterilisation hat durchführen lassen. Außerdem wurde erfasst, ob nach der Epididymitis ein Kind gezeugt wurde und wie lange es dauerte, bis eine Schwangerschaft eingetreten war. Der Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* ist in Anlage 4 beigefügt.

Patienten, die im Rahmen der Vorvisiten bereits eine Ejakulatprobe abgegeben hatten, wurden gebeten, Auskunft zu geben, ob die Bereitschaft besteht, gegen eine Entschädigung in Höhe von 40 Euro erneut ein Ejakulat zur Analyse abzugeben und innerhalb des Langzeit-Follow-Up an einer Kontrolluntersuchung teilzunehmen. Die Ethikkommission hatte die Aufwandsentschädigung entsprechend am 07.12.2011 bewilligt. Der Bescheid ist in Anlage 5 beigefügt.

## 2.5. Charlson Comorbidity Score

Innerhalb der Datenerhebung wurde für jeden Patienten anhand der bekannten Vorerkrankungen der Charlson Comorbidity Score berechnet. Dies erfolgte zum einen anhand des ursprünglich von Charlson et al. 1986 entwickelten Charlson Comorbidity Score und zum anderen durch die 2010 aktualisierte Version von Quan et al.. [19, 137]

Der 1986 entwickelte Charlson Comorbidity Score dient der Beurteilung des Mortalitätsrisikos von Patienten anhand bestehender Komorbiditäten innerhalb longitudinal angelegter Studien. [19]

Der Score ist einfach anzuwenden und berücksichtigt nicht nur die Anzahl der vorhandenen Komorbiditäten, sondern auch durch unterschiedliche Gewichtung der jeweiligen Erkrankung den Schweregrad. Der Charlson Comorbidity Score beinhaltet insgesamt 17 unterschiedliche Komorbiditäten und jede Erkrankung wird mit einem, zwei, drei oder sechs Punkten gewichtet, die zu einer Gesamtpunktzahl addiert werden.

Beispiel zur Berechnung des Charlson Comorbidity Score:

$$\text{Myokardinfarkt (1) + Leukämie (2) = Gesamtpunktzahl (3)}$$

Berücksichtigte Erkrankungen und deren Gewichtung sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. [19]

**Tabelle 6: Punktbewertung der Komorbiditäten im Charlson Comorbidity Score 1986.**

Punktwert	Komorbidität
<b>1</b>	Myokardinfarkt Chronische Herzinsuffizienz Periphere arterielle Verschlusskrankheit Zerebrovaskuläre Erkrankung Demenz Chronische Lungenerkrankung Bindegewegserkrankung Gastroduodenale Ulkuskrankheit Leichtgradige Lebererkrankung Diabetes mellitus
<b>2</b>	Hemiplegie Mittelgradige bis hochgradige Nierenerkrankung Diabetes mellitus mit Endorganschädigung Solides Tumorleiden Leukämie Lymphom
<b>3</b>	Mittelgradige bis hochgradige Lebererkrankung
<b>6</b>	Metastasiertes solides Tumorleiden AIDS

Ebenfalls wurde die im Jahr 2010 aktualisierte Version des Charlson Comorbidity Score verwendet. Durch die Entwicklung verschiedener Therapiemöglichkeiten und die Optimierung des Disease-Managements seit 1986 hat sich auch die Auswirkung der einzelnen Komorbiditäten auf das Mortalitätsrisiko und damit die Gewichtung der einzelnen Erkrankungen verändert. Dies wurde bei der Gewichtung der Komorbiditäten in der aktualisierten Version berücksichtigt. Im Vergleich zum ursprünglichen Charlson Score (17 Komorbiditäten) wurden fünf Komorbiditäten mit null Punkten bewertet und die aktualisierte Version somit auf 12 Komorbiditäten gekürzt. Für drei weitere wurde die Gewichtung reduziert, für vier erhöht und bei fünf Komorbiditäten nicht verändert. [137]

Die beiden Versionen von 1986 und 2010 sind in folgender Tabelle zum Vergleich dargestellt. [19, 137]

**Tabelle 7: Gegenüberstellung der Punktbewertung der Komorbiditäten im Charlson Comorbidity Score von 1986 und von 2010.**

Komorbidität	Charlson Comorbidity Score 1986	Charlson Comorbidity Score 2010
Myokardinfarkt	1	0
Chronische Herzinsuffizienz	1	2
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	0
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1	0
Demenz	1	2
Chronische Lungenerkrankung	1	1
Bindegewebserkrankung	1	1
Gastroduodenale Ulkuskrankheit	1	0
Leichtgradige Lebererkrankung	1	2
Diabetes mellitus ohne chronische Folgeschädigung	1	0
Diabetes mellitus mit chronischer Folgeschädigung	2	1
Hemiplegie oder Paraplegie	2	2
Nierenerkrankung	2	1
Tumorleiden, einschließlich Leukämie und Lymphome	2	2
Mittelgradige bis hochgradige Lebererkrankung	3	4
Mestastasiertes solides Tumorleiden	6	6
AIDS/HIV	6	4
<b>Maximale Punktzahl</b>	<b>29</b>	<b>24</b>

## **2.6. Nachuntersuchung im Langzeit-Follow-Up**

Zur Nachuntersuchung wurden ausschließlich Patienten einbestellt, die sich im Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* dafür bereit erklärt hatten. Außerdem wurden die Patienten so ausgewählt, dass bereits in früheren Visiten eine Ejakulatanalyse stattgefunden hatte und somit eine Vergleichsprobe vorlag.

Das Langzeit-Follow-Up umfasste eine körperliche Untersuchung, eine Sonographie des Hodens und Nebenhodens, eine Labor- und Urinuntersuchung sowie eine Analyse des Ejakulats.

Die Untersuchungen fanden an drei unterschiedlichen Terminen im April 2015 in der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie statt. Alle Untersuchungen wurden aus dem Forschungsbudget der urologischen Abteilung finanziert.

Die Durchführung der Termine fand in Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. A. Pilatz, Prof. Dr. med. H.- C. Schuppe und den medizinisch-technischen Assistenten des andrologischen Forschungslabors (Leiter: Prof. Dr. med. K. Steger) statt.

Patienten, die sich schriftlich bereit erklärt hatten, an einer Nachuntersuchung teilzunehmen und die Kriterien erfüllten, wurden zur Terminvereinbarung telefonisch kontaktiert.

Zur Erinnerung erhielten die Patienten ca. zwei Wochen vor dem vereinbarten Termin noch einmal Post. Das Erinnerungsschreiben enthielt neben den genauen Termindaten auch eine Wegbeschreibung. Falls der Patient sich entschieden hatte, die Ejakulatprobe von zu Hause mitzubringen, wurden ihm zum Transport der Probe in die Klinik drei sterile, durchsichtige Plastikbecher übersandt.

Patienten, denen es nicht möglich war, einen der angebotenen Termine zur Nachuntersuchung wahrzunehmen und weiteren urologischen Untersuchungsbedarf hatten, wurde die Möglichkeit gegeben, einen individuellen Termin zu vereinbaren und die Untersuchung während der Sprechstunde in der urologischen Ambulanz der Uniklinik Gießen nachzuholen. Die Untersuchung wurde ebenfalls von Herrn PD Dr. med. A. Pilatz durchgeführt und entsprach im Ablauf dem Langzeit-Follow-Up.

### **2.6.1. Anamnese und körperliche Untersuchung**

Die Befunde der Anamnese und der körperlichen Untersuchung wurden in den speziell für das Langzeit-Follow-Up konzipierten Untersuchungsbogen (EPI-LFU-Bogen), der

2014 von dem Verfasser der vorliegenden Arbeit und Herrn PD Dr. med. A. Pilatz entworfen worden war, eingetragen. Alle Bögen wurden mit Hilfe der den Patienten zugeordneten Epi-Nummern pseudonymisiert und enthielten somit keine Namen der Patienten.

Der Untersuchungsbogen EPI-LFU-Bogen ist in Anlage 6 beigefügt.

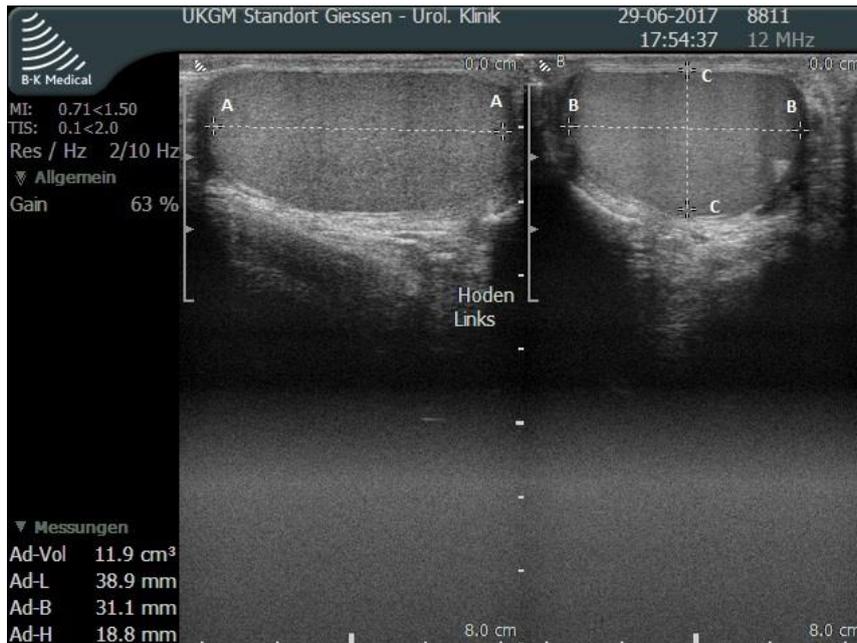
Anamnestisch bedeutsam waren aktuell bestehende Beschwerden in Zusammenhang mit der Epididymitis und die Ermittlung der sexuellen Karenzzeit.

In der körperlichen Untersuchung wurden Penis, Hoden und Nebenhoden inspiziert und palpiert. Außerdem erfolgte die digital rektale Untersuchung der Prostata.

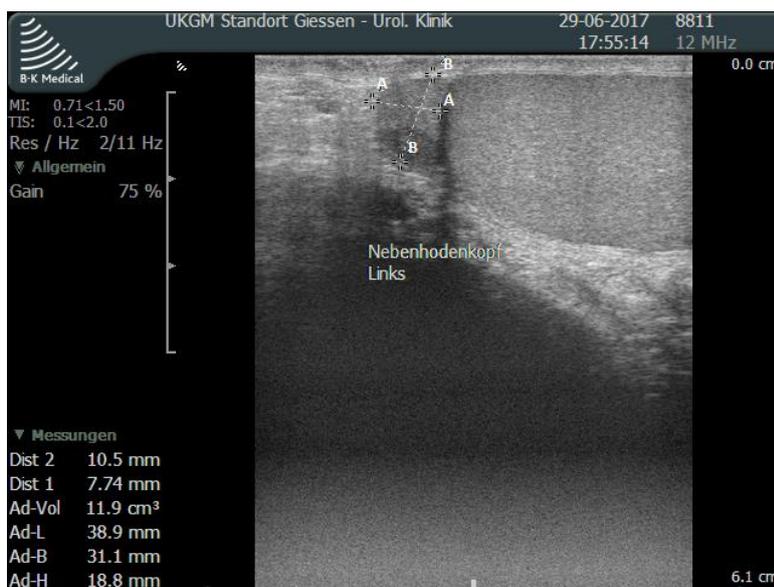
### **2.6.2. Sonographie des Hodens und des Nebenhodens**

Herr PD Dr. med. A. Pilatz führte selbstständig bei jedem Patienten eine B-Bild Sonographie des rechten und linken Hodens sowie beider Nebenhoden durch. Während der Untersuchung befand sich der Patient in Rückenlage. Es wurde ein 7,5 MHz Schalkopf und ein BK-Ultraschallgerät verwendet (Pro Focus 2202, BK-Medical Medizinische Systeme GmbH, Quickborn, Deutschland). Das Hodenvolumen (in ml) wurde bestimmt und mittels farbkodierter Dopplersonografie die Hodenperfusion (normal, Hypo- oder Hyperperfusion) beurteilt. Des Weiteren wurde die Größe des Nebenhodenkopfs (Höhe und Breite in mm) und unter Verwendung der Spektraldopplersonographie die systolische Flussgeschwindigkeit der A. testicularis (Peak systolic velocity (PSV) in cm/s) ermittelt. Außerdem wurde auf Nebenbefunde, wie Nebenhodenzysten, Hydatiden und Hodentumore geachtet.

Die hier dargestellten Ultraschallbilder dienen als Beispiel und wurden an einem gesunden Probanden dokumentiert.



**Abbildung 1: Bestimmung des Hodenvolumens mittels Sonographie: Hodenlänge (A-A), Hodenbreite (B-B) und Hodenhöhe (C-C).**



**Abbildung 2: Messung des Caput Epididymis in zwei Ebenen. Zunächst wird die maximale Dicke (A-A) im Längsschnitt bestimmt. Die Höhe (B-B) wird im rechten Winkel dazu in der Mitte der Strecke gemessen. [135]**

Die Harnblase wurde ebenfalls sonographiert und der Restharn (in ml) sonographisch bestimmt. Die Prostata wurde mittels transrektaler Ultraschalluntersuchung (TRUS) nach Volumen (in ml) und intraparenchymalen Verkalkungen beurteilt.

Alle Befunde wurden vom Untersucher im EPI-LFU-Bogen dokumentiert.

### 2.6.3. Laboruntersuchung

Von jedem Patienten wurden Laborwerte bestimmt. Hierfür wurden jeweils insgesamt fünf Monovetten (S-Monovette®- Sarstedt) Blut entnommen:

- 2 x Serum (weiß)
- 1 x Lithium- Heparin (gelb-orange)
- 1 x EDTA (große Monovette, rot)
- 1 x EDTA (kleine Monovette, rot)

Die Monovetten wurden mittels Epi-Nummern anonymisiert. Der Inhalt einer Serum-Monovette wurde zentrifugiert und das überstehende Serum abpipettiert. Das gewonnene Serum und eine weitere EDTA-Monovette wurden bei – 80 Grad Celsius für eventuelle Nachuntersuchungen kryokonserviert. Die übrigen Monovetten wurden zur Diagnostik in das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Uniklinik Gießen (Leiter: Prof. Dr. H. Renz) gegeben und über das urologische Forschungsbudget abgerechnet.

Die folgende Tabelle zeigt die im Langzeit-Follow-Up erhobenen Laborparameter.

**Tabelle 8: Im Langzeit-Follow-Up bestimmte Laborparameter.**

Laborparameter	Einheit
<b>Kleines Blutbild</b>	
Leukozyten	giga/l
Erythrozyten	tera/l
Hämoglobin	g/l
Hämatokrit	l/l
Thrombozyten	giga/l
MCV	fl
MCH	pg
MCHC	g/l
CRP	mg/l
Kreatinin	mg/dl
Glomeruläre Filtrationsrate, errechnet	ml/min
Albumin	g/l
PSA	ng/ml
<b>Hormone</b>	
FSH	mU/ml
LH (Lutropin)	mU/ml
Östradiol	pg/ml
Testosteron	ng/dl
Testosteron, frei	ng/dl
Quotient Testosteron frei/gesamt	%
SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin)	nmol/l

#### **2.6.4. Urinuntersuchung**

Jeder Patient gab vor der körperlichen und sonographischen Untersuchung eine Urinprobe ab. Die zur Probengewinnung verwendeten Urinbecher wurden ebenfalls durch Beschriftung mit der Epi-Nummer pseudonymisiert.

Der gewonnene Mittelstrahlurin wurde mittels Urinteststreifen (Combour 9 Test der ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) vor Ort untersucht und die Befunde wurden direkt in den EPI-LFU-Bogen eingetragen.

Außerdem wurde eine Urinkultur (Uricult® der ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) für die mikrobiologische Untersuchung angelegt. Bei einem positiven Befund wäre die mikrobiologische Diagnostik in dem Institut für klinische Mikrobiologie (Prof. Dr. T. Chakraborty) erneut über das Forschungsbudget abgerechnet worden.

#### **2.6.5. Ejakulatanalyse nach WHO-Kriterien**

Für diese Arbeit wurden im Langzeit-Follow-Up Ejakulate von 21 Patienten untersucht. Die Gewinnung der Ejakulate erfolgte durch Masturbation in einen sterilen Plastikbecher. Die zur Probengewinnung verwendeten Becher wurden zur Pseudonymisierung mit der jeweils dem Patienten zugeordneten Epi-Nummer versehen.

Von zu Hause mitgebrachte Ejakulatproben wurden innerhalb von 30 Minuten durch den Patienten in die Klinik transportiert und innerhalb von 60 Minuten nach Ejakulation untersucht.

Die Analyse der Ejakulate erfolgte nach WHO 2010-Kriterien. Zur Auswertung diente der standardisierte Vordruck der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen. Der Vordruck ist in Anlage 7 beigefügt. Die Analyse erfolgte durch erfahrene technische Assistenten des andrologischen Forschungslabors (Leiter: Prof. Dr. K. Steger).

Makroskopisch erfolgte die Beurteilung der Beschaffenheit des Ejakulats. Hierzu zählt die Ejakulatfarbe, diese stellt sich physiologisch grau-gelb sowie homogen getrübt dar. Außerdem wurden Verflüssigungszeit und Fadenzug des Ejakulats untersucht. Die Verflüssigungszeit sollte weniger als 60 Minuten betragen und das Ejakulat weniger als zwei Zentimeter aus einer Pipette abtropfen. [52]

Darüber hinaus wurde das Volumen ( $\geq 1,5$  ml) indirekt durch Messung des Ejakulatgewichts (Dichte des Ejakulats ca. 1 g/ml) und der pH-Wert ( $\geq 7,2$ ) ermittelt. [52]

In der mikroskopischen Untersuchung wurden u. a. die Spermatozoenmotilität, die Spermatozoenkonzentration und Spermatozoenmorphologie untersucht. Jeder dieser Parameter wurde nach WHO 2010-Anforderung unter Doppelbestimmung (mind. 2 x 200 Spermien) untersucht. [52]

Die Bestimmung der Spermienmotilität ( $\geq 50\%$ ) erfolgte bei Raumtemperatur oder bei 37°C im Nativpräparat. Nach neuer WHO 2010-Anforderung wurde die Progressivmotilität, welche sich aus den ehemaligen Kategorien Motilität a und Motilität b zusammensetzt, ermittelt. Die Beurteilung der Vitalität der Spermien erfolgte mittels Eosintest, hierbei kommt es zur Eosin-Färbung nicht vitaler Spermien, da bei intakter Membran der Spermienköpfe Eosin nicht in die Zelle gelangt. [52, 192]

Die genaue Bestimmung der Spermatozoenkonzentration ( $\geq 15$  Mio./ml) erfolgte mittels Hämocytometer. Hierzu werden dem vollständig verflüssigten Ejakulat zwei Teilproben entnommen und mit einer Spermien immobilisierenden Lösung verdünnt. Es werden nur vollständige Spermien gezählt, isolierte Spermienköpfe oder Spermien mit fehlendem Kopfsegment („Pinheads“) werden gesondert erfasst. Außerdem wird der Verdünnungsgrad der Teilproben so gewählt, dass eine Zählung von mind. 200 Spermien möglich ist. [52, 192]

Nach Anfertigung eines Ejakulatausstrichpräparats wurde der Anteil normal geformter Spermatozoen ( $\geq 4\%$ ) mikroskopisch unter Berücksichtigung der sog. strengen Kriterien („strict criteria“) ermittelt. Zusätzlich wurde der Anteil an Kopf-, Mittelstück- und Schwanzdefekten der Spermatozoen erfasst. Falls sich neben normal geformten Spermien zelluläre Elemente, wie unreife Keimzellen oder andere Zellen, wie Makrophagen, Leukozyten oder Erythrozyten im Ejakulat befanden, wurden diese ebenfalls beschrieben. Auch Agglomerationen und Agglutinationen wurden registriert. [52, 192]

Zur Erfassung von Entzündungen im männlichen Genitaltrakt wurde als Basisuntersuchung die Leukozytenkonzentration ( $< 1$  Mio./ml) mittels Peroxidasemethode im Nativejakulat erhoben und als weiterführende Untersuchung die Granulozyten-Elastase ( $< 250$  ng/ml) als biochemischer Marker im Seminalplasma bestimmt. [52, 77, 150, 195]

Die Bestimmung weiterer biochemischer Marker diente der Beurteilung der Funktionsfähigkeit der akzessorischen Drüsen. Hier waren vor allem die Fruktose ( $\geq 13 \mu\text{mol}/\text{Ejakulat}$ ) als Funktionsparameter der Bläschendrüsen und die alpha-Glukosidase ( $\geq 20 \text{ mU}/\text{Ejakulat}$ ) zur Beurteilung der Nebenhodenfunktion von Interesse. [170] Auch Zink ( $\geq 2,4 \mu\text{mol}/\text{Ejakulat}$ ), als Bestandteil des Prostatasekrets, wurde bestimmt. [150]

### **2.6.6. Patientenentschädigung**

Für die Teilnahme an der Kontrolluntersuchung im Rahmen des Langzeit-Follow-Up und die Abgabe einer Ejakulatprobe am Tag der Nachuntersuchung erhielt jeder Patient eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 40 Euro. In einer vorbereiteten Empfangsbestätigung versicherte jeder Patient, dass die abgegebene Probe von ihm persönlich stammt und die entsprechende Aufwandsentschädigung ausgehändigt worden ist.

### **2.6.7. Übermittlung der Ergebnisse an Patienten**

Für jeden Patienten wurde durch Herrn PD Dr. med. A. Pilatz ein Arztbrief verfasst und dieser direkt an den Patienten versendet. Dieser beinhaltete die Befundergebnisse zur körperlichen Untersuchung, Sonographie, Labor- und Urinuntersuchung sowie die der Ejakulatanalyse.

## **2.7. Dokumentation und Auswertung der gesammelten Daten**

Alle beantworteten Fragebögen sowie die gesammelten Befunde der Kontrolluntersuchung im Langzeit-Follow-Up wurden in Ordnern abgelegt und sicher in einem abschließbaren Raum und abschließbaren Aktenschrank verwahrt.

Die Digitalisierung der Daten erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Excel (Microsoft Office 2010, Microsoft Deutschland GmbH, Unterschleißheim). Die Dateneingabe erfolgte in die bereits vorhandene pseudonymisierte Datenbank anhand der vergebenen Epi-Nummern.

Die Statistische Auswertung wurde mit dem Programm IBM Statistics SPSS Version 22.0 durchgeführt (SPSS GmbH Software, München, Deutschland).

## 2.8. Statistische Auswertung

Die Dokumentation der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm Microsoft Excel (Microsoft Office 2010, Microsoft GmbH Deutschland, Unterschleißheim). Die Daten wurden pseudonymisiert in das Computerprogramm SPSS Statistics 22.0 (SPSS GmbH Software, München, Deutschland) übertragen und mit dessen Hilfe statistisch ausgewertet.

Für die Auswertung der Charlson Comorbidity Scores und der Fragebögen CESI, NIH-CPSI und IPSS wurde bei Normalverteilung der T-Test für gepaarte Stichproben bzw. bei nicht normalverteilten Stichproben der Wilcoxon-Test verwendet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten nach erstmaliger Visite sowie die Zeitspanne von Erstvorstellung bis zur Teilnahme am Langzeit-Follow-Up, wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve errechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde zusätzlich anhand unterschiedlich hoher Charlson Comorbidity Scores als Kaplan-Meier-Kurven verglichen und mittels Log-Rank-Test statistisch untersucht.

Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Rezidivs in der Zeit nach Erstvorstellung mit akuter Epididymitis wurde mittels Cox-Regressionskurve ermittelt.

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen dem Auftreten eines Rezidivs nach akuter Epididymitis und verschiedenen Parametern, wie beispielsweise Patientenalter oder Charlson Comorbidity Score 2010, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient mittels bivariater Korrelationsanalyse ermittelt und ein zweiseitiger Signifikanztest durchgeführt. Ergänzend erfolgte eine multivariate Analyse mittels binär logistischer Regressionsanalyse.

Die Auswertung der Spermogrammparameter und der Sexualhormone erfolgte für zwei unterschiedlich große Stichproben. Die Gruppe des Langzeit-Follow-Up (Gruppe des LFU) wurde von Patienten, die an der Nachuntersuchung des Langzeit-Follow-Up teilgenommen hatten, gebildet. Die Gruppe des Kurzzeit-Follow-Up (Gruppe des KFU) wurde von allen Patienten gebildet, die für die vorliegende Arbeit eingeschlossen wurden und von denen Proben von Tag 14 und Tag 84 nach akuter Epididymitis vorlagen. Die Auswertung der unterschiedlichen Parameter erfolgte jeweils als verbundene Stichprobe. Bei normalverteilten Stichproben wurde der T-Test für verbundene Stichproben eingesetzt. Lag in einer Stichprobe keine Normalverteilung vor, so wurde der Wilcoxon-Test zur Auswertung verwendet.

Zur Untersuchung einer Korrelation zwischen Spermienkonzentration und alpha-Glukosidase wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient mittels bivariater Korrelationsanalyse berechnet sowie durch einen zweiseitigen Signifikanztest überprüft und als Streudiagramm dargestellt.

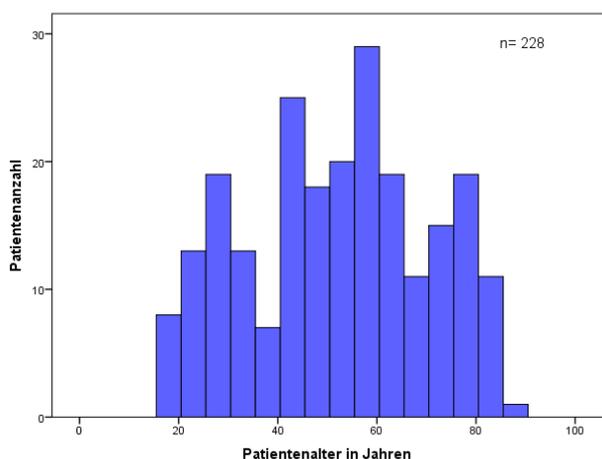
Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herr PD Dr. med. A. Pilatz, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie der Justus-Liebig-Universität Gießen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

##### 3.1.1. Gesamtes Patientenkollektiv

Für die Studie wählten wir aus der bereits bestehenden Datensammlung 228 Patienten aus, die sich in der Zeit von 2007 bis 2013 in der urologischen Ambulanz der Uniklinik Gießen mit akuter Epididymitis vorgestellt hatten. Die Patienten waren bei Erstvorstellung zwischen 18 und 89 Jahren alt, der Altersmedian lag bei 53 Jahren und die Spannweite betrug 71 Jahre.

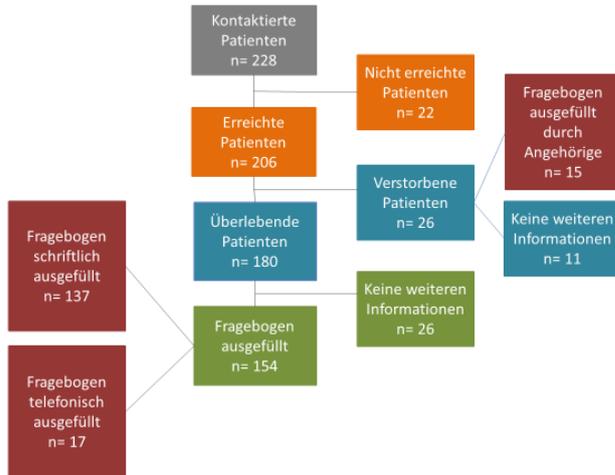


**Abbildung 3: Altersverteilung der kontaktierten Patienten. n=Stichprobengröße.**

Von den 228 Patienten, die für das Langzeit-Follow-Up kontaktiert wurden, konnte das Überleben bzw. Versterben von 206 (90,4%) Personen überprüft werden. Bei 22 (9,6%) Patienten gelang es nicht, diese Information einzuholen. Von den 206 Personen waren zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up 180 (79%) Personen am Leben und 26 (11,4%) verstorben.

Es gelang, von 154 (67,6%) der 180 Überlebenden weitere Daten über die Information des Überlebens hinaus zu sammeln. Bei 26 (11,4%) der 180 Überlebenden konnte lediglich die Information, dass die Person bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up überlebt hatte, überprüft werden.

Letztendlich gelang es im Rahmen des Langzeit-Follow-Up, von 137 (60,1%) Patienten Daten durch den schriftlich ausgefüllten Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* zu erheben. 17 (7,5%) weitere Patienten beantworteten den Fragebogen im Rahmen eines Telefoninterviews und von 15 (6,6%) der 26 verstorbenen Patienten konnte der Fragebogen durch Angehörige ausgefüllt werden.



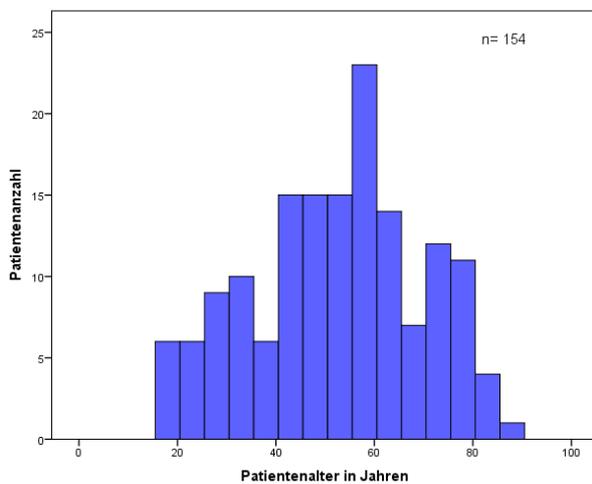
**Abbildung 4: Überblick über das gesamte Patientenkollektiv. n=Patientenanzahl.**

Für die vorliegende Arbeit entschieden wir uns, das Patientenkollektiv für die Auswertung auf die Personen zu beschränken, die überlebt und den Fragebogen schriftlich oder telefonisch ausgefüllt hatten. Die Daten der verstorbenen Patienten wurden gesondert betrachtet.

### 3.1.2. Patientenkollektiv mit ausgefülltem Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung*

Der Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* wurde insgesamt von 154 (67,6%) Patienten ausgefüllt. 137 (60,1%) Personen hatten den Fragebogen schriftlich beantwortet und an uns zurückgesendet. 17 (7,5%) weitere Personen beantworteten den Fragebogen im Rahmen eines Telefoninterviews.

Die Patienten waren zwischen 18 und 89 Jahre alt, der Altersmedian betrug 53 Jahre und die Altersspanne 71 Jahre.

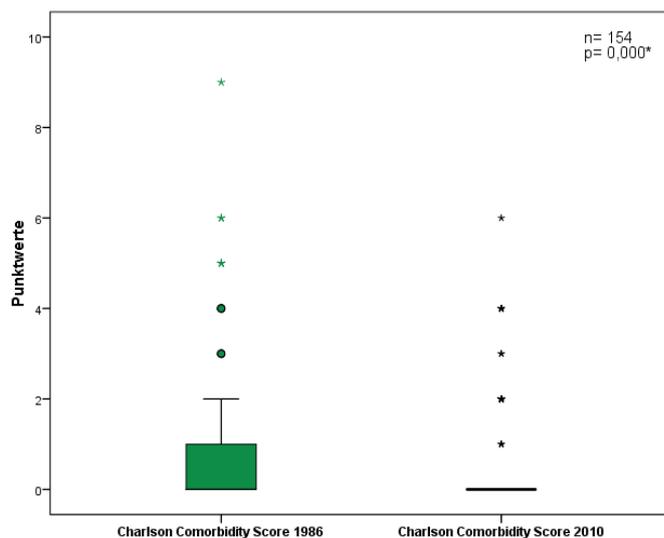


**Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung*. n=Stichprobengröße.**

Der Median der Zeitspanne von Erstvorstellung bis zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up lag bei 45 Monaten. Der kleinste Wert betrug 12 Monate und der maximale Wert 92 Monate.

