

Sonographische und duplexsonographische Varikozelendiagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ulrich Eberhard Köhler
aus Erlangen

Gießen 2008

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie
Justus-Liebig-Universität Gießen
Leiter: Prof. Dr. med. W. Weidner

Gutachter: Prof. Dr. W. Weidner

Gutachter: Prof. Dr. E. Stolz

Tag der Disputation: 27.05.2008

1	Einleitung	3
1.1	Geschichtlicher Überblick	3
1.2	Definition und Anatomie der Varikozele	3
1.3	Ätiologie der Varikozele.....	5
1.3.1	Primäre (idiopathische) Varikozele.....	6
1.3.2	Sekundäre (symptomatische) Varikozele	7
1.4	Epidemiologie der Varikozele.....	7
1.4.1	Seitenverteilung	8
1.5	Klinische und apparative Diagnostik	9
1.5.1	Körperliche Untersuchung.....	9
1.5.2	Thermographie	10
1.5.3	Phlebographie	11
1.5.4	Szintigraphie	11
1.5.5	Sonographie.....	12
1.6	Klassifikation der Varikozele	15
1.7	Auswirkungen auf die Fertilität	17
1.7.1	Hodenvolumen.....	17
1.7.2	Spermatogenese	18
1.8	Zielsetzung der Arbeit.....	19
2	Material und Methoden	20
2.1	Patientenkollektiv und Anamnese	20
2.2	Körperliche Untersuchung und klinische Einteilung der Varikozelengrade....	20
2.3	Sonographische Messung der Venendurchmesser im Plexus pampiniformis...	21
2.4	Farbkodierte Duplex-Sonographie	21
2.5	Messung der Hodenvolumina	23
2.6	Ejakulatanalyse gemäß WHO-Kriterien *	24
2.7	Statistik.....	27
3	Ergebnisse.....	28
3.1	Patientenkollektiv.....	28
3.2	Anzahl und Seitenverteilung der Varikozelen	28
3.2.1	Anzahl der klinisch detektierten Varikozelen.....	28
3.2.2	Varikozelengrade nach den WHO-Kriterien	30
3.3	Venendurchmesser	31
3.3.1	Untersuchung von Varikozelengrad und Venendurchmesser	33

3.4	Duplexsonographische Messung der Refluxgeschwindigkeit	35
3.4.1	Ruhereflux	35
3.4.2	Duplexsonographische Peakflow-Messung unter Valsalva	36
3.5	Receiver Operating Characteristic (ROC-Kurve)	39
3.6	Hodenvolumina	41
3.7	Ejakulatparameter	44
4	Diskussion.....	47
4.1	Patientenkollektiv.....	47
4.2	Varikozelengrade	47
4.3	Sonographie und Duplexsonographie.....	49
4.3.1	Venendurchmesser	49
4.3.2	Ermittlung von Grenzwerten der Venendurchmesser	52
4.3.3	Reflux-Messungen	53
4.4	Auswirkungen auf die Fertilität	54
4.4.1	Hodenvolumen.....	54
4.4.2	Spermiogrammbefunde	55
5	Zusammenfassung.....	58
6	Summary	60
7	Verzeichnisse	62
7.1	Literatur	62
7.2	Abbildungen	69
7.3	Tabellen	70
8	Danksagung	71
9	Lebenslauf	72
10	Publikationen	73
11	Erklärung	74

1 Einleitung

1.1 Geschichtlicher Überblick

Die Varikozele als Krankheitsbild war bereits Celsus (1. Jhdt. n. Chr.) als „Cirsocele“ bekannt und wurde von ihm bereits mit der ipsilateralen Hodenatrophie in Verbindung gebracht: „Testiculus ipse minor altero fit, ut pote alimento amisso“ („wenn der Hoden stärker herabsinkt und infolge mangelnder Ernährung kleiner wird als der andere“) [87]. Die Indikation zur primär operativen Therapie der idiopathischen Varikozele aufgrund von Symptomatik oder kosmetischer Indikation wurde vor dem Hintergrund der hohen Rate postoperativer Komplikationen wie Wundheilungsstörungen, Blutungen, Sepsis und insbesondere der gefürchteten, postoperativen Hodenatrophie zurückhaltend gestellt. Bis weit in das zwanzigste Jahrhundert hinein zählte die Varikozelenoperation zu den chirurgischen Maßnahmen, deren Resultate – aufgrund der direkt am Plexus pampiniformis durchgeführten Operation - als schlecht zu bezeichnen waren [87].

Seit Beginn des 19. Jahrhunderts wird der Einfluss der Varikozele auf die verminderte Fertilität des Mannes in der urologischen Literatur diskutiert. Aber erst seitdem Tulloch 1952 darüber berichtete, dass bei einem Patienten mit Subfertilität nach operativer Revision einer Varikozele ein verbessertes Spermogramm und anschliessend eine Vaterschaft auftrat, wurde das Augenmerk auf die Varikozele als Ursache männlicher Infertilität gelenkt [118]. So wurde bei vielen Männern mit Varikozele und pathologischem Spermogrammbefund eine Varikozelektomie oder Varikozelensklerosierung durchgeführt. Jedoch ist im Rahmen von großen Metaanalysen die Varikozelenoperation die letzten Jahre zunehmend in die Kritik geraten und scheint zur Verbesserung der Fertilität derzeit nur noch für ein selektiertes Patientengut indiziert zu sein [1; 78]. Nach Maßgabe der WHO besteht bei adäquater sexueller und Ejakulationsfunktion und pathologischem Spermogramm immer dann eine Therapienotwendigkeit, wenn eine Varikozele nachzuweisen ist und somit als andrologischer Faktor der Infertilität diskutiert werden muss [126; 123]

1.2 Definition und Anatomie der Varikozele

Die Varikozele testis (Krampfaderbruch) wird definiert als eine varizenartige Erweiterung und Schlingelung der Venen des Plexus pampiniformis. (**Abbildung 1**).



Abbildung 1: Drittgradige, sichtbare Varikozele

Venöse Abflüsse des Hodens

Der venöse Blutabstrom des Hodens erfolgt über die Vena spermatica interna (V. testicularis), Nebenhoden und Samenleiter werden über die Vena ductus deferentis, die Hodenhüllen über die Vena cremasterica entsorgt. Diese drei Abflüsse sind untereinander durch zahlreiche Anastomosen verbunden und bilden den Plexus pampiniformis [41]. Hierbei lassen sich zwei Venensysteme unterscheiden [34; 65].

a) Oberflächliches oder sekundäres Venensystem

Das oberflächliche venöse System setzt sich aus den Abflüssen der Vena cremasterica in die Venae epigastricae superficialis und inferior und den skrotalen Seitenästen der Venae pudendae interna und externa zusammen. Der Abfluss erfolgt extraabdominell unterhalb des Leistenbandes zu den Beinvenen (Vena saphena magna und Vena femoralis).

b) Tiefes oder primäres Venensystem

Das tiefe System setzt sich aus weiteren Abflüssen der Vena cremasterica, der Vena spermatica interna und der Vena ductus deferentis zusammen, deren Konvolut zahlreiche Anastomosen über kommunizierende Venen (Blutfluß in beide Richtungen möglich) [107] vorweist und so den Plexus pampiniformis bildet.

In Abhängigkeit von ihrer Lage zum Ductus deferens werden die Venen in folgende drei Gruppen eingeteilt [93]:

- **Anterior** liegt die Vena testicularis in Verlaufsrichtung der gleichnamigen Arterie.
- **Medial** folgt die Vena ductus deferentis dem Samenleiter innerhalb der gleichen Faszie.
- **Posterior** verläuft die Vena cremasterica zwischen den Muskelbündeln des Cremasters.

Diese Venen verlaufen durch den Leistenkanal ins Retroperitoneum, wo sich das mittlere und das hintere Bündel in den Plexus vesicalis und die Vena iliaca interna bzw. die Vena epigastrica inferior entleeren. Während die Vena testicularis dextra im spitzen Winkel 4–5 cm unterhalb der Vena renalis in die untere Hohlvene mündet, fließt die Vena testicularis sinistra in nahezu rechtem Winkel gegenüber der Vena suprarenalis in die Vena renalis (**Abbildung 2**).

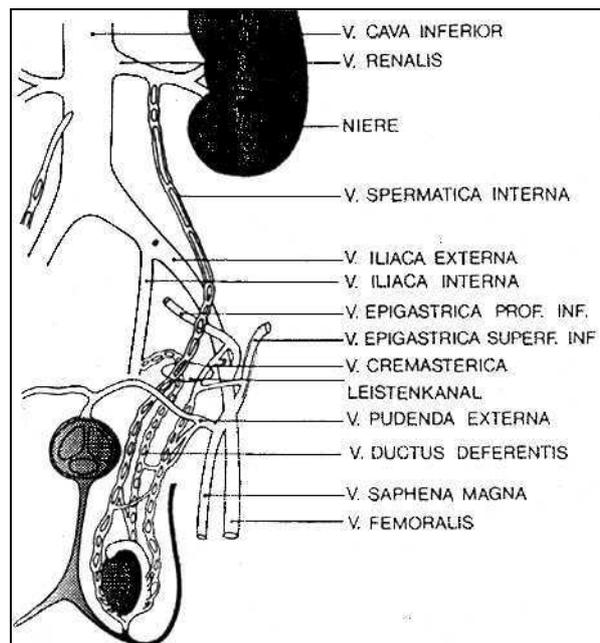


Abbildung 2. Venöse Abflüsse des linken Hodens modifiziert nach Gall et al. [41]

1.3 Ätiologie der Varikozele

Es lassen sich in Abhängigkeit von ihrer Genese primäre und sekundäre Varikozelen unterscheiden [91]. Als grundlegender pathogenetischer Faktor wird allgemein ein retrograder Blutfluss via Vena spermatica interna in den Plexus pampiniformis angesehen.

1.3.1 Primäre (idiopathische) Varikozele

Als ursächlich für die primäre Varikozele werden folgende Pathomechanismen diskutiert:

- Ein langstreckigerer retroperitonealer Verlauf der linksseitige Vena spermatica interna als bei der 3–5 cm kürzeren Vene der kontralateralen Seite [45].
- Die rechtwinkliger, hämodynamisch ungünstige Einmündung der linksseitigen Vena spermatica interna in die linke Vena renalis. Ferner das Vorhandensein von in ca. 20% der Fälle zwei oder mehreren Venae spermaticae [39].
- Die Abwesenheit von Venenklappen in der Vena spermatica interna oder deren Insuffizienz mit daraus resultierendem erhöhtem hydrostatischem Druck, insbesondere im Stehen. Daraus resultiert eine persistierende Gefässerweiterung und letztendlich ein retrograder Blutfluss [45].
- Das sogenannte Nussknacker-Phänomen, das in verschiedenen Lokalisationen auftreten kann [63].