Für alle Patienten wurde zur Bestimmung des Mortalitätsrisikos der Charlson Comorbidity Score nach der Methode von Charlson et. al aus dem Jahr 1986 und nach Quan et al. aus dem Jahr 2010 berechnet. [19, 137]

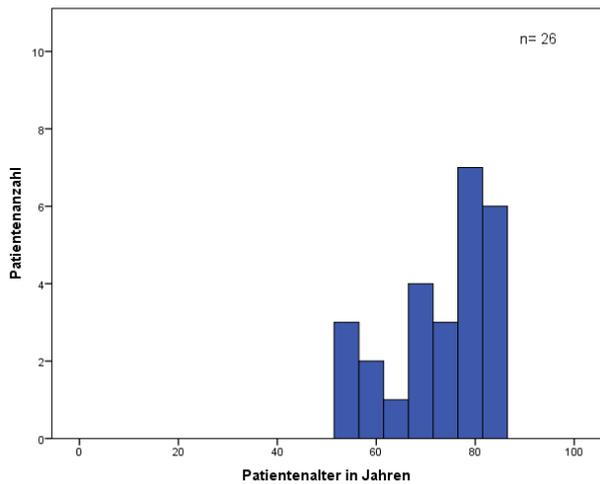
Der Median betrug jeweils null (Interquartilsabstand 0 - 1,0 bzw. 0 - 0) Punkte. Der Maximalwert lag bei der Berechnung nach Charlson et al. (1986) bei neun Punkten und der Minimalwert bei null Punkten. Außerdem wurden extreme Ausreißer (Darstellung als Sterne) bei neun, sechs und fünf Punkten und milde Ausreißer (Darstellung als Kreise) bei vier und drei Punkten dargestellt. Nach Quan et al. (2010) lag der Maximalwert bei sechs, der Minimalwert bei null Punkten und extreme Ausreißer bei sechs, vier, drei, zwei und einem Punkt.



**Abbildung 6: Charlson Comorbidity Scores nach Charlson et a. (1986) und Quan et al. (2010). \*Wilcoxon- Test, n=Stichprobengröße.**

### 3.1.3. Verstorbene Patienten

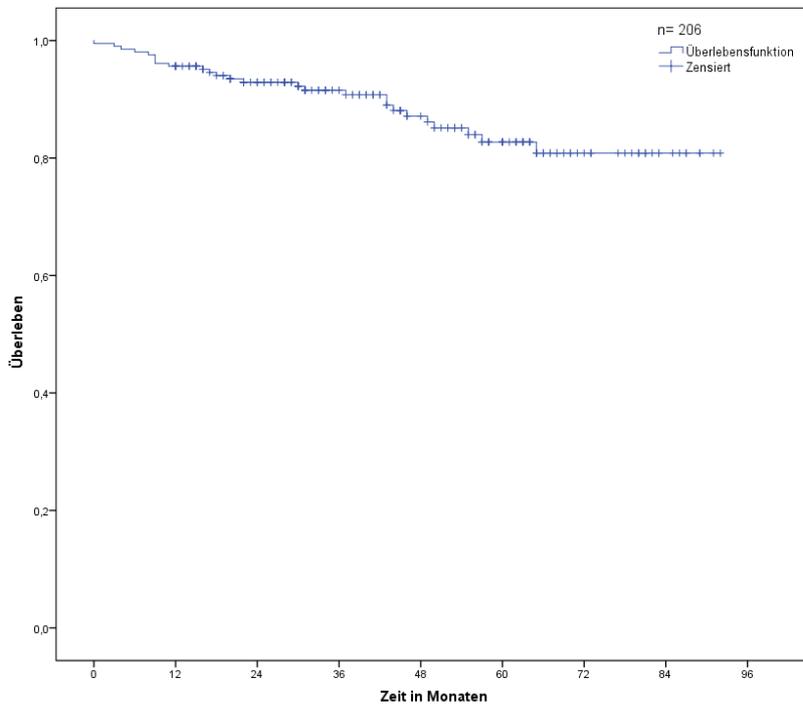
Aus den 228 ausgewählten Patienten konnten wir 26 (11,4%) verstorbene Personen identifizieren. Der jüngste verstorbene Patient war 54 Jahre und der älteste 85 Jahre alt. Der Altersmedian der Verstorbenen lag bei 76,5 Jahren und die Altersspanne bei 31 Jahren.



**Abbildung 7: Altersverteilung der verstorbenen Patienten. n=Stichprobengröße.**

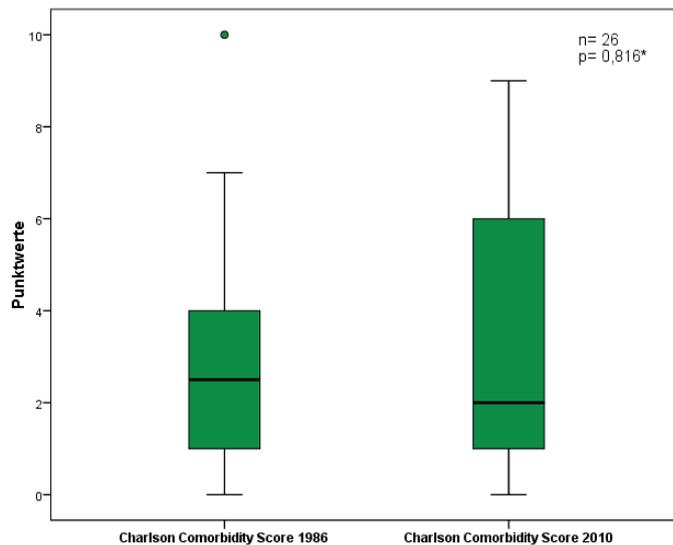
Der Median der Zeitspanne von Erstvorstellung bis zum Todestag der Patienten betrug 21 Monate. Die kürzeste Zeitspanne lag bei null Monaten, da der Zeitpunkt der Erstvorstellung mit akuter Epididymitis und der Todeszeitpunkt bis auf wenige Tage zusammenfielen. Die längste Zeitspanne betrug 65 Monate.

In der Kaplan-Meier-Kurve ist für 26 Patienten die Zeitspanne von der Erstvorstellung mit akuter Epididymitis bis zum Eintritt des Todes dargestellt. Für 180 Patienten trat dieses Ereignis nicht ein. Sie werden als zensierte Patienten aufgeführt und es wird die Zeitspanne von der Erstvorstellung bis zum Langzeit-Follow-Up dargestellt.



**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve von 206 Patienten. n=Stichprobengröße. Darstellung der Zeitspanne von Erstvorstellung mit akuter Epididymitis bis zum Todeszeitpunkt (Ereignis n=26) bzw. bis zur Teilnahme am Langzeit-Follow-Up (Zensiert n=180).**

Der Charlson Comorbidity Score wurde ebenfalls für alle verstorbenen Patienten berechnet. Der Median betrug 2,5 (Interquartilsabstand 1,0 - 4,5) Punkte nach Charlson et al. (1986) und zwei (Interquartilsabstand 1,0 - 6,0) Punkte nach Quan et al. (2010). Der Maximalwert lag bei zehn bzw. neun Punkten und der Minimalwert jeweils bei null Punkten.



**Abbildung 9: Charlson Comorbidity Score nach Charlson et al. (1986) und Quan et al. (2010) der verstorbenen Patienten. \*Wilcoxon-Test, n=Stichprobengröße.**

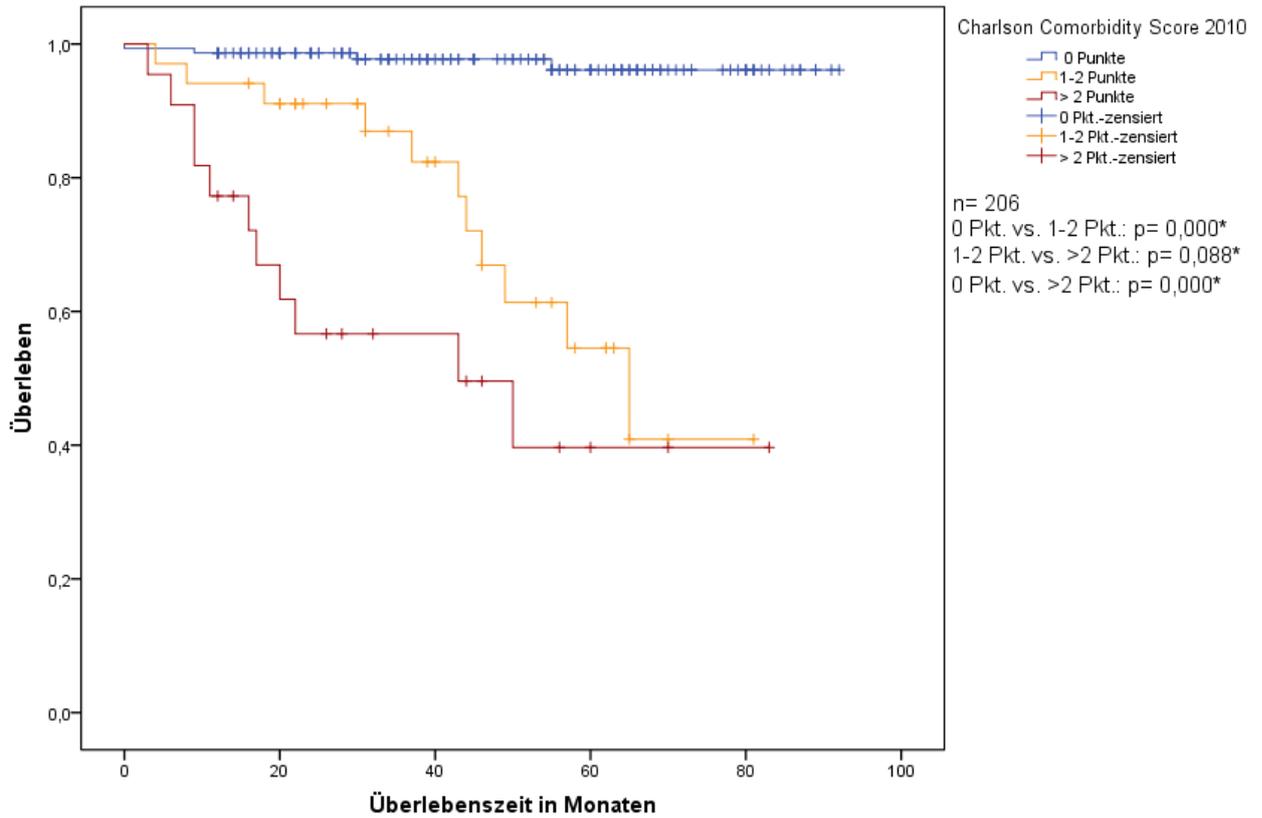
In der folgenden Abbildung wurden die kumulativen Überlebensraten von 206 Patienten anhand der unterschiedlich hohen Charlson Comorbidity Scores 2010 verglichen und als Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für 150 Patienten ergab sich ein Charlson Comorbidity Score 2010 von null. Bis zum Langzeit-Follow-Up verstarben vier (2,6%) Patienten innerhalb dieser Gruppe.

In der zweiten Gruppe lag der Charlson Comorbidity Score 2010 zwischen einem und zwei Punkten. 34 Patienten, von denen elf (34,4%) Patienten bis zum Langzeit-Follow-Up verstarben, fielen in diese Gruppe.

22 Patienten erreichten einen Charlson Comorbidity Score größer zwei. In dieser Gruppe verstarben elf (50%) Patienten.

Die kumulativen Überlebensraten der drei Gruppen wurden mittels Log-Rank-Test überprüft. Die Unterschiede zwischen der ersten Gruppe (Charlson Comorbidity Score = 0 Punkte) und der zweiten (Charlson Comorbidity Score = 1 - 2 Punkte) Gruppe bzw. zwischen der ersten und der dritten (Charlson Comorbidity Score = >2 Punkte) Gruppe waren statistisch stets hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Zwischen der zweiten und dritten Gruppe bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für 206 Patienten. Vergleich der kumulativen Überlebensrate anhand der Höhe des Charlson Comorbidity Score 2010. \*Log-Rank-Test, n=Stichprobengröße.**

In der nachfolgenden Tabelle sind die Todesursachen der verstorbenen Patienten sowie die Höhe des jeweils berechneten Charlson Comorbidity Scores und die Dauer des Überlebens nach akuter Epididymitis aufgeführt.

**Tabelle 9: Übersicht über Überlebenszeit nach akuter Epididymitis, Todesursache und Höhe der errechneten Charlson Comorbidity Scores der 26 verstorbenen Patienten.**

Patient	Überleben nach Erstvorstellung mit akuter Epididymitis in Monaten	Todesursache (sofern bekannt)	Charlson Comorbidity Score (1986) in Punkten	Charlson Comorbidity Score (2010) in Punkten
1	9	Verschlechterung des Allgemeinzustands	3	4
2	17	Herzinsuffizienz/ Multiorganversagen	2	3
3	30	Plötzlicher Herztod	0	0
4	37	Sepsis nach Wundinfektion	0	1
5	43	Verschlechterung des Allgemeinzustands	3	2
6	11	Kolonkarzinom	10	8
7	0	Sepsis	2	0
8	22	Herzversagen	3	3
9	43	Kleinzelliges Bronchialkarzinom	7	7
10	55	Verschlechterung des Allgemeinzustands nach Oberschenkelhalsfraktur	1	0
11	49	Morbus Parkinson	2	2
12	50	Metastasiertes Rektumkarzinom	7	6
13	57	Ursache unbekannt	1	1
14	31	Haarzelleukämie	2	2
15	20	Ösophaguskarzinom	6	6
16	6	Bronchialkarzinom	7	9
17	8	Rezidiv Epididymitis	2	2
18	9	Infektion Y-Prothese	0	0
19	44	Verschlechterung des Allgemeinzustands	3	2
20	18	Ileus	0	2
21	46	Nierenversagen	4	1
22	16	Herzversagen	4	4
23	9	Stammganglienblutung	7	9
24	3	Kardiogener Schock	4	6
25	65	Fulminanter Myokardinfarkt	1	1
26	4	Sakraldekubitus	1	2

Von 15 (57,7%) verstorbenen Patient ist es gelungen, durch Angaben von Angehörigen den Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* auszufüllen. So konnten wir die Information einholen, dass ein Patient erneut an einer akuten Epididymitis erkrankte. Die anderen 14 Patienten erlitten nach der Erstvorstellung mit akuter Epididymitis bis zum Todeszeitpunkt kein Rezidiv.

## 3.2. Auswertung der Fragebögen

### 3.2.1. Auswertung des Fragebogens *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung*

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte für insgesamt 154 Patienten. 137 (89%) Patienten hatten den Fragebogen schriftlich ausgefüllt und weitere 17 (11%) während eines Telefoninterviews.

Für die vorliegende Arbeit wurden vor allem die Daten zu Rezidiven, Tastbefund, Schmerzen, erfolgter Sterilisation und Zeugung eines Kindes nach akuter Epididymitis näher untersucht.

Die Auswertung der Angaben zum Punkt *Rezidive* bezieht sich jeweils auf das Ereignis der akuten Epididymitis, mit dem der Patient in der urologischen Ambulanz der Uniklinik Gießen vorstellig geworden ist und mit welchem dieser in die Studie aufgenommen wurde. So gaben 126 (81,8%) Patienten an, weder vor noch nach diesem Ereignis an einer weiteren akuten Epididymitis erkrankt zu sein. 15 (9,7%) Patienten gaben an, bereits vor dem Ereignis schon einmal an einer akuten Epididymitis erkrankt zu sein und 17 (11%) Patienten berichteten über eine erneute Erkrankung nach dem Ereignis. Vier (2,6%) dieser Patienten gaben sowohl eine vorangegangene als auch eine erneute akute Epididymitis an.

Insgesamt trat bei 28 (18,2%) Patienten entweder vor oder nach dem Ereignis mindestens eine weitere akute Epididymitis auf.

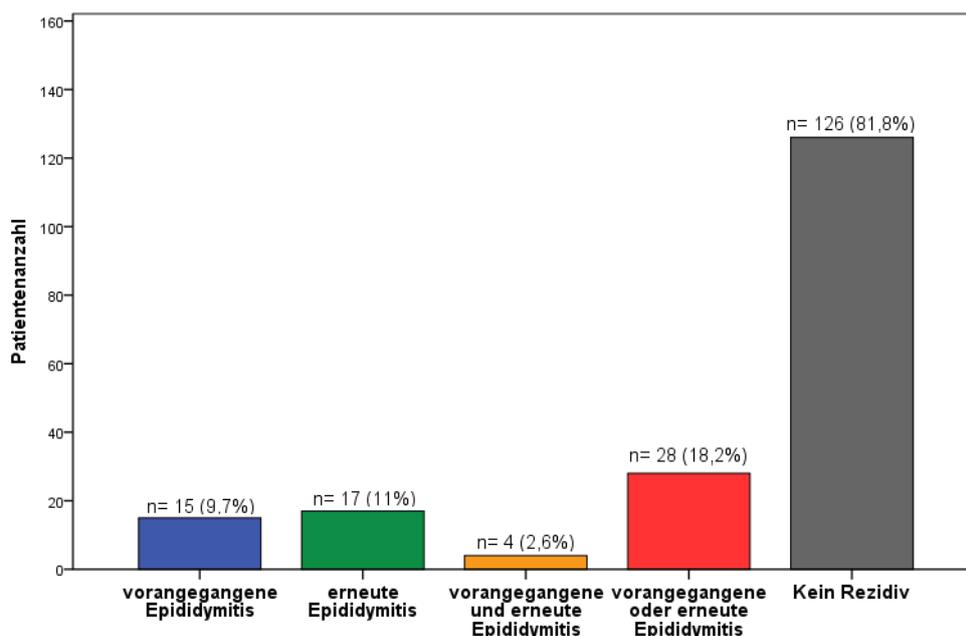
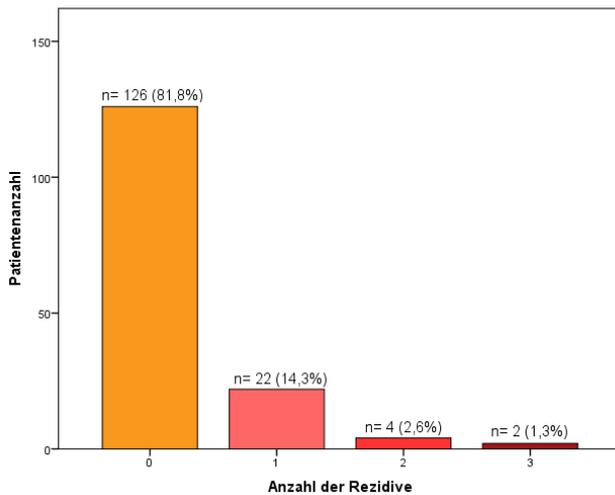


Abbildung 11: Überblick über Rezidive vor und nach akuter Epididymitis von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.

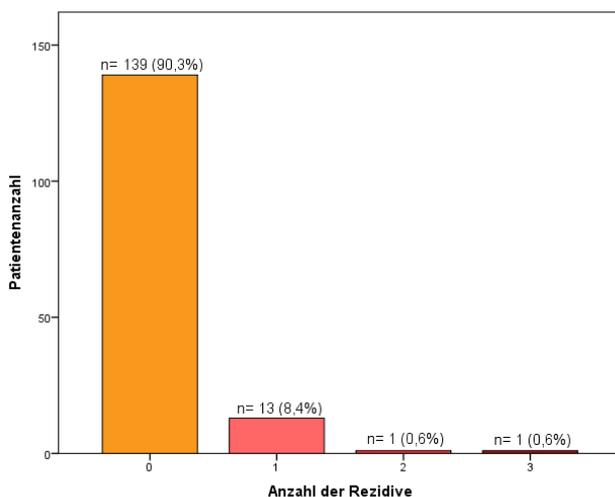
Bei der Auswertung der Anzahl der Rezidive wurde die Anzahl der akuten Epididymitiden vor oder nach bzw. vor und nach dem Ereignis, mit dem die Patienten in die Studie aufgenommen wurden, gezählt. Das Ereignis selbst wurde bei der Anzahl der Rezidive nicht berücksichtigt.

Von 28 (18,2%) Patienten, die entweder eine vorangegangene oder erneute Epididymitis angaben, berichteten 22 (14,3%) über ein einmaliges Rezidiv, vier (2,6%) Patienten über zwei und zwei (1,3%) Patienten über drei Rezidive.



**Abbildung 12: Anzahl der Rezidive insgesamt (vorangegangene oder erneute akute Epididymitis) von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

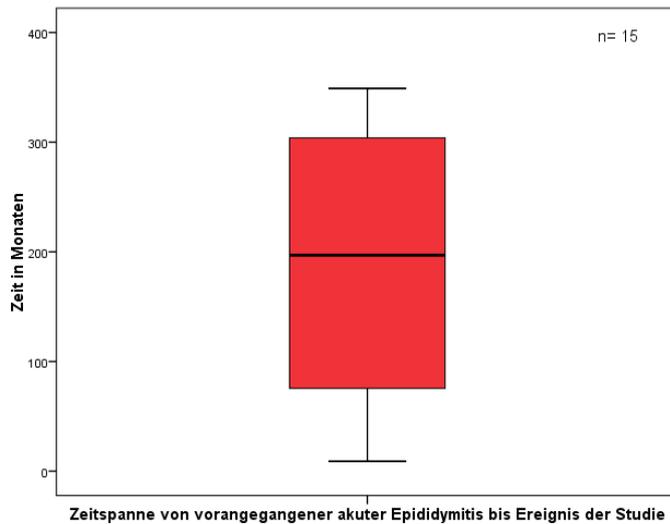
Von insgesamt 15 Personen mit vorangegangener akuter Epididymitis berichteten 13 (8,4%) Patienten über eine, ein (0,6%) Patient über zwei und ein (0,6%) Patient über drei vorangegangene akute Epididymitiden. Für 139 (90,3%) Männer war das Auftreten der akuten Epididymitis, womit sie in die Studie aufgenommen wurden, das Erstereignis.



**Abbildung 13: Anzahl der Rezidive (vorangegangene akute Epididymitis) von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

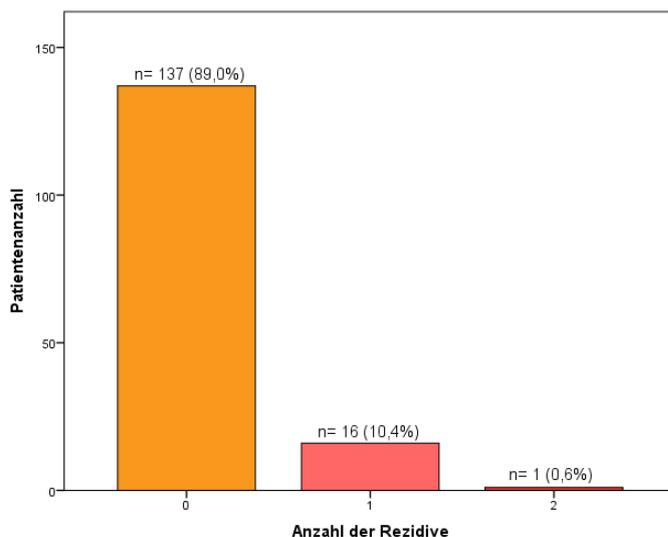
Der Median der Zeitspanne von vorangegangener akuter Epididymitis bis zum Ereignis, mit dem der Patient in die Studie aufgenommen wurde, lag bei 197 Monaten (16,4 Jahre). Die größte Zeitspanne betrug 349 Monate (29,1 Jahre) und die kürzeste neun Monate (0,75 Jahre). Die Spannweite betrug 340 Monate (28,3 Jahre).

Bei Patienten mit mehreren vorangegangenen akuten Epididymitiden wurde jeweils das Datum des Erstereignisses zur Berechnung der Zeitspanne verwendet.



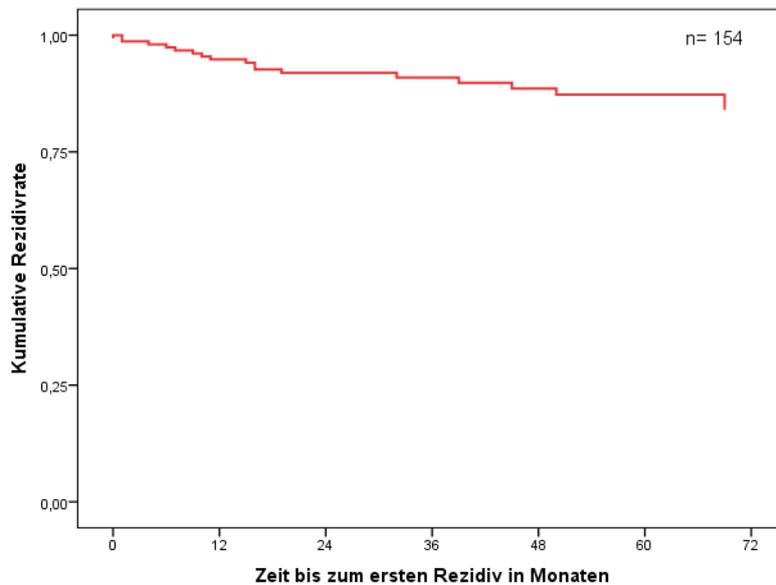
**Abbildung 14: Zeitspanne von vorangegangener akuter Epididymitis bis zum Ereignis der Studie von 15 Patienten. n=Analysenanzahl.**

Nach dem Ereignis der akuten Epididymitis, mit dem die Patienten in unsere Studie aufgenommen wurden, berichteten 137 (89%), an keiner weiteren akuten Epididymitis erkrankt zu sein. Des Weiteren gaben 16 (10,4%) Personen ein weiteres Rezidiv und ein (0,6%) Patient gab zwei Rezidive an.



**Abbildung 15: Anzahl der Rezidive (erneute akute Epididymitis) von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

Der Median der Zeitspanne vom Ereignis, mit dem der Patient in die Studie aufgenommen wurde, bis zum Auftreten einer erneuten akuten Epididymitis lag bei 15 Monaten (1,25 Jahren). Die größte Zeitspanne betrug 69 Monate (5,75 Jahre) und die kürzeste 25 Tage (null Monate). In der Cox-Regressionskurve ist die kumulative Rezidivrate in der Zeit nach Erstvorstellung bis zum Auftreten des Rezidivs dargestellt. Bei zwei (11,8%) Patienten trat das Rezidiv innerhalb von drei Monaten bzw. bei acht (47,1%) innerhalb von 12 Monaten auf.



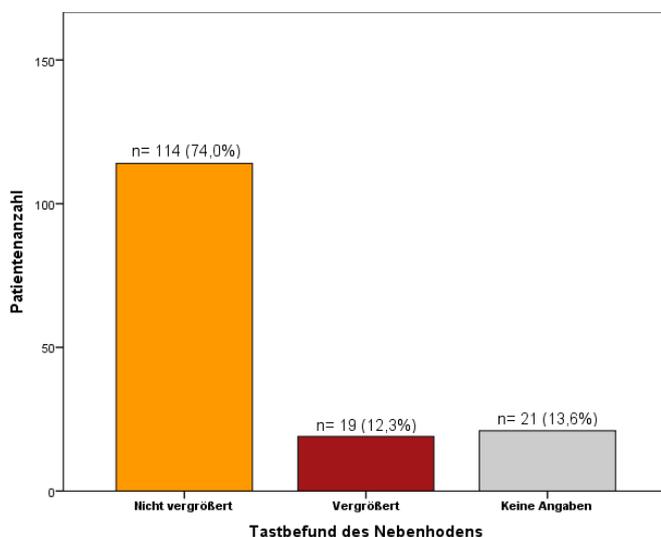
**Abbildung 16: Darstellung der Zeit in Monaten bis zum Auftreten des Rezidivs nach akuter Epididymitis mittels Cox-Regressionskurve von 154 Patienten. n=Stichprobengröße.**

Bei der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen unterschiedlichen Parametern und dem Auftreten eines Rezidivs nach akuter Epididymitis ergab sich für den Parameter „Hospitalisierung und Fieber“ bei Vorstellung mit akuter Epididymitis ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p < 0,05$ ) in der univariaten Korrelationsanalyse. In der multivariaten Analyse zeigte sich für keinen der ausgewählten Parameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang (stets  $p > 0,05$ ). Die berechneten p-Werte der untersuchten Parameter sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 10: p-Werte der univariaten Korrelationsanalyse und multivariaten binär-logistischen Regressionsanalyse zum Auftreten eines Rezidivs nach akuter Epididymitis. \*Spearman-Korrelationskoeffizient, °Binär-logistische Regressionsanalyse, Methode „enter“, n=154.**

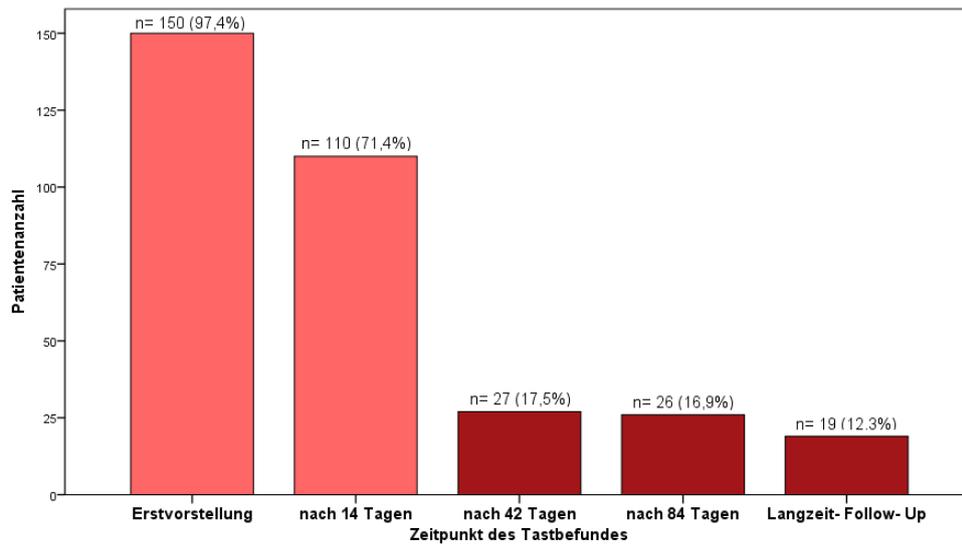
Parameter	univariate Analyse p*	multivariate Analyse p°
Alter (in Jahren)	0,089	0,106
Charlson Comorbidity Score 2010	0,480	0,386
Hospitalisierung (Ja/Nein)	<b>0,029</b>	0,181
Keimnachweis (Ja/Nein)	0,619	0,999
Fieber (Ja/Nein)	<b>0,011</b>	0,125
Vasektomie (Ja/Nein)	0,252	0,999
Abszess im Ultraschall (Ja/Nein)	0,279	0,999
Sexuell aktiv (Ja/Nein)	0,621	0,965
Schmerzen bei Aufnahme (visuelle Analogskala 0 - 10 Pkt.)	0,482	0,898

Außerdem wurden die Patienten gefragt, ob der Nebenhoden, bei dem die akute Epididymitis aufgetreten war, im Vergleich zur gesunden Seite noch immer vergrößert tastbar sei. 114 (74%) Patienten gaben an, dass dies nicht der Fall sei. Bei 19 (12,3%) Personen sei der betroffene Nebenhoden auch nach Ausheilen der akuten Epididymitis noch immer vergrößert tastbar. 21 (13,6%) Patienten machten zu dieser Frage keine Angaben.



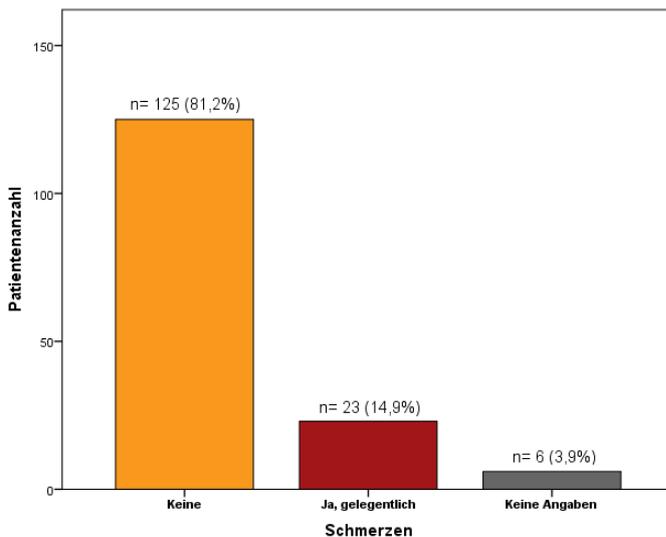
**Abbildung 17: Tastbefund nach akuter Epididymitis von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

In der folgenden Abbildung wurde die Anzahl der Patienten, bei denen ein vergrößerter Nebenhoden zu tasten war, zu unterschiedlichen Zeitpunkten dargestellt. Bei Erstvorstellung war der betroffene Nebenhoden bei 150 (97,4%) Patienten vergrößert. Nach 14 Tagen war dieser noch bei 110 (71,4%) Patienten, nach 42 Tagen bei 27 (17,5%) und nach 84 Tagen bei 26 (16,9%) Patienten vergrößert tastbar. Zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up berichteten 19 (12,3%) Männer über einen weiterhin vergrößerten Nebenhoden.



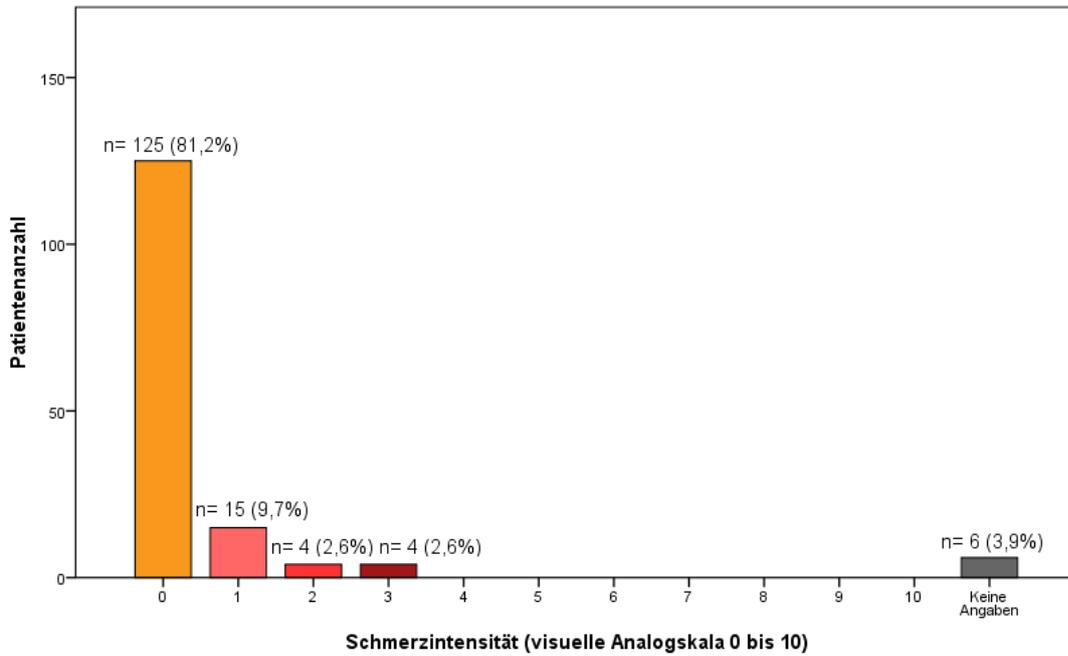
**Abbildung 18: Patientenanzahl mit vergrößertem Nebenhoden zu unterschiedlichen Zeitpunkten von 154 untersuchten Patienten. n=Patientenanzahl.**

125 (81,2%) Patienten gaben an, nach akuter Epididymitis völlig schmerzfrei zu sein.  
 23 (14,9%) Patienten berichteten über noch gelegentlich auftretende Schmerzen.  
 Sechs (3,9%) Personen machten zu dieser Frage keine Angaben.



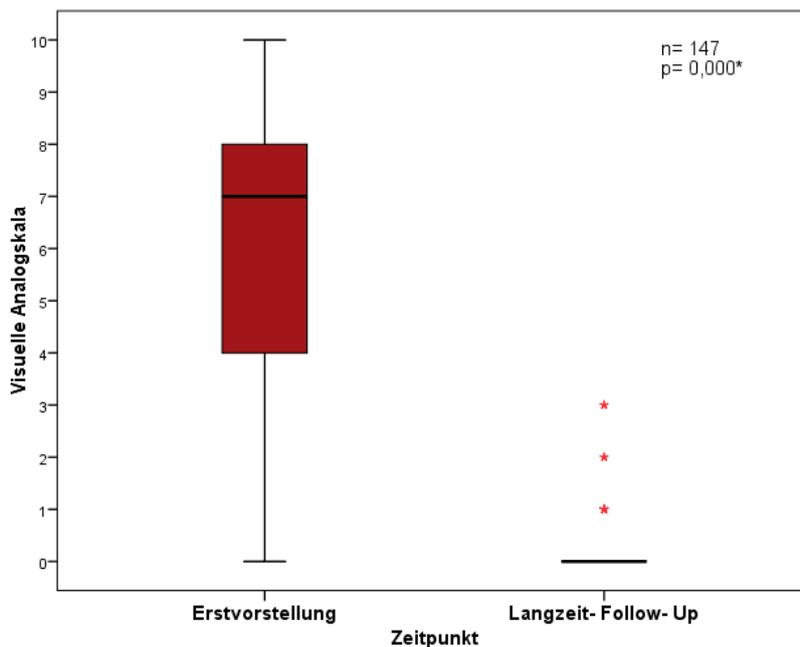
**Abbildung 19: Angaben zu weiterhin bestehenden Schmerzen nach akuter Epididymitis von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

Anhand einer visuellen Analogskala wurden die Patienten, bei denen Schmerzen vorhanden waren, nach dessen Intensität gefragt. Überhaupt keine Schmerzen wurden mit dem Wert null angegeben und maximal vorstellbare Schmerzen mit dem Wert zehn. Die Angaben der Patienten lagen im Wertebereich null bis drei.



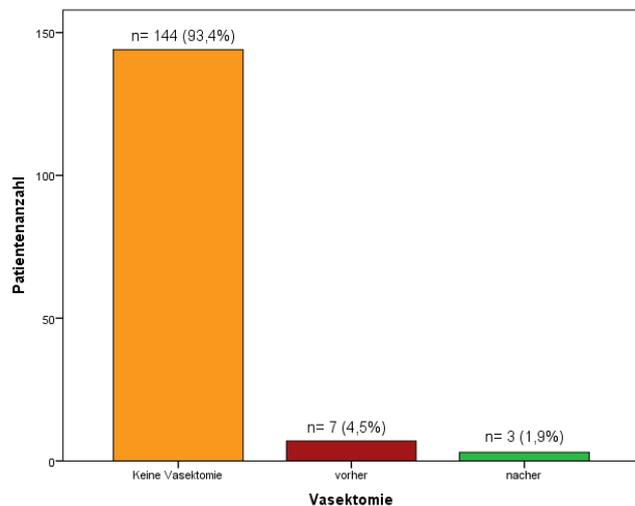
**Abbildung 20: Angaben zur Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala nach akuter Epididymitis von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

Die angegebenen Schmerzintensitäten auf der visuellen Analogskala am Tag der Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up wurden als verbundene Stichprobe verglichen. Daher ergibt sich eine Stichprobengröße von n=147. Der Median fiel von sieben Punkten bei Erstvorstellung auf null Punkte im Langzeit-Follow-Up ( $p < 0,001$ ). Bei Erstvorstellung wurden Maximalwerte von zehn Punkten und Minimalwerte von null Punkten angegeben. Im Langzeit-Follow-Up lagen Maximal- und Minimalwert jeweils bei null Punkten.



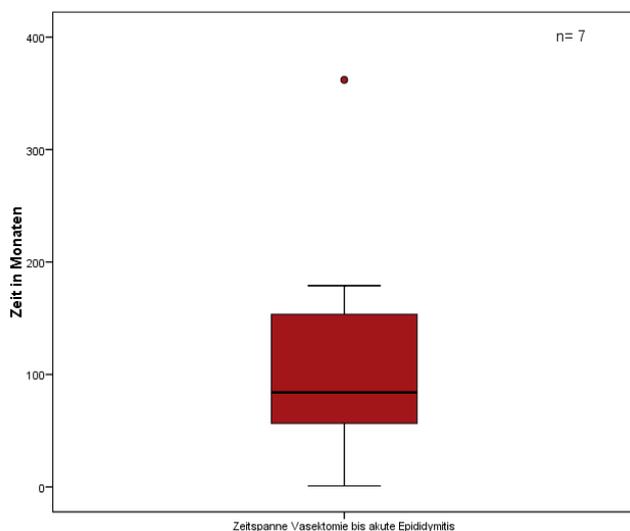
**Abbildung 21: Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Von 154 befragten Patienten gaben zehn (6,5%) Männer an, sich entweder vor oder nach Auftreten der akuten Epididymitis einer Vasektomie unterzogen zu haben. Bei sieben (4,5%) Patienten wurde die Sterilisation vor der akuten Epididymitis durchgeführt und bei drei (1,9%) Patienten danach.



**Abbildung 22: Angaben zu erfolgter Vasektomie vor oder nach akuter Epididymitis von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

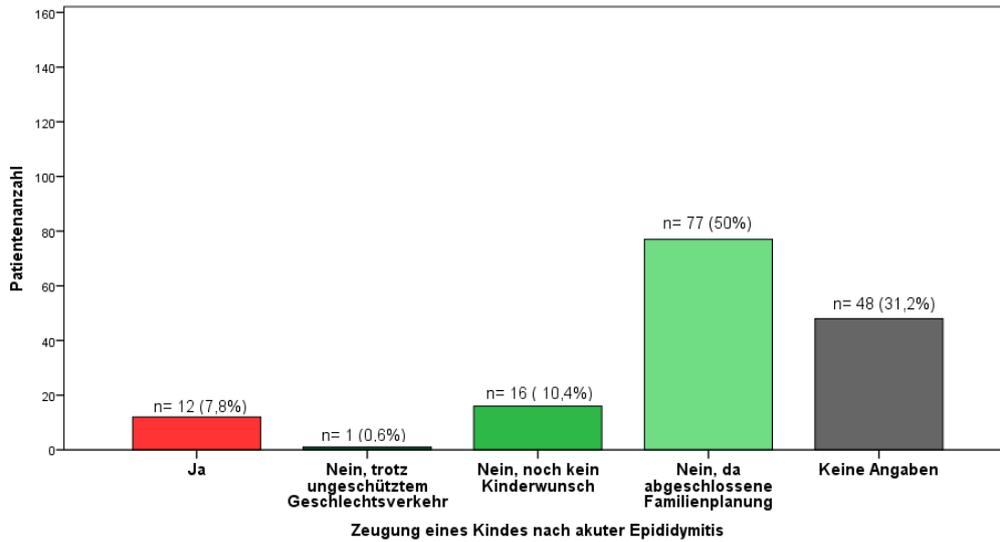
Der Median des zeitlichen Abstands zwischen zuvor durchgeführter Vasektomie und Auftreten der akuten Epididymitis lag bei 84 Monaten. Der Maximalwert betrug 362 Monate, der Minimalwert einen Monat und die Spannweite 361 Monate.



**Abbildung 23: Zeitspanne von erfolgter Vasektomie bis zum Auftreten der akuten Epididymitis von sieben Patienten. n=Analysenanzahl.**

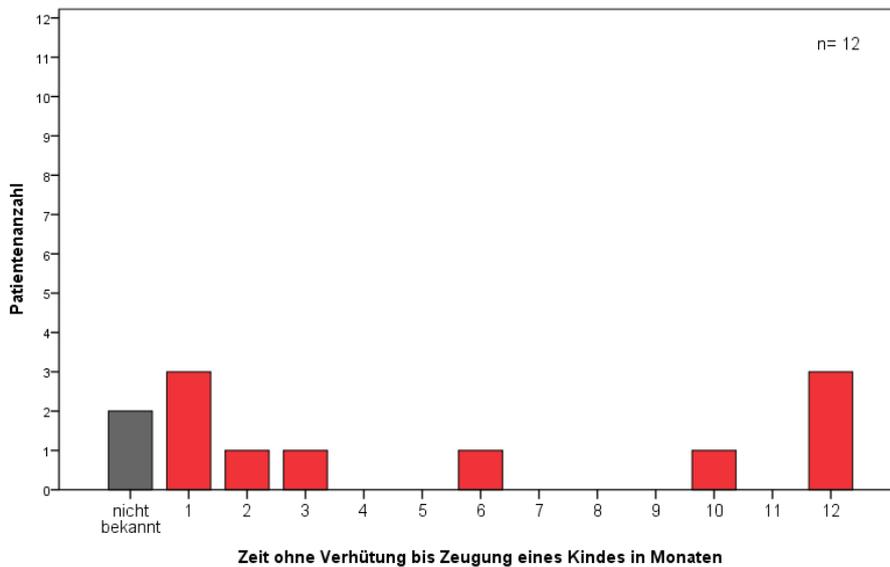
Zur Frage der Familienplanung gaben 94 (61%) Patienten an, nach akuter Epididymitis kein Kind gezeugt zu haben. Als Begründung nannten 77 (50%) Personen, dass die Familienplanung bereits abgeschlossen sei und 16 (10,4%) Patienten hatten bis zu diesem Zeitpunkt noch keinen Kinderwunsch. Eine (0,6%) Person gab an, trotz

ungeschützten Geschlechtsverkehrs seit 1984 kein Kind gezeugt zu haben. 12 (7,8%) Männer gaben an, nach akuter Epididymitis ein Kind gezeugt zu haben.



**Abbildung 24: Angaben zur Zeugung eines Kindes nach akuter Epididymitis von 154 Patienten. n=Patientenanzahl.**

Zehn von 12 Männern, die nach der akuten Epididymitis ein Kind gezeugt hatten, machten Angaben darüber, wie lange sie ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten, bis ihre Partnerin schwanger wurde. Drei Patienten gaben an, dass ihre Partnerin nach einem Monat ungeschützten Geschlechtsverkehrs schwanger wurde. Jeweils ein Mann berichtete, dass es zwei, drei, sechs bzw. zehn Monate gedauert hatte und drei Patienten berichteten von 12 Monaten. Zwei Patienten machten keine Angabe über die Dauer des ungeschützten Geschlechtsverkehrs.

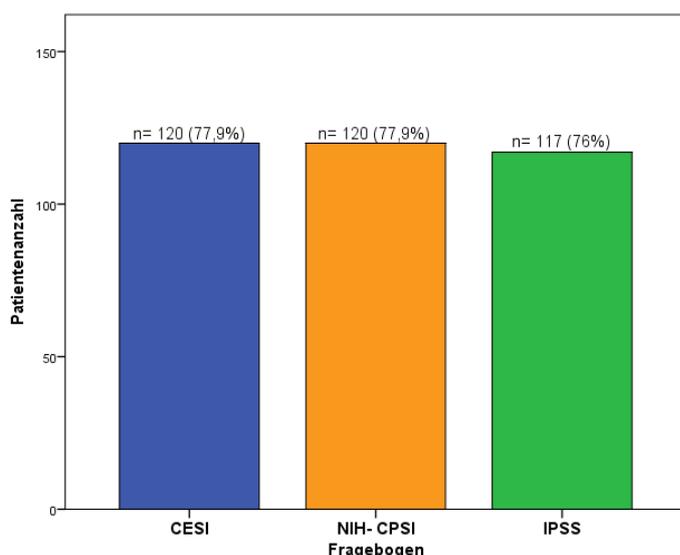


**Abbildung 25: Angaben zur Dauer von Beendigung der Verhütung bis Zeugung eines Kindes in Monaten, n=Stichprobengröße.**

### 3.2.2. Überblick über die Fragebögen CESI, NIH-CPSI und IPSS

Die Auswertung der Fragebögen *Chronic Epididymitis Symptom Index* (CESI), *National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index* (NIH-CPSI) und *International Prostate Symptom Score* (IPSS) erfolgte für alle Patienten, die sowohl am Tag der Erstvorstellung als auch zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up den jeweiligen Fragebogen ausgefüllt hatten. Nicht vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Für 120 (77,9%) Personen konnten der CESI und der NIH-CPSI ausgewertet werden. 117 (76%) Personen füllten den IPSS vollständig aus.

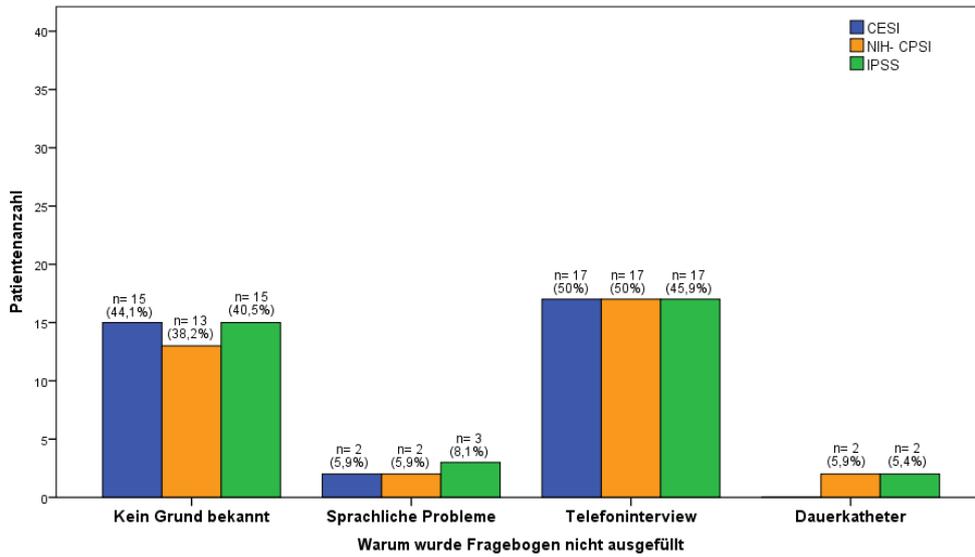


**Abbildung 26: Anzahl der vollständig bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up ausgefüllten Fragebögen. n=Patientenanzahl.**

Aus unterschiedlichen Gründen konnten für 34 (22,1%) Patienten der CESI bzw. der NIH-CPSI und für 37 (24%) Patienten der IPSS nicht ausgewertet werden.

Hierzu zählen auch Patienten, die aufgrund von mangelnden Deutschkenntnissen nicht in der Lage waren, die Fragebögen adäquat zu beantworten. Außerdem hatten 17 Patienten den Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* im Rahmen eines Telefoninterviews ausgefüllt. Diese Patienten wurden zu den drei anderen Fragebögen (CESI, NIH-CPSI und IPSS) nicht befragt. Darüber hinaus kamen bestimmte Teilbereiche der Fragebögen für Patienten, die auf dauerhafte Katheterisierung angewiesen sind, nicht in Frage. Diese Patienten wurden aus Gründen der Unvollständigkeit bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die nachfolgende Abbildung zeigt im Überblick sowohl den Grund als auch die jeweilige Anzahl der Patienten, die in der Auswertung des CESI, NIH-CPSI bzw. des IPSS nicht berücksichtigt wurden.



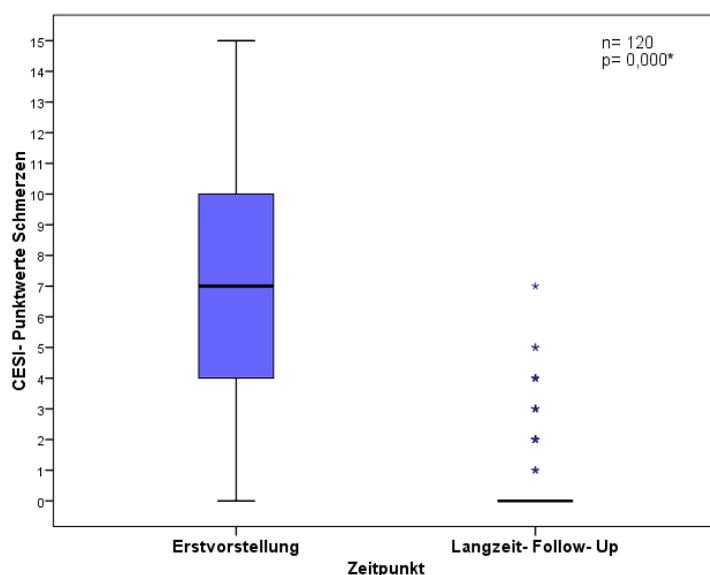
**Abbildung 27: Überblick über Ursachen, warum Fragebögen von Patienten nicht ausgefüllt werden konnten, n=Patientenanzahl.**

### 3.2.3. Auswertung des Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI)

Der *Chronic Epididymitis Symptom Index* (CESI) wurde für 120 Patienten ausgewertet.

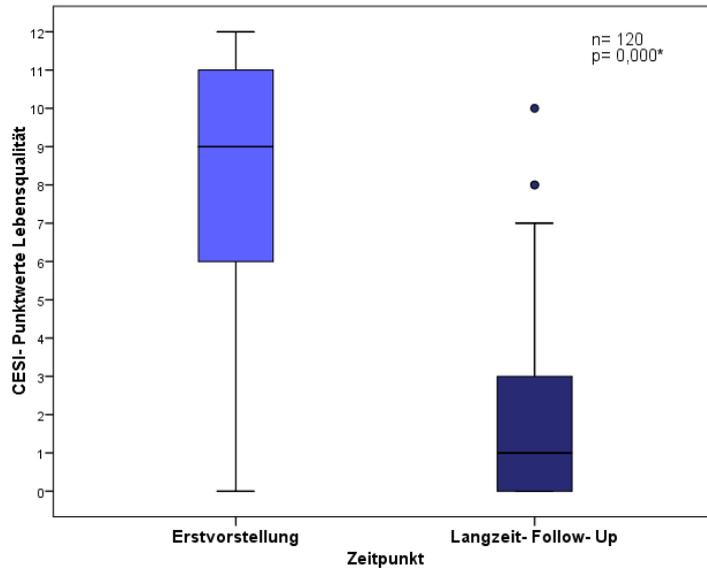
Der Fragebogen setzt sich aus den beiden Teilbereichen *Schmerzen* (0 - 15 Punkte) und *Lebensqualität* (0 - 12 Punkte) zusammen. Die Spanne der Gesamtpunkte beträgt null bis 27 Punkte.

Bei der Auswertung des Teilbereichs *Schmerzen* fiel der Median von Erstvorstellung bis Langzeit-Follow-Up von sieben Punkten (Interquartilsabstand 4 - 10) auf null Punkte (Interquartilsabstand 0 - 0). Bei Erstvorstellung betrug die maximal angegebene Werte 15 Punkte und das Minimum lag bei null Punkten (Spannweite 0 - 15). Im Langzeit-Follow-Up betrug der maximal angegebene Wert sieben Punkte und der minimal angegebene Wert null Punkte. Sechs Werte wurden im Langzeit-Follow-Up als extreme Ausreißer (Darstellung als Stern) dargestellt. Die Extremwerte lagen bei einem, zwei, drei, vier, fünf und sieben Punkten. Die Unterschiede zwischen den beiden Zeitpunkten sind statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).



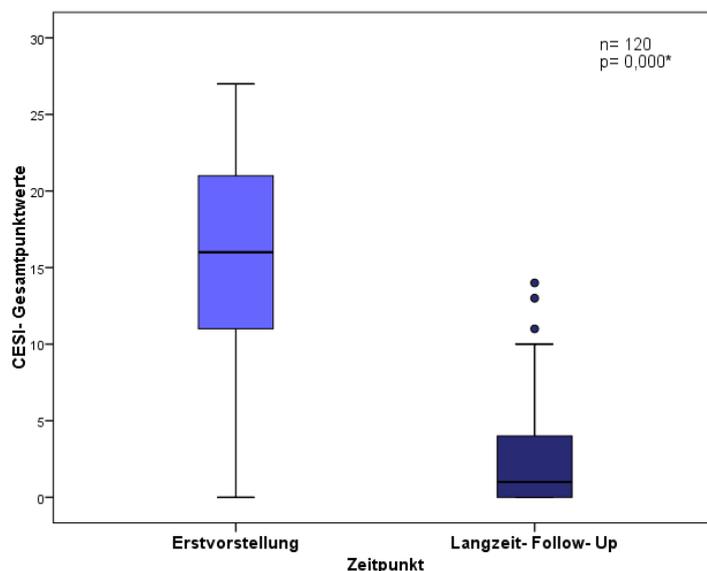
**Abbildung 28: CESI-Punktwerte (Schmerzen) von 120 Patienten bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Im Teilbereich *Lebensqualität* wurden die Fragen bei Erstvorstellung mit maximal 12 Punkten und minimal null Punkten beantwortet. Im Langzeit-Follow-Up lag das Maximum bei zehn und das Minimum bei null Punkten. Zwei milde Ausreißer (Darstellung als Kreis) wurden bei zehn und acht Punkten dargestellt. Der Median fiel von neun Punkten (Interquartilsabstand 6 - 11) bei Erstvorstellung auf einen Punkt (Interquartilsabstand 0 - 3) im Langzeit-Follow-Up. Die Unterschiede waren statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 29: CESI-Punktwerte (Lebensqualität) von 120 Patienten bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Bei der Auswertung der CESI-Gesamtpunktwerte fiel der Median von 16 Punkten (Interquartilsabstand 11 - 21) bei Erstvorstellung auf einen Punkt (Interquartilsabstand 0 - 4) im Langzeit-Follow-Up. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Bei Erstvorstellung betrug der maximal angegebene Wert 27 und der minimal angegebene Wert null Punkte. Im Langzeit-Follow-Up betrug der Maximalwert 14 und der Minimalwert null Punkte. Die drei größten Werte lagen bei 14, 13 und elf Punkten, diese wurden als milde Ausreißer (Darstellung als Kreis) dargestellt.

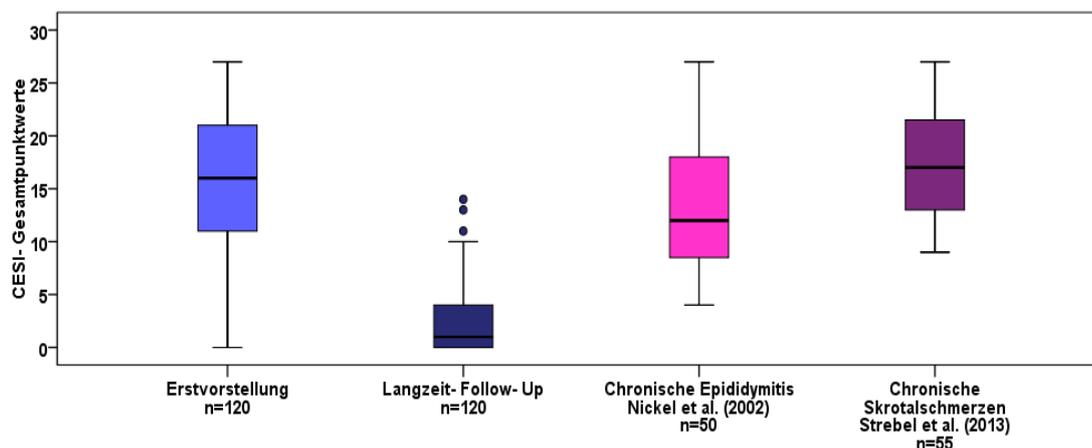


**Abbildung 30: CESI-Gesamtpunktwerte von 120 Patienten bei Erstvorstellung und im Langezeit-Follow-Up. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

In der nachstehenden Abbildung sind die CESI-Gesamtpunktwerte unserer Studie (Erstvorstellung und Langzeit-Follow-Up) und die CESI-Gesamtpunktwerte von Nickel et al. sowie von Strebel et al. aufgeführt. [119, 159]

In der Studie zur chronischen Epididymitis von Nickel et al. aus dem Jahr 2002 wurden CESI-Werte von 50 Patienten mit chronischer Epididymitis gesammelt und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Der Teilbereich *Schmerzen* betrug  $6,9 \pm 3,5$  Punkte, der Teilbereich *Lebensqualität*  $6,9 \pm 3,2$  Punkte und der CESI-Gesamtpunktwert lag bei  $13,8 \pm 6,4$  Punkten. Da die Originalwerte der einzelnen Patienten aus der Studie nicht vorlagen, wurden durch diese Daten CESI-Punktwerte für 50 Patienten rekonstruiert, um die Ergebnisse als Boxplot darstellen zu können. [119]

Strebel et al. sammelten im Jahr 2013 die Daten von 55 Patienten mit chronischen Skrotalschmerzen und werteten diese aus. Die Ergebnisse wurden mittels Median und Spannweite angegeben. Der Teilbereich *Schmerzen* ergab einen Median von acht Punkten (Interquartilsabstand 2 - 15) und der Teilbereich *Lebensqualität* ebenfalls einen Median von acht Punkten (Interquartilsabstand 3 - 12). Der Median der CESI-Gesamtpunktwerte lag bei 17 Punkten (Interquartilsabstand 2 - 27). Auch für diese 55 Patienten wurden CESI-Punktwerte rekonstruiert, da die Originaldaten nicht vorlagen. [159]



**Abbildung 31: CESI-Gesamtpunktwerte aus der vorliegenden Arbeit bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up, sowie von Nickel et al. (2002) und Strebel et al. (2013). Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern, n=Patientenanzahl.**

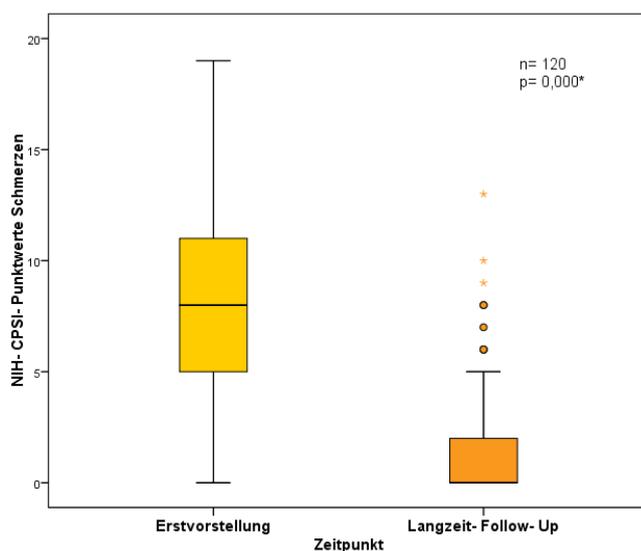
### 3.2.4. Auswertung des National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

Der *National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index* (NIH-CPSI) wurde für 120 Patienten ausgewertet.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte einzeln für jede der drei Kategorien. Verglichen wurden jeweils die angegebenen Punkte am Tag der Erstvorstellung und zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up.

Im Teilbereich *Schmerzen* beträgt die Punktespanne null bis 21 Punkte, bei den Fragen bezüglich *Harnsymptome* können zwischen null und zehn Punkten erreicht werden und im Teilbereich *Lebensqualität* zwischen null und 12 Punkten.

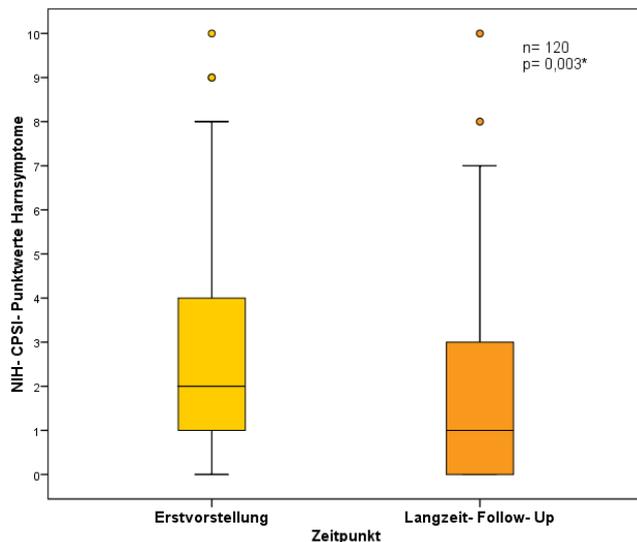
Der Median im Teilbereich *Schmerzen* fiel von Erstvorstellung bis Langzeit-Follow-Up von acht Punkten (Interquartilsabstand 5 - 11) auf null Punkte (Interquartilsabstand 0 - 2). Der Unterschied war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Bei Erstvorstellung betrug der maximal erreichte Punktwert 19 und der minimal erreichte Punktwert null Punkte. Im Langzeit-Follow-Up lagen der Maximalwert bei 13 Punkten, der Minimalwert bei null Punkten, Extremwerte (Darstellung als Stern) bei 13, zehn und neun und milde Ausreißer (Darstellung als Kreis) bei acht, sieben und sechs Punkten.