Typ 1: Proximales Nussknacker-Phänomen: Kompression der Vena renalis sinistra zwischen Aorta und der simultan pulsierenden Arteria mesenterica superior mit konsekutivem Reflux in die Vena spermatica interna.

Typ 2: Distales Nussknacker-Phänomen: Obstruktion der linken Vena iliaca durch die darüberziehende Arteria iliaca externa mit Reflux in die linke Vena spermatica externa, die in die Iliakalvene einmündet.

Typ 3: Kombination aus Typ 1 und Typ 2.

- Beim Vorliegen eines Bruchsackes im Leistenkanal kann dieser im Sinne eines Ventiles die venöse Abstrombahn bei erhöhtem intraabdominellem Druck einengen [105].
- Die im Vergleich zu den Beinvenen fehlende Muskelpumpe [98].
- Mangelhafte Ausprägung des Musculus cremaster mit Schlaffheit des Skrotums [122].
- Störung in der muskulären Architektur der Venenwand mit Abnahme der Muskulatur in der longitudinalen äußeren Schicht und konsekutiver Reduktion von Vasa Vasorum und Nervenfasern [23].
- Eine angeborene und vererbliche Gefäßwandschwäche disponiert zum Status varicosus [84; 99].
- Eine chronische Obstipation begünstigt die Entstehung einer Varikozele [119].

Resultierend aus einem oder einer Kombination mehrerer dieser Faktoren ergibt sich eine unphysiologisch hohe hydrostatische Drucksäule, gegen die der Plexus pampiniformis arbeiten muss um einen ausreichenden venösen Rückfluss aus dem Hoden zu gewährleisten. Bei einer Insuffizienz des venösen Systems kommt es zur Umkehr der Strömungsrichtung in Richtung des Hodens mit Entstehung einer Varikozele.

1.3.2 Sekundäre (symptomatische) Varikozele

Von der konstitutionellen muss die symptomatische Varikozele abgegrenzt werden. Diese gilt als Leitsymptom bei paraneoplastischen Erkrankungen und entsteht durch eine lokale, meist retroperitoneale gelegene Behinderung des venösen Abflusses des Hodens wie Lymphom, Nierenzellkarzinom, extremer Hydronephrose etc. oder auch bei großen intraabdominellen Raumforderungen [71]. Weitere mögliche Ursachen sind eine retroperitoneale Fibrose (Morbus Ormond) oder eine Venenthrombose der ipsilateralen Vena renalis oder der Vena cava [109]. Allerdings manifestiert sich ein retroperitonealer Tumor sehr viel häufiger vor der Entwicklung einer Varikozele und ist außerdem bei jungen Patienten eine absolute Rarität [37].

1.4 Epidemiologie der Varikozele

Die Prävalenz der Varikozele ist abhängig vom Alter der untersuchten Patienten. Die primäre Varikozele tritt am häufigsten im Vorpubertätsalter auf [35]. Akbay et al. [2] fanden an über 4050 untersuchten Jugendlichen zwischen 2 und 19 Jahren bei den 2- bis 10-jährigen Kindern (n = 1521) eine Prävalenz von weniger als 1%. Bei den 11- bis 14-jährigen (n = 1232) war bereits ein Anstieg auf 7,8%, bei den 15- bis 19-jährigen Jugendlichen (n = 1299) ein weiterer Anstieg auf 14,1% zu verzeichnen. Die einmal entstandene primäre Varikozele bleibt das ganze Leben vorhanden, bildet sich nicht spontan zurück und zeigt allerdings auch keine Progredienz [27]. Große Reihenuntersuchungen mit insgesamt mehr als 20.000 Probanden zeigten in der Vergangenheit, dass bei 25-40% der Männer, die wegen Infertilität eine andrologische Sprechstunde aufsuchen, eine Varikozele gefunden wird [2;18;33;126]. Weissbach et al. [124] fanden bei einer Reihenuntersuchung an über 2000 deutschen wehrpflichtigen jungen Männern bei 22% eine Varikozele, dabei gehen die Autoren nicht

davon aus, dass jeder fünfte deutsche Mann subfertil sei. Entsprechende Daten ermittelte auch Kursh [70], der bei 100 fertilen Männern, die sich zur Vasektomie vorstellten, in 17% eine palpable und in weiteren 44% der Fälle eine dopplersonographisch nachweisbare Varikozele fand. Die World Health Organisation kam in einer Studie mit über 9000 untersuchten Männern zu einem konformen Ergebnis [126]. In dieser Studie fand sich bei 25,4% der subfertilen Männer eine Varikozele. Bei über 3400 eingeschlossenen Männern mit normalem Spermogramm fand sich in 11% eine Varikozele, in 7% sogar eine zweit- oder höhergradige Ausprägung derselben. Canales et al. untersuchten gezielt ältere Männer auf das Vorhandensein von Varikozelen und fanden bei 354 Männern (durchschnittliches Alter 60,7 Jahre) eine Prävalenz von 42% [14]. Levinger et al. konnten an 504 Männern über 30 Jahren zeigen, dass die Prävalenz der Varikozele um ca. 10% jede Lebensdekade zunimmt [72].

Die Prävalenz der Varikozele ist unter infertilen Männern deutlich höher (21% – 41%), als unter Männern mit normalem Spermogramm (4,4% - 22,6%). Widersprüchliche Angaben finden sich bezüglich der Prävalenz der Varikozele bei Männern mit primärer bzw. sekundärer Infertilität. So fanden Gorelick und Goldstein eine palpable Varikozele bei 35% (352/1001) primär infertiler Männer, aber bei 81% [77] der Männer mit sekundärer Infertilität [50]. Kontroverse Ergebnisse ermittelten Jarow et al. [59], die an 2188 infertilen Männern keine signifikanten Unterschiede bei der Prävalenz einer Varikozele bzgl. primärer vs. sekundärer Infertilität fanden. Bei Patienten mit klinischer Varikozele wiesen 56% der Verwandten ersten Grades ebenfalls eine Varikozele auf. Damit ist die Prävalenz bei Familienangehörigen von Varikozelenträgern gegenüber der Normalbevölkerung stark erhöht [99]. Unklar ist derzeit, warum bei Patienten mit einem erhöhten Body-Mass-Index die Prävalenz der Varikozele niedriger ist als in Vergleichskollektiven [86].

1.4.1 Seitenverteilung

Eine Varikozele tritt erheblich häufiger auf der linken Seite auf. Die primäre Varikozele findet sich zu 70 – 100% auf der linken Seite, in 0 – 23% beidseitig und in 0 – 9% der Fälle unilateral rechts [130;124]. Diese Seitenbevorzugung ist anatomisch bedingt, da auf der linken Seite die V. testicularis in die V. renalis mündet, während die V. testicularis auf der rechten Seite in der Regel in die Vena cava direkt mündet. Dennoch ist insbesondere eine Varikozele auf der rechten Seite bei infertilen Patienten häufig zu beobachten und resultiert durch die Strömungsumkehr in den Venulen in einer Hypoxie des Hodens mit konsekutiver

Verschlechterung der Spermatogenese [44]. Im Rahmen einer großen Phlebographie-Serie konnte jedoch bei 80,8% der 255 Patienten eine beidseitige Varikozele nachgewiesen werden [43]. Allerdings sind die Ergebnisse fragwürdig, da klinisch die linksseitige Varikozele deutlich dominiert [25]. Die symptomatische (sekundäre) Varikozele hingegen ist auf der linken und rechten Seite gleich häufig [7].

1.5 Klinische und apparative Diagnostik

Trotz der eingangs beschriebenen hohen Prävalenz der Varikozele in der männlichen Bevölkerung ist nicht eindeutig geklärt, ob es sich dabei um eine Krankheit mit subjektiver und objektiver Beeinträchtigung von Lebensqualität und –erwartung handelt. Bei ausgeprägten Befunden ist das Skrotum häufig einseitig schlaff hängend und verlängert, resultierend aus einer sekundären Erschlaffung der Tunica dartos und des Musculus cremaster. Dabei kann es zu einem kontinuierlichen Zug des Hodens am Funiculus spermaticus kommen [106]. Subjektive Symptome wie diffuser dumpfer Schmerz und Spannungsgefühl im Bereich des betroffenen Hodens oder ein in die Leistenbeuge ziehender Schmerz sind jedoch sehr selten. So werden die meisten Varikozelen erst im Rahmen einer gezielten andrologischen Untersuchung diagnostiziert [7].

1.5.1 Körperliche Untersuchung

Die Diagnose einer Varikozele stützt sich in erster Linie auf Inspektion und Palpation der Skrotalorgane. Die Untersuchung erfolgt gemäss WHO-Kriterien [127] bei einer Raumtemperatur von 20 – 22 C° um eine kältebedingte Retraktion und damit eine erschwerte Untersuchung des Skrotums zu vermeiden. Die Inspektion der Leistenregion auf eventuelle Narben und die Messung der Hodenvolumina mittels Sonographie oder vergleichend mit dem Orchidometer erfolgt am liegenden Patienten. Am mit leicht gespreizten Beinen stehenden Patienten erfolgt die Inspektion des Skrotums. Beim Vorliegen einer Varikozele palpieren sich im Bereich des Samenstranges, gegebenenfalls erst unter Valsalvamanöver, gefüllte und dilatierte Venen. Viele Varikozelen können bereits visuell diagnostiziert werden, im Extremfall gleicht das betroffene Skrotalfach einem „Sack voller Würmer“ [87]. Entleert sich die Varikozele im Liegen nicht, muss sonographisch ein pathologischer Nierenprozess (sekundäre Varikozele) ausgeschlossen werden. Sakamoto et al. schrieben der körperlichen

Untersuchung verglichen mit der Sonographie nur eine Sensitivität von 58,4% bei einer Spezifität von 79,3% zu [102] Gat et al. zeigten eine Sensitivität von 89,5% und Spezifität von 66,6% zur Detektion von linksseitigen Varikozelen verglichen mit der Phlebographie als Goldstandard. Zu beachten ist, dass die Sensitivität zu der Detektion der rechtsseitigen Varikozele bei 8% lag [42]. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass oft nur Venen mit einem Durchmesser von >3mm durch Palpation detektiert werden können [7]. Trum et al. beschrieben eine Sensitivität von 71% bei einer Spezifität von 68% verglichen mit der Phlebographie [116].

Ergibt sich klinisch kein klarer Untersuchungsbefund, so können invasive und noninvasive Untersuchungsverfahren helfen einen okkulten Reflux nachzuweisen. Der mittels Thermographie oder Doppler-Sonographie nachgewiesene okkulte Reflux entspricht der subklinischen Varikozele in der allgemein akzeptierten WHO-Klassifikation [127]. Bei unklarer Fertilitätsstörung sollte das mögliche Vorliegen einer subklinischen Varikozele bedacht und eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden.