**Abbildung 32: NIH-CPSI-Punktwerte (Schmerzen) bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up von 120 Patienten. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

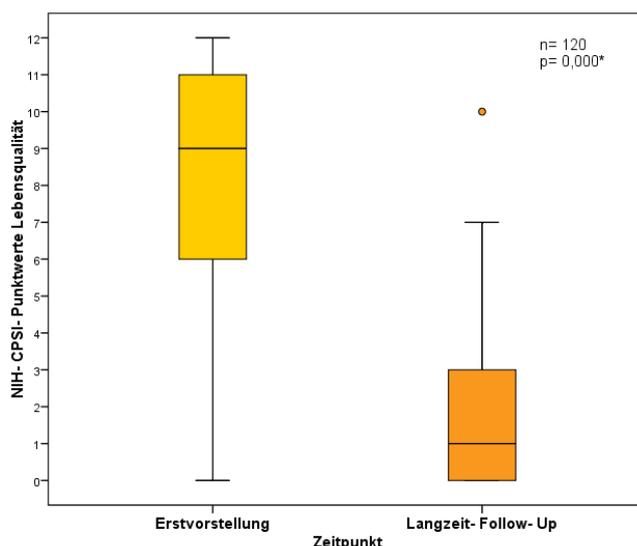
Der Median der Punktwerte im Teilbereich *Harnsymptome* fiel von zwei Punkten (Interquartilsabstand 1 - 4) bei Erstvorstellung auf einen Punkt (Interquartilsabstand 0 - 3) im Langzeit-Follow-Up ( $p < 0,05$ ). Der höchste angegebene Wert bei Erstvorstellung betrug zehn Punkte und der kleinste angegebene Wert null Punkte. Milde Ausreißer

(Darstellung als Kreis) wurden bei zehn und neun Punkten dargestellt. Auch im Langzeit-Follow-Up betrug der Höchstwert zehn und der Minimalwert null Punkte. Hier lagen die milden Ausreißer bei zehn und acht Punkten.



**Abbildung 33: NIH-CPSI-Punktwerte (Harnsymptome) von 120 Patienten bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Im dritten Teilbereich *Lebensqualität* fiel der Median von neun Punkten (Interquartilsabstand 6 - 11) bei Erstvorstellung auf einen Punkt (Interquartilsabstand 0 - 3) im Langzeit-Follow-Up. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Bei Erstvorstellung lagen der Maximalwert bei 12 und der Minimalwert bei null Punkten. Im Langzeit-Follow-Up bei zehn und null Punkten. Ein milder Ausreißer (Darstellung als Kreis) wurde bei zehn Punkten dargestellt.



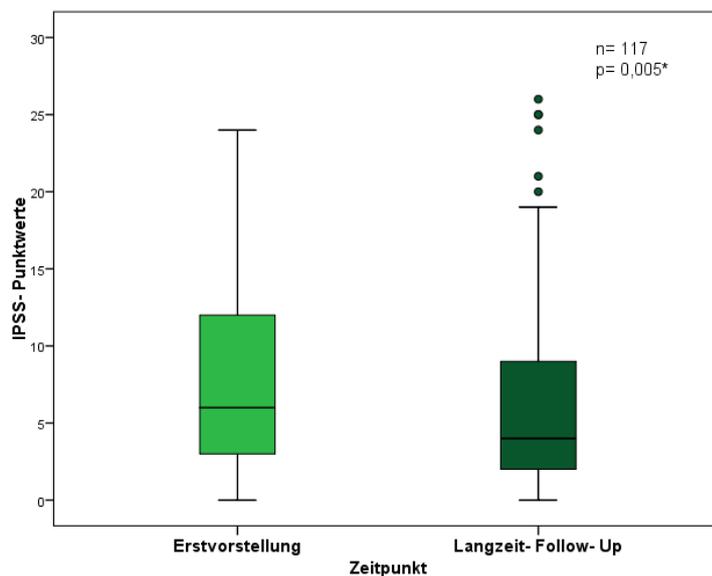
**Abbildung 34: NIH-CPSI-Punktwerte (Lebensqualität) bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

### 3.2.5. Auswertung des International Prostate Symptom Score (IPSS)

Der *International Prostate Symptom Score* (IPSS) wurde für 117 Patienten ausgewertet.

Die Punktespanne des IPSS beträgt null bis 35 Punkte.

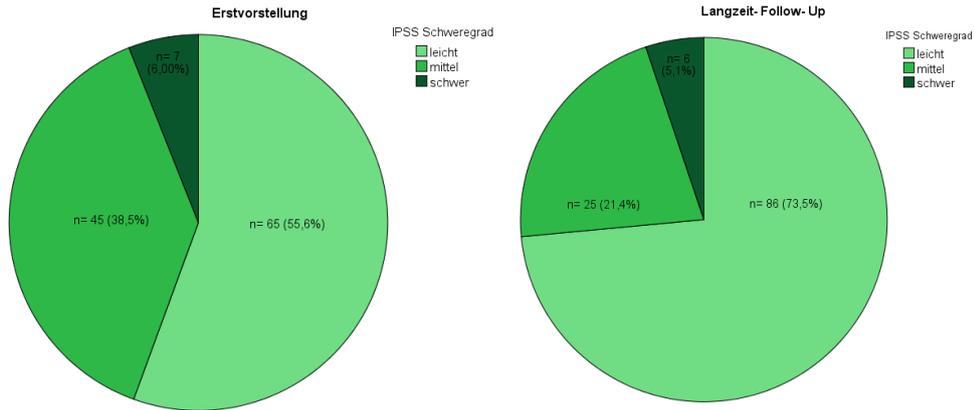
Am Tag der Erstvorstellung lag der Median bei sechs Punkten (Interquartilsabstand 3 - 12,5). Der kleinste erreichte Wert betrug null Punkte und der höchste angegebene Wert 24 Punkte. Im Langzeit-Follow-Up fiel der Punktwert des IPSS im Median auf vier Punkte (Interquartilsabstand 2 - 9,5). Der Minimalwert lag bei null Punkten und der Maximalwert bei 26 Punkten. Milde Ausreißer lagen bei 26, 25, 24, 21 und 20 Punkten.



**Abbildung 35: IPSS-Punktwerte bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. Whisker-Boxplots mit der Darstellung von Median, Quartilen und Ausreißern. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Mit Hilfe des IPSS wird das benigne Prostatasyndrom in Schweregrade unterteilt. Man spricht bei null bis sieben erreichten Punkte von einem leichtgradigen, bei 8 - 19 erreichten Punkten von einem mittelgradigen und bei 20 - 35 erreichten Punkten von einem hochgradigen benignen Prostatasyndrom.

Die folgenden Kreisdiagramme stellen die Anzahl der Patienten mit jeweiligem Schweregrad bei Erstvorstellung und im Langezeit-Follow-Up im Vergleich dar.



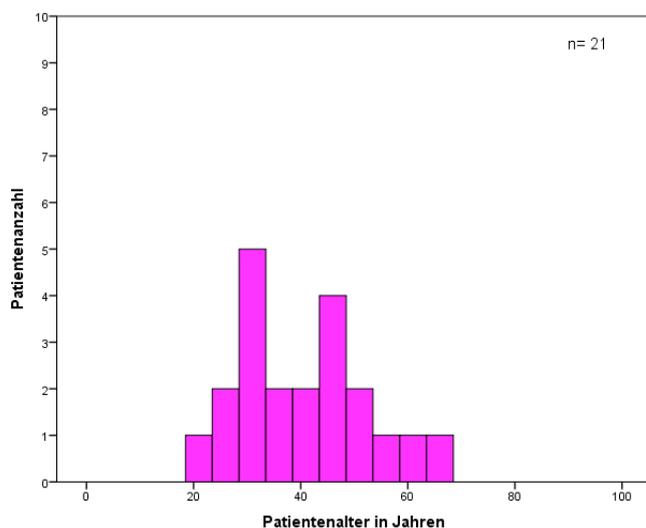
**Abbildung 36: Einteilung des BPS in leichtgradig, mittelgradig und hochgradig anhand des IPSS-Punktwertes bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up. n=Patientenanzahl.**

### 3.3. Auswertung der Spermioogramme

#### 3.3.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen des Langzeit-Follow-Up nahmen 21 (13,6%) Männer an einer Nachvisite zur Datenerhebung für die vorliegende Arbeit teil. Von allen 21 Männern wurden erneut ein Spermioogramm und entsprechende Laborparameter erhoben. Die hierfür ausgewählten Patienten hatten bereits 14 und 84 Tage nach Erstvorstellung mit akuter Epididymitis eine Ejakulatprobe abgegeben und auch Laborwerte lagen von diesen Patienten bereits aus beiden Vorvisiten vor.

Das Alter der Patienten, die an der Nachvisite teilgenommen hatten, lag zwischen 21 und 65 Jahren. Der Altersmedian lag bei 41 Jahren.



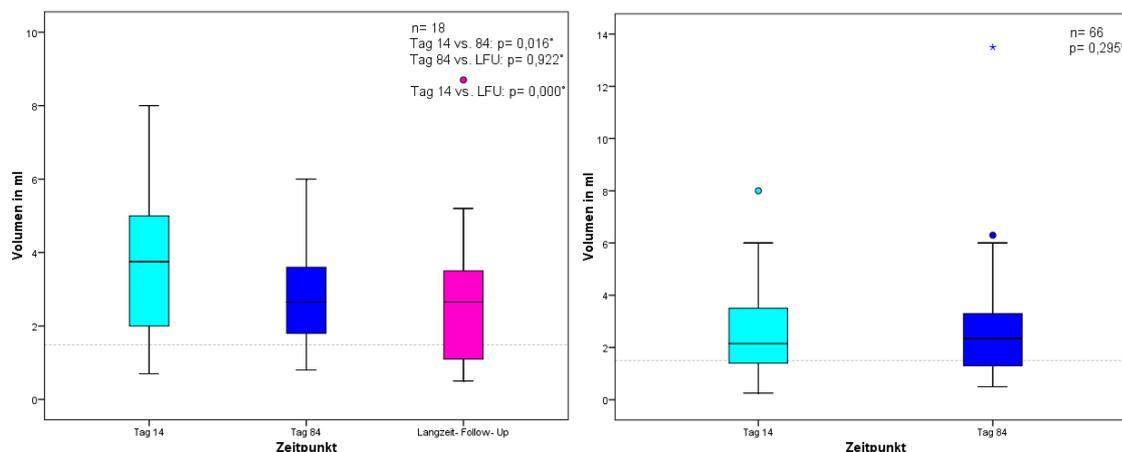
**Abbildung 37: Altersverteilung der 21 teilgenommenen Patienten. n=Stichprobengröße.**

Die Auswertung der Daten erfolgte als verbundene Stichproben. Da teilweise die Menge des gewonnenen Probenmaterials nicht für jede Untersuchung, wie beispielsweise für die biochemischen Marker Zink, Granulozyten-Elastase und alpha-Glukosidase ausreichend war, unterscheidet sich die Anzahl, der in die Auswertung einbezogenen Analysen.

Um statistisch signifikante Veränderungen der Parameter zwischen den jeweiligen Visitentagen genauer untersuchen zu können, erfolgte die Auswertung der Daten unter Betrachtung zweier unterschiedlich großer Stichproben. Zum einen wurde der Median des jeweiligen Parameters an Tag 14, Tag 84 und am Tag der Nachvisite im Langzeit-Follow-Up untersucht (Gruppe des Langzeit-Follow-Up, n=21). Zusätzlich wurde der Median der Parameter an Tag 14 und Tag 84 unter Einbezug des vorliegenden Datensatzes aller kontaktierten Patienten als verbundene Stichproben untersucht (Gruppe des Kurzzeit-Follow-Up, n=228).

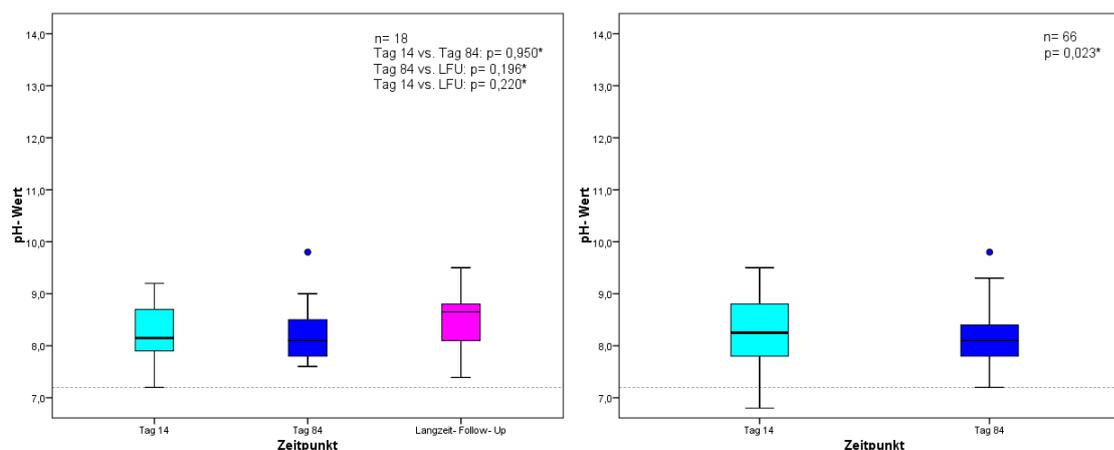
### 3.3.2. Physikalischer Befund (Volumen und pH-Wert)

Der Median des Ejakulatvolumens sank in der Gruppe des LFU (n=18) statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) von 3,8 ml (Interquartilsabstand 1,8 - 5,0) an Tag 14 auf 2,7 ml (Interquartilsabstand 1,7 - 3,6) an Tag 84 bzw. auf 2,7 ml (Interquartilsabstand 1,1- 3,6) im Langzeit-Follow-Up. Von Tag 84 zum Tag der Nachvisite im Langzeit-Follow-Up ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,922$ ). In der Gruppe des KFU (n=66) zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Ejakulatvolumens an Tag 14 und Tag 84 (2,2 ml vs. 2,4 ml;  $p=0,295$ ).



**Abbildung 38: Volumen [ml] der gewonnenen Ejakulatprobe von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 66 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Volumen:  $\geq 1,5$  ml. \*Wilcoxon-Test, °T-Test für verbundene Stichproben, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

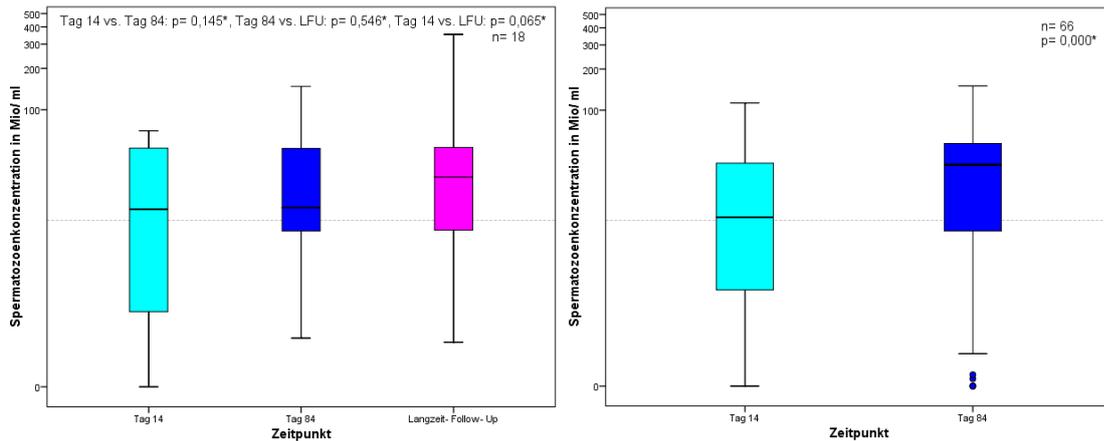
Der pH-Wert (n=21) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede (stets  $p > 0,05$ ) an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up. Innerhalb der Gruppe des KFU (n=66) sank der pH-Wert statistisch signifikant ( $p=0,023$ ) von 8,3 (Interquartilsabstand 7,8 - 8,8) an Tag 14 auf 8,1 (Interquartilabstand 7,8 - 8,4) an Tag 84 ab.



**Abbildung 39: pH-Wert der gewonnenen Ejakulatprobe von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 66 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert pH-Wert:  $\geq 7,2$ . \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

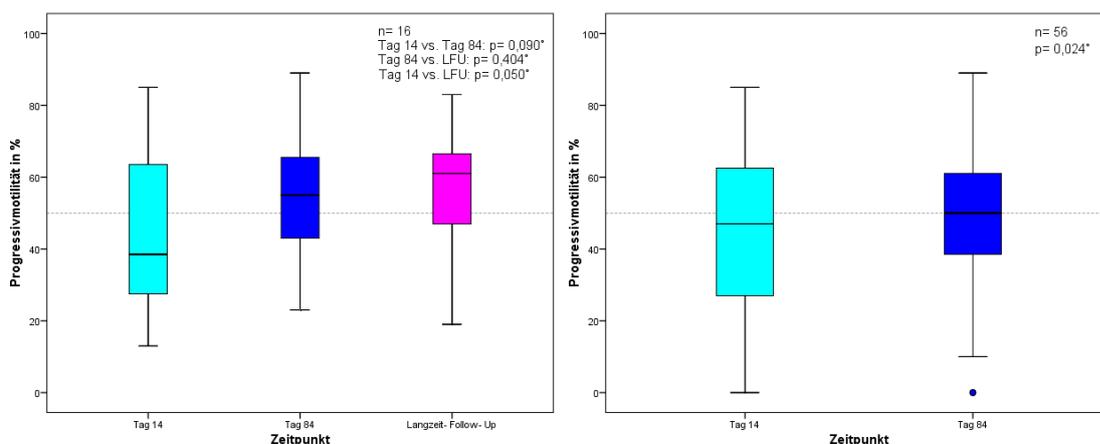
### 3.3.3. Spermatozoenkonzentration und Progressivmotilität

Die Spermatozoenkonzentration zeigte in der Gruppe des LFU (n=18) an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up keine statistisch signifikanten Unterschiede (stets  $p > 0,05$ ). Jedoch verbesserte sich die Spermatozoenkonzentration in der Gruppe des KFU (n=66) statistisch hoch signifikant ( $p=0,000$ ) beim Vergleich des Parameters an Tag 14 gegenüber Tag 84. Der Median stieg von 15,9 Mio./ml (Interquartilsabstand 3,9 - 41,9) auf 39,5 Mio./ml (12,4 - 57,5).



**Abbildung 40: Logarithmische Darstellung der Spermatozoenkonzentration [Mio./ml] von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 66 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Spermatozoenkonzentration:  $\geq 15$  Mio./ml. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

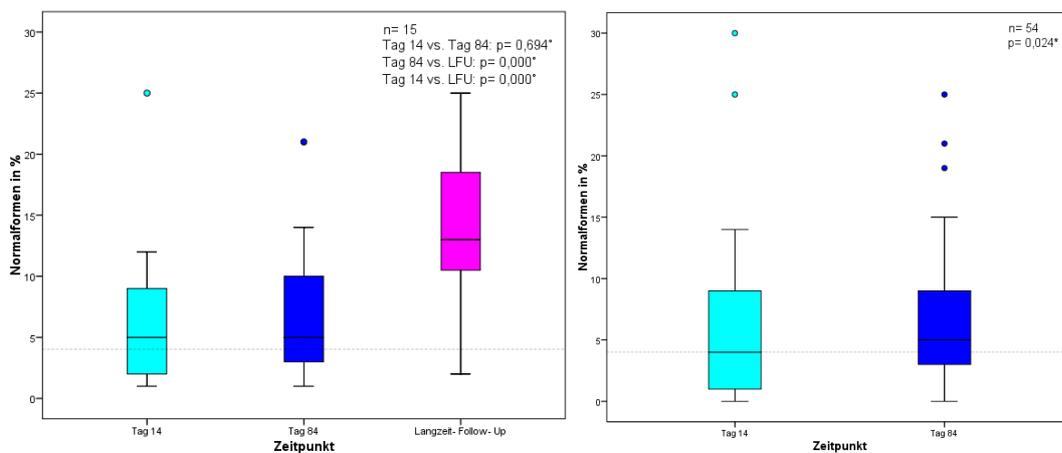
Für die Progressivmotilität der Spermatozoen ergaben sich in der Gruppe des LFU (n=16) keine statistisch signifikanten Unterschiede (stets  $p > 0,05$ ). Der Median stieg beim Vergleich von Tag 14 zu Tag 84 in der Gruppe des KFU (n=56) statistisch signifikant ( $p=0,024$ ) von 47% (Interquartilabstand 27,0 - 62,8) auf 50% (Interquartilabstand 38,3 - 61,5) an.



**Abbildung 41: Progressivmotilität der Spermatozoen [%] von 16 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 56 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Progressivmotilität:  $\geq 50\%$ . °T-Test für verbundene Stichproben, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

### 3.3.4. Spermatozoenmorphologie

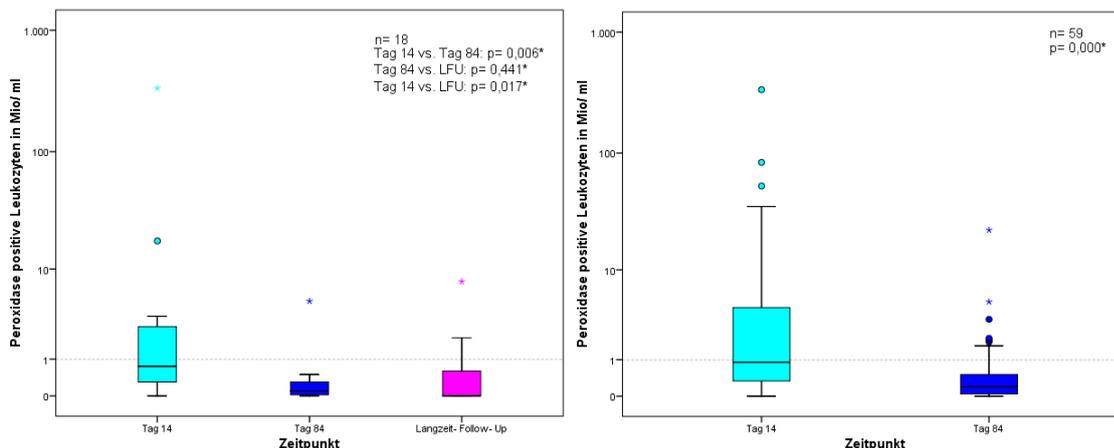
Der Anteil normalgeformter Spermatozoen ergab in der Gruppe des LFU (n=15) keinen statistisch signifikanten Unterschied an Tag 14 zu Tag 84 ( $p > 0,05$ ), jedoch stieg der Median von 5% (Interquartilsabstand 2,0 - 9,0) an Tag 84 auf 13% (Interquartilsabstand 10,0 - 20,0) im Langzeit-Follow-Up an. Der Anstieg ergab statistisch hoch signifikante Unterschiede (stets  $p=0,000$ ) von Tag 14 zum Langzeit-Follow-Up sowie von Tag 84 zum Langzeit-Follow-Up. In der Gruppe des KFU (n=54) ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme der normal geformten Spermatozoen von Tag 14 zu Tag 84 ( $p=0,024$ ).



**Abbildung 42: Normal geformte Spermatozoen [%] von 15 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 54 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Normalformen:  $\geq 4\%$ . °T-Test für verbundene Stichproben, \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

### 3.3.5. Peroxidase positive Leukozyten

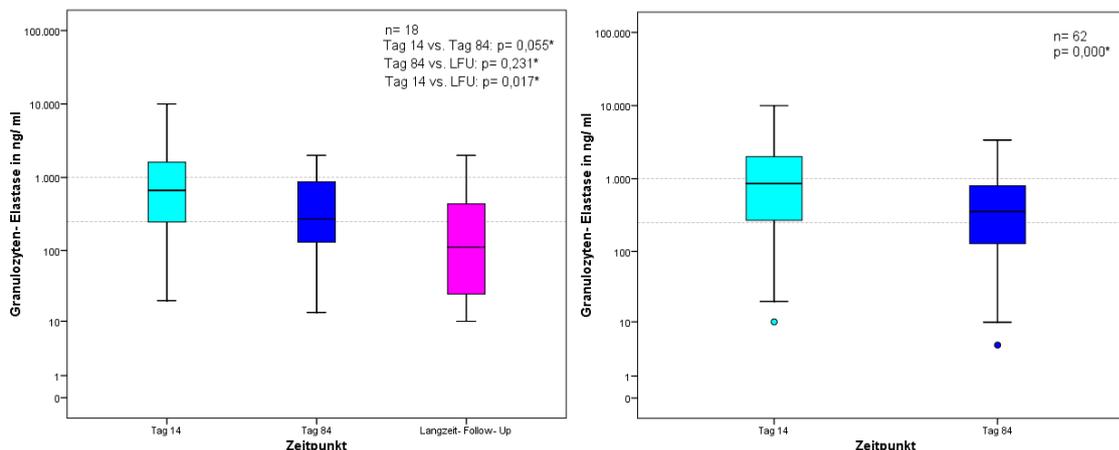
Der Median des Inflammationsparameters Peroxidase positive Leukozyten fiel in der Gruppe des LFU (n=18) von 0,8 Mio./ml (Interquartilsabstand 0,3 - 2,9) an Tag 14 statistisch signifikant auf 0,1 Mio./ml (Interquartilsabstand 0,0 - 0,3) an Tag 84 ( $p=0,006$ ) und auf 0,0 Mio./ml (Interquartilsabstand 0,0 - 0,7) im Langzeit-Follow-Up ( $p=0,017$ ). Zwischen Tag 14 und Tag 84 bestand in der Gruppe des LFU kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ). In der Gruppe des KFU (n=59) sank der Median statistisch hoch signifikant ( $p=0,000$ ) von 0,9 Mio./ml (Interquartilsabstand 0,3 - 4,9) an Tag 14 auf 0,2 Mio./ml (Interquartilsabstand 0,0 - 0,5) an Tag 84.



**Abbildung 43: Logarithmische Darstellung der Peroxidase positiven Leukozyten [Mio./ml] von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 59 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Leukozyten: <1Mio./ml. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

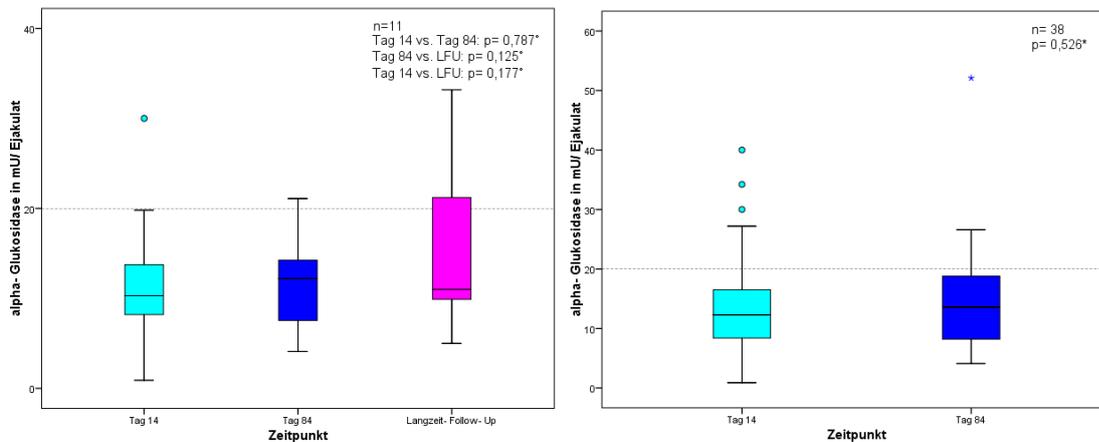
### 3.3.6. Biochemie (Granulozyten-Elastase, alpha-Glukosidase, Zink und Fruktose)

Der Median des Inflammationsparameters Granulozyten-Elastase nahm in der Gruppe des LFU (n=18) von Tag 14 zum Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Up statistisch signifikant ab (664,5 ng/ml vs. 111,4 ng/ml; p=0,017). Zwischen Tag 14 und Tag 84, sowie zwischen Tag 84 und dem Langzeit-Follow-Up bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p> 0,05). In der Gruppe des KFU (n=62) zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied im Vergleich von Tag 14 zu Tag 84 (854,8 ng/ml vs. 353,0 ng/ml; p=0,000).



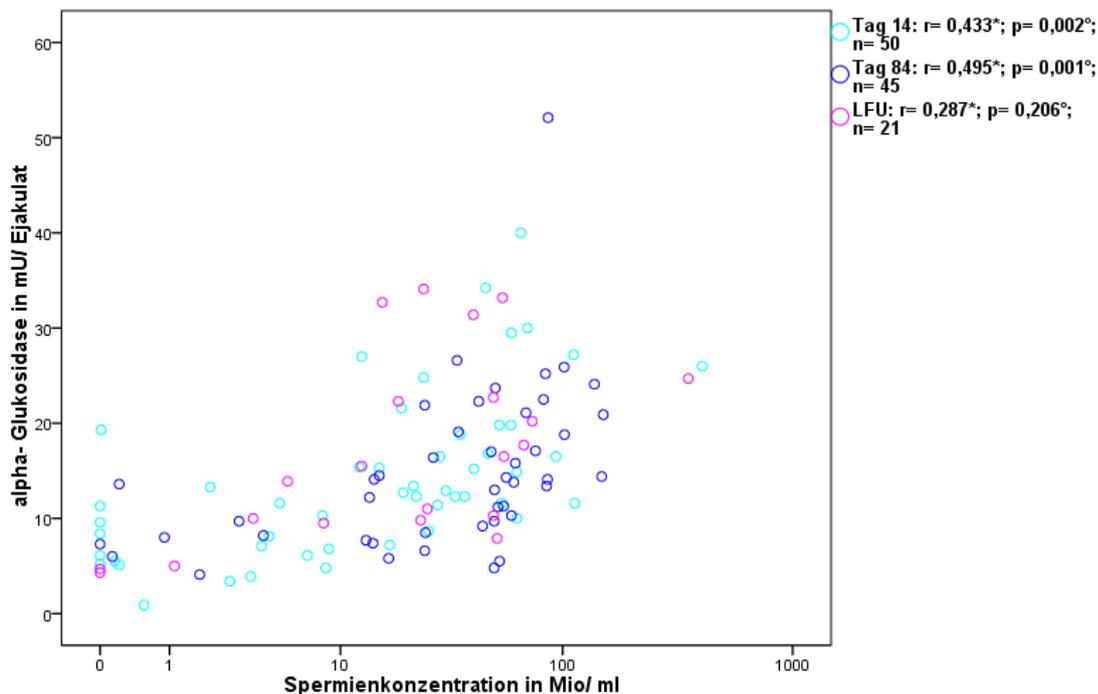
**Abbildung 44: Logarithmische Darstellung der Granulozyten-Elastase im Ejakulat von Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Elastase: keine Entzündung: <250 ng/ml, mäßiggradige Entzündung: 250 - 1000 ng/ml, massive Entzündung: >1000 ng/ml. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Sowohl für die Gruppe des LFU (n=11) als auch für die Gruppe des KFU (n=38) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Visitentagen für den Parameter alpha-Glukosidase (stets  $p > 0,05$ ).



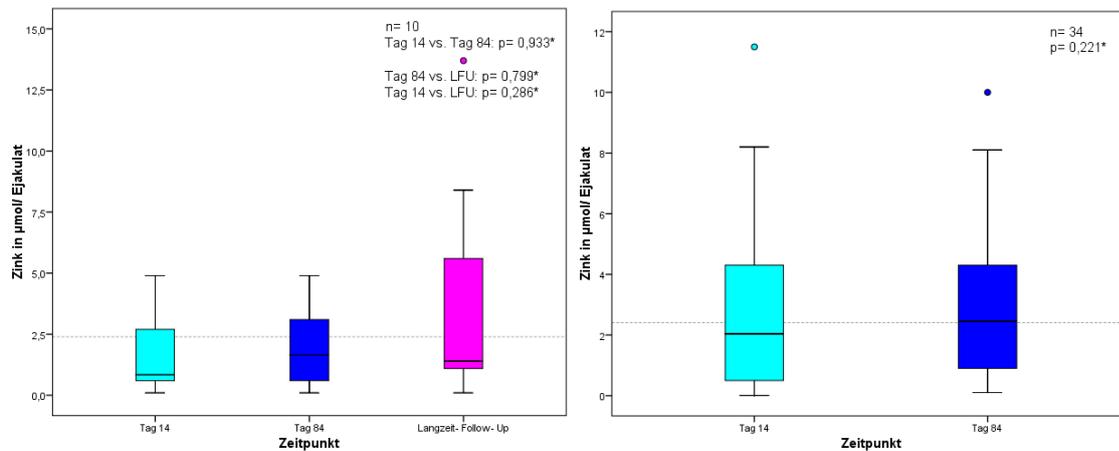
**Abbildung 45:** alpha-Glukosidase im Ejakulat von elf Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 38 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert von alpha-Glukosidase: normal  $>60$  mU/Ejakulat, Grauzone  $20 - 60$  mU/Ejakulat, pathologisch  $<20$  mU/Ejakulat. \*Wilcoxon-Test, °T-Test für verbundene Stichproben, n=Anzahl gepaarter Analysen.

In der Gruppe des LFU zeigte sich an Tag 14 ( $r=0,433$ ) und an Tag 84 ( $r=0,495$ ) eine statistisch signifikante (stets  $p < 0,05$ ) positive Korrelation zwischen der Spermienkonzentration und der alpha-Glukosidase. Im Langzeit-Follow-Up zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern ( $p=0,206$ ).



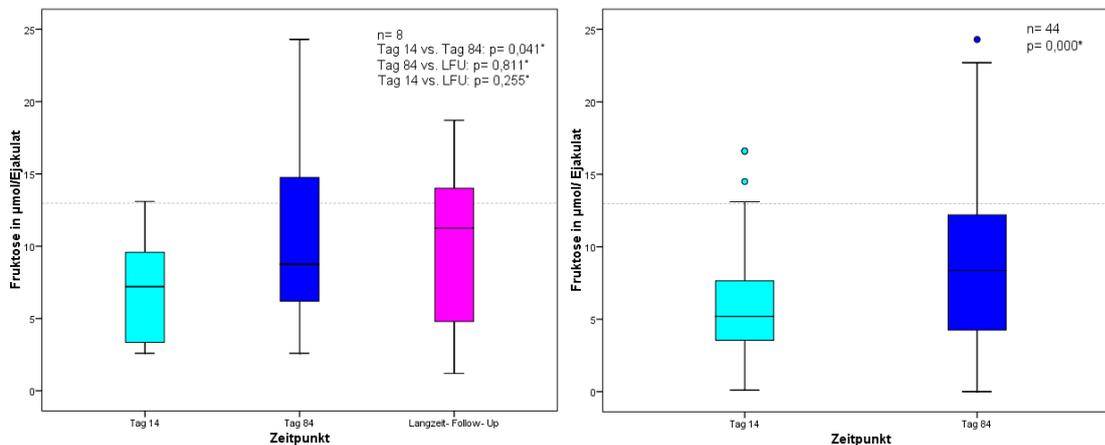
**Abbildung 46:** Darstellung der alpha-Glukosidase [mU/Ejakulat] und der Spermienkonzentration [Mio./ml] als Streudiagramm. Die Spermienkonzentration ist logarithmisch dargestellt. \*Pearson-Korrelationskoeffizient, °zweiseitiger Test, n=Anzahl berücksichtigter Analysen.

Auch für den biochemischen Parameter Zink ergab sich weder in der Gruppe des LFU (n=10) noch in der Gruppe des KFU (n=34) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Visitentagen (stets  $p > 0,05$ ).



**Abbildung 47: Zink im Ejakulat von zehn Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 34 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Zink:  $\geq 2,4$  µmol/Ejakulat. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

In der Gruppe des LFU (n=8) stieg der Median des biochemischen Parameters Fruktose statistisch signifikant ( $p=0,041$ ) von  $7,2$  µmol/Ejakulat (Interquartilabstand  $3,2 - 10,2$ ) an Tag 14 auf  $8,8$  µmol/Ejakulat (Interquartilabstand  $6,2 - 15,9$ ) an Tag 84. Auch in der Gruppe des KFU (n=44) nahm der Fruktosewert an Tag 84 gegenüber Tag 14 statistisch hoch signifikant zu ( $5,2$  µmol/Ejakulat vs.  $8,4$  µmol/Ejakulat;  $p=0,000$ ).

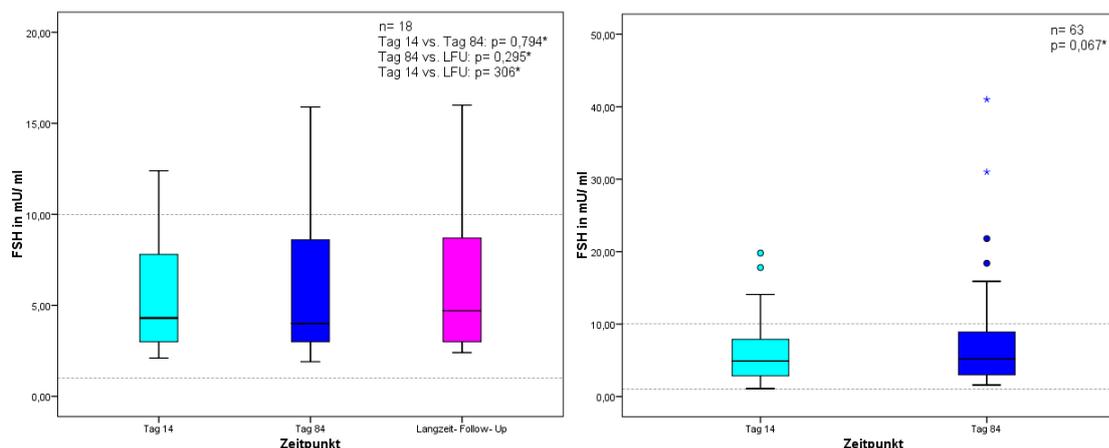


**Abbildung 48: Fruktose im Ejakulat von acht Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 44 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Fruktose:  $>13$  µmol/Ejakulat. \*Wilcoxon-Test, °T-Test für verbundene Stichproben, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

### 3.4. Auswertung der Hormonparameter

#### 3.4.1. Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

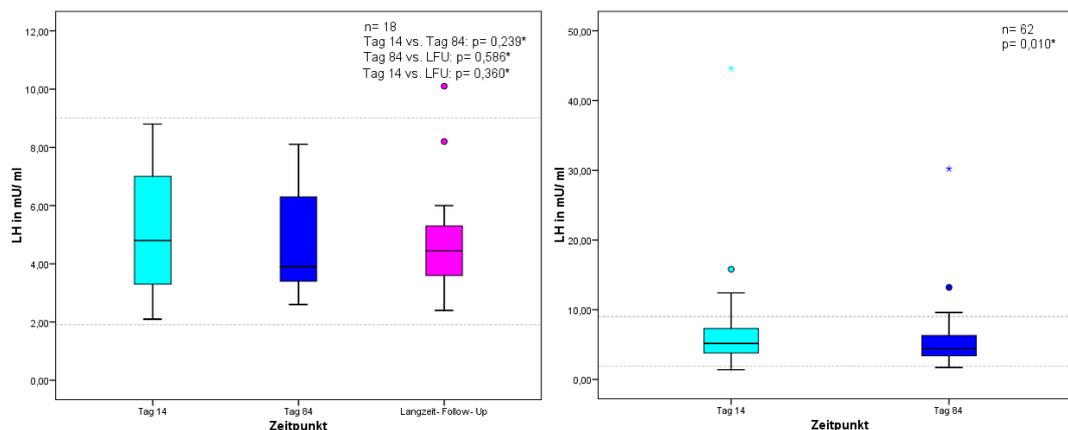
Das Sexualhormon FSH zeigte weder in der Gruppe des LFU (n=18) noch in der Gruppe des KFU (n=63) statistisch signifikante Veränderungen an den einzelnen Visitentagen (stets  $p > 0,05$ ).



**Abbildung 49: FSH [mU/ml] im Serum von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 63 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert FSH: 1,00 - 10,00 mU/ml. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

#### 3.4.2. Luteinisierendes Hormon (LH)

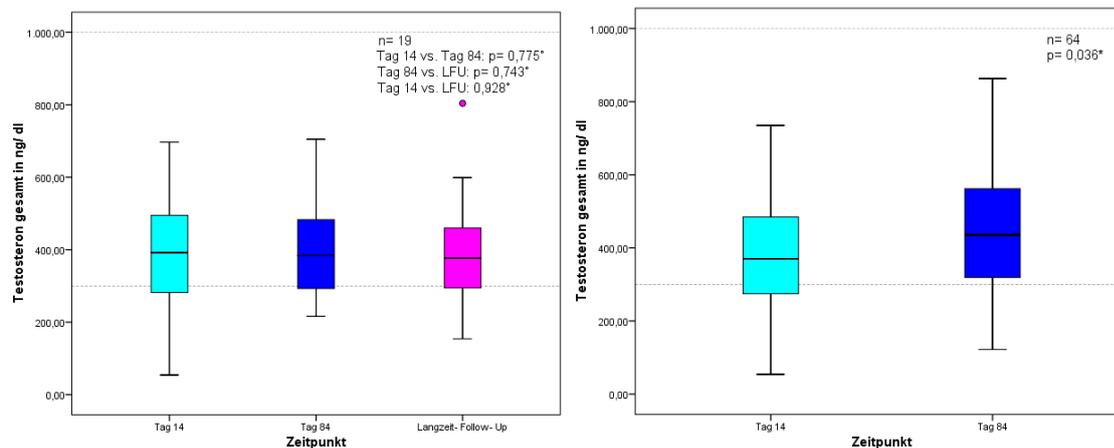
Das Sexualhormon LH zeigte in der Gruppe des LFU (n=18) keine statistisch signifikanten Unterschiede an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up ( $p > 0,05$ ). In der Gruppe des KFU (n=62) sank der Median statistisch signifikant ( $p = 0,010$ ) von 5,2 mU/ml (Interquartilsabstand 3,7 - 7,3) an Tag 14 auf 4,4 mU/ml (Interquartilsabstand 3,4 - 6,4) an Tag 84 ab.



**Abbildung 50: LH [mU/ml] im Serum von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 62 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert LH: 1,90 - 9,00 mU/ml. \*Wilcoxon-Test, °T-Test für verbundene Stichproben, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

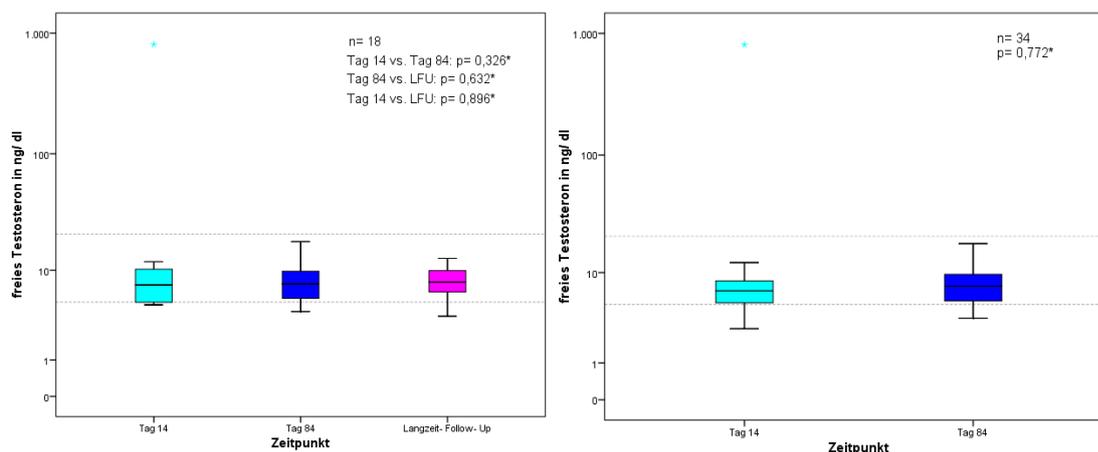
### 3.4.3. Gesamttestosteron und freies Testosteron

Für das Gesamttestosteron ergaben sich in der Gruppe des LFU (n=19) keine statistisch signifikanten Unterschiede (stets  $p > 0,05$ ). Hingegen war der Median des Gesamttestosterons in der Gruppe des KFU (n=64) von Tag 14 zu Tag 84 statistisch signifikant (370,0 ng/dl vs. 435,5 ng/dl;  $p=0,036$ ) angestiegen.



**Abbildung 51: Testosteron gesamt [ng/dl] im Serum von 19 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von 64 Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert Testosteron gesamt: 300,00 - 1000,00 ng/dl. \*Wilcoxon-Test, °T-Test für verbundene Stichproben, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

Sowohl für die Gruppe des LFU (n=18), als auch für die Gruppe des KFU (n=34) bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (stets  $p > 0,05$ ) an freiem Testosteron zwischen den einzelnen Visitentagen.



**Abbildung 52: Logarithmische Darstellung des freien Testosterons [ng/dl] im Serum von 18 Patienten an Tag 14, Tag 84 und im Langzeit-Follow-Up sowie von Patienten an Tag 14 und Tag 84. Referenzwert freies Testosteron: 5,0 - 21,0 ng/dl. \*Wilcoxon-Test, n=Anzahl gepaarter Analysen.**

## 4. Diskussion

### 4.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Arbeit wurden 228 Patienten rekrutiert. Alle Patienten stellten sich im Zeitraum von 2007 bis 2013 in der urologischen Notfallambulanz der Universitätsklinik Gießen vor. In die vorliegende Langzeitauswertung wurden nur Patienten mit einem Follow-Up von mindestens 12 Monaten eingeschlossen.

Die Größe des Kollektivs liegt zwischen denen anderer Studien. Mittemeyer et al. untersuchten 610 Patienten mit Nebenhodenentzündung. Davon litten 89 (14,5%) der 610 Patienten unter rezidivierenden bzw. chronischen Epididymitiden. [109] In anderen Untersuchungen zur akuten bzw. chronischen Epididymitis wurden deutlich weniger Patienten eingeschlossen. Die Arbeit von Melekos et al. umfasste 49 Patienten, Nickel et al. untersuchten im Jahr 2002 50 Patienten bzw. im Jahr 2005 57 Patienten und Wolin et al. 28 Patienten. [91, 105, 119, 158, 191] In der Arbeit von Strebel et al. aus dem Jahr 2012 wurden 55 Patienten mit Chronic Scrotal Pain Syndrome untersucht, zehn (18%) Patienten hatten eine akute Epididymitis in der Vorgeschichte. [159] Auch die Größe der Patientenkollektive aus Studien zur Auswirkung der akuten Epididymitis auf die Fertilität lag mit 70 [183], 46 [95], 16 [167], 45 [126] und 82 [31] untersuchten Patienten unter der Größe unseres Kollektivs.

Das Alter der Patienten der vorliegenden Arbeit entspricht mit einem Median von 53 Jahren und einer Altersspanne von 18 bis 89 Jahren in etwa dem anderer Studien. Die von Nickel et al. eingeschlossenen Patienten waren zwischen 21 und 83 Jahre alt (Mittelwert  $49 \pm 15$  Jahre) bzw. in der Arbeit von 2005 zwischen 18 und 78 Jahre (Mittelwert 41,1 Jahre). [119, 122] Im Gegensatz dazu untersuchten Strebel et al. vor allem jüngere Männer im Alter zwischen 19 und 54 Jahren (Median 34 Jahre) und Eickhoff et al. ausschließlich Männer älter als 40 Jahre (Median 58 Jahre mit einer Altersspanne von 41 bis 85 Jahren). [39, 159] In der retrospektiven Studie von Mittemeyer et al. wurden Patienten im Alter von vier Monaten bis 76 Jahren untersucht; allerdings fiel auf, dass 70,1% der Patienten zwischen 20 und 39 Jahre alt waren. [109] Die von Weidner et al. untersuchten Patienten waren im Durchschnitt 36 Jahre alt, Tozzo et al. untersuchten Patienten zwischen 18 und 45 Jahren und Osegbe et al. Patienten zwischen 18 und 50 Jahren. [126, 167, 183] Diese Patientenkollektive sind deutlich jünger als die von uns untersuchten Patienten.

Bei einigen Untersuchungen zur Fertilität ist zu beachten, dass sich die Dauer des Follow-Up deutlich von unserer Studie unterscheidet. Die meisten anderen Studien erhoben SpermioGrammbefunde bis drei [183], sechs [95], 12 [126] bzw. maximal 18 [31, 167] Monate nach akuter Epididymitis.

Bei Erstvorstellung in der urologischen Ambulanz mit akuter Epididymitis wurden alle von uns eingeschlossenen und sexuell aktiven Patienten auf die sexuell übertragbaren Erreger *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoea* untersucht. In der Studie von Strebel et al. aus dem Jahr 2013 wurden die Patienten ebenfalls auf die zuvor genannten Erreger getestet. [159] In älteren Studien wurde oftmals fälschlicherweise eine idiopathische Genese der akuten Epididymitis angenommen. Nachdem sich der diagnostische Nachweis des Erregers *Chlamydia trachomatis* etablierte, konnte die Ätiologie in bis zu 70% der als idiopathisch angenommenen Epididymitiden erklärt werden. [7, 54] Sowohl in der Studie von Mittemeyer et al. als auch bei Wolin et al. wurden vor allem sexuell aktive Männer während des Militärdienstes untersucht, doch in keiner der beiden Studien erfolgte eine Testung auf *Chlamydia trachomatis*. [109, 191] Für die vorliegende Arbeit erfolgte keine Vorauswahl der Patienten anhand des Erregerspektrums oder der Ätiologie. Im Vergleich dazu stammen Daten anderer Untersuchungen aus selektierten Kollektiven, da die Studien in Militärkrankenhäusern oder auf Geschlechtskrankheiten spezialisierte Zentren durchgeführt wurden und somit kein heterogenes Patientenkollektiv repräsentieren. [11, 54, 81, 109, 191] Auch Bohm et al. untersuchten im Zeitraum von 2001 bis 2004 ausschließlich Patienten im Alter von 14 bis 35 Jahren, um vor allem Patienten, die nach Infektionen mit sexuell übertragbaren Erregern eine akute Epididymitis entwickelt hatten, zu erfassen. Außerdem waren alle von ihnen untersuchten Patienten privatversichert und hatten ein geringeres Risiko für sexuell übertragbare Infektionen als andere Patientengruppen. [13]

Die Therapie der Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit erfolgte entsprechend der jeweils aktuellen urologischen Leitlinie der *European Association of Urology*. Falls notwendig, wurde die antibiotische Therapie anhand der mikrobiologischen Ergebnisse angepasst, um jedem Patienten eine adäquate Therapie zu gewährleisten. In einigen Studien zur Fertilität nach akuter Epididymitis ist zu beachten, dass keine suffiziente Therapie der Patienten gewährleistet war. [31, 126, 167, 191] Die von Dietz et al. untersuchten Patienten wurden ausschließlich mit Bettruhe, Wärme- bzw. Kältetherapie und einem Penicillin versorgt. [31] Von 28 in der Studie von Wolin et al. untersuchten Patienten mit akuter Epididymitis waren nur fünf Patienten antibiotisch mit Tetrazyklinen therapiert worden. [191] Dies entspricht jedoch nicht den derzeitigen Therapieempfehlungen der *European Association of Urology* aus dem Jahr 2017. In anderen Studien zu Langzeitauswirkungen auf die Fertilität erfolgte die Therapie mit Ofloxacin [146, 183], Doxycyclin [95] und Cefotaxim [126].

## 4.2. Chronifizierung der akuten Epididymitis

Das Ziel dieser Arbeit war unter anderem herauszufinden, ob und wie häufig es bei Patienten mit ursprünglich akuter Epididymitis zur Chronifizierung der Entzündung und Beschwerden kommt. Da wir für diese Untersuchung vor allem den CESI-Fragebogen nutzten, ist bei der Betrachtung der Ergebnisse zu beachten, dass die Fragen des Teilbereichs *Lebensqualität* ursprünglich für die Evaluation der chronischen Prostatitis entwickelt und validiert worden waren. Diese wurden aus dem NIH-CPSI übernommen. Im Gegensatz dazu wurden die Fragen des Teilbereichs *Schmerzen* von Nickel et al. eigens für die chronische Epididymitis entwickelt und validiert. [91, 118] Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass es keinen eigenständigen Fragebogen zur Erfassung von Beschwerden bei akuter Epididymitis gibt und wir auch hierfür den CESI-Fragebogen einsetzten. Die Patienten wurden an den jeweiligen Visitentagen gebeten, diesen für aktuell bestehende Beschwerden auszufüllen.

Die von uns bei Erstvorstellung mit akuter Epididymitis erhobenen Werte des CESI-Fragebogens (n=120) sind vergleichbar mit denen anderer Studien. Der Median des Gesamtpunktwertes bei Erstvorstellung lag bei 16 (Punktespanne 0 - 27) Punkten. Im Vergleich dazu lag der Mittelwert der prospektiven Studie von Nickel et al. aus dem Jahr 2002 bei  $13.8 \pm 6.4$  Punkten mit einer durchschnittlichen Symptombdauer von  $4.9 \pm 7.0$  Jahren (Spanne 0.25 - 29 Jahre). In der Studie waren 50 Patienten mit chronischer Epididymitis und 20 Personen ohne Schmerzen im Skrotum, Hoden oder Nebenhoden untersucht worden. Der CESI-Gesamtpunktwert der Kontrollgruppe lag bei null Punkten. [119] Strebel et al. erhoben 2013 Daten von 55 Patienten mit Chronic Scrotal Pain Syndrome. Der Median des CESI-Gesamtpunktwertes lag bei 17 Punkten (Punktespanne 2 - 27) mit einer durchschnittlichen Symptombdauer von 12 Monaten (Spanne 3 - 240 Monate). [159] Auch in einer weiteren Studie von Nickel et al. aus dem Jahr 2004 ergaben sich ähnliche Werte. Unter 6037 untersuchten männlichen Patienten wurde bei 57 (0,9%) Männern eine Epididymitis mit einer durchschnittlichen Symptombdauer von 2,5 Jahren (Spanne 0,08 - 20 Jahre) diagnostiziert. Bei 46 der 57 (80,7%) Patienten mit Nebenhodenentzündung bestand per Definition eine chronische Epididymitis. Der Median des CESI-Gesamtpunktwertes lag für die 57 untersuchten Patienten bei 15,5 Punkten (Punktespanne 3 - 27). [122] Im Vergleich zu unserer Untersuchung zeigt sich, dass Patienten bei Erstvorstellung mit akuter Epididymitis ähnlich hohe CESI-Gesamtpunktwerte angaben, wie Patienten mit chronischer Epididymitis oder mit Chronic Scrotal Pain Syndrome aus anderen Studien. [119, 122, 159] Die für die vorliegende Arbeit im Langzeit-Follow-Up erhobenen CESI-Gesamtpunktwerte fielen mit einem Median von einem Punkt (Punktespanne 0 - 14)

signifikant geringer als bei Erstvorstellung ( $p < 0,001$ ). Der Median der Dauer von Erstvorstellung bis zum Langzeit-Follow-Up lag bei 45 Monaten (Spanne 12 - 92 Monate). Auch bei der separaten Betrachtung des CESI-Teilbereichs *Schmerzen* fiel der Median von sieben Punkten (Punktespanne 0 - 15) bei Erstvorstellung auf null Punkte (Punktespanne 0 - 7) im Langzeit-Follow-Up ( $p < 0,001$ ).

Bei der Datenerhebung durch den Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* ( $n=154$ ) berichteten im Langzeit-Follow-Up 23 (14,9%) Patienten über gelegentliche Schmerzen. Der Vergleich als verbundene Stichprobe ( $n=147$ ) zur Erstvorstellung zeigte eine Abnahme des Median der Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala von sieben Punkten (Spanne 0 - 10 Punkte) auf null Punkte (Spanne 0 - 3 Punkte). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Trotz der statistisch hoch signifikanten Abnahme der CESI-Gesamtpunktwerte sowie der Werte für den CESI-Teilbereich *Schmerzen* und der Schmerzintensitäten auf der visuellen Analogskala zwischen den jeweiligen Visitentagen ist nicht vollständig auszuschließen, dass es bei einigen Patienten zu einer Chronifizierung der Epididymitis gekommen ist. Denn auch im Langzeit-Follow-Up gaben 23 (14,9%) Patienten weiterhin Schmerzen an. Allerdings wurden diese von vier (2,6%) Patienten mit einer maximalen Intensität von drei Punkten, von vier (2,6%) Patienten mit zwei Punkten und von 15 (9,7%) Patienten mit einem Punkt auf der visuellen Analogskala beschrieben und treten bei allen 23 (14,9%) Männern nur gelegentlich auf.

Darüber hinaus ist zu beachten, wie nahe die Definition der chronischen Epididymitis und die des chronischen Hodenschmerzes beieinanderliegen. Chronische Epididymitis ist definiert als Symptome des Unbehagens und/oder Schmerzen im Skrotum, Hoden oder Epididymis. Die Beschwerden können sowohl uni- als auch bilateral auftreten und bestehen bei chronischer Epididymitis für mindestens drei Monate. [119] Demgegenüber steht die Definition des *Chronic Testicular Pain* von Davis et al.. In dieser Arbeit wird der chronische Hodenschmerz als uni- bzw. bilateraler Schmerz im Hoden definiert, welcher intermittierend oder konstant für mindestens drei Monate besteht und signifikant die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinflusst. [29] Da die chronische Orchialgie ein häufig bestehendes Problem unter urologischen Patienten darstellt und die Genese zu 50% als idiopathisch beschrieben wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Patienten in unserer Untersuchung betroffen sind. [45] In diesem Fall wären die bestehenden Beschwerden nicht Ausdruck einer Chronifizierung der Epididymitis.

Auch unsere Ergebnisse zum Tastbefund nach akuter Nebenhodenentzündung sind mit denen anderer Studien vergleichbar. In der akuten Phase der Entzündung war der Nebenhoden bei 150 (97,4%) Patienten vergrößert tastbar. Auch nach 14 Tagen war

dies bei 110 (71,4%) Patienten der Fall. Am Tag 42 nach akuter Epididymitis waren noch 27 (17,5%) und am Tag 84 noch 26 (16,9%) Männer betroffen. Bis zum Langzeit-Follow-Up persistierte die tastbare Schwellung bei 19 (12,3%) Patienten. Auch Eickhoff et al. berichteten von Residualsymptomen nach erfolgreicher antimikrobieller Therapie mit Pivampicillin bzw. Ciprofloxacin. 30 Tage nach akuter Epididymitis klagten bis zu 10% der Patienten weiterhin über leichte Schmerzen, bei mehr als 40% der Männer war der Nebenhoden noch geschwollen und bei 20% weiterhin verhärtet. [39] Eine andere Studie zeigte eine tastbare Vergrößerung des Nebenhodens bei 19% der Patienten auch noch nach drei Monaten. [181] Osegbe et al. zeigten, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Symptombeginn und Etablierung der antibiotischen Therapie ausschlaggebend für die Abnahme der klinischen Symptome ist und ein Zeitfenster von 72 Stunden von Einsetzen der ersten Symptome bis zur Erstvorstellung zu einem schnelleren Symptomrückgang führt. So waren die Schmerzen bei 35 (77,7%) Patienten bereits fünf bis sieben Tage nach der ersten Einnahme von Cefotaxim regredient. Verhärtung und Schwellung des Nebenhodens bildeten sich innerhalb von 15 Tagen zurück. Dauerte es sieben Tage oder länger bis zum Therapiebeginn, konnte bei den meisten Männern sechs Monate später eine Hodenatrophie festgestellt werden. [126]

Gegen die Entwicklung einer chronischen Entzündung im Nebenhoden- bzw. Hodengewebe sprechen die Ergebnisse der Inflammationsparameter Granulozyten-Elastase und Peroxidase positive Leukozyten im Ejakulat. Diese zeigten bereits einen statistisch hoch signifikanten Rückgang ( $p=0,000$ ) von Tag 14 zu Tag 84 in der untersuchten Patientengruppe mit KFU, aber auch in der Gruppe mit LFU waren die nachgewiesenen Werte der Granulozyten-Elastase von Tag 14 bis zum Langzeit-Follow-Up rückläufig ( $p=0,017$ ). Der Median der Peroxidase positiven Leukozyten entwickelte sich in der Gruppe mit LFU von 0,8 Mio./ml an Tag 14 über 0,1 Mio./ml an Tag 84 (Tag 14 - Tag 84:  $p=0,006$ ) bis zu 0,0 Mio./ml im Langzeit-Follow-Up (Tag 14 - LFU:  $p=0,017$ ). Ein ähnlicher Verlauf sinkender Inflammationsparameter zeigte sich in der Untersuchung von Dietz et al.. Hier zeigte sich vor allem ein Rückgang von Leukozyten im Ejakulat vom 3.- 4. Krankheitstag von 40 - 50 Mio./ml auf 0,5 - 1 Mio./ml am 10. - 20. Krankheitstag. Auch bei 84,8% der von Ludwig et al. untersuchten Patienten lag in der akuten Entzündungsphase eine Pyospermie vor. Im Follow-Up nach sechs Monaten hatte sich diese bei allen bis auf zwei (4,4%) Männern zurückgebildet. [95]

Zusammenfassend zeigen die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten, dass es bei keinem der nachuntersuchten Patienten zu einem Übergang von einer akuten in eine chronische Epididymitis gekommen ist.

### 4.3. Auftreten von Rezidiven nach akuter Epididymitis

Neben der Frage, ob es nach akuter Epididymitis zur Chronifizierung der Beschwerden kommt, untersuchten wir in unserer Studie das Auftreten von Rezidiven.

Von 154 befragten Patienten gaben 28 (18,2%) Patienten an, entweder vor oder nach dem gesicherten Auftreten der akuten Epididymitis, mit der sie in die Studie eingeschlossen wurden, mindestens eine weitere Episode durchgemacht zu haben. Von diesen Patienten berichteten 15 (9,7%) über mindestens eine weitere Episode vor und 17 (11%) Patienten gaben mindestens ein weiteres Rezidiv nach der Studienteilnahme an. Bei vier (2,6%) Patienten kam es sowohl vor als auch nach der gesicherten akuten Epididymitis zu weiteren Ereignissen. In zwei anderen Untersuchungen von Campbell et al. und Eickhoff et al. wurden ebenfalls Ereignisse der akuten Epididymitis vor der durch die jeweilige Studie gesicherten akuten Epididymitis beschrieben. Campbell et al. erfassten vorangegangene Epididymitiden bei 248 von 3000 (8,3%) untersuchten Patienten, dies entspricht in etwa unseren Daten. Zu beachten ist, dass Campbell et al. ausschließlich Patienten mit Epididymitis, welche durch *Neisseria gonorrhoeae* ausgelöst waren, untersuchten und 58% der untersuchten Patienten bereits eine Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* in der Vorgeschichte vorwiesen. [107] In der Studie von Eickhoff et al. gaben 42 von 158 (26,5%) Patienten eine vorangegangene Epididymitis an. [39] In unserer Untersuchung berichteten 17 (11%) Patienten nach dem gesicherten Ereignis der akuten Epididymitis innerhalb einer maximalen Langzeit-Follow-Up - Zeit von 92 Monaten (7,7 Jahren) über mindestens ein weiteres Ereignis. Andere Untersuchungen zeigen ein Auftreten von Rezidiven in 3,2% [39], 4,7% [59], 10% [109] und 18,2% [166] der Fälle. Die Beobachtungszeiträume der Follow-Ups der genannten Studien lagen zwischen 30 Tagen [39] bis maximal 30 Monate [166] bzw. betrug die Gesamtdauer der Studien 5,5 Jahre [109] bzw. 10 Jahre [59].