Differentialdiagnostisch müssen eine Funiculozele, eine Lipomatosis des Samenstranges, eine Skrotalhernie und eine Hydrozele von der Varikozele abgegrenzt werden [58;128].

1.5.2 Thermographie

Grundlage für die Infrarot- oder Plattenthermographie ist, dass bei Vorliegen einer Varikozele refluxives Blut in den Plexus pampiniformis strömt und die Temperatur der Skrotalhaut über dem Hoden im Vergleich zur Temperatur bei suffizientem venösen Abfluss erhöht [115;21]. Die Thermographie wird am entkleidet stehenden Patienten nach ausreichender Akklimatisation an die Raumtemperatur (<22°C) durchgeführt. Übersteigt die gemessene Temperatur der Skrotalhaut 33°C oder liegt eine deutliche Seitendifferenz vor, ist das Vorliegen einer subklinischen Varikozele möglich. Vermindertes Hodenvolumen oder inflammatorische Prozesse im Bereich der Skrotalhaut oder der darunter befindlichen Strukturen können die Ergebnisse verfälschen [21;79]. Die Thermographie ist als alleinige apparative Untersuchungs- und Screeningmethode aufgrund der geringen Spezifität (9%) bei allerdings hoher Sensitivität (97%) umstritten. In einer aktuellen Studie von Gat et al. jedoch lag die Sensitivität bei 98,9% und die Spezifität bei 66,6% verglichen mit dem Goldstandard Phlebographie. Interessant ist jedoch die postoperative Beurteilung der Therapie [42]. So

erreichten in einer Studie 16 von 20 Patienten eine normale Temperaturverteilung innerhalb einiger Wochen [81].

1.5.3 Phlebographie

Die retrograde Phlebographie gibt die akkuratesten Informationen über die anatomischen Gegebenheiten einer Varikozele. Hierzu wird in Seldinger-Technik ein spezieller Spermatica-Katheter via Vena femoralis zur Vena renalis vorgeschoben. Ein möglicher Reflux in die Vena spermatica interna, fehlende Venenklappen, Venendopplung, Kollateralen und andere anatomische Varianten können nachgewiesen werden [9]. Aufgrund der Strahlenbelastung der meist jüngeren Patienten, des vergleichsweise hohen apparativen Aufwandes und der möglichen Morbidität ist die Phlebographie als Screeningmethode nicht zu empfehlen [21;125]. Wichtige Indikationen sind jedoch die postoperativ persistierende Varikozele oder die supraselektive Embolisation/Sklerosierung der Vena spermatica interna in gleicher Sitzung. Hierbei muss mit einer durchschnittlich Strahlenbelastung von 5,2 mSv gerechnet werden [46].

Bei der antegraden Phlebographie der Vena spermatica interna wird das Kontrastmittel über einen hochskrotalen Zugang direkt in eine Vene des Plexus pampiniformis appliziert. Das Verfahren wird vor allem in Kombination mit der antegraden Varikozelensklerosierung angewandt [71;12] um Gefäßvarianten der Vena spermatica darzustellen und einen venösen Abstrom über Kollateralvenen ins kleine Becken auszuschliessen. Nach Vorspritzen von ca. 1 ml Luft („airblock“) und der folgenden Injektion des Verödungsmittels lässt sich unter Valsalvabedingungen ein Rückstrom des Verödungsmittel-Luft-Gemisches in den Plexus pampiniformis beobachten [114].

1.5.4 Szintigraphie

Die sequenzielle skrotale Szintigraphie erfolgt nach intravenöser Bolusinjektion eines Radionuklids (⁹⁹ Technecium-Pertechnat). Die abgestrahlte Radioaktivität im Bereich des Beckens wird mit einer Gamma-Kamera mit einer Frequenz von 1 Bild/Sekunde aufgezeichnet. Nach Abklingen der durch die arterielle Perfusion hervorgerufenen Aktivität ca. 10 Sekunden nach der Nuklidapplikation folgt die venöse Phase. Beim Vorliegen einer Varikozele und dem damit verbundenen „blood-pooling“ im Plexus pampiniformis zeigt sich ein deutlicher Anstieg

der Radioaktivität über dem betroffenen Hemiskrotum im Vergleich zur kontralateralen Seite. Die Aussagekraft der Techneciumszintigraphie ist bei der kleinen oder subklinischen Varikozele eingeschränkt. Überdies können sich durch die vergleichende Beurteilung der Hemiskroti bei seitengleichem pathologischen Befund Fehlaussagen ergeben [125;21]. Die Szintigraphie muss als experimentell klassifiziert werden und kommt in der Routinediagnostik der Varikozele nicht mehr zur Anwendung.

1.5.5 Sonographie

Die Sonographie der Skrotalorgane ist im Rahmen der urologischen und andrologischen Diagnostik testikulärer und paratestikulärer Erkrankungen wie Hodentumor, Hydrozele etc. etabliert und vor jeder operativen Therapie einer Varikozele obligat [71;101]. Sie wird typischerweise mit einem 7,5 MHz-Schallkopf am liegenden bzw. stehenden Patienten durchgeführt. Die Varikozele imponiert sonographisch als multizystische Läsion, dem oberen Hodenpol kranial aufsitzend [47]. Venendurchmesser und deren Veränderung bei Lagewechsel des Patienten oder Durchführung des Valsalvamanövers können einfach gemessen werden. Die Definitionen zur Diagnose einer Varikozele sind jedoch zum Teil sehr unterschiedlich (**Tabelle 1**). McClure et al. klassifizierten eine subklinische Varikozele beim Vorliegen von mindestens drei Venen im Plexus pampiniformis, von denen eine auf mindestens 3 mm Durchmesser erweitert war [79]. Eskew et al. ermittelten als minimalen Venendurchmesser für die subklinische Varikozele 2,7 mm und für die Varikoezele I° 3,6 mm [38]. Rifkin et al. bestimmten bei gesunden Patienten ohne Varikozele den maximalen Venendurchmesser auf 2 mm, während Patienten mit Varikozele stets einen Venendurchmesser > 2 mm aufwiesen [100].

Tabelle 1. Sonographische Kriterien für die Diagnose eine Varikozele in der Literatur

Definition	Venen- durchmesser (mm)	Patienten	Population	Autor
Subklinische Varikozele, Grenzwert	> 2,7	33	Infertile	[81]
Klinische Varikozele, Grenzwert	> 3,6	33	Infertile	[81]
Subklinische Varikozele	> 3	50	Infertile	[77]
Normaler Venendurchmesser	bis 2	10	Gesunde	[98]
Venendurchmesser Varikozeleträger	> 2	13	Infertile	[98]
Venendurchmesser Varikozeleträger	> 2	50	Infertile	[75]
Grenzwert Venen tastbar	> 3	78	Infertile	[52]
Grenzwert Reflux in Venen	> 3,5	78	Infertile	[52]
Mittlerer Venendurchmesser, Aufrecht in Ruhe	2,2	18	Gesunde	[87]
Mittlerer Venendurchmesser Varikozele Aufrecht in Ruhe	4,5	20	Varikozeleträger	[87]
Mittlerer Venendurchmesser Aufrecht in Ruhe	2,62	145	Gesunde	[16]
Venendurchmesser Varikozeleträger	> 2	36	Infertile	[7]
Venendurchmesser Gesunde	< 1,8	36	Infertile	[7]
Venendurchmesser Varikozeleträger	> 2,5	68	Varikozeleträger	[110]
Zunahme Venendurchmesser Varikozeleträger bei Valsalva	> 1	68	Infertile	[87]
mittlerer Venendurchmesser	2,2	50	Gesunde	[14]
mittlerer Venendurchmesser	2,3	100	Infertile	[14]

Doppler-Sonographie

Mit der Doppler-Sonographie kann unter Valsalvabedingungen eine Strömungsgeschwindigkeit gemessen und akustisch als Strömungsgeräusch wiedergegeben werden. Mit einem nicht direktionalen Dopplergerät lässt sich im Gegensatz zum bidirektionalen Doppler lediglich ein Strömungsgeräusch darstellen, eine Aussage über die Flussrichtung ist nicht möglich [64]. 1977 nutzten Greenberg et al. [52] die Doppler-Sonographie erstmals im Rahmen der Varikozeleendiagnostik. Ein Refluxgeräusch konnte bei klinisch evidenten Varikozelen in 100% der Fälle nachgewiesen werden. Hirsh et al [53] gelang es 1980 den Valsalva-induzierten Reflux auch bei der subklinischen Varikozele nachzuweisen. Hauptaufgabe des Verfahrens ist heute die Sicherung eines okkulten Refluxes [101], sowie die Erfolgskontrolle nach operativer Intervention [40]. Eine allgemeingültige Einteilung der Varikozelegrade nach Doppler-sonographischen Kriterien gibt es nicht, wesentlich scheint aber die Unterscheidung von Druck- und Shunttyp [80]. Bei der Varikozele vom Shunttyp tritt in der bidirektionalen Aufzeichnung ein kontinuierlicher retrograder Blutfluss mit simultanem orthogradem Blutstrom resultierend aus defekten oder fehlenden Venenklappen im Plexus pampiniformis und Abstrom über Shunt-Venen (Vena cremasterica

und Vena ductus deferentis) auf. Klinisch korreliert der Shunttyp mit Varikozelen zweiten und dritten Grades. Zu einem kurzen Refluxsignal mit retrograder Füllung des Plexus pampiniformis unter Valsalva kommt es hingegen bei der Drucktyp-Varikozele, klinisch Grad 0 oder Grad I entsprechend [41].

Die Doppler-Sonographie wurde von Gonzalez et al. mit einer Sensitivität von 80-95% und Spezifität von 95% beschrieben [50]. Gat et al. konnte eine Sensitivität von 98,9% bei einer Spezifität von 33% zur Detektion der linksseitigen Varikozele verglichen mit dem Goldstandard Phlebographie finden [42].

Duplex-Sonographie

Bei der Duplex-Sonographie handelt es sich um die Kombination aus Real-time-B-Bild-Sonographie und einem gepulsten Doppler (gepulst: intermittierendes Schallsignal zur zusätzlichen Registrierung der Laufzeit und der Möglichkeit der Messung in exakt definierten Tiefen). Es ermöglicht unter B-Bild-Kontrolle das Dopplerfenster exakt auf das zu untersuchende Gefäß einzustellen, den Winkel zwischen Gefäßachse und Schallstrahl zu erfassen und somit die Flussgeschwindigkeit in cm/s zu erfassen [61].