In unserer Studie trat bei 2/17 (11,8%) Patienten das Rezidiv innerhalb der ersten drei Monate auf. In der Studie von Höppner et al. ereignete sich das Rezidiv bei 36/761 (4,7%) Patienten im gleichen Zeitraum. [59] Des Weiteren ereigneten sich in unserer Studie 8/17 (47,1%) der erneuten Epididymitiden innerhalb der ersten 12 Monate. Das Auftreten der anderen neun (52,9%) Rezidive erstreckte sich über eine Zeitspanne von 57 Monaten (4,75 Jahre).

Bohm et al. untersuchten in den USA von 2001 bis 2004 einen Datensatz von insgesamt 316.418 Patienten mit ICD-9-kodierter Epididymitis, Orchitis bzw. Epididymo-Orchitis auf wiederholte Inanspruchnahme ärztlicher Versorgung (ambulant oder stationär) aufgrund einer der genannten Diagnosen. 4636 Männer nahmen

mindestens einmal oder häufiger aufgrund einer Nebenhodenentzündung ärztliche Hilfe in Anspruch. Eine genaue Unterscheidung zwischen rezidivierender akuter Epididymitis und chronischer Epididymitis war anhand der erhobenen Daten nicht möglich. Das mediane Zeitintervall zwischen den einzelnen Episoden lag bei 194 Tagen (Interquartilsabstand 109 - 376). Von diesen 4636 Patienten nahmen 526 (11,4%) mindestens zwei Mal oder häufiger ärztliche Hilfe in Anspruch, von diesen 526 Patienten suchten wiederum 98 (18,6%) drei Mal oder häufiger, 29 (44,8%) vier Mal bzw. häufiger und 13 (44,8%) Patienten häufiger als vier Mal einen Arzt aufgrund einer Nebenhodenentzündung auf. Aus den Ergebnissen schlussfolgerten Bohm et al., dass die Wahrscheinlichkeit, ein erneutes Rezidiv zu erleiden, mit der Anzahl sich bereits ereigneter Rezidive ansteigt. [13] Im Vergleich dazu gaben 126 (81,8%) der von uns befragten Patienten an, kein Rezidiv erlitten zu haben und somit nur eine einzige Episode einer akuten Epididymitis durchgemacht zu haben. Zwei oder mehr Episoden gaben insgesamt 28 (18,2%) Patienten an. Von diesen Patienten berichteten 22 (14,3%) über zwei, vier (2,6%) Männer über drei und zwei (1,3%) Männer über vier Episoden. Kein Patient gab mehr als vier Episoden an.

Wir stellten uns die Frage, ob bestimmte Patientengruppen eher dazu neigen, ein Rezidiv zu erleiden oder ob bestimmte Faktoren das Auftreten eines Rezidivs wahrscheinlicher machen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Fieber bei Erstvorstellung ( $r=0,176$ ;  $p=0,026$ ) und Patienten, die aufgrund der akuten Epididymitis stationär aufgenommen werden mussten ( $r=0,204$ ;  $p=0,011$ ), etwas häufiger zu Rezidiven neigen. Allerdings zeigte sich dieser Zusammenhang nur in der univariaten Korrelationsanalyse und bestätigte sich nicht in der multivariaten Regressionsanalyse. Weitere Befunde bei Erstvorstellung, wie ein nachgewiesener Abszess im Ultraschall, positiver Keimnachweis oder die Schmerzintensität scheinen nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs zu stehen. Auch das Alter der Patienten, mögliche Komorbiditäten, sexuelle Aktivität oder eine erfolgte Vasektomie in der Vorgeschichte scheinen keinen Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs zu haben, sodass letztendlich nicht geklärt werden konnte, welche Patientengruppe zu Rezidiven neigt.

Thind et al. beobachteten 22 Patienten zwischen 22 und 70 Jahren nach akuter Epididymitis über eine mediane Follow-Up-Zeit von 24 (Spanne 15 - 30) Monaten und untersuchten sie auf Blasenentleerungsstörungen als Ursache der akuten Epididymitis. Es fanden sich erhöhte Werte für den intravesikulären Druck und den Blasenentleerungsdruck, jedoch lagen die Werte der Urinflussraten stets in der Altersnorm. Elf (50%) Patienten berichteten über mehr als eine Episode einer akuten Epididymitis. Während des Follow-Up ereignete sich bei vier (18%) Patienten ein Rezidiv und bei drei (75%) dieser Patienten wurde daraufhin, aufgrund zunehmender

Symptome einer infravesikalen Obstruktion, eine TUR-P durchgeführt bzw. in Erwägung gezogen. Ob ein Zusammenhang zwischen rezidivierender Nebenhodenentzündung und erhöhtem Blasenentleerungsdruck besteht, konnte jedoch aufgrund der kleinen Studienpopulation nicht hinreichend geklärt werden. [166] Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie, dass Rezidive auch nach adäquater antimikrobieller Therapie bei ca. 11% der Patienten auftreten, wobei anhand der üblichen klinischen Parameter ein Rezidiv nicht vorhergesagt werden kann.

#### 4.4. Langzeitauswirkungen der akuten Epididymitis auf die männliche Fertilität

Die *World Health Organization* definiert Infertilität als das Ausbleiben einer spontan eintretenden Schwangerschaft bei einem sexuell aktiven, nicht verhütenden Paar innerhalb eines Jahres. In 50% der Fälle liegen Infertilität verursachende Faktoren beim Mann vor und es finden sich pathologische Befunde im Spermogramm. Ursachen für männliche Infertilität sind vielfältig. [1, 188] Infektionen und Entzündungen des Urogenitaltrakts sollen zwischen 6,9 - 8% der Fälle verantwortlich für männliche Infertilität sein. [26] Vor allem eine chronische Urethritis, Prostatitis, Epididymitis und Orchitis wurden in diesem Zusammenhang erwähnt und als Male Accessory Gland Infections (MAGIs) zusammengefasst. [1, 179, 180] Doch bei bis zu 40% der betroffenen Männer kann keine Ursache für das Ausbleiben einer Schwangerschaft gefunden werden und man spricht von idiopathischer männlicher Infertilität. [1]

Zur Beurteilung der Fertilität nach akuter Epididymitis bestimmten wir als Surrogatparameter im Ejakulat vor allem die Basisparameter Spermatozoenkonzentration, Progressivmotilität der Spermatozoen und den Anteil normalgeformter Spermatozoen im Ejakulat. Diese zeigten sowohl eine Verbesserung von Tag 14 zu Tag 84 als auch teilweise im Langzeit-Follow-Up. Auch in anderen Studien zeigte sich postinflammatorisch initial eine schlechte Ejakulatqualität bis hin zur Zeugungsunfähigkeit. Bei einem Teil der untersuchten Männer konnte im Verlauf des Follow-Up eine verbesserte Fertilität nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich die Fertilitätsminderung bei einigen Patienten als irreversibel. [31, 95, 126, 134, 167, 183]

Bei Untersuchung unserer Studienpopulation stellten wir eine statistisch hoch signifikante ( $p=0,000$ ) Zunahme des Medians der Spermatozoenkonzentration in der Gruppe des KFU fest (Tag 14: 15,9 Mio./ml vs. Tag 84: 39,5 Mio./ml). Auch in der Gruppe mit LFU stieg der Medianwert der Spermatozoenkonzentration, jedoch statistisch nicht signifikant (Tag 14 - LFU:  $p=0,065$ ), von 18,5 Mio./ml über 19,4 Mio./ml bis auf 32,8 Mio./ml an. Weidner et al. zeigten ebenfalls eine kontinuierliche Verbesserung der Spermatozoendichte von 16 Mio./ml zwei Wochen nach akuter Nebenhodenentzündung, über 26 Mio./ml nach sechs Wochen bis auf 41 Mio./ml nach 12 Wochen. [183] Im Gegensatz dazu kam es in der Studie von Osegbe et al. zu einer Abnahme der Spermienkonzentration von 25 Mio./ml eine Woche nach akuter Nebenhodenentzündung, über 10 Mio./ml nach 12 Wochen, auf 6 Mio./ml nach 52 Wochen. Allerdings wurden in dieser Studie die Patienten ausschließlich auf *Neisseria gonorrhoe* behandelt, während *Chlamydia trachomatis* antibiotisch nicht adäquat abgedeckt war. [126]

Auch der Median der Progressivmotilität der Spermatozoen zeigte in beiden von uns untersuchten Stichproben eine Verbesserung im Verlauf. Diese Verbesserung war in der Gruppe des KFU statistisch signifikant ( $p=0,024$ ), nicht jedoch in der Gruppe des LFU (stets  $p > 0,05$ ). Weidner et al. fanden ebenfalls einen Anstieg der globalen Motilität zwischen der sechsten und 12. Woche von 35% auf 52%. Der Anstieg des Medianwertes der motilen Spermatozoen war beim intraindividuellen Vergleich von 27 Patienten statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). [183] Osegbe et al. zeigten einen Anstieg des Medianwertes von 18,9% bei Erstvorstellung vs. 31% 52 Wochen später. [126] Bei einer Follow-Up - Zeit von bis zu 18 Monaten fanden Tozzo et al. eine reduzierte Spermienmotilität bei drei (18,7%) von 16 untersuchten Patienten. Ein erhöhtes Aufkommen von pathologisch geformten Spermien zeigte sich jedoch bei keinem der untersuchten Männer. [167] In der Gruppe des LFU zeigte sich bei Betrachtung des Anteils normalgeformter Spermatozoen im Ejakulat ein unveränderter Medianwert von 5% an Tag 14 und Tag 84 ( $p=0,694$ ). Bis zum Langzeit-Follow-Up kam es jedoch zu einem statistisch hoch signifikanten Anstieg ( $p=0,000$ ) auf 13%. In der Gruppe des KFU zeigte sich bereits im Vergleich der Medianwerte von Tag 14 zu Tag 84 eine signifikante Zunahme ( $p=0,024$ ) normalgeformter Spermatozoen. Im Vergleich dazu zeigte eine andere Arbeit schwankende Werte für den Anteil deformierter Spermatozoen im Ejakulat von 50% nach zwei Wochen, über 19% nach sechs Wochen und einen erneuten Anstieg auf 35% nach 12 Wochen. [183] Dietz et al. stellten zwischen dem 20. und 30. Tag nach akuter Epididymitis eine deutliche Verschlechterung der Ejakulatqualität fest. Neben einer absinkenden Spermienzahl im Ejakulat fand sich eine Abnahme der Spermienmotilität bis hin zum völligen Erliegen. Zudem zeigten sich im Ausstrichpräparat bis zu 70% degenerierte Spermien. Waren die Fertilitätschancen am 3. - 4. Krankheitstag nach akuter Epididymitis noch bei 82% der untersuchten Patienten gut bis ausreichend, so galt dies am 20. - 30. Krankheitstag noch für 46% der Männer. Außerdem kam es bei 18% zu einer neu aufgetretenen Azoospermie. Im Follow-Up nach 150 - 250 Tagen zeigte sich eine leichte Verbesserung mit guten Fertilitätschancen bei 60% der Patienten und eine Azoospermie bestand weiterhin bei 13%. Genaue Angaben über Spermioagrammbefunde liegen in dieser Arbeit nicht vor, es erfolgte eine Einteilung anhand der Fertilitätschancen in gut, ausreichend, schlecht und zeugungsunfähig. [31] Auch in der Studie von Tozzo et al. fand sich bei einer Follow-Up - Zeit bis 18 Monate nach akuter, einseitiger Epididymitis bei einem (6,25%) von 16 untersuchten Männern eine Azoospermie bzw. bei sechs (37,5%) Männern eine Oligozoospermie. Keiner der Männer war leitliniengerecht antibiotisch therapiert worden. [167] Bei Ludwig et al. zeigte sich nach Tetrazyklintherapie eine Verbesserung der Fertilität innerhalb der

ersten sechs Monate nach akuter Nebenhodenentzündung. In der akuten Entzündungsphase wurde bei 71,7% der untersuchten Männer eine Oligoasthenozoospermie gefunden, nach sechs Monaten noch bei 30,4%. Jedoch konnte in der Nachuntersuchung der Männer mit Oligoasthenozoospermie Grad III 12 Monate später keine weitere Zunahme der Spermatozoenkonzentration gefunden werden. [95] Auch in der Studie von Weidner et al. kam es nach Ofloxacintherapie nach initial schlechten Befunden für Spermatozoenkonzentration, Motilität und Spermatomorphologie kontinuierlich über zwei, sechs und 12 Wochen zu einer Befundverbesserung. Die Spermatozoenkonzentration verbesserte sich beim intraindividuellen Vergleich von der zweiten bis zur 12. Woche bei 77% der Patienten, Spermatozoenmotilität und Morphologie bei 79% bzw. 75% der Patienten. Dennoch persistierte bei drei Patienten eine Azoospermie und für 21 - 24% kam es zu einer Verschlechterung bzw. Persistenz der Befunde. [183] Osegbe et al. erhoben von 30 Patienten über eine Beobachtungszeit von zwei Jahren nach akuter Epididymitis Ejakulatbefunde und klassifizierten 60% der untersuchten Männer weiterhin als „subfertil“ oder „steril“. Bei 26,7% der Patienten persistierte eine Azoospermie und bei 33,3% eine Oligozoospermie auch nach zwei Jahren. In 40% der Fälle konnte ein Anstieg der Spermatozoenkonzentration über 10 Mio./ml beobachtet werden. [126]

Als ursächlich für die postinfektiöse Beeinträchtigung der Spermatogenese werden zum einen eine Mitbeteiligung des Hodengewebes im Sinne einer Begleitorchitis bis hin zur Hodenatrophie im Verlauf und zum anderen eine postinflammatorische Fibrosierung mit einhergehender Obstruktion der samenableitenden Wege diskutiert. [108, 123, 126, 191] In Tiermodellen wurde eine epididymale Fibrosierung nach Inokulation von *Escherichia coli* und *Chlamydia trachomatis* vor allem im Cauda Epididymis gefunden. Diese ging unter anderem mit einem erhöhten Aufkommen an Fibrozyten und Fibroblasten im Interstitium einher, aber auch mit einer Destruktion des Epithels im Ductus epididymidis. [65, 83, 94, 110, 172] Eine andere Studie zeigte, dass es nach Einbringen von *Escherichia coli* in den Cauda Epididymis von Ratten sowohl zur lokalen Entzündungsreaktion als auch bei einigen Tieren zu einer Ausbreitung der Entzündung auf den Hoden kommen kann. Postinfektiös wurde eine Abschlüpfung von Keimzellen im Hodengewebe nachgewiesen, welche bereits acht Tage nach Einbringen der Bakterien nicht weiter voranschritt. [92] Im Gegensatz dazu zeigten Pilatz et al. nach dem Einbringen von *Escherichia coli* in den Ductus deferens von Ratten eine Beeinträchtigung der Spermatogenese im Vergleich zur Gegenseite ( $p < 0,001$ ) über eine Follow-Up - Zeit von sechs Monaten. Eine Ausbreitung der bakteriellen Infektion auf den Hoden mit einhergehender Einwanderung von Entzündungszellen wurde jedoch nicht gefunden. [133] Warum es beim Mann nach

unilateraler akuter Nebenhodenentzündung zur bilateralen Beeinträchtigung der Spermatogenese mit einhergehender Oligozoo- bzw. Azoospermie kommt, ist bislang nicht hinreichend geklärt. Eine direkte Schädigung durch Bakterien bzw. Schädigung durch bakterielle Toxine, aber auch immunologische Prozesse wie eine T-Zell vermittelte Autoimmunantwort oder Spermienantikörper wurden in der Vergangenheit bereits in Erwägung gezogen. [31, 62, 99, 108, 126, 151]

Veränderungen im FSH-Spiegel als indirekter Parameter für die Funktionsfähigkeit der Sertoli-Zellen im Hodengewebe können nach akuter Epididymitis genutzt werden, um eine in Frage kommende postinflammatorische Schädigung des testikulären Keimzellepithels zu bestimmen. Bei den von uns untersuchten Patienten lagen die Werte von FSH stets im mittleren Referenzbereich und es kam in der Zeit nach akuter Epididymitis zu keinem statistisch signifikanten Anstieg des Medianwertes (stets  $p > 0,05$ ). Somit liegen keine Hinweise für eine langfristige postinflammatorische Schädigung des Hodengewebes vor. Unsere FSH-Befunde entsprechen den Werten einer Studie von Weidner et al., auch hier fand sich bei drei Patienten mit Azoospermie nach akuter Epididymitis ein normwertiges FSH. Diese Befunde sprechen gegen eine Funktionsbeeinträchtigung des Hodengewebes nach akuter Nebenhodenentzündung und für eine epididymale Obstruktion als Ursache der Azoospermie. [183] Die epididymale Obstruktion durch akute Nebenhodenentzündung nach *Neisseria gonorrhoeae* oder *Chlamydia trachomatis*-Infektion gilt als häufigste Ursache der Azoospermie. [1, 148, 152] Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen bestimmten Osegbe et al. FSH-Werte von 15 Patienten mit akuter unilateraler Epididymo-Orchitis vor Therapiebeginn und sechs Monate später. Dabei fiel auf, dass der Mittelwert des FSH von  $14,3 \pm 3,0$  mU/ml auf  $26,3 \pm 9,6$  mU/ml angestiegen war. Dieses Ergebnis lässt hingegen vermuten, dass es nach einseitiger Nebenhodenentzündung auch zur Schädigung des Hodengewebes der ipsi- und kontralateralen Seite kommen kann. Dies bestätigte sich auch in den von zwei Patienten gewonnenen Hodenbiopsien. Hier zeigten sich ein bis zwei Jahre nach einseitig aufgetretener akuter Epididymitis sowohl ipsi- als auch kontralateral pathologische Veränderungen des Hodengewebes. [126] Auch Dietz et al. fanden 1960 bei Patienten mit Oligozoospermie 20 - 30 Tage bzw. 150 - 250 Tage nach unilateraler, akuter Nebenhodenentzündung pathologische Parenchymveränderungen im Sinne einer Toxinschädigung in beiden Hoden. [31] Bei Betrachtung der Studienergebnisse ist jedoch zu beachten, dass weder in der Studie von Osegbe et al. noch bei Dietz et al. eine leitliniengerechte Therapie erfolgt war und die Patienten somit als nicht behandelt angesehen werden müssen.

In unserer Studie zeigten sich zudem für das Sexualhormon LH, das freie Testosteron und das Gesamttestosteron keine statistisch signifikanten Veränderungen in der

Gruppe des LFU. Jedoch zeigte sich in der Gruppe des KFU ein statistisch signifikanter Anstieg des Gesamttestosterons (Tag 14: 370 ng/dl vs. Tag 84: 435,5 ng/dl;  $p=0,036$ ) bzw. ein statistisch signifikanter Abfall des Sexualhormons LH (Tag 14: 5,2 mU/ml vs. 4,4 mU/ml;  $p=0,010$ ). Eine mögliche kurzzeitige postinflammatorische Beeinträchtigung der Testosteron produzierenden Leydig-Zellen scheint sich bereits bis 84 Tage nach akuter Epididymitis zurück zu bilden.

Zur Untersuchung der Funktionsfähigkeit des Nebenhodens und zum Ausschluss einer Obstruktion der samenableitenden Wege eignet sich das fast ausschließlich im Nebenhoden vorkommende Enzym alpha-Glukosidase. [130] In der Gruppe des LFU zeigte sich eine statistisch signifikante (stets  $p < 0,05$ ) positive Korrelation der alpha-Glukosidase mit der Spermatozoenkonzentration an Tag 14 und Tag 84. Außerdem lagen die Werte der alpha-Glukosidase beider Gruppen stets unterhalb des Referenzwertes nach WHO 2010 und es zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung der Werte (stets  $p > 0,05$ ) im Verlauf. So liegt es nahe, dass es postinflammatorisch zur Schädigung des Nebenhodengewebes bzw. zur Obstruktion der samenableitenden Wege kommt. Aufgrund der positiven Korrelation der alpha-Glukosidase mit der Spermatozoenkonzentration ist jedoch anzunehmen, dass es im Verlauf sowohl zur Erholung der vorübergehend gestörten Spermienproduktion als auch der alpha-Glukosidase kommt, auch wenn diese sich nicht als statistisch signifikant zeigte. Die Befunde der alpha-Glukosidase und der FSH-Werte der von uns untersuchten Patienten machen eine epididymale Obstruktion nach Nebenhodenentzündung als Ursache einer vorübergehenden Einschränkung der Fertilität wahrscheinlich. Auch eine Obstruktion der Ausführungsgänge der Bläschendrüse bzw. des Ductus ejaculatorius vor allem in der akuten Phase der Entzündung muss angenommen werden, da auch der Median des biochemischen Parameters Fruktose in beiden Gruppen sowohl an Tag 14 als auch an Tag 84 unterhalb des Referenzwertes nach WHO 2010 lag. Jedoch kam es zwischen den beiden Visitentagen zu einem statistisch signifikanten Anstieg (stets  $p < 0,05$ ) des Medianwertes beider Gruppen.

Während die Ejakulatparameter als Surrogatparameter für die Fertilität stehen, haben wir in dieser Arbeit erstmalig ein langes Langzeit-Follow-Up, sodass die Patienten konkret hinsichtlich Fertilität und Schwangerschaft nach Epididymitis befragt werden konnten. Hier zeigte sich, dass 12 (7,8%) Patienten nach akuter Epididymitis ein Kind gezeugt hatten und die Schwangerschaft bei zehn (83,3%) der 12 Paare innerhalb von 12 Monaten eingetreten war. Einen unerwünschten Kinderwunsch gab lediglich ein (0,6%) Mann an, dieser bestehe jedoch bereits seit 1984 und kann zeitlich nicht in Zusammenhang mit der akuten Epididymitis, die zur Studienteilnahme führte, stehen.

## 5. Zusammenfassung

### Einleitung

Die akute Epididymitis, meist durch sexuell übertragbare Erreger oder uropathogene Keime verursacht, ist ein häufig auftretendes Krankheitsbild in der Urologie. Der akute Verlauf geht nicht nur mit starken Schmerzen und enormem Krankheitsgefühl einher, sondern auch mögliche Spätfolgen (Rezidive, Chronifizierung, Infertilität) können Auswirkungen auf die physische und psychische Gesundheit der Patienten haben. Bisher wurden die Folgen der akuten Epididymitis jedoch nicht umfassend untersucht.

### Material und Methoden

Für die vorliegende Arbeit erfolgte die Rekrutierung von 228 Patienten (Altersmedian 53 Jahre), die sich zwischen 2007 und 2013 in der urologischen Ambulanz der Uniklinik Gießen mit akuter Epididymitis vorgestellt hatten. Bei Studienbeginn lag die Nebenhodenentzündung mindestens 12 Monate zurück. Es gelang, von 154 Männern den Verlauf der Erkrankung durch den Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung* zu erfassen. Zusätzlich füllten 120 Patienten den Fragebogen *Chronic Epididymitis Symptom Index* aus.

In der Nachuntersuchung wurden Spermiogrammbefunde von 21 Patienten (medianes Follow-Up 61 Monate) erstellt und zusätzlich Blutproben zur Bestimmung der Sexualhormone FSH, LH, freies und Gesamttestosteron genommen. Zur Beurteilung der Fertilität wurden als Surrogatparameter vor allem die Basisparameter Spermatozoenkonzentration, Progressivmotilität und der Anteil normalgeformter Spermatozoen im Ejakulat herangezogen. Aber auch die Funktion von Prostata, Nebenhoden und Bläschendrüse wurde anhand biochemischer Parameter beurteilt. Zusätzlich erfolgte der Nachweis der Inflamationsparameter Granulozyten-Elastase und Peroxidase positive Leukozyten im Ejakulat. Für alle Parameter erfolgte ein Vergleich mit den erhobenen Befunden an Tag 14 und Tag 84 nach akuter Epididymitis. Aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße von 21 Patienten (Gruppe des Langzeit-Follow-Up) erfolgte zusätzlich der Vergleich der bereits vorhandenen Befunde aller rekrutierten Patienten (Gruppe des Kurzzeit-Follow-Up). Ferner wurden Fertilität und eingetretene Schwangerschaften nach akuter Epididymitis erfasst.

### Ergebnisse

Weiterhin gelegentlich bestehende Schmerzen im Nebenhoden oder Hoden gaben 23 (14,9%) Patienten an. Die angegebenen Schmerzintensitäten nahmen von Erstvorstellung bis zum Langzeit-Follow-Up statistisch hoch signifikant ( $p=0,000$ ) ab. Die CESI-Gesamtpunktwerte und die Werte der Teilbereiche *Schmerzen* und *Lebensqualität* fielen ebenfalls statistisch hoch signifikant geringer aus (stets  $p=0,000$ ). Bei 17 (11%) der für die vorliegende Arbeit untersuchten Patienten trat mindestens ein

Rezidiv auf. Nur in der univariaten Korrelationsanalyse ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Rezidivs und den Parametern Hospitalisierung ( $p=0,029$ ) und Fieber bei Erstvorstellung ( $p=0,011$ ).

In der Gruppe des Langzeit-Follow-Up nahm das Ejakulatvolumen statistisch signifikant ab (stets  $p < 0,05$ ), während der pH-Wert in der Gruppe des Kurzzeit-Follow-Up statistisch signifikant ( $p=0,023$ ) sank. Alle Spermienparameter (Spermatozoenkonzentration, Motilität und Morphologie) zeigten in der Gruppe des Kurzzeit-Follow-Up eine deutliche Verbesserung im Verlauf (stets  $p < 0,05$ ). Damit einhergehend zeigte sich in beiden Gruppen eine Reduktion der Inflammationsparameter (stets  $p < 0,05$ ). Für die biochemischen Parameter alpha-Glukosidase und Zink ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen. An Tag 14 und Tag 84 zeigte sich in der Gruppe des LFU eine positive Korrelation der Spermienkonzentration mit den Werten der alpha-Glukosidase (stets  $p < 0,05$ ). Bei den Sexualhormonen zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung der FSH-Werte in beiden Gruppen (stets  $p > 0,05$ ), während in der Gruppe des Kurzzeit-Follow-Up das LH sank (5,2 vs. 4,4 mU/ml;  $p=0,010$ ) und das Gesamttestosteron anstieg (370 vs. 435 ng/dl;  $p=0,036$ ). Bis zum Langzeit-Follow-Up hatten 12 (7,8%) Männer ein Kind gezeugt.

### **Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei keinem der 154 Patienten zu einem Übergang von einer akuten in eine chronische Epididymitis kam. Dezentale Skrotalbeschwerden sind auch bei gesunden Männern nicht selten und wurden entsprechend auch in der vorliegenden Studie beschrieben. Jedoch sprechen die deutliche Abnahme der Schmerzintensität im Verlauf und die Normalisierung der Entzündungsparameter im Ejakulat gegen die Entwicklung einer chronischen Nebenhodenentzündung. Das Auftreten von Rezidiven nach akuter Nebenhodenentzündung ist möglich und kann nach unseren Ergebnissen mit ca. 11% angegeben werden. Ein begünstigender Faktor für das Auftreten eines Rezidivs konnte nicht identifiziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass es nach leitliniengerechter antibiotischer Therapie zwar initial in der Frühphase nach akuter Epididymitis zur Beeinträchtigung der Ejakulatparameter, im Verlauf jedoch zur Verbesserung der Spermienparameter und zum Erhalt der Fertilität kommt. Eine epididymale Obstruktion bzw. eine Beeinträchtigung der Nebenhodenfunktion als Folge der akuten Epididymitis ist aufgrund der erhobenen Sexualhormonbefunde wahrscheinlich. Eine langfristige Schädigung des Hodenparenchyms bestätigte sich jedoch nicht. Erstmals konnte gezeigt werden, dass keiner der Studienpatienten eine klinische Infertilität (unerfüllter Kinderwunsch über einen Zeitraum von 12 Monaten hinaus) aufwies.

## 6. Summary

### Introduction

Acute Epididymitis is a common urological disease pattern, which is often caused by sexually transmitted or uropathogenic bacteria. Not only is the course of disease accompanied by violent pain and sickness, but also potentially occurring longlasting consequences, such as chronic pain and inflammation, relapses of the epididymitis and infertility can influence the physical and mental health of the affected person. Nevertheless, research on longterm consequences of acute epididymitis is incomprehensive.

### Materials and Methods

For this study we recruited 228 men (median of age 53 years) who were examined for acute epididymitis in the urological department of the university hospital in Gießen between 2007 and 2013. Patients were included in the clinical study as far as at least 12 months had past since the onset of acute epididymitis. Furthermore, we succeeded to document the course of disease in 154 men by the questionnaire „*Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung*“. In addition 120 patients completed the *Chronic Epididymitis Symptom Index* questionnaire.

During the Longterm-Follow-Up a semen analysis was done for 21 patients (median Follow-Up 61 months) and blood samples for investigations on the sex hormones FSH, LH and Testosteron were taken. For evaluating male fertility after acute epididymitis we used as surrogates the basic parameters concentration, progressive motility and percentage of physiologically shaped spermatozoa in the ejaculate. Beyond that we evaluated the function of prostate, epididymis and seminal vesicles. Additionally, the inflammation parameters elastase of granulocytes and peroxidase positive leukocytes were measured. Every result of each parameter was compared to previous analyses which were done 14 and 84 days after the onset of acute epididymitis. Since only a fairly small number of 21 men participated in the investigation during the Longterm-Follow-Up (group of Longterm-Follow-Up), we also compared the collected results of analyses which were taken 14 and 84 days after acute epididymitis of all recruited patients (group of Shortterm-Follow-Up). Moreover informations about fertility and occurred pregnancies after acute epididymitis were collected.

### Results

Occasionally ongoing pain in epididymis or testicle was declared by 23 (14.9%) men. The declining pain intensity compared from the onset of acute epididymitis to the reported pain intensity during the Longterm-Follow-Up was statistically highly significant ( $p=0.000$ ). Likewise the results of the CESI-questionnaire dropped

statistically highly significantly ( $p=0.000$ ) in all three categories (quality of life, pain and total). In 17 (11%) cases at least one recurrence of epididymitis occurred after the first presentation with acute epididymitis. A statistically significant correlation between recurrent epididymitis and hospitalization ( $p=0.029$ ) or fever ( $p=0.011$ ) at first presentation was only evident in the univariate correlation analysis.

The volume of the ejaculate declined within the group of the Longterm-Follow-Up statistically significantly (always  $p < 0,05$ ). Likewise there were statistically significant differences in the pH-value of the Shortterm-Follow-Up - group ( $p=0.023$ ). During the course there was an improvement in all basic spermparameters (concentration, motility and morphology) in the Shortterm-Follow-Up - group (always  $p < 0.05$ ). These developments were accompanied by a reduction of the inflammation parameters elastase of granulocytes and peroxidase positive leukocytes in both groups (always  $p < 0,05$ ). There were no statistically significant differences within the biochemical parameters alpha-glucosidase and zink. There was a statistically significant positive correlation between sperm concentration and alpha-glucosidase - levels on day 14 and day 84 (always  $p < 0.05$ ). There were no stastically significant differences in the FSH-levels in both groups (stets  $p > 0.05$ ). In contrast LH-levels (5.2 vs. 4.4 mU/ml;  $p=0.010$ ) declined, while testosterone-levels (370 vs. 435 ng/dl;  $p=0.036$ ) rose in the group of Shortterm-Follow-Up. After first presentation with acute epididymitis until the Longterm-Follow-Up twelve (7.8%) men had fathered a child.