Farbkodierte Duplexsonographie

Die farbkodierte Duplexsonographie (Angiodynographie) ermöglicht zusätzlich zur Duplexsonographie durch einen integrierten Farbdoppler neben dem B-Bild eine geschwindigkeits- und richtungsabhängige Darstellung des Blutflusses im untersuchten Gefäß [61]. Die Darstellung des Dopplersignales kann dabei akustisch, graphisch und farbkodiert erfolgen [77]. Definitionsgemäss erfolgt die Farbdarstellung der Blutströmung so, dass der zur Sonde gerichtete Blutstrom rot, der von der Sonde weggerichtete Blutfluss in blauer Farbe zur Darstellung kommt. Morphologische und funktionelle Informationen können somit simultan erfasst werden. In der Diagnostik des akuten Skrotums hat sich die farbkodierte Duplexsonographie zur Differenzierung von Hoden- und Hydatidentorsion, Epididymitis, Hämatom und Abszess als häufig verwendete diagnostische Methode erwiesen [26;111]. Auch bei der Diagnostik der erektilen Dysfunktion ist die Angiodynographie ein in der urologischen Diagnostik etabliertes Untersuchungsverfahren [5;61]. In der Varikozelendiagnostik gelingt es mittels farbkodierter Duplexsonographie (subklinische)

Varikozelen durch den Nachweis eines Refluxes in der Vena spermatica interna sicher nachzuweisen. In der postoperativen Verlaufskontrolle kann der Behandlungserfolg und die testikuläre Perfusion kontrolliert werden [75]. Trum et al. fanden eine Sensitivität von 97% und Spezifität von 94% für die farbkodierte Duplexsonographie verglichen mit der Phlebographie [116].

1.6 Klassifikation der Varikozele

Es gibt viele verschiedene Klassifikationen der Varikozele. Im Folgenden werden die am häufigsten verwendeten Klassifikationen chronologisch dargestellt. Die derzeit allgemein anerkannte Klassifikation ist die der WHO, welche sich an der Einteilung von Dubin & Amelar orientiert (siehe Pkt. 3 und 7):

- **El Sadr und Mina (1950)** [36]

- Grad I: Kleine asymptomatische Varikozele
- Grad II: Kleine Varikozele mit merklichen Symptomen
- Grad III: Große asymptomatische Varikozele
- Grad IV: Große Varikozele mit merklichen Symptomen

- **Kiszka et al. (1960)** [64]

- Mild: Nur palpatorisch merkbare, wenig vergrößerte gewundene Venen
- Moderat: Die dilatierten Venen messen etwa 0,5 cm im Durchmesser
- Merklich: Die moderate Einstufung wird überschritten

- **Dubin & Amelar (1970)** [32]

- Klein: Die Varikozele ist inspektorisch nicht erkennbar, nur palpatorisch unter Valsalva-manöver. Der Durchmesser des Venenkonvolutes des Plexus pampiniformis beträgt weniger als 1 cm.
- Moderat: Die Varikozele ist tast- und sichtbar, unter Valsalvabedingungen schwillt das Venenkonvolut auf ein bis 2 cm an.
- Gross: Bereits aus der Distanz leicht erkennbare Varikozele, das Bündel dilatierter Venen misst unter Valsalvabedingungen mehr als 2 cm.

- **Oster (1971)** [90]

Varikozele A: Tast- aber nicht sichtbare Varikosis

Varikozele B: Tast- und sichtbare Varikosis

Varikozele C: Die fortgeschrittenen varikösen Veränderungen erschweren eine Abgrenzung des Hodens und/oder das Vorhandensein subjektiver Symptome

- **Glezerman et al. (1976)** [48]

Gruppe I: Unter Valsalva palpierbare Varikozele am stehenden Patienten

Gruppe II: Unter Valsalva sichtbares Venenkonvolut am stehenden Patienten, vollständige Rückbildung im Liegen

Gruppe III: Unter Ruhebedingungen am stehenden Patienten sichtbares Venenkonvolut, am liegenden Patienten nicht sicher erkennbar

Gruppe IV: Großes Konvolut dilatierter Venen, in jeder Position leicht erkennbar und häufig von Schmerzen begleitet

- **Leon & Lome (1977)** [76]

Grad I: Kleine, kaum tastbare Varikozele

Grad II: Sicher tastbares Venenkonvolut

Grad III: Massive Ausdehnung des Venenkonvolutes im Skrotum

- **Cockett et al. (1984)** [19]

Grad I: Unter Valsalvamanöver zeigt sich am stehenden Patienten eine Füllung mit leichter Dilatation der Vena spermatica interna, von den Autoren auch als subklinische oder okkulte Varikozele bezeichnet

Grad II: Das Venenkonvolut des Plexus pampiniformis erweitert sich unter Valsalva auf bis zu zwei Zentimeter im Durchmesser

Grad III: Offensichtliche Varikozele mit Ausdehnung des Venenkonvolutes größer als vier Zentimeter

- **Varikozelengrade gemäss WHO (2000) im Stehen [127]**

Subklinisch: Inspektorisch und palpatorisch kein Nachweis einer Varikozele, aber positive skrotale Thermographie oder Doppler-sonographischer Nachweis eines Refluxes

Grad I: Unter Valsalvamanöver tast- aber nicht sichtbares Venenkonvolut

Grad II: Unter Ruhebedingungen tast- aber nicht sichtbares Venenkonvolut

Grad III: Bereits unter Ruhebedingungen leicht tast- und sichtbares Venenkonvolut

1.7 Auswirkungen auf die Fertilität

Nach der WHO-Definition besteht eine Infertilität, wenn bei einem Paar nach 12 Monaten regelmässigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eingetreten ist [127]. Die Infertilitätsraten unterscheiden sich regional, es ist jedoch davon auszugehen, dass 10 - 15% der Paare, die eine erste Schwangerschaft erwarten, davon betroffen sind. Wurde früher traditionell die Partnerin als ursächlich betrachtet, weiss man heute, dass in cirka der Hälfte der Fälle die Ursache beim Mann zu finden ist [120].

1.7.1 Hodenvolumen

Eine negative Auswirkung der Varikozele auf das Hodenvolumen ist bekannt. So wiesen ca. 40% der Jugendlichen mit linksseitiger Varikozele ein im Vergleich zur kontralateralen Seite geringeres Hodenvolumen auf. Postoperativ konnte bei 81% der Kinder mit testikulärer Hypothrophie eine signifikante Zunahme des Hodenvolumens beobachtet werden [82]. Auch bei Erwachsenen wird das Auftreten einer Varikozele mit einer Hodenatrophie assoziiert [123]. Alukal et al. hingegen konnten bei Jugendlichen zeigen, dass eine Zunahme des Varikozelengrades nicht mit einer simultanen Abnahme des Hodenvolumens einhergeht, sondern das Hodenvolumen unabhängig von dem Varikozelengrad ist [6].

1.7.2 Spermatogenese

Die pathophysiologischen Mechanismen der Beeinträchtigung der Spermatogenese durch eine Varikozele sind nicht eindeutig geklärt. Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz der Varikozele unter fertilen Männern muss zwischen „Varikozelenträgern“, das heisst fertilen Männern mit Varikozele, und „Varikozelenpatienten“, also subfertilen Männern mit Varikozele, unterschieden werden [104]. Für einen Effekt der Varikozele auf die Spermatogenese sprechen die Untersuchungsergebnisse von Nagao et al. [85], die zeigen konnten, dass fertile Männer mit Varikozele, deren Partnerinnen in den drei Monaten vor der Untersuchung konzipierten, pathologische Ejakulatbefunde verglichen mit fertilen Männern ohne Varikozele aufwiesen. Bei infertilen Varikozelenpatienten zeigten sich Spermatozoendichte und -motilität sowie die Rate normal geformter Spermatozoen noch weiter erniedrigt. Daneben gibt es auch Veröffentlichungen, in denen Patienten mit Varikozele und Patienten ohne Varikozele gleiche Ejakulatparameter (Dichte, Motilität) aufweisen, jedoch bei Spermien von Varikozelenträgern eine signifikant erhöhte DNA-Fragmentationen gefunden werden konnte [11].

Folgende Schädigungsmechanismen werden diskutiert:

- Im refluxiven Blut der Vena spermatica finden sich unphysiologisch hohe Konzentrationen von Noradrenalin. Im Tiermodell konnten Camoglio et al. deutliche Unterschiede in der Hodenmorphologie bei Tieren mit Nebennieren und Tieren ohne Nebenniere beobachten [13].
- Druckatrophie des Hodens durch das Venenkonvolut [69].
- Schädigung durch venöse Stase mit reduzierter arterieller Perfusion der Testis [112] und nachfolgender Hypoxie der Keim- und Stützzellen [45].
- Hyperthermie. Daraus resultiert eine Abnahme der für eine aktive Spermatogenese notwendigen Temperaturdifferenz zwischen Hoden- und Körperkerntemperatur mit konsekutiver Spermatogenesestörung [81;133].
- Veränderungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse [97].
- Leydigzellhyperplasie und signifikant erhöhten Östradiolwerten im peripheren Venenblut [103].
- Zunahme von oxidativem Stress. Dies konnte in Spermatogonien mit steigendem Varikozelengrad beobachtet werden [56].
- Störung der Blut-Hodenschranke mit veränderter Expression von Cadherinen [67].

- Antispermien-Antikörper. Eine Reduktion der Antispermien-Antikörper im Serum und Seminalplasma resultiert nach der operativen Therapie einer Varikozele und dies korreliert mit einer Verbesserung der Ejakulatparameter (Dichte, Motilität, Morphologie) [29].

1.8 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der klinischen, sonographischen und duplexsonographischen Varikozelendiagnostik bei Patienten, die sich in der andrologischen Sprechstunde der Klinik vorstellten.

- Zu diesem Zweck sollten zunächst die klinischen und sonographischen Varikozelengrade seitenverteilt erhoben, die Hodenvolumina, Venendurchmesser, Refluxgeschwindigkeiten und Spermogrammparameter bestimmt werden.
- Anhand der gemessenen Venendurchmesser sollte versucht werden Grenzwerte zu definieren, um gesunde Patienten sowie Patienten mit subklinischer und mit klinischer Varikozele sonographisch voneinander unterscheiden zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Anamnese

Vom März 1994 bis Juni 1998 wurden 95 Patienten untersucht, die sich in der andrologischen Sprechstunde der Giessener Universitätsklinik zur Varikozelendiagnostik und -therapie vorstellten. Alle Männer waren im reproduktiven Alter (17 – 63 Jahre). Bei vorliegender Infertilität wurde ein weiblicher Kofaktor im Vorfeld ausgeschlossen. Die Anamnese wurde mit der Frage nach dem Grund der Vorstellung eingeleitet, nach Familien- und Eigenanamnese folgte die speziell andrologische Anamnese. Gefragt wurde nach der Fertilität, einer gegebenenfalls primären oder sekundären Infertilität, der Pubertätsentwicklung, ob und wie lange bestehendem Kinderwunsch.