### **Discussion**

In this study we were able to show that chronification of epididymitis did not occur in any of the 154 cases. Nevertheless slight scrotal discomfort is common even in healthy men and was also present in this study. However the obvious reduction of pain intensity and decreasing inflammatory parameters in the semen count against the development of a chronic epididymitis. Considering our results recurrences of acute epididymitis approximately occur in 11% of the cases. We were not able to reveal any predicting factors that may influence the possibility of suffering from recurrent epididymitis. We succeeded to provide evidence that in those cases guidelines on antibiotic treatment of acute epididymitis were followed male fertility was preserved. Although initially semen quality was impaired we were able to demonstrate a significant improvement in the course. An obstruction of the epididymal ducts or an impairment of the epididymal tissue function as a result of acute epididymitis are assumable as indicated by the collected data of sex hormones. However a longterm damage of testicular tissue appears less likely. For the first time, the study could demonstrate that no study participant complained of post- inflammatory infertility.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Abkürzungen

<b>AIDS</b>	Acquired Immune Deficiency Syndrome
<b>AKDB</b>	Anstalt für Kommunale Datenverarbeitung in Bayern
<b>A. testicularis</b>	Arteria testicularis
<b>BASHH UK</b>	British Association for Sexual Health and HIV, United Kingdom
<b>BK-Ultraschallgerät</b>	Markenname des verwendeten Ultraschallgeräts
<b>BPS</b>	Benignes Prostatasyndrom
<b>BSI</b>	Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>Ca.</b>	circa
<b>CDC</b>	Centre for Disease Control and Prevention
<b>CESI</b>	Chronic Epididymitis Symptom Index
<b>cm/s</b>	Zentimeter pro Sekunde
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>CSCP</b>	Chronic Scrotal Content Pain Syndrome
<b>CSPS</b>	Chronic Scrotal Pain Syndrome
<b>C. trachomatis</b>	Chlamydia trachomatis
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>E. coli</b>	Escherichia coli
<b>EDTA</b>	Ethylendiamintetraessigsäure
<b>EKOM 21 GmbH</b>	BSI-zertifiziertes kommunales IT Dienstleistungsunternehmen in Hessen, Deutschland

<b>ELISA</b>	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>EPI</b>	Epididymitis
<b>EPI-LFU</b>	EPI-Langzeit-Follow-Up Fragebogen
<b>et al.</b>	et alii/ et aliae
<b>fl</b>	Femtoliter
<b>FSH</b>	Follikelstimulierendes Hormon
<b>ggf.</b>	gegebenenfalls
<b>G/l</b>	Giga pro Liter
<b>g/l</b>	Gramm pro Liter
<b>g/ml</b>	Gramm pro Mililiter
<b>GTDS</b>	Gießener Tumordokumentationssystem
<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus
<b>IBM</b>	International Business Machines
<b>IIEF</b>	International Index of Erectile Function
<b>IL-6</b>	Interleukin-6
<b>i.m.</b>	intramuskulär
<b>IPSS</b>	International Prostate Symptom Score
<b>IT</b>	Informationstechnik
<b>KAOS-System</b>	Klinisches Arbeitsplatzsystem
<b>KFU</b>	Kurzzeit-Follow-Up
<b>LFU</b>	Langzeit-Follow-Up
<b>LH</b>	Luteinisierendes Hormon
<b>l/l</b>	Liter pro Liter
<b>MAGI</b>	Male Accessory Gland Infection

<b>MCH</b>	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
<b>MCHC</b>	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
<b>MCV</b>	Mittleres korpuskuläres Volumen
<b>MDSC</b>	Microsurgical denervation of the spermatic cord
<b>mg</b>	Milligramm
<b>mg/dl</b>	Milligramm pro Deziliter
<b>mg/l</b>	Milligramm pro Liter
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>mind.</b>	mindestens
<b>Mio./ml</b>	Millionen pro Mililiter
<b>mIU/ml</b>	Mili-internationale-Units pro Mililiter
<b>ml</b>	Milliliter
<b>ml/min</b>	Milliliter pro Minute
<b>ml/s</b>	Milliliter pro Sekunde
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mU/Ejakulat</b>	Miliunits pro Ejakulat
<b>mU/ml</b>	Milliunits pro Milliliter
<b>ng/dl</b>	Nanogramm pro Deziliter
<b>ng/ml</b>	Nanogramm pro Milliliter
<b>N. gonorrhoeae</b>	Neisseria gonorrhoeae
<b>NIH-CPSI</b>	National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index
<b>nmol/l</b>	Nanomol pro Liter
<b>NSAR</b>	Nichtsteroidale Antirheumatika
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction

<b>pg</b>	Pikogramm
<b>pg/ml</b>	Pikogramm pro Milliliter
<b>Pkt.</b>	Punkte
<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches Antigen
<b>PSV</b>	Peak systolic velocity
<b>SHBG</b>	Sexualhormonbindendes Globulin
<b>SI-Einheiten</b>	Système international d'unités (Internationales Einheitensystem)
<b>sog.</b>	sogenannt
<b>spp.</b>	Subspezies
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>T/l</b>	Tera pro Liter
<b>TRUS</b>	Transrektaler Ultraschalluntersuchung
<b>TUR-P</b>	Transurethrale Resektion der Prostata
<b>USA</b>	Unites States of America
<b>vs.</b>	versus
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>z.B.</b>	zum Beispiel
<b>ZEMA</b>	Zentrales Einfach Meldeauskunftregister
<b>µmol/Ejakulat</b>	Mikromol pro Ejakulat

## 7.2. Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> Mit akuter Epididymitis assoziierte Erreger.....	5
<b>Tabelle 2:</b> Diagnostische Unterschiede bei akuter Epididymitis und Hodentorsion.....	9
<b>Tabelle 3:</b> Empfehlung zur Diagnostik bei sexuell übertragbaren Infektionen. ....	10
<b>Tabelle 4:</b> Aktuelle Leitlinien zur antibiotischen Therapie der akuten Epididymitis. ....	13
<b>Tabelle 5:</b> Outcome nach Epididymektomie bei chronischer Epididymitis. ....	21
<b>Tabelle 6:</b> Punktbewertung der Komorbiditäten im Charlson Comorbidity Score 1986. .....	32
<b>Tabelle 7:</b> Gegenüberstellung der Punktbewertung der Komorbiditäten im Charlson Comorbidity Score von 1986 und von 2010.....	33
<b>Tabelle 8:</b> Im Langzeit-Follow-Up bestimmte Laborparameter.....	37
<b>Tabelle 9:</b> Übersicht über Überlebenszeit nach akuter Epididymitis, Todesursache und Höhe der errechneten Charlson Comorbidity Scores der 26 verstorbenen Patienten.	50
<b>Tabelle 10:</b> p-Werte der univariaten Korrelationsanalyse und multivariaten binär- logistischen Regressionsanalyse zum Auftreten eines Rezidivs. ....	56

### 7.3. Abbildungen

<b>Abbildung 1:</b> Bestimmung des Hodenvolumens mittels Sonographie. ....	36
<b>Abbildung 2:</b> Messung des Caput Epididymis in zwei Ebenen. ....	36
<b>Abbildung 3:</b> Altersverteilung der kontaktierten Patienten.....	44
<b>Abbildung 4:</b> Überblick über das gesamte Patientenkollektiv.....	45
<b>Abbildung 5:</b> Altersverteilung der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen <i>Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung</i> . ....	45
<b>Abbildung 6:</b> Charlson Comorbidity Scores nach Charlson et al. (1986) und Quan et al. (2010).....	46
<b>Abbildung 7:</b> Altersverteilung der verstorbenen Patienten. ....	47
<b>Abbildung 8:</b> Kaplan-Meier-Kurve von 206 Patienten.....	47
<b>Abbildung 9:</b> Charlson Comorbidity Score nach Charlson et al. (1986) und Quan et al. (2010) der verstorbenen Patienten. ....	48
<b>Abbildung 10:</b> Kaplan-Meier-Kurve für 206 Patienten. Vergleich der kumulativen Überlebensrate anhand der Höhe des Charlson Comorbidity Score 2010. ....	49
<b>Abbildung 11:</b> Überblick über Rezidive vor und nach akuter Epididymitis .....	52
<b>Abbildung 12:</b> Anzahl der Rezidive insgesamt (vorangegangene oder erneute akute Epididymitis).....	53
<b>Abbildung 13:</b> Anzahl der Rezidive (vorangegangene akute Epididymitis).....	53
<b>Abbildung 14:</b> Zeitspanne von vorangegangener akuter Epididymitis bis zum Ereignis der Studie.....	54
<b>Abbildung 15:</b> Anzahl der Rezidive (erneute akute Epididymitis). ....	54
<b>Abbildung 16:</b> Darstellung der Zeit in Monaten bis zum Auftreten des Rezidivs nach akuter Epididymitis mittels Cox-Regressionskurve .....	55
<b>Abbildung 17:</b> Tastbefund nach akuter Epididymitis .....	56
<b>Abbildung 18:</b> Patientenanzahl mit vergrößertem Nebenhoden zu unterschiedlichen Zeitpunkten .....	57
<b>Abbildung 19:</b> Angaben zu weiterhin bestehenden Schmerzen nach akuter Epididymitis.....	57
<b>Abbildung 20:</b> Angaben zur Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala nach akuter Epididymitis. ....	58
<b>Abbildung 21:</b> Schmerzintensität auf der visuellen Analogskala bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up.....	58
<b>Abbildung 22:</b> Angaben zu erfolgter Vasektomie vor oder nach akuter Epididymitis .	59
<b>Abbildung 23:</b> Zeitspanne von erfolgter Vasektomie bis zum Auftreten der akuten Epididymitis.....	59

<b>Abbildung 24:</b> Angaben zur Zeugung eines Kindes nach akuter Epididymitis. ....	60
<b>Abbildung 25:</b> Angaben zur Dauer von Beendigung der Verhütung bis Zeugung eines Kindes .....	60
<b>Abbildung 26:</b> Anzahl der vollständig bei Erstvorstellung und im Langzeit-Follow-Up ausgefüllten Fragebögen.....	61
<b>Abbildung 27:</b> Überblick über Ursachen warum Fragebögen von Patienten nicht ausgefüllt werden konnten.....	62
<b>Abbildung 28:</b> CESI-Punktwerte (Schmerzen).....	63
<b>Abbildung 29:</b> CESI-Punktwerte (Lebensqualität) .....	64
<b>Abbildung 30:</b> CESI-Gesamtpunktwerte.. ..	64
<b>Abbildung 31:</b> CESI-Gesamtpunktwerte aus der vorliegenden Arbeit, sowie von Nickel et al. (2002) und Strebel et al. (2013). .....	65
<b>Abbildung 32:</b> NIH-CPSI-Punktwerte (Schmerzen).....	66
<b>Abbildung 33:</b> NIH-CPSI-Punktwerte (Harnsymptome).....	67
<b>Abbildung 34:</b> NIH-CPSI-Punktwerte (Lebensqualität).....	67
<b>Abbildung 35:</b> IPSS-Punktwerte .....	68
<b>Abbildung 36:</b> Einteilung des BPS anhand des IPSS-Punktwertes .....	69
<b>Abbildung 37:</b> Altersverteilung der 21 teilgenommenen Patienten. ....	70
<b>Abbildung 38:</b> Volumen der gewonnenen Ejakulatprobe.....	71
<b>Abbildung 39:</b> pH-Wert der gewonnenen Ejakulatprobe .....	71
<b>Abbildung 40:</b> Logarithmische Darstellung der Spermatozoenkonzentration .....	72
<b>Abbildung 41:</b> Progressivmotilität der Spermatozoen.....	72
<b>Abbildung 42:</b> Normal geformte Spermatozoen .....	73
<b>Abbildung 43:</b> Logarithmische Darstellung der Peroxidase positiven Leukozyten im Ejakulat .....	74
<b>Abbildung 44:</b> Logarithmische Darstellung der Granulozyten-Elastase im Ejakulat... ..	74
<b>Abbildung 45:</b> alpha-Glukosidase im Ejakulat.....	75
<b>Abbildung 46:</b> Darstellung der alpha-Glukosidase und der Spermienkonzentration als Streudiagramm.....	75
<b>Abbildung 47:</b> Zink im Ejakulat. ....	76
<b>Abbildung 48:</b> Fruktose im Ejakulat .....	76
<b>Abbildung 49:</b> FSH im Serum. ....	77
<b>Abbildung 50:</b> LH im Serum.....	77
<b>Abbildung 51:</b> Testosteron gesamt im Serum .....	78
<b>Abbildung 52:</b> Logarithmische Darstellung des freien Testosterons im Serum.....	78

#### 7.4. Literatur

- [1] A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye. Non- oncology Giudelines 2017: Male Infertility. European Association of Urology 2017: <http://uroweb.org/guideline/male-infertility/>.
- [2] Ahmed I, Rasheed S, White C et al. The incidence of postvasectomy chronic testicular pain and the role of nerve stripping (denervation) of the spermatic cord in its management. *Br J Urol* 1997; 79: 269–70.
- [3] Asgari SA, Gholamreza M, Falahatkar MM. Diagnostic Accuracy of C- Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Patients with Acute Scrotum. *Urology Journal* 2006; 3(2): 104–5.
- [4] Aubin S, Seger RE, Herman JR et al. The association between sexual function, pain, and psychological adaptation of men diagnosed with chronic pelvic pain syndrome type III. *J Sex Med* 2008; 5: 657.
- [5] Awsare NS, Krishnan J, Boustead GB, Hanbury DC, Mc Nicholas TA. Complications of vasectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 406–10.
- [6] Bansal N, Kaistha N, Chander J. Epididymo-orchitis: an unusual manifestation of salmonellosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2012; 45(4): 318–20.
- [7] Banyra O, Shulyak A. Acute epididymo-orchitis: staging and treatment. *Cent European J Urol* 2012; 65(3): 139–43.
- [8] Barloon TJ, Weissman AM, Kahn D. Diagnostic imaging of patients with acute scrotal pain. *Am Fam Physician* 1996; 53(5): 1734–50.
- [9] Berger RE, Alexander ER, Harnisch JP, *et al.* Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: Prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979; 121(6): 750–4.
- [10] Berger RE, Holmes KK, Mayo ME, Reed R. The clinical use of epididymal aspiration cultures in the management of selected patients with acute epididymitis. *J Urol* 1979; 124: 60–1.
- [11] Berger RE, Kessler D, Holmes KK. Etiology and manifestations of epididymitis in young men: correlations with sexual orientation. *J Infect Dis* 1987; 155: 1341–3.
- [12] Boettcher M, Bergholz R, Krebs TF, *et al.* Differentiation of epididymitis and appendix testis torsion by clinical and ultrasound signs in children. *Urology* 2013; 82(4): 899–904.
- [13] Bohm MK, Gift TL, Tao G. Patterns of single and multiple claims of epididymitis among young privately- insured males in the United States, 2001 to 2004. *Sex Transm Dis* 2009; 8: 490–2.
- [14] Bonkart G., Pickard R., Bartoletti R., Bruyère F., Geerlings S.E., Wagenlehner F., Wullt B., Cai T., Köves B., Pilatz A., Pradere B., Veeratterapillay R.

- EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2017: 31.
- [15] Bullock KN HJ. The Intravenous Urogram in Acute Epididymitis. *Br J Urol* 1981; 53: 47–9.
- [16] Calleary JG et al. Chronic epididymitis: is epididymectomy a valid surgical treatment? *Int J Androl* 2008; 32: 468–72.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. <http://www.cdc.gov/std/tg2015/epididymitis.htm> 2015.
- [18] Centre of Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Management Guidelines 2006. *MMWR* 2006.
- [19] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373–83.
- [20] Chen TF BRY. Epididymectomy for postvasectomy pain: a histological review. *BJU Int* 1991; 68: 407–13.
- [21] Christiansen CG SJI. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl* 2003; 24: 293–5.
- [22] Cicek T, Cicek Demir C, Coban G, Coner A. Amiodarone induced epididymitis: a case report. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(1): e13929.
- [23] Clifford V, Wadsley J, Jenner B, Buttery JP. Mumps vaccine associated orchitis: Evidence supporting a potential immune-mediated mechanism. *Vaccine* 2010; 28(14): 2671–3.
- [24] Clinical Guidelines 33. NICE guideline: Tuberculosis- clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. See [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk); (last accessed 01. Oktober 2010).
- [25] Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159(4): 1224–8.
- [26] Comhaire F, De Kretser D, Farley T, Rowe P. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl*; 1987(10): 1–53.
- [27] Costabile RA, Hahn M, McLeod DG. Chronic orchialgia in the pain prone patient: the clinical perspective. *J Urol* 1991; 146(6): 1571–4.
- [28] Davis WH, Scardino PL. Meningitis presenting as epididymitis. *South Med J* 1972; 65(8): 936 passim.
- [29] Davis BE, Noble KJ, Weigel JW. Analysis and management of chronic testicular pain. *J Urol* 1990; 143: 936.
- [30] Desai KM, Gingell JC, Haworth JM. Fate of the testis following epididymitis: a clinical and ultrasound study. *J R Soc Med* 1986; 79(9): 515–9.

- [31]Dietz O, editor. Die Änderung des Fertilitätsgrades im Verlauf der akuten unspezifischen Epididymitis (Beitrag zur Pathogenese der primären Spermio-genesehemmung). Arch. klin. exp Derm. 211; 1960.
- [32]Doehn C, Fornara P, Kausch I, Büttner H, Friedrich HJ, Jocham D. Value of acute-phase proteins in the differential diagnosis of acute scrotum. Eur Urol 2001; 39(2): 215–21.
- [33]Dohle GR. Inflammatory-associated obstructions of the male reproductive tract. Andrologia 2003; 35(5): 321–4.
- [34]Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU guidelines on male infertility. Eur Urol 2005; 48(5): 703–11.
- [35]Doolittle KH, Smith JP, Saylor ML. Epididymitis in the prepuberal boy. J Urol 1966; 96(3): 364–6.
- [36]Drotman DP. Epidemiology and Treatment of Epididymitis. Clin Infect Dis 1982; 4(Supplement 4): S788-S792.
- [37]Drury NE, Dyer JP, Breitenfeldt N, Adamson AS, Harrison GSM. Management of acute epididymitis: Are European guidelines being followed? Eur Urol 2004; 46(4): 522-4; discussion 524-5.
- [38]Durglishvili G, Galdava G. Influence of epididymitis on reproductive function. Georgian Med News 2013; (215): 32–5.
- [39]Eickhoff JH, Frimodt-Møller N, Walter S, Frimodt-Møller C. A double-blind, randomized, controlled multicentre study to compare the efficacy of ciprofloxacin with pivampicillin as oral therapy for epididymitis in men over 40 years of age. BJU Int 1999; 84(7): 827–34.
- [40]Eisner DJ, Goldman SM, Petronis J, Millmond SH. Bilateral testicular infarction caused by epididymitis. AJR Am J Roentgenol 1991; 157(3): 517–9.
- [41]Eley A, Oxley KM, Spencer RC, Kinghorn GR, Ben- Ahmeida ET, Potter CW. Detection of Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in young patients with acute epididymitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11(620- 623).
- [42]Fujita K, Kimura T, Saito K, *et al.* Epididymitis after transurethral prostatectomy. Clin Ther 1988; 10 Spec No: 56–9.
- [43]Garthwaite MAE, Johnson G, Lloyd S, Eardley I. The implementation of European Association of Urology guidelines in the management of acute epididymo-orchitis. Ann R Coll Surg Engl 2007; 89(8): 799–803.
- [44]González- Jiménez MA, Villanueva- Díaz CA. Epididymal stereocilia in semen of infertile men: evidence of chronic epididymitis? Andrologia 2006; (38): 26–30.
- [45]Gordhan CG, Sadeghi-Nejad H. Scrotal pain: Evaluation and management. Korean J Urol 2015; 56(1): 3–11.

- [46] Gottesman JE. Coccidioidomycosis of prostate and epididymis with urethrocutaneous fistula. *Urology* 1974; (4): 311–4.
- [47] Granitsiotis P KD. Chronic testicular pain: an overview. *Eur Urol* 2004; 45(4): 430–6.
- [48] Grant JB, Costello CB, Sequeira PJ, Blacklock NJ. The role of Chlamydia trachomatis in epididymitis. *Br J Urol* 1987; 60(4): 355–9.
- [49] Gunter P et al. Acute testicular torsion in children: the role of sonography in the diagnostic workup. *Eur Radiol*; 2006.
- [50] Haidl G, Allam JP, Schuppe H-C. Chronic epididymitis: Impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia* 2008; 40(2): 92–6.
- [51] Hakim A, Bradley H. Salmonella epididymo-orchitis in infancy and childhood. *Clin Pediatr (Phila)* 1992; 31(2): 120–2.
- [52] Hans-Christian Schuppe, Frank-Michael Köhn, Falk Ochsendorf, Gerhard Haidl. Das Spermogramm nach WHO 2010; Andrologische Ambulanz, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen / Justus-Liebig-Universität Gießen; Andrologicum München; Zentrum der Dermatologie.
- [53] Harada H, Seki M, Shinojima H, Miura M, Hirano T, Togashi M. Epididymo-orchitis caused by intravesically instilled bacillus Calmette-Guérin: genetically proven using a multiplex polymerase chain reaction method. *Int J Urol* 2006; 13(2): 183–5.
- [54] Harnisch JP, Berger RE, Alexander ER, Monda G, Holmes KK. Aetiology of acute epididymitis. *Lancet* 1977; 1: 819–21.
- [55] Hawkins DA, Taylor-Robinson D, Thomas BJ, Harris JR. Microbiological survey of acute epididymitis. *Genitourin Med* 1986; 62(5): 342–4.
- [56] Hendriks AJ, Dang CL, Vroegindewij D, Korte JH. B-mode and colour-flow duplex ultrasonography: A useful adjunct in diagnosing scrotal diseases? *Br J Urol* 1997; 79(1): 58–65.
- [57] Hood SV, Bell D, McVey R, Wilson G, Wilkins EG. Prostatitis and epididymo-orchitis due to *Aspergillus fumigatus* in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1): 229–31.
- [58] Hoosen AA, O'Farrell N, van den Ende J. Microbiology of acute epididymitis in a developing community. *Genitourin Med* 1993; 69(5): 361–3.
- [59] Höpper W., Strohmeyer T., Hartmann M., Lopez- Gamarra D., Dreikorn K. Surgical Treatment of Acute Epididymitis and Its Underlying Diseases. *Eur Urol*; 1992(22): 218–21.
- [60] Hori S, Tsutsumi Y. Histological differentiation between chlamydial and bacterial epididymitis: Nondestructive and proliferative versus destructive and abscess

- forming--immunohistochemical and clinicopathological findings. *Hum Pathol* 1995; 26(4): 402–7.
- [61] Hutcherson J, Peters CA, Diamond DA. Amiodarone induced epididymitis in children. *J Urol* 1998; 160(2): 515–7.
- [62] Ingerslev HJ, Walter S, Andersen JT, *et al.* A prospective study of antisperm antibody development in acute epididymitis. *J Urol* 1986; 136(1): 162–4.
- [63] Issa M, Hsiao K, Bassel Y *et al.* Spermatic cord anesthesia block for scrotal procedures in the outpatient clinic setting. *J Urol* 2004; 172: 2358.
- [64] Jalil N, Doble A, Gilchrist C, Taylor-Robinson D. Infection of the epididymis by *Ureaplasma urealyticum*. *Genitourin Med* 1988; 64(6): 367–8.
- [65] Jantos C, Baumgärtner W, Durchfeld B, Schiefer HG. Experimental epididymitis due to *Chlamydia trachomatis* in rats. *Infect Immun* 1992; 60(6): 2324–8.
- [66] Jones JW, Carter A, Ewings P, O'Boyle PJ. An MRSA outbreak in a urology ward and its association with Nd:YAG coagulation laser treatment of the prostate. *J Hosp Infect* 1999; 41(1): 39–44.
- [67] Jong Z de, Pontonnier F, Plante P, *et al.* The frequency of *Chlamydia trachomatis* in acute epididymitis. *Br J Urol* 1988; 62(1): 76–8.
- [68] Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. *J Urol* 2000; 163(2): 487–9.
- [69] Kaplan GW, King LR. Acute scrotal swelling in children. *J Urol* 1970; 104(1): 219–23.
- [70] Kauffman CA, Slama TG, Wheat LJ. *Histoplasma capsulatum* epididymitis. *J Urol* 1981; 125(3): 434–5.
- [71] Kaver I, Matzkin H, Braf ZF. Epididymo-orchitis: A retrospective study of 121 patients. *J Fam Pract* 1990; 30(5): 548–52.
- [72] Kazzaz BA, Salmo NA. Epididymitis due to *Schistosoma haematobium* infection. *Trop Geogr Med* 1974; 26(3): 333–6.
- [73] Khambati A, Lau S, Gordo A, Jarvi KA. Onabotulinumtoxin A (botox) nerve blocks provide durable pain relief for men with chronic scrotal pain: a pilot open-label trial. *J Sex Med* 2014; 11(12): 3072–7.
- [74] Kirk D, Gingell JC, Feneley RC. Infarction of the testis: A complication of epididymitis. *Br J Urol* 1982; 54(3): 311–2.
- [75] Kirkali Z. Re: The patient with chronic epididymitis: characterization of an enigmatic syndrome. *J Urol* 2002; 168(5): 2132-3; author reply 2133.
- [76] Koff SA. Altered bladder function and non-specific epididymitis. *J Urol* 1976; 116(5): 589–92.

- [77] Kopa Z, Wenzel J, Papp GK, Haidl G. Role of granulocyte elastase and interleukin-6 in the diagnosis of male genital tract inflammation. *Andrologia* 2005; 37(5): 188–94.
- [78] Krause W, Weidner W, Sperling H, Diemer T (eds.). *Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011. *Andrologie: Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2011.
- [79] Krieger JN. Epididymitis, orchitis, and related conditions. *Sex Transm Dis* 1984; 11(3): 173–81.
- [80] Krishnan R, Heal MR. Study of the seminal vesicles in acute epididymitis. *Br J Urol* 1991; 67(6): 632–7.
- [81] Kristensen JK, Scheibel JH. Etiology of acute epididymitis presenting in a venereal disease clinic. *Sex Transm Dis* 1984; 11(1): 32–3.
- [82] Kuczyk MA, Denil J, Thon WF, *et al.* Orchitis following mumps vaccination in an adult. *Urol Int* 1994; 53(3): 179–80.
- [83] Kuzan FB, Patton DL, Allen SM, Kuo CC. A proposed mouse model for acute epididymitis provoked by genital serovar E, *Chlamydia trachomatis*. *Biol Reprod* 1989; 40(1): 165–72.
- [84] Lai Y, Yu Z, Shi B, Ni L, Liu Y, Yang S. Chronic scrotal pain caused by mild epididymitis: report of a series of 44 cases. *Pak J Med Sci* 2014; 30(3): 638–41.
- [85] Lam WL, Dashefsky SM, Levi CS, MacLennan GT, Quinonez G. US case of the day. Right epididymo-orchitis due to disseminated *Blastomyces dermatitidis*. *Radiographics* 1994; 14(4): 931–3.
- [86] Lee JS, Choi SK. Acute scrotum in 7 cases of Schoenlein-Henoch syndrome. *Yonsei Med J* 1998; 39(1): 73–8.
- [87] Lee JY, Lee TY, Park HY, Choi HY *et al.* Efficacy of epididymectomy in treatment of chronic epididymal pain: a comparison of patients with and without a history of vasectomy. *Urology* 2011; 77(1): 177–82.
- [88] Levine LA, Hoeh MP. Evaluation and management of chronic scrotal content pain. *Curr Urol Rep* 2015; 16(6): 36.
- [89] Lewis AG, Bukowski TP, Jarvis PD, Wacksman J, Sheldon CA. Evaluation of acute scrotum in the emergency department. *J Pediatr Surg* 1995; 30(2): 277-81; discussion 281-2.
- [90] Liao JC, Reiter RE. Coccidioidomycosis presenting as testicular mass. *J Urol* 2001; 166(4): 1396.
- [91] Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ, *et al.* The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: Development and validation of a new

- outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999; 162(2): 369–75.
- [92] Lucchetta R, Clavert A, Meyer JM, Bollack C. Acute experimental *E. coli* epididymitis in the rat and its consequences on spermatogenesis. *Urol Res* 1983; 11(3): 117–20.
- [93] Ludwig M. Diagnosis and therapy of acute prostatitis, epididymitis and orchitis. *Andrologia* 2008; 40(2): 76–80.
- [94] Ludwig M, Johannes S, Bergmann M, Failing K, Schiefer HG, Weidner W. Experimental *Escherichia coli* epididymitis in rats: A model to assess the outcome of antibiotic treatment. *BJU Int* 2002; 90(9): 933–8.
- [95] Ludwig G. HJ. Epididymitis und Fertilität: Behandlungsergebnisse bei akuter unspezifischer Epididymitis. *Fortschr Med* 95; 1977(7).
- [96] Luzzi GA, O'Brien TS. Acute epididymitis. *BJU Int* 2001; 87(8): 747–55.
- [97] Lyne JC, Flood HD. Bilateral fungal epididymo-orchitis with abscess. *Urology* 1995; 46(3): 412–4.
- [98] Manavi K, Turner K, Scott GR, Stewart LH. Audit on the management of epididymo-orchitis by the Department of Urology in Edinburgh. *Int J STD AIDS* 2005; 16(5): 386–7.
- [99] Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands. *Int Braz J Urol* 2009; 35(3): 299-308; discussion 308-9.
- [100] Masarani M, Wazait H, Dinneen M. Mumps orchitis. *J R Soc Med* 2006; 99(11): 573–5.
- [101] McGee SR. Referred scrotal pain. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 694–701.
- [102] McMahon AJ, Buckley J, Taylor A, Lloyd SN, Deane RF, Kirk D. Chronic testicular pain following vasectomy. *Br J Urol* 1992; 69: 188–91.
- [103] Meares ED Jr., editor. *Diseases of the Kidney: Prostatitis, orchitis and epididymitis- acute and chronic*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1996: p.653- 667.
- [104] Meares EM Jr, Stamey TA. Bacterologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5: 492–518.
- [105] Melekos MD, Asbach HW. Epididymitis: Aspects concerning etiology and treatment. *J Urol* 1987; 138(1): 83–6.
- [106] Melloul M, Paz A, Lask D, Manes A, Mukamel E. The value of radionuclide scrotal imaging in the diagnosis of acute testicular torsion. *Br J Urol* 1995; 76: 628–31.

- [107] Meredith F. Campbell MD. Gonococcus Epididymitis: Observations in three thousand cases from the urological service of Bellvue Hospital; (New York, N.Y.).
- [108] Michel V, Pilatz A, Hedger MP, Meinhardt A. Epididymitis: revelations at the convergence of clinical and basic sciences. *Asian J Androl* 2015; 17(5): 756–63.
- [109] Mittemeyer BT, Lennox KW, Borski AA. Epididymitis: A review of 610 cases. *J Urol* 1966; 95(3): 390–2.
- [110] Møller BR, Mårdh PA. Experimental epididymitis and urethritis in grivet monkeys provoked by *Chlamydia trachomatis*. *Fertil Steril* 1980; 34(3): 275–9.
- [111] Monroe M. Proceedings: Granulomatous orchitis due to histoplasma capsulatum masquerading as sperm granuloma. *J Clin Pathol* 1974; 27(11): 929–30.
- [112] Morris C, Mishra K, Kirkman RJE. A study to assess the prevalence of chronic testicular pain in post- vasectomy men compared to non- vasectomised men. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 28: 142–4.
- [113] Mulcahy FM, Bignell CJ, Rajakumar R, *et al.* Prevalence of chlamydial infection in acute epididymo-orchitis. *Genitourin Med* 1987; 63(1): 16–8.
- [114] Murshidi MS. Intravenous urography as a routine investigation in epididymitis. *Br J Urol* 1985; 57(3): 338–40.
- [115] Nangia AK, Myles JL, Thomas AJ. Vasectomy reversal for the post- vasectomy pain syndrome: a clinical and histological evaluation. *J Urol* 2000; 164: 1939–42.
- [116] National Center for Health Statistics. National Ambulatory Medical Care Survey, 2002: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/ahcd1.htm>. 2009.
- [117] Nicholson A, Rait G, Murray-Thomas T, Hughes G, Mercer CH, Cassell J. Management of epididymo-orchitis in primary care: results from a large UK primary care database. *Br J Gen Pract* 2010; 60(579): e407-22.
- [118] Nickel JC. Chronic epididymitis: A practical approach to understanding and managing a difficult urologic enigma. *Rev Urol* 2003; 5(4): 209–15.
- [119] Nickel JC, Siemens DR, Nickel KR, Downey J. The patient with chronic epididymitis: Characterization of an enigmatic syndrome. *J Urol* 2002; 167(4): 1701–4.
- [120] Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. *Tech Urol* 1997; 3: 38–43.
- [121] Nickel JC BDT, editor. *Diseases of the Kidney: Prostatitis, Orchitis and Epididymitis*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001: p. 1-17.
- [122] Nickel JC *et al.* Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology* 2005.