2.2 Körperliche Untersuchung und klinische Einteilung der Varikozelengrade

Die körperliche Untersuchung mit Inspektion der Leistenregion und des Skrotums erfolgte gemäß den WHO-Richtlinien am mit leicht gespreizten Beinen stehenden Patienten bei 20° - 22° Celsius Raumtemperatur. Die Palpation des Venenkonvolutes im Bereich des Hodenstiels wurde beidseits mit und ohne Valsalvamanöver durchgeführt. Die Einteilung der Varikozelengrade erfolgte gemäß WHO-Klassifikation [127]:

- Subklinisch: Inspektorisch und palpatorisch kein Nachweis einer Varikozele, aber positive skrotale Thermographie oder Doppler-sonographischer Nachweis eines Refluxes
- Grad I: Unter Valsalvamanöver tast- aber nicht sichtbares Venenkonvolut
- Grad II: Unter Ruhebedingungen tast- aber nicht sichtbares Venenkonvolut
- Grad III: Bereits unter Ruhebedingungen leicht tast- und sichtbares Venenkonvolut

2.3 Sonographische Messung der Venendurchmesser im Plexus pampiniformis

Zur Sonographie des Skrotums, der Hodenvolumetrie und der Messung der Venendurchmesser wurde das Combison 420^R Ultraschallgerät (Kretz Technik; siehe Abbildung) im B-Bild Mode mit einem hochauflösenden 7,5 MHz-Schallkopf verwendet. Nach sorgfältiger Durchmusterung des Plexus pampiniformis erfolgte die Messung des Durchmessers der am stärksten dilatierten Vene. Die Messung erfolgte initial am liegenden Patienten mit und ohne Valsalvamanöver. Bei der Messung im Stehen stellte sich ein zuverlässiges Wiederfinden der in Ruhe gemessenen Vene unter Valsalvabedingungen aufgrund von Bewegungsartefakten als nicht durchführbar dar, so dass die zur Auswertung notwendigen Messungen ausschließlich am liegenden Patienten erfolgten.

2.4 Farbkodierte Duplex-Sonographie

Die duplex-sonographische Untersuchung beinhaltete die Darstellung des Efflux in der Vena spermatica interna und die Detektion eines möglichen venösen Refluxes in den Plexus pampiniformis (**Abbildung 3**).

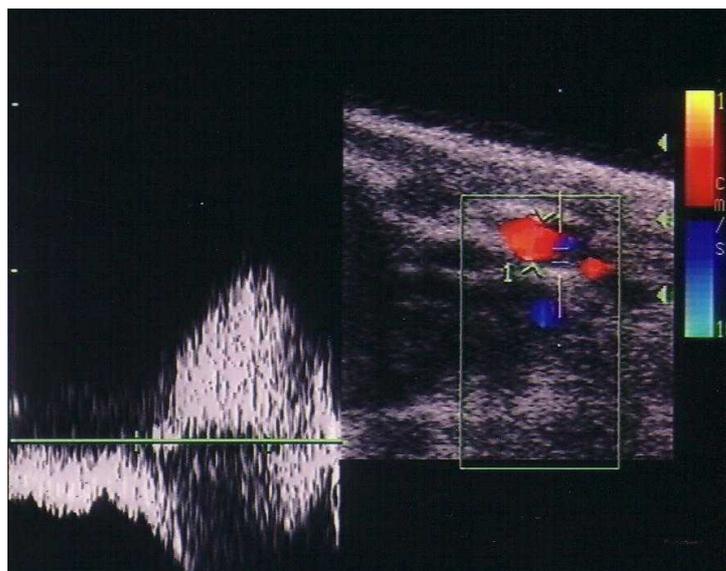


Abbildung 3. Farbduplexsonographie: Zweitgradige Varikozele mit Efflux und Reflux. Die abgebildete Duplexsonographie zeigt auf der rechten Seite das B-Bild des dilatierten Plexus pampiniformis kombiniert mit dem Doppler-Bild des Blutstromes. Die graphische Darstellung der Strömungskurve auf der linken Bildseite zeigt in Ruhe einen Efflux aus dem Venenkonvolut und bei Einsetzen des Valsalvamanövers die Strömungsumkehr mit dem resultierenden Reflux in den Plexus pampiniformis.

Im Falle eines Reflux wurde die maximale Strömungsgeschwindigkeit (Peakflow-Velocity) des Blutes in cm/s gemessen. Initial erfolgte die Untersuchung der Patienten mit der farbkodierten Duplex-Sonographie sowohl im Stehen als auch im Liegen. In aufrechter Position zeigte sich eine Messung unter Valsalvabedingungen aufgrund der erheblichen Bewegungsartefakte als nicht durchführbar, so dass die für die Auswertung dokumentierten Refluxgeschwindigkeiten ausschließlich am liegenden Patienten jeweils mit und ohne Valsalvamanöver vorgenommen wurden. Bei den Patienten wurden beide testikulären Einheiten auf das Vorliegen eines Reflux untersucht. Dabei wurde nach ausreichender Applikation von Kontaktgel der Schallkopf vorsichtig im Winkel von ca. 45° auf der Skrotalhaut oberhalb des Plexus pampiniformis aufgesetzt und sorgfältig auf die Vermeidung von Kompressionsartefakten geachtet.

Wir verwendeten für unsere Untersuchungen den Multi-Mode-Scanner Kombison 420 (Kretz Technik Deutschland). Die verwendeten Modi waren 1. B-Mode: Erfassung von Organtextur und Messung der Venendurchmesser, 2. M-Mode: Time motion demonstration, 3. Spektral-Doppler Demonstration, 4. CFM-Mode: Farbkodierte Darstellung der Strömungsrichtung, 5. Simultane akustische Demonstration. Dies ermöglichte die gleichzeitige Erfassung von Organstruktur sowie akustischer und visueller Darstellung von Blutfluss und Strömungsrichtung. Unter B-Bild Kontrolle mit Darstellung der Organstrukturen wurde das Dopplermessfenster auf die zu untersuchende Vene eingestellt, dabei sollte der Winkel zwischen Transducer-Achse und Gefäß optimalerweise 60° betragen. Die Strömungsgeschwindigkeit wurde nach Arretieren des Bildes gemessen (**Abbildung 4**).

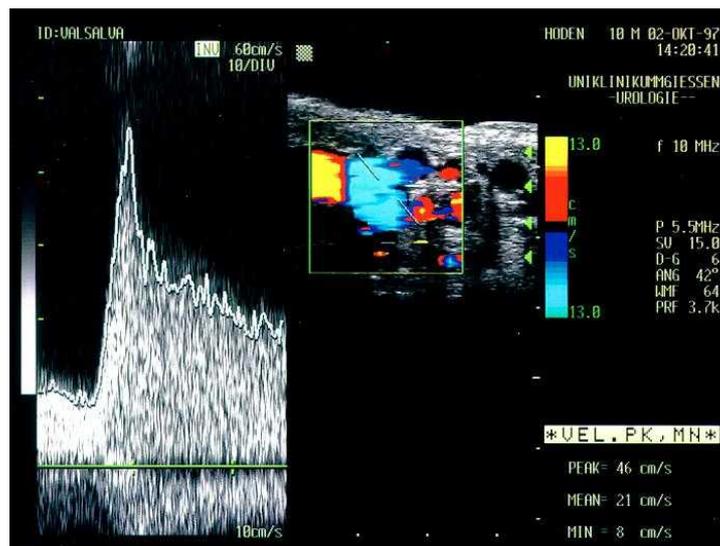


Abbildung 4. Farbduplexsonographie: Drittgradige Varikozele in Ruhe und unter Valsalvabedingungen. Die abgebildete Duplexsonographie zeigt auf der rechten Seite das B-Bild des dilatierten Plexus pampiniformis kombiniert mit dem Doppler-Bild des Blutstromes. Die graphische Darstellung der Strömungskurve auf der linken Bildseite zeigt bereits in Ruhe einen Einstrom in das Venenkonvolut des Plexus pampiniformis, bei Einsetzen des Valsalvamanövers steigt der Reflux steil an. Gemessen wurde die peakflow velocity, hier 46 cm/s.

2.5 Messung der Hodenvolumina

Die Hodenvolumetrie wurde mit dem Orchidometer nach Prader ermittelt (**Abbildung 5**). Bei fleischigem Skrotum oder ausgeprägter, hochgradiger Varikozele erfolgte die Berechnung des Volumens anhand sonographisch ermittelter Länge, Breite und Tiefe im Sagittal- und Querschnitt nach der im Schallgerät integrierten Ellipsoidformel: $0,52 \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe} = \text{Volumen}$ (**Abbildung 6**).



Abbildung 5. Orchidometer nach Prader zur vergleichenden Hodenvolumetrie

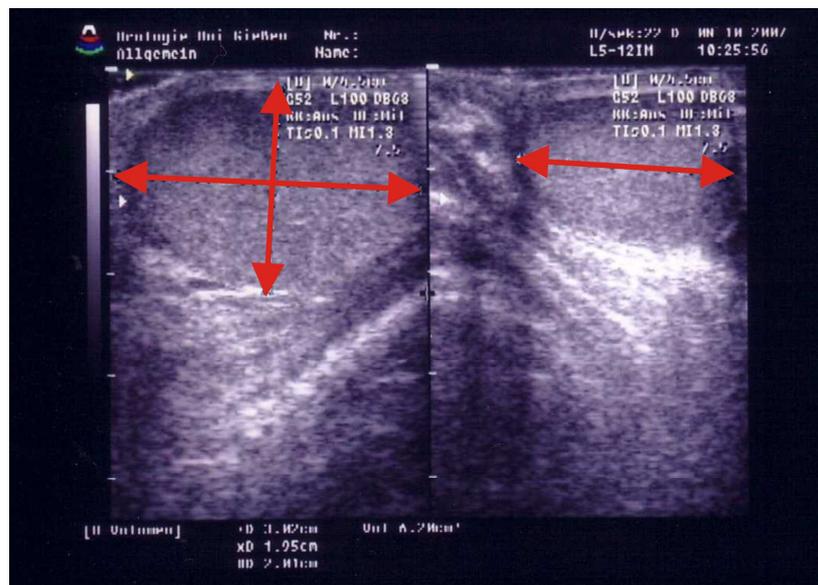


Abbildung 6. Sonographische Messung des Hodenvolumens über Länge und Breite im Sagittalschnitt und Tiefe im Querschnitt.

2.6 Ejakulatanalyse gemäß WHO-Kriterien *

Von jedem Patienten wurde eine Ejakulatprobe nach drei bis fünf Tagen Karenzzeit abgegeben. Die Gewinnung der Probe erfolgte durch Masturbation in ein sauberes, weithalsiges Plastikgefäß. Die Analyse erfolgte binnen einer Stunde unmittelbar nach Liquefizierung des Ejakulates. Die Ejakulatanalyse wurde in einzelnen Schritten unter der zusätzlichen Anwendung von CASA (Computer-assistierte Spermienanalyse) für die Motilitätsmessung der Spermatozoen durchgeführt. Die Auswertung erfolgte anhand der standardisierten Vordrucke der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Justus-Liebig-Universität Gießen (**Abbildung 7**).

* Ich danke den Mitarbeitern des andrologischen Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, insbesondere Frau Tania Bloch und Frau Kerstin Wilhelm bei der technischen Unterstützung zur Gewinnung der erforderlichen Ejakulatbefunde.

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

Spermiogramm

S	Standard
G	Guttron-Test
X	ICSI-Test
C	Chlamydien
F	Einfrieren

Diagnose:

Datum:

Karenz (Tage):

Patientenetikette

Physikalischer Befund:

Volumen (ml):

pH-Wert:

Farbe:

Dichte/Motilität:

Spermatozoendichte (Mio/ml):

im Zentrifugat:

Immotile (%)

Ortsbewegliche (%):

Progressiv bewegl. (%):

linear prog. (%):

VSL (µm/s):

VAP (µm/s):

VCL (µm/s):

nicht lin. prog. (%):

VSL (µm/s):

VAP (µm/s):

VCL (µm/s):

Kreisläufer (%):

VSL (µm/s):

VAP (µm/s):

VCL (µm/s):

Agglutinate/Agglomerate:

Morphologie: (Shorr-Färbung) folgt als separater Befund!

Mittelstückdeformitäten (%):

Eosintest (Vitalität) (%):

MAR – Test:

IgG (%):

Peroxidasetest (Mio/ml):

IgA (%):

Biochemie

Fruktose (µMol/ml):

Elastase (ng/ml):

<p>Med. Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie der Justus-Liebig-Universität Gießen Urologische Klinik -Urologisch-Andrologisches Labor-</p> <p style="text-align: center;">Spermatozytenmorphologie</p>	
Name:	Datum:
Vorname:	geb.:
<p>Normal geformte Spermatozoen (%)</p>	
<p>Kopfdefekte (%):</p>	
groß (%):	Akrosomenstörung (%):
klein (%):	doppelt (mehrfach) (%):
tapering (%):	amorph (%):
<p>Mittelstückdeformitäten (%):</p>	
<p>Schwanzdeformitäten (%)</p>	
abnorme Anfärbarkeit (%):	abgeknickte Flagella (%):
strukt. Schaftstörungen (%):	rudimentäre Flagella (%):
<p><u>Zytogramm</u></p>	
Spermatogenezellen (Mio/ml):	Erythrozyten (Mio/ml):
Leukozyten (Mio/ml):	Makrophagen (Mio/ml):
<p>Weitere Auffälligkeiten:</p>	

Abbildung 7. Vordrucke der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie der Giessener Universitätsklinik zur Ejakulatanalyse.

2.7 Statistik

Für die graphische Illustration wurden CorelDRAW™ 11 (Corel, Unterschleißheim), ACDSee v5.0.1 (ACD Systems, Saanichton, CA) und Adobe®Photoshop®Elements 2.0 (Adobe, Ratingen) verwendet. Die Dokumentation fand unter Office 2000 Professional (Microsoft, Unterschleißheim) statt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit SPSS 11.5 (SPSS GmbH Software, München). Grundsätzlich wurde bei der Existenz von zwei verschiedenen normalverteilten Gruppen der T-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben verwendet. Entsprechend dienten bei fehlender Normalverteilung der Wilcoxon- bzw. Mann-Whitney-U-Test der Auswertung. Die Berechnung und das Erstellen der Receiver Operating Characteristics erfolgte mit GraphPadPrism (San Diego Kalifornien USA).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 95 Patienten einbezogen, die sich in der andrologischen Sprechstunde der Gießener Universitätsklinik bei Kinderwunsch oder schmerzhafter Varikozele zur Diagnostik und Einleitung einer Therapie vorstellten. Dies entspricht 190 untersuchten testikulären Einheiten. Das Alter der untersuchten Patienten lag zwischen 17 und 63 Jahren. 50% aller Patienten waren zwischen 26 und 33 Jahren, der Median lag bei 30 Jahren. Unter- und oberhalb der 5- und der 95%-Perzentile fanden sich insgesamt vier Werte. Eine Übersicht der Altersverteilung findet sich in **Tabelle 2**.

Tabelle 2. Altersverteilung der untersuchten Patienten

N = 95	Streuungs- breite	Mittelwert	Median	25%-Perzentile	75%-Perzentile
Patientenalter in Jahren	17 - 63	29,79	30,00	26	33

3.2 Anzahl und Seitenverteilung der Varikozelen

3.2.1 Anzahl der klinisch detektierten Varikozelen

Es fanden sich bei 190 untersuchten testikulären Einheiten insgesamt 105 klinisch manifeste Varikozelen, davon zwei unilateral rechts (2,2%), 73 unilateral links (81,1%) und bei 15 Patienten fand sich ein beidseitiger Befund (16,6%), d.h. bei 90 von 95 Patienten zeigten sich klinisch ausgeprägte Varikozelen (**Abbildung 8**).

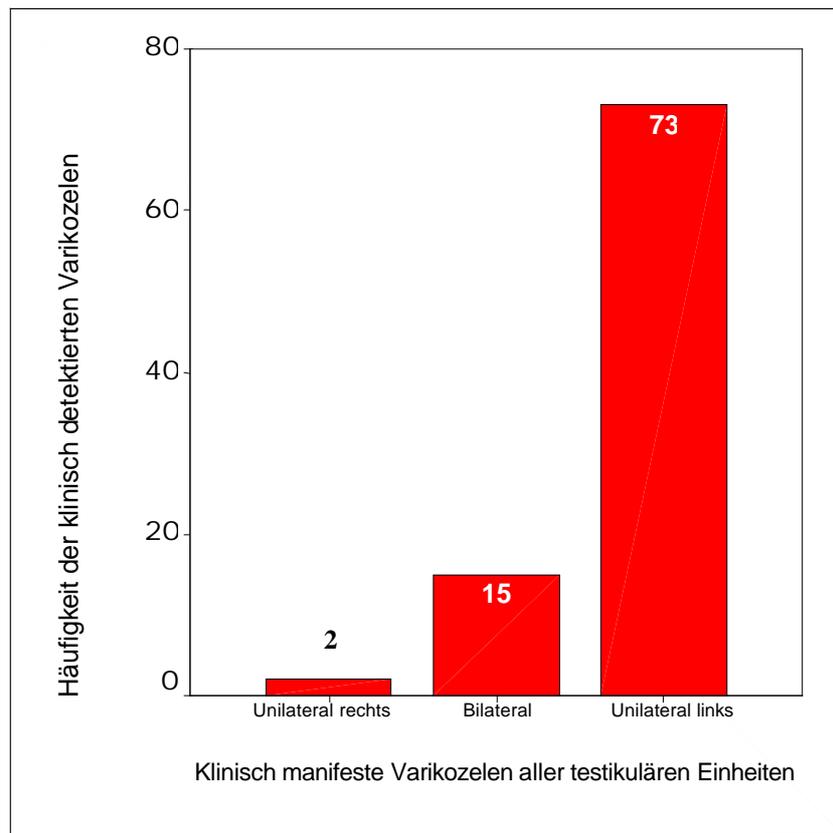


Abbildung 8. Seitenverteilung der klinisch detektierten Varikozelen. Es zeigt sich ein deutliches Überwiegen der Varikozele auf der linken Seite bei 73 von 90 Patienten. Bei 15 Patienten fand sich eine bilaterale klinische Varikozele.

Nach der körperlichen Untersuchung der Patienten erfolgte die Einteilung der Varikozelengrade entsprechend der klinischen Klassifikation nach Dubin und Amelar (Grad 0 entspricht keiner, bzw. einer klinisch nicht erkennbaren Varikozele, Grad I einer nur unter Valsalvabedingungen palpablen Varikozele, Grad II einer in Ruhe tastbaren und Grad III einer in Ruhe sicht- und tastbaren Varikozele).

Allein durch die körperliche Untersuchung wurden bei links und rechts je 95 untersuchten testikulären Einheiten insgesamt 105 klinisch manifeste Varikozelen diagnostiziert. Rechts wurden elf erstgradige und sechs zweitgradige aber keine drittgradigen Varikozelen detektiert. Auf der linken Seite konnten entsprechend 45 erstgradige, 28 zweitgradige und 15 drittgradige Varikozelen erkannt werden (**Tabelle 3**).

Tabelle 3. Klinische Varikozelengrade im untersuchten Patientenkollektiv

	n	Klin. Grad 0	Klin. Grad I	Klin. Grad II	Klin. Grad III
Rechts	95	78	11	6	0
Links	95	7	45	28	15

3.2.2 Varikozelengrade nach den WHO-Kriterien

Neben der klinischen Einteilung der Varikozelengrade erfolgte nach duplexsonographischer Untersuchung aller testikulären Einheiten die Einteilung nach WHO-Kriterien. Mittels Doppler-Untersuchung wurde bei jeder klinischen manifesten Varikozele ein Reflux nachgewiesen. Zudem wurden insgesamt 22 subklinische Varikozelen über einen Reflux erkannt, die mit der körperlichen Untersuchung allein nicht zu detektieren waren.

Von den 95 untersuchten rechtsseitigen testikulären Einheiten fanden sich 34 Varikozelen, am häufigsten mit 17 Fällen in subklinischer Ausprägung, in elf Fällen eine Grad I- und in sechs Fällen eine Grad II-Varikozele. Eine drittgradige Varikozele lag rechtsseitig nicht vor. Von 95 untersuchten rechtsseitigen testikulären Einheiten wiesen 61 keine Varikozele auf (**Abbildung 9**).

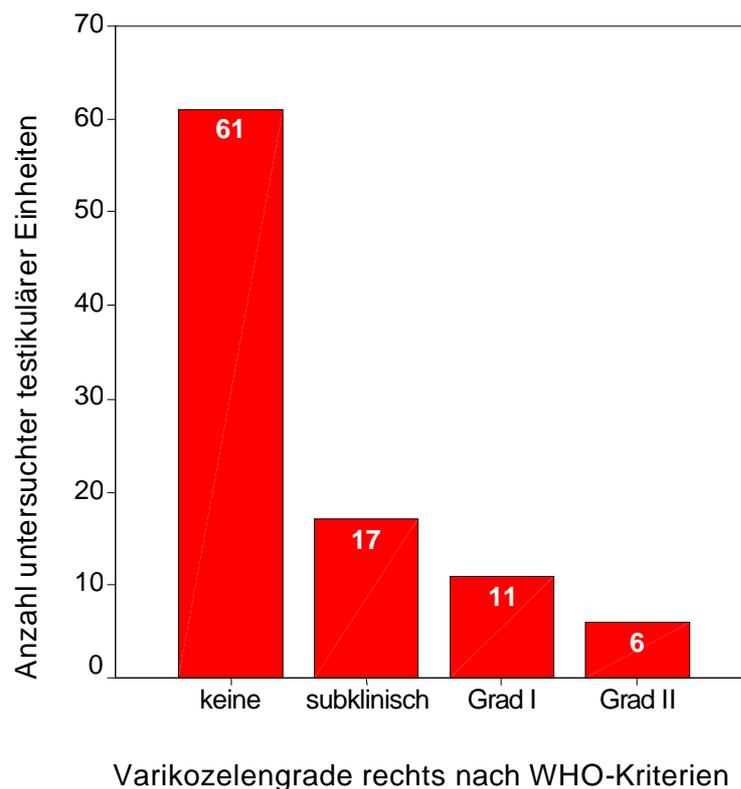


Abbildung 9: Varikozelengrade rechts nach WHO-Kriterien. Bei 61 der Patienten zeigte sich rechtsseitig keine Varikozele.