- [123] Nilsson S, Obrant KO, Persson PS. Changes in the testis parenchyma caused by acute nonspecific epididymitis. *Fertil Steril* 1968; 19(5): 748–57.
- [124] Noble MA, Chan V. Ciprofloxacin treatment of *Salmonella hadar* epididymo-orchitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21(3): 383–4.
- [125] Oomen RJA et al. Prospective double-blind preoperative pain clinic screening before microsurgical denervation of the spermatic cord in patients with testicular pain syndrome. *PAIN* 2014; 155(9): 1720–6.
- [126] Osegbe DN. Testicular Function after Unilateral Bacterial Epididymo-Orchitis. *Eur Urol* 1991; 19: 204–8.
- [127] Padmore DE, Norman RW, Millard OH. Analyses of indications for and outcomes of epididymectomy. *J Urol* 1996; 156(1): 95–6.
- [128] Parekattil SJ, Gudeloglu A, Brahmhatt JV, Priola KB, Vieweg J, Allan RW. Trifecta nerve complex: potential anatomical basis for microsurgical denervation of the spermatic cord for chronic orchialgia. *J Urol* 2013; 190(1): 256–70.
- [129] Parr NJ, Prasad BR, Hayhurst V, McMillan A, Leen CS, Fowler JW. Suppurative epididymo-orchitis in young "high risk" patients--a new problem? *Br J Urol* 1993; 72(6): 949–51.
- [130] Peña P, Risopatrón J, Villegas J, Miska W, Schill W-B, Sánchez R. Alpha-glucosidase in the human epididymis: topographic distribution and clinical application. *Andrologia* 2004; 36(5): 315–20.
- [131] 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): 120–4.
- [132] Petrack EM, Hafeez W. Testicular torsion versus epididymitis: A diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8(6): 347–50.
- [133] Pilatz A, Ceylan I, Schuppe HC, et al. Experimental *Escherichia coli* epididymitis in rats: assessment of testicular involvement in a long-term follow-up. *Andrologia* 2015; 47(2): 160–7.
- [134] 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): 349–54.
- [135] Pilatz A, Hossain H, Kaiser R, Mankertz A, Schüttler CG, Domann E, Schuppe HC, Chakraborty T, Weider W, Wagenlehner F. Acute Epididymitis Revisited: Impact of Molecular Diagnostics on Etiology and Contemporary Guideline Recommendations. *Eur Urol* 2015; 68(3): 428–35.

- [136] Pimentel M, Nicolle LE, Qureshi S. *Candida albicans* epididymo-orchitis and fungemia in a patient with chronic myelogenous leukemia. *Can J Infect Dis* 1996; 7(5): 332–4.
- [137] Quan H, Li B, Couris CM, *et al.* Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173(6): 676–82.
- [138] Randazzo RF, Hulette CM, Gottlieb MS, Rajfer J. Cytomegaloviral epididymitis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. *J Urol* 1986; 136(5): 1095–7.
- [139] Redfern TR, English PJ, Baumber CD, McGhie D. The aetiology and management of acute epididymitis. *The British journal of surgery* 1984; 71(9): 703–5.
- [140] Richens J. Genital manifestations of tropical diseases. *Sex Transm Infect* 2004; 80(1): 12–7.
- [141] Rivers KK, Rivers EP, Stricker, H.J., Lewis, J., Urrunaga J, Karriem V. The Clinical Utility of Serologic Markers in the Evaluation of the Acute Scrotum. *Academic Emergency Medicine* 2000; 7(9): 1069–72.
- [142] Routh JC, Lischer GH, Leibovich BC. Epididymo-orchitis and testicular abscess due to *Nocardia asteroides* complex. *Urology* 2005; 65(3): 591.
- [143] Sah SP, Regemi R, Tewari A, Raj GA. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo- orchitis. *Acta Cytol* 2006; 50: 241–2.
- [144] Sawyer, Eugene K., MD, Anderson, John R., DO. Acute Epididymitis: A Work-Related Injury? *Journal of the National Medical Association* 1996; (88): 385–7.
- [145] Scheibel JH, Andersen JT, Brandenhoff P, *et al.* Chlamydia Trachomatis in Acute Epididymitis. *Scand J Urol Nephrol* 1983; 17: 47–50.
- [146] Schneider H, Ludwig M, Weidner W, Brähler E. Experience with different questionnaires in the management of patients with CP/CPPS: GPSS, IPSS and NIH-CPSI. *World J Urol* 2003; 21(3): 116-8; discussion 115.
- [147] Schover LR. Psychological factors in men with genital pain. *Cleve Clin J Med* 1990; 57: 697.
- [148] Schoysman R. Vaso-epididymostomy--a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990; 21(5): 239–45.
- [149] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (eds.). *Prometheus Innere Organe*. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2009.

- [150] Schuppe H-C, Köhn F-M, Weidner W. Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin. In: Diedrich K, editor. Reproduktionsmedizin. Berlin: Springer 2013; 447–82.
- [151] Schuppe H-C, Meinhardt A. Immune privilege and inflammation of the testis. *Chem Immunol Allergy* 2005; 88: 1–14.
- [152] Silber SJ, Grotjjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: A summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl* 2004; 25(6): 845–59.
- [153] Simms I, Fleming DM, Lowndes CM, Smith GE, Chapman RS. Surveillance of sexually transmitted diseases in general practice: a description of trends in the Royal College of General Practitioners Weekly Returns Service between 1994 and 2001. *Int J STD AIDS* 2006; 17(10): 693–8.
- [154] Smith RP, Tracy CR, Kavoussi PK, Witmer MT, Costabile RA. The impact of color Doppler ultrasound on treatment patterns of epididymitis in a university-based healthcare system. *Indian J Urol* 2013; 29(1): 22–6.
- [155] Smith DR. Treatment of epididymitis by infiltration of spermatic cord with procaine hydrochloride. *J Urol* 1941; 46: 74–6.
- [156] Srinath H. Acute Scrotal Pain. *Aust Fam Physician*; 2013.
- [157] Stehr M Boehm R. Critical validation of colour Doppler ultrasound in diagnostics of acute scrotum in children. *Eur J Pediatr Surg* 2003; 13(6): 386–92.
- [158] Strebel RT et al. Chronic scrotal pain syndrome: management among urologists in Switzerland. *Eur Urol* 2005; 47: 812–6.
- [159] Strebel RT et al. Chronic scrotal pain syndrome (CSPS): the widespread use of antibiotics is not justified. *Andrology* 2013; 1: 155–9.
- [160] Street E, Joyce A, Wilson J. BASHH UK guideline for the management of epididymo-orchitis, 2010. *Int J STD AIDS* 2011; 22(7): 361–5.
- [161] Strom KH L. Microsurgical denervation of the spermatic cord (MDSC) for chronic orchialgia: long- term results from a single center. *J Urol* 2008; 180: 949.
- [162] Svenungsson B. Suppurative epididymo-orchitis due to *Salmonella enteritidis*. *J Infect* 1984; 8(1): 64–6.
- [163] Sweeney CA et al. Does Surgery Have a Role in Management of Chronic Intra-scrotal Pain? *Urology Journal* 2008; 71(6): 1099–102.
- [164] Taylor- Robinson D. Test for infection with *Chlamydia trachomatis*. *Int J STD AIDS* 1996; 7(19- 26).
- [165] Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: An update. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4): 671-82; quiz 683-4.
- [166] Thind P., Gerstenberg T.C., Bilde T. Urological Neurology and Urodynamics: Is Micturition Disorder a Pathogenic Factor in Acute Epididymitis? An Evaluation of

- Simultaneous Bladder Pressure and Urine Flow in Men with Previous Acute Epididymitis. *J Urol* 1990.
- [167] Tozzo PJ. Semen analysis in unilateral epididymitis. *N Y State J Med* 1968; 68(21): 2769–70.
- [168] Tracy CR, Steers WD, Costabile R. Diagnosis and management of epididymitis. *Urol Clin North Am* 2008; 35(1): 101-8; vii.
- [169] Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: An overview. *Am Fam Physician* 2009; 79(7): 583–7.
- [170] Tüttelmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl* 2011; 34(4): 291–8.
- [171] Van Vugt R, Valk L, van Leeuwen H, Tjan D, van der Wal C, van Zanten A. Isolated orchiodynia as the initial symptom of aneurysm of the abdominal aorta. *Ne Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 310–3.
- [172] Vieler E, Jantos C, Schmidts HL, Weidner W, Schiefer HG. Comparative efficacies of ofloxacin, cefotaxime, and doxycycline for treatment of experimental epididymitis due to *Escherichia coli* in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(4): 846–50.
- [173] Viswaroop BS, Kekre N, Gopalakrishnan G. Isolated tuberculous epididymitis: A review of forty cases. *J Postgrad Med* 2005; 51(2): 109-11, discussion 111.
- [174] Vordermark JS. Acute epididymitis: Experience with 123 cases. *Mil Med* 1985; 150(1): 27–30.
- [175] Vordermark JS, Buck AS, Brown SR, Tuttle WK. The testicular scan. Use in diagnosis and management of acute epididymitis. *JAMA* 1981; 245(24): 2512–4.
- [176] Vordermark JS, Favila MQ. Testicular necrosis: A preventable complication of epididymitis. *J Urol* 1982; 128(6): 1322–4.
- [177] Walker NAF, Challacombe B. Managing epididymo-orchitis in general practice. *The Practitioner* 2013; 257(1760): 21-5, 2-3.
- [178] Watson RA. Gonorrhoea and acute epididymitis. *Mil Med* 1979; 144(12): 785–7.
- [179] Weidner W, Krause W, Ludwig M. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999; 5(5): 421–32.
- [180] Weidner W, Wagenlehner FME, Marconi M, Pilatz A, Pantke KHP, Diemer T. Acute bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: andrological implications. *Andrologia* 2008; 40(2): 105–12.

- [181] Weidner W, Garbe C, Weissbach L, et al. Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. I: clinical and microbiological findings (German). *Urologe- Ausgabe A* 1990; 29: 272–276.
- [182] Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute non- gonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987; 34(Suppl. 1): 111–7.
- [183] Weidner W1, Garbe C, Weissbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. Initial therapy of acute unilateral epididymitis using ofloxacin. II. Andrological findings. *Urologe A* September 1990; 29(5): 277–80.
- [184] WERNER CA. Mumps orchitis and testicular atrophy; a factor in male sterility. *Ann Intern Med* 1950; 32(6): 1075–86.
- [185] Wesselmann U, Burnett AL, Heinberg LJ. The urogenital and rectal pain syndromes. *PAIN* 1997; 73(3): 269–94.
- [186] West AF, Leung HY, Powell PH. Epididymectomy is an effective treatment for scrotal pain after vasectomy. *BJU Int* 2000; 85: 1097–9.
- [187] Wheeler JS, Culkin DJ, O'Connell J, Winters G. Nocardia epididymo-orchitis in an immunosuppressed patient. *J Urol* 1986; 136(6): 1314–5.
- [188] WHO. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple.: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9780521431361/en/>. Cambridge University Press: Cambridge; 2000.
- [189] Willems WR, Hornig C, Bauer H, Klingmüller V. A case of Coxsackie A9 virus infection with orchitis. *J Med Virol* 1978; 3(2): 137–40.
- [190] Wilson SK, Hagan KW, Rhamy RK. Epididymectomy for acute and chronic disease. *Journal of Urology* 1974; 112(3): 357–8.
- [191] Wolin LH. On the Etiology of Epididymitis. *J Urol* 1971; 105(4): 531–3.
- [192] World Health Organization. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen 2010.
- [193] Wright LF, Bicknell SL. Systemic necrotizing vasculitis presenting as epididymitis. *J Urol* 1986; 136(5): 1094.
- [194] Yu K-J, Wang T-M, Chen H-W, Wang H-H. The dilemma in the diagnosis of acute scrotum: Clinical clues for differentiating between testicular torsion and epididymo-orchitis. *Chang Gung Med J* 2012; 35(1): 38–45.
- [195] Zorn B, Virant-Klun I, Meden-Vrtovec H. Semen granulocyte elastase: Its relevance for the diagnosis and prognosis of silent genital tract inflammation. *Hum Reprod* 2000; 15(9): 1978–84.

## 8. Anlagen

### 8.1. Vordruck des Chronic Epididymitis Symptom Index (CESI)

E- 001

#### CESI-Fragebogen

1. Wie oft haben Sie Schmerzen oder Beschwerden im Skrotum/Hoden in der letzten Woche gespürt?

- |            |                          |   |
|------------|--------------------------|---|
| Nie        | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Selten     | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Manchmal   | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Oft        | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Fast immer | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Immer      | <input type="checkbox"/> | 5 |

2. Welche Zahl beschreibt am besten Ihre **durchschnittlichen** Schmerzen oder Beschwerden an den Tagen, an denen Sie diese während der letzten Woche verspürten?

- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                                |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/>       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                              | 7                        | 8                        | 9                        | 10                       |
| Keine Schmerzen          |                          |                          |                          |                          |                          | Maximal vorstellbare Schmerzen |                          |                          |                          |                          |

3. Wie sehr haben Ihre Beschwerden Sie während der letzten Woche von Ihren üblichen Aktivitäten abgehalten?

- |                 |                          |   |
|-----------------|--------------------------|---|
| Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Nur wenig       | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Etwas           | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Viel            | <input type="checkbox"/> | 3 |

4. Wie viel haben Sie während der letzten Woche über Ihre Beschwerden nachgedacht?

- |                 |                          |   |
|-----------------|--------------------------|---|
| Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Nur wenig       | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Etwas           | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Viel            | <input type="checkbox"/> | 3 |

5. Wie würden Sie sich fühlen, wenn Sie den Rest Ihres Lebens mit genau den Beschwerden verbringen müssten, die Sie während der letzten Woche verspürt haben?

- |  |                          |   |
|--|--------------------------|---|
| Begeistert                                       | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Erfreut  | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Überwiegend zufrieden                            | <input type="checkbox"/> | 2 |
| gemischt (ungefähr gleich zufrieden/unzufrieden) | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Überwiegend unzufrieden                          | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Unglücklich                                      | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Schrecklich                                      | <input type="checkbox"/> | 6 |

- |                              |                          |             |
|------------------------------|--------------------------|-------------|
| Schmerzen (Frage 1,2):       | <input type="checkbox"/> | 0-15 Punkte |
| Lebensqualität (Frage 3,4,5) | <input type="checkbox"/> | 0-12 Punkte |
| Schmerzen und Lebensqualität | <input type="checkbox"/> | 0-27 Punkte |

Wir werden die Daten anonymisiert auswerten und stehen bei Rückfragen gerne zur Verfügung.

## 8.2. Vordruck des National Institutes of Health-Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI)

E- 001

### NIH-CPSI Fragebogen

#### Schmerzen oder Beschwerden

1. Haben Sie in der letzten Woche in den folgenden Körperbereichen irgendwelche Schmerzen oder Beschwerden verspürt?

- |   | Ja                         | Nein                       |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Bereich zwischen Mastdarm und Hoden (Damm)                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b. Hoden  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| c. An der Spitze des Penis (nicht in Verbindung mit Wasserlassen) | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| d. Unterhalb der Gürtellinie, im Scham – oder Blasenbereich       | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

2. Haben Sie letzte Woche:

- |   |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|
| a. Schmerzen oder ein brennendes Gefühl beim Wasserlassen verspürt?                             | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |
| b. Schmerzen oder Beschwerden während oder nach dem sexuellen Höhepunkt (Ejakulation) verspürt? | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 |

3. Wie oft haben Sie in der letzten Woche Schmerzen oder Beschwerden in einem oder mehreren dieser Bereiche verspürt?

- |            |                          |   |
|------------|--------------------------|---|
| Nie        | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Selten     | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Manchmal   | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Oft        | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Fast immer | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Immer      | <input type="checkbox"/> | 5 |

4. Welche Zahl beschreibt am besten Ihre durchschnittlichen Schmerzen oder Beschwerden an den Tagen, an denen Sie diese während der letzten Woche verspürten?

- |                            |                            |                            |                            |                            |                                |                            |                            |                            |                            |                             |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5     | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 7 | <input type="checkbox"/> 8 | <input type="checkbox"/> 9 | <input type="checkbox"/> 10 |
| Keine Schmerzen            |                            |                            |                            |                            | Maximal vorstellbare Schmerzen |                            |                            |                            |                            |                             |

#### Wasserlassen

5. Wie oft haben Sie in der letzten Woche nach dem Wasserlassen das Gefühl gehabt, dass Ihre Blase nicht vollständig entleert ist?

- |                            |                          |   |
|----------------------------|--------------------------|---|
| Überhaupt nicht            | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Weniger als einmal von 5   | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Weniger als bei der Hälfte | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Ungefähr bei der Hälfte    | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Mehr als bei der Hälfte    | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Fast immer                 | <input type="checkbox"/> | 5 |

6. Wie oft mussten Sie in der letzten Woche innerhalb von 2 Stunden erneut Wasserlassen?

- |                            |                          |   |
|----------------------------|--------------------------|---|
| Überhaupt nicht            | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Weniger als einmal von 5   | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Weniger als bei der Hälfte | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Ungefähr bei der Hälfte    | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Mehr als bei der Hälfte    | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Fast immer                 | <input type="checkbox"/> | 5 |

#### Auswirkung der Symptome

7. Wie sehr haben Ihre Beschwerden Sie während der letzten Woche von Ihren üblichen Aktivitäten abgehalten?

- |                 |                          |   |
|-----------------|--------------------------|---|
| Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Nur wenig       | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Etwas           | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Viel            | <input type="checkbox"/> | 3 |

8. Wieviel haben Sie während der letzten Woche über Ihre Beschwerden nachgedacht?

- |                 |                          |   |
|-----------------|--------------------------|---|
| Überhaupt nicht | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Nur wenig       | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Etwas           | <input type="checkbox"/> | 2 |
| Viel            | <input type="checkbox"/> | 3 |

#### Lebensqualität

9. Wie würden Sie sich fühlen, wenn Sie den Rest Ihres Lebens mit genau den Beschwerden verbringen müssten, die Sie während der letzten Woche verspürt haben?

- |  |                          |   |
|--|--------------------------|---|
| Begeistert   | <input type="checkbox"/> | 0 |
| Erfreut  | <input type="checkbox"/> | 1 |
| Überwiegend zufrieden                                | <input type="checkbox"/> | 2 |
| gemischt (ungefähr gleich zufrieden und unzufrieden) | <input type="checkbox"/> | 3 |
| Überwiegend unzufrieden                              | <input type="checkbox"/> | 4 |
| Unglücklich  | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Schrecklich  | <input type="checkbox"/> | 6 |

#### Auswertung der Bereiche des NIH-CPSI

- |                          |     |                                      |
|--------------------------|-----|--------------------------------------|
| Schmerzen (1 bis 4)      | ___ | <input type="checkbox"/> 0-21 Punkte |
| Harnsymptome (5 und 6)   | ___ | <input type="checkbox"/> 0-10 Punkte |
| Lebensqualität (7 bis 9) | ___ | <input type="checkbox"/> 0-9 Punkte  |

Wir werden die Daten anonymisiert auswerten und stehen bei Rückfragen gerne zur Verfügung.

### 8.3. Vordruck des International Prostate Symptom Score (IPSS)

E- 001

#### International Prostate Symptom Score (IPSS)

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie eines der zugehörigen Kästchen ankreuzen!

Alle Angaben beziehen sich auf die letzten 4 Wochen	Niemals	Seltener als in einem von 5 Fällen (<20%)	Seltener als in der Hälfte der Fälle (<50%)	Ungefähr in der Hälfte der Fälle (ca. 50%)	In mehr als der Hälfte der Fälle (>50%)	Fast immer
1. Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	0	1	2	3	4	5
2. Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5
3. Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und neu beginnen?	0	1	2	3	4	5
4. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5
5. Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5
6. Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0	1	2	3	4	5
7. Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? (bis zum Aufstehen am Morgen)	Niemals 0	Einmal 1	Zweimal 2	Dreimal 3	Viermal 4	Fünfmal 5

Summe:

Leicht  0-7 Punkte  
Mittel  8-19 Punkte  
Schwer  20-35 Punkte

Wir werden die Daten anonymisiert auswerten und stehen bei Rückfragen gerne zur Verfügung.

## 8.4. Vordruck des Fragebogen *Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung*

E- 001

### Probleme und Beschwerden nach der Nebenhodenentzündung

- Frage 1:** Hatten Sie vor der Nebenhodenentzündung im *Monat/ Jahr* schon einmal eine Nebenhodenentzündung?
- Nein  
 Ja, und zwar in \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr), behandelt bei \_\_\_\_\_
- Frage 2:** Haben Sie nach *Monat/ Jahr* eine erneute Nebenhodenentzündung bekommen?
- Nein  
 Ja, und zwar in \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr), behandelt bei \_\_\_\_\_
- Frage 3:** Ist Ihr Nebenhoden beim Tasten noch vergrößert verglichen mit der gesunden Seite?
- Nein  
 Ja
- Frage 4:** Haben Sie seit der Nebenhodenentzündung im *Monat/ Jahr* anhaltende oder wiederkehrende Schmerzen im Bereich des damals betroffenen Nebenhodens?
- Nein  
 Ja, permanent       Ja, gelegentlich
- Stärke der Schmerzen in den letzten 4 Wochen*
- |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| 0                        | 1                        | 2                        | 3                        | 4                        | 5                        | 6                        | 7                        | 8                        | 9                        | 10                       |
- Keine Schmerzen* *Maximal vorstellbare Schmerzen*
- Frage 6:** Sind bei Ihnen seit der Nebenhodenentzündung im *Monat/ Jahr* **neue** Erkrankungen aufgetreten/wurden sie operiert?
- Nein  
 Ja, folgende: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Frage 7:** Haben Sie sich sterilisieren lassen?
- Nein  
 Ja, in \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr)
- Frage 8:** Haben Sie nach der Nebenhodenentzündung ein Kind gezeugt?
- Nein, abgeschlossene Familienplanung  
 Nein, seit \_\_\_\_\_ Monaten trotz ungeschütztem Verkehr bisher erfolglos  
 Nein, bisher noch kein Kinderwunsch  
 Ja, in \_\_\_\_\_ (Monat/Jahr) nach \_\_\_\_\_ Monaten ungeschütztem Geschlechtsverkehr
- Frage 9:** Würden Sie für eine Aufwandsentschädigung von 40€ eine neue Spermaprobe bei uns untersuchen zu lassen?
- Nein  
 Ja, kann ich in der Klinik abgeben  
 Ja, kann ich nur von zu Hause mitbringen

**Vielen Dank für Ihre Mithilfe!**

Wir werden die Daten anonymisiert auswerten und stehen bei Rückfragen gerne zur Verfügung.

## 8.5. Bewilligung der Patientenentschädigung durch die Ethikkommission

JUSTUS-LIEBIG  
 UNIVERSITÄT  
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Dr. A. Pilatz  
Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie  
Rudolf-Buchheim-Str. 7  
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION  
am Fachbereich Medizin  
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns**

Gaffkystr. 11c  
D-35385 Gießen  
Tel.: (0641)99-42470 / 47660  
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 7. Dezember 2011  
Dr. Kr./

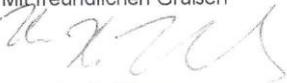
**Aufwandsentschädigung für Ejakulat-Proben**

**Schreiben vom 21.11.11**

Sehr geehrter Herr Kollege Pilatz, *Lieber Herr Pilatz,*

die oben genannten Unterlagen wurden gemeinsam mit einem weiteren Mitglied der Kommission, Herrn Apotheker Brumhard am 06.12.11 besprochen. Die Ethik-Kommission hat keine Einwände gegen die Aufwandsentschädigung in üblicher Entschädigungshöhe.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Tillmanns  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

## 8.6. Vordruck des Untersuchungsbogen EPI-LFU

### EPI LateFollow-Up (LFU) Bogen

Patientenlabel

- Aktuelle Symptome**
- Brennen beim Wasserlassen
  - Hämaturie  Hämatospermie
  - Fieber  \_\_\_\_, \_\_ °C Schüttelfrost
  - Schmerzen Score von 0-10 (0=Keine; 10=maximal vorstellbar): \_\_\_\_

- Geschlechtsverkehr:** zuletzt am Datum: \_\_. \_\_. \_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_: \_\_
- vaginal  anal  Masturbation

#### Körperliche Untersuchung

- Penis**  o.B.  Phimose  Zustand nach Zirkumzision  IPP  sonstiges \_\_\_\_\_

#### **Hoden/Nebenhoden**

- rechts**  o.B.  Z.n. Semikastratio  Leistenhoden  Z.n. Orchidopexie und Funikulolyse
- Druckschmerz Hoden  Vergrößerung Hoden  Begleithydrozele
  - Druckschmerz Nebenhodenkopf  Vergrößerung Nebenhodenkopf
  - Druckschmerz Nebenhodenschwanz  Vergrößerung Nebenhodenschwanz
  - Induration Hodenhüllen
- links**  o.B.  Z.n. Semikastratio  Leistenhoden  Z.n. Orchidopexie und Funikulolyse
- Induration Hodenhüllen
  - Druckschmerz Hoden  Vergrößerung Hoden  Begleithydrozele
  - Druckschmerz Nebenhodenkopf  Vergrößerung Nebenhodenkopf
  - Druckschmerz Nebenhodenschwanz  Vergrößerung Nebenhodenschwanz
  - Induration Hodenhüllen

#### Sonographie Hoden/Nebenhoden

- rechts**  Hodenvolumen \_\_\_\_ ml
- Normale Perfusion  Hypoperfusion  Hyperperfusion
  - Nebenhodenkopf: Höhe \_\_\_\_ mm, Breite \_\_\_\_ mm
  - Duplex  $V_{max}$  A. Testicularis: \_\_\_\_ ml/sec
  - Nebenhodenzyste/Hydatide mit \_\_\_\_ Durchmesser  Hodentumor
- links**  Hodenvolumen \_\_\_\_ ml
- Normale Perfusion  Hypoperfusion  Hyperperfusion
  - Nebenhodenkopf: Höhe \_\_\_\_ mm, Breite \_\_\_\_ mm
  - Duplex  $V_{max}$  A. Testicularis: \_\_\_\_ ml/sec
  - Nebenhodenzyste/Hydatide mit \_\_\_\_ Durchmesser  Hodentumor

© 27.04.2012 Dr. Pilatz

## 8.7. Vordruck des Spermioagrammbefundes

### Med. Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie der Justus-Liebig-Universität Gießen Urologisch-Andrologisches Labor

Klinikstraße 29, 35385 Gießen, Tel.: 0641/99-44534, Fax: 0641/99-44539

#### SPERMIOGRAMM

Nachname:

Vorname:

Geburtsdatum:

Datum:

#### Anforderung

- |                            |                               |
|----------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> B | <input type="checkbox"/> SPAK |
| <input type="checkbox"/> S | <input type="checkbox"/> MS   |
| <input type="checkbox"/> E | <input type="checkbox"/> G    |

#### PHYSIKALISCHER BEFUND:

Volumen:

pH-Wert:

Aussehen:

Verflüssigung:

#### DICHTE und MOTILITÄT:

Spermatozendichte[Mio/ml]

im Zentrifugat:

Motilität WHO a [%]:

Motilität WHO b [%]:

Motilität WHO c [%]:

Motilität WHO d [%]:

Agglutinate/

Agglomerate:

**Eosintest (Vitalität) [%]:**

**Peroxidasetest [Mio/ml]:**

**MAR-Test [%]:** Ig G:            Ig A:

#### MORPHOLOGIE:

Normal geformte Spermatozoen [%]:

Kopfdefekte [%]:

Mittelstückdefekte [%]:

Schwanzdefekte [%]:

Zytoplasmatische Tropfen [%]:

#### ZYTOGRAMM:

Spermatogenezellen [Mio/ml]:

Leukozyten [Mio/ml]:

Erythrozyten [Mio/ml]:

Makrophagen [Mio/ml]:

#### BIOCHEMIE:

Fruktose [µmol/ml]:

alpha-Glucosidase [mU/ml]:

Elastase [ng/ml]:

Zink [µmol/ml]:

Interleukin 8 [pg/ml]:

**Bemerkungen:** Mikrobiologie-Verdünnung: 1/

#### REFERENZWERTE:

Volumen: ≥ 2 ml

pH-Wert: ≥ 7,2

Dichte: ≥ 20 Mio/ml

Gesamtspermatozoenzahl: ≥ 40 Mio/Ejakulat

Verflüssigungszeit: < 30 min

Motilität: 50% a+b oder 25% a

Vitalität: ≥ 50%

Leukozyten: < 1 Mio/ml

MAR-Test: < 50%

Morphologie: ≥ 15% Normalformen

Fruktose: > 13 µmol/Ejakulat

alpha-Glucosidase:

normal: > 60 mU/Ejakulat

Grauzone: 20 - 60 mU/Ejakulat

sicher pathologisch: < 20 mU/Ejakulat

Elastase:

keine Entzündung: < 250 ng/ml

mäßiggradige Entzündung: 250 - 1000 ng/ml

massive Entzündung: > 1000 ng/ml

Zink: ≥ 2,4 µmol/Ejakulat

## 9. Publikationen

**Sturdza L.**, Diemer T., Schuppe H.-C., Wagenlehner F., Pilatz A.. Akute Epididymitis: Auswirkungen auf die Hodenfunktion. Kategorie: Ejakulatqualität und Fertilität. Kongress des Dachverbands Reproduktionsbiologie und –medizin, München, Dezember 2017.

Pilatz A., **Sturdza L.**, Benelli A., Schuppe H.-C., Weidner W., Wagenlehner F.. Akute Epididymitis: Rezidive und Chronifizierung im Langzeit-Follow-up. Kategorie: Infektionen. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V., Hamburg, September 2015.

Cek M., **Sturdza L.**, Pilatz A., Acute and Chronic Epididymitis. Department of Urology, Trakya University, School of Medicine, Edirne, Turkey; Department of Urology, Pediatric Urology and Andrology, Justus Liebig University Giessen, Germany. European Urology Supplements 16 (2017) p.124-131.

## 10. Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus- Liebig- Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe ich diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Datum

---

Unterschrift

## 11. Danksagungen

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. F. Wagenlehner, Direktor der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, für die zuverlässige und nicht selbstverständliche Unterstützung bei der Suche nach einem geeigneten Promotionsthema und der Herstellung des Kontakts zu Herrn PD Dr. med. A. Pilatz sowie für die Möglichkeit der Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Abteilung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. A. Pilatz, Oberarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, für die Überlassung des Promotionsthemas und die hervorragende Betreuung. Ich bedanke mich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung, für alle fachlichen Anregungen und Hilfestellungen, vor allem aber für die unkomplizierte und immer freundliche Kommunikation sowie Ihre unbeschreibliche Geduld.

Frau Julia Wolf, ehemalige wissenschaftliche Mitarbeiterin der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, danke ich für die freundliche Einführung in die bereits vorgelegenen Datensätze und in verschiedene Computerprogramme vor allem zu Beginn der Arbeit.

Bei Prof. Dr. med. H.- C. Schuppe, Oberarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen, und dem Team der medizinisch-technischen Assistenten des andrologischen Forschungslabors (Leiter: Prof. Dr. med. K. Steger) bedanke ich mich für die Unterstützung bei der Realisierung der Nachuntersuchungen im Langzeit-Follow-Up sowie für die Auswertung der gesammelten Proben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Ich danke euch für die entgegengebrachte Unterstützung, eure Geduld und euer Verständnis sowie für alle aufmunternden Worte. Ohne euch wäre dieser Weg nicht möglich gewesen.