Gemäß WHO-Kriterien wurden bei 95 untersuchten linksseitigen testikulären Einheiten in 93 Fällen Varikozelen detektiert. Nur zwei Patienten hatte keine Varikozele. Am häufigsten mit einer Anzahl von 45 Fällen fand sich die Varikozele Grad I. Bei 28 Patienten bestand eine

Varikozele Grad II und bei 15 Patienten eine Varikozele Grad III. Ferner wurden fünf subklinische Varikozelen detektiert (**Abbildung 10**).

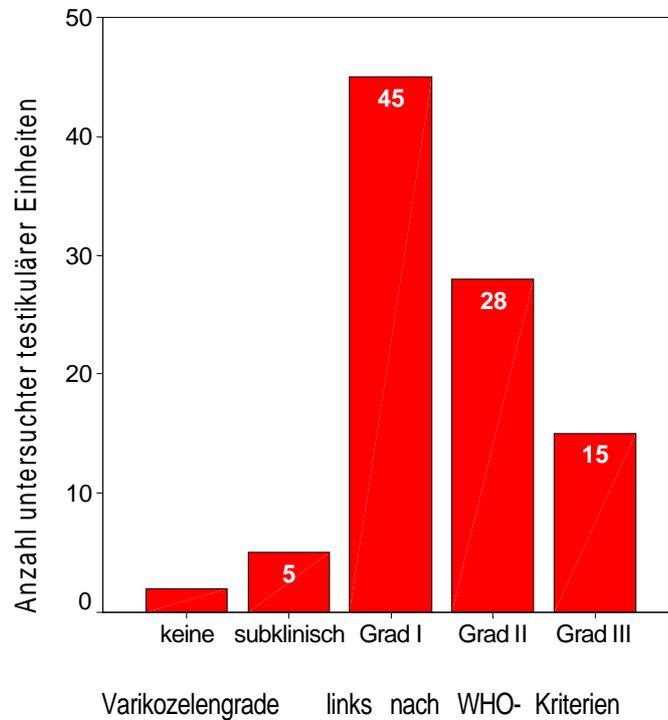


Abbildung 10. Varikozelengrade links nach WHO-Kriterien. Bei 93 der Patienten zeigte sich linksseitig eine Varikozele. Am häufigsten fand sich eine Varikozele I° mit 47,4% aller untersuchten Patienten.

3.3 Venendurchmesser

Die Venendurchmesser im Plexus pampiniformis in Ruhe und unter Valsalva-Bedingungen wurden für alle Ausprägungsmerkmale der Varikozele nach WHO und für testikuläre Einheiten ohne Varikozele ermittelt.

Zunächst soll der Venendurchmesser in Ruhe dargestellt werden. Der Venendurchmesser der testikulären Einheiten ohne Varikozele betrug im Median 2,7 mm. In der Gruppe der subklinischen Varikozelen lag der Median des Venendurchmessers in Ruhe ebenfalls bei 2,7 mm. Bei Varikozelen Grad I lag der mediane Ruhe-Venendurchmesser bei 3,0 mm. Bei den zweitgradigen Varikozelen zeigte sich ein Anstieg des medianen Venendurchmessers auf 3,4 mm in Ruhe, bei drittgradigen Varikozelen auf 3,7 mm (**Abbildung 11**).

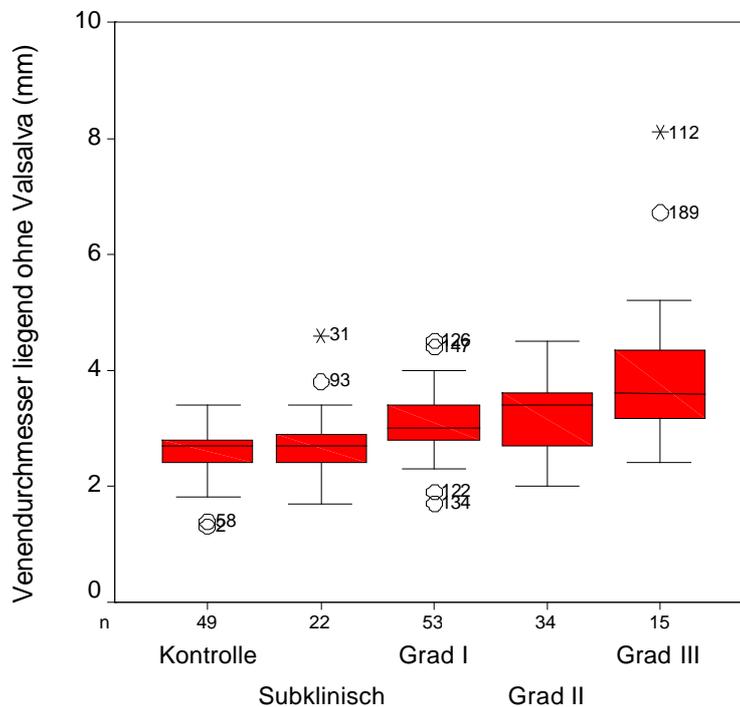


Abbildung 11. Venendurchmesser liegend ohne Valsalva Manöver. Während in der Gruppe bei testikulären Einheiten ohne Varikozele der Venendurchmesser bei 2,7 mm liegt, zeigt sich eine Zunahme des Venendurchmessers mit zunehmendem Varikozelengrad.

Unter Valsalva-Bedingungen betrug der Median der Venendurchmesser in der Gruppe der testikulären Einheiten ohne Varikozele 2,9 mm. In dem Kollektiv der subklinischen Varikozelen lag dieser bei 3,2 mm. Die Mediane der Venendurchmesser der klinischen Varikozelen betragen jeweils unter Valsalva gemessen bei der Varikozele I° 3,7 mm, bei der Varikozele II° 4,2 mm und bei der Varikozele III° 5,3 mm. Es unterschieden sich alle Mediane der einzelnen Subgruppen untereinander signifikant ($p < 0,05$). Zwei Ausreißer unterhalb der 5%-Perzentile wurden in der Kontrollgruppe detektiert. Ferner wiesen zwei Patienten mit einer Varikozele dritten Grades ein bis zu 12 mm dilatiertes Venenkonvolut unter Valsalva-Bedingungen auf. Dies entspricht klinisch einem stark dilatierten Plexus pampiniformis (**Abbildung 12**).

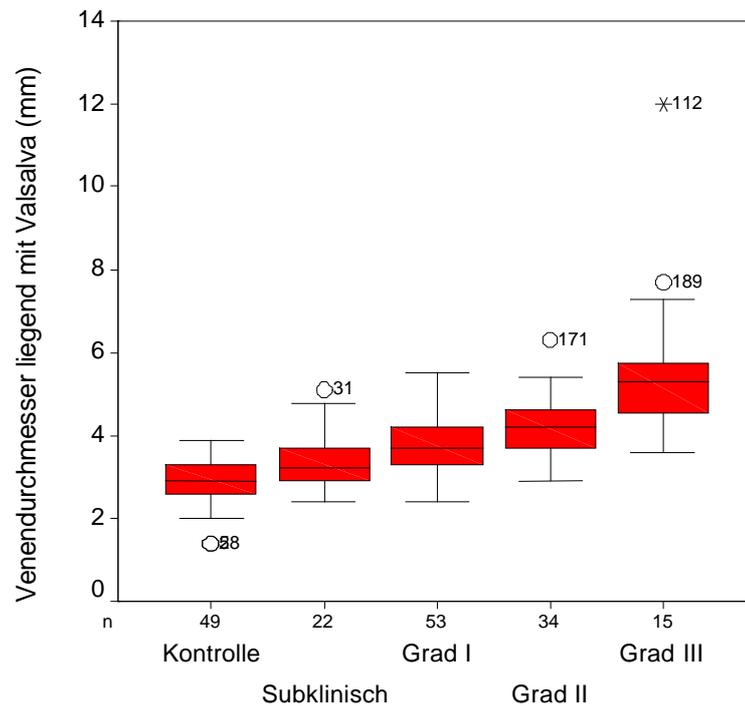


Abbildung 12. Venendurchmesser liegend mit Valsalva-Manöver. Zu erkennen ist die Zunahme des Venendurchmessers mit steigendem Varikozelengrad.

3.3.1 Untersuchung von Varikozelengrad und Venendurchmesser

Bei dem Vergleich der einzelnen Gruppen bezüglich des Venendurchmessers ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen Gruppen angefangen von der Kontrollgruppe bis zu der Gruppe der Varikozelen III° unter Valsalva-Bedingungen. Ohne Valsalva-Bedingungen zeigte sich zwischen Grad I und Grad II Varikozelen und zwischen Grad II und Grad III Varikozelen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,075$ respektive $p = 0,11$). Eine Übersicht dieser Befunde mit Angabe des jeweiligen Signifikanzniveaus findet sich in **Tabelle 4**.

Tabelle 4. Darstellung der verschiedenen Subgruppen bzgl. des Venendurchmessers

Gruppen	Venendurchmesser (mm)	
	p (ohne Valsalva)	p (mit Valsalva)
Kontrolle - subklinische Varikozele	0,591	0,037
Kontrolle - Grad I	<0,001	<0,001
Kontrolle - Grad II	<0,001	<0,001
Kontrolle - Grad III	<0,001	<0,001
Subklinische Varikozele - Grad I	0,004	0,011
Subklinische Varikozele - Grad II	0,002	<0,001
Subklinische Varikozele - Grad III	<0,001	<0,001
Grad I - Grad II	0,075	0,008
Grad I - Grad III	0,007	<0,001
Grad II - Grad III	0,11	0,001

Besonders ausgeprägt war der Venendurchmesser bei Varikozelen dritten Grades. Ohne Valsalava-Bedingungen wurden hier Werte zwischen 2,1 mm und 8,4 mm gemessen. Unter Valsalvamanöver konnten Venendurchmesser zwischen 3,6 mm und 12,0 mm bestimmt werden (**Abbildung 13**).



Abbildung 13. Sonographische Messung des Venendurchmessers bei einer Varikozele Grad III liegend in Ruhe (links) und unter Valsalva Bedingungen (rechts). Hier zeigt sich eine Dilatation des Plexus pampiniformis mit einer Zunahme des Venendurchmessers von 6,4 auf 8,6 mm unter Valsava.

3.4 Duplexsonographische Messung der Refluxgeschwindigkeit

3.4.1 Ruhereflux

Ein Ruhereflux im Liegen zeigte sich bei 14 von 127 untersuchten Varikozelen (**Abbildung 14**).

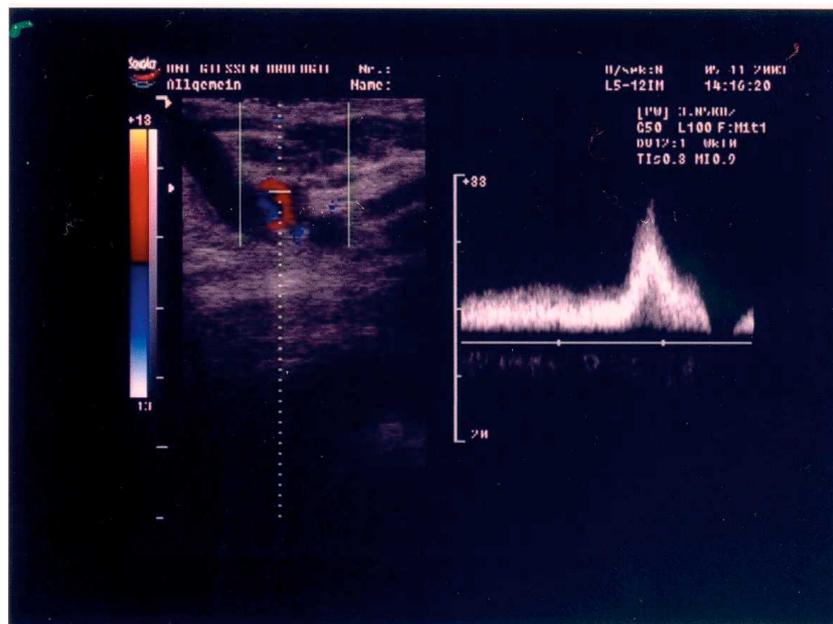


Abbildung 14. Duplexsonographie: Ruhereflux liegend bei drittgradiger Varikozele. Die abgebildete Duplexsonographie zeigt auf der linken Seite das B-Bild des dilatierten Plexus pampiniformis kombiniert mit dem Doppler-Bild des Blutstromes. Die graphische Darstellung der Strömungskurve auf der rechten Bildseite zeigt in Ruhe bereits einen bandförmigen Reflux in das Venenkonvolut (Strömungsumkehr in der V. testicularis bereits ohne Erhöhung des intraabdominellen Druckes). Das Einsetzen des Valsavamanövers manifestiert sich in einer steigenden Flow-Velocity.

Von 22 subklinischen Varikozelen wiesen zwei einen Ruhereflux auf. Bei der Varikozele I° fand sich ein Ruhereflux in vier von 51 Fällen, bei der Varikozele II° in sechs von 33 Fällen und bei der Varikozele III° in zwei von 15 Fällen. Eine Übersicht gibt **Tabelle 5**.

Tabelle 5. Ermittelte Varikozelengrade und Ruherefluxe

	Varikozelenanzahl	Varikozelen mit Ruhereflux
Subklinische Varikozele	22	2
Grad I	51	4
Grad II	33	6
Grad III	15	2

In einem nächsten Schritt wurde die Flussgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Varikozelengrad untersucht. Hier ergab sich eine vom Varikozelengrad vollständig unabhängige Flussgeschwindigkeit (**Abbildung 15**).

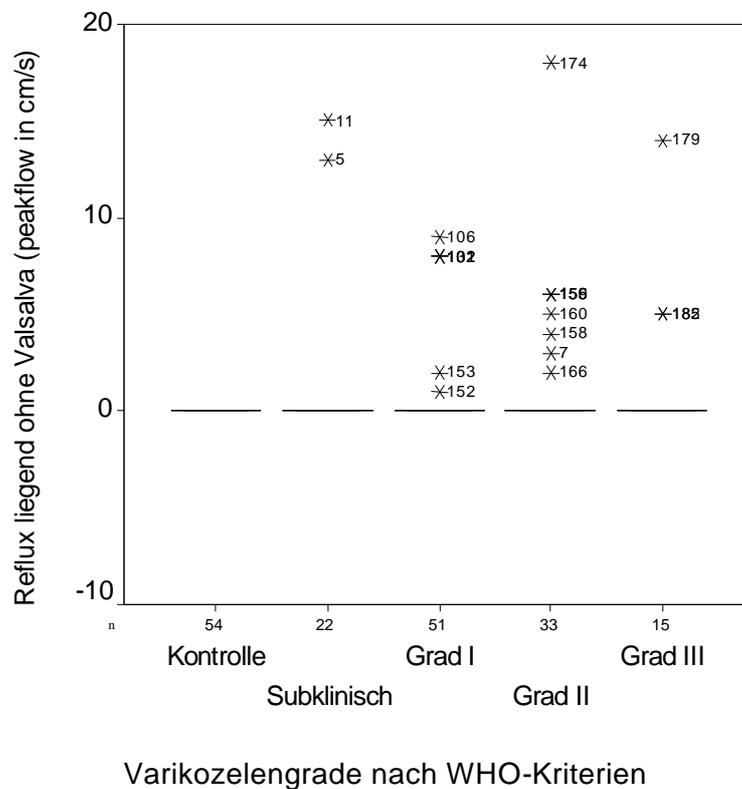


Abbildung 15. Flow Velocity in Ruhe in Abhängigkeit des Varikozelengrades. Dargestellt sind alle Varikozelen mit vorhandenem Ruhereflux. Die jeweils ermittelte Flow Velocity war unabhängig vom Ausprägungsgrad der Varikozele.

3.4.2 Duplexsonographische Peakflow-Messung unter Valsalva

Eine Untersuchung am stehenden Patienten erwies sich in nahezu allen Fällen aufgrund der Bewegungsartefakte beim Wechsel aus der Ruhemessung zur Messung unter Valsalvabedingungen als technisch nicht durchführbar. Die Messung des venösen Reflux erfolgt daher stets am liegenden Patienten unter Valsalva-Manöver (**Abbildung 16**).

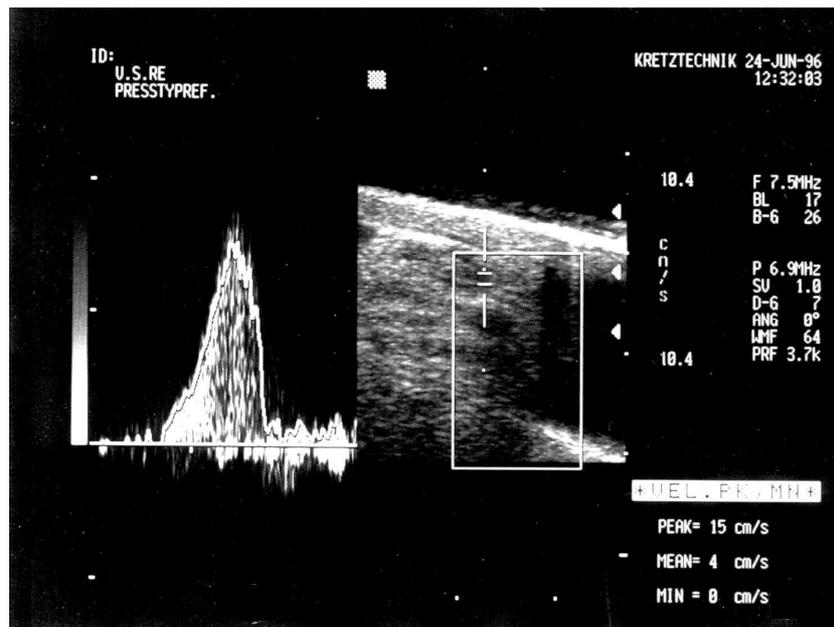


Abbildung 16. Peakflow Messung bei einer Varikozele Grad I

Einen Sonderfall stellt die intratestikuläre Varikozele dar. Bei den untersuchten testikulären Einheiten wurde ein solcher Befund in einem Fall linksseitig gefunden. Es zeigte sich kein Ruhereflux, aber ein Reflux unter Valsalvabedingungen (Abbildung 17). Die intratestikuläre Varikozele wurde bei der Auswertung der untersuchten Parameter nicht mit eingeschlossen, da eine Zuteilung zu einer Gruppe nach WHO-Kriterien nicht möglich war.

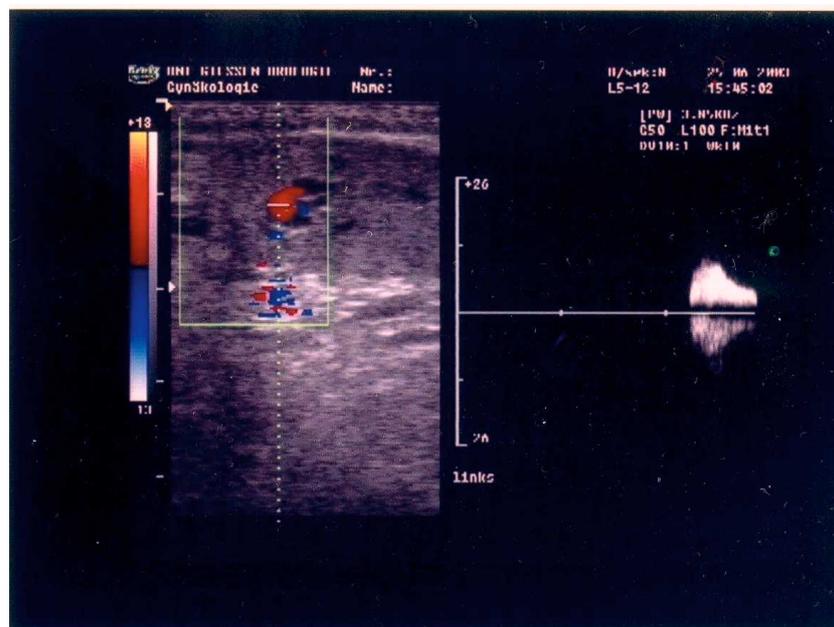


Abbildung 17. Reflux-Nachweis bei einer linksseitigen intratestikulären Varikozele. Auf der linken Bildhälfte deutlich zu erkennen sind die dilatierten intraparenchymalen Venen mit dem Dopplerbild des Blutstromes. Auf der rechten Seite des Bildes ist der Bluteinstrom in die Venen unter Valsalvabedingungen graphisch dargestellt.

Ein venöser Reflux unter Valsalvabedingungen am liegenden Patienten wurde bei allen klinisch manifesten Varikozelen (Grad I – Grad III) nachgewiesen, zusätzlich bei 22 klinisch unauffälligen testikulären Einheiten. Die Peakflow-Velocity unter Valsalva nahm mit steigendem Varikozelengrad zu (**Abbildung 18**).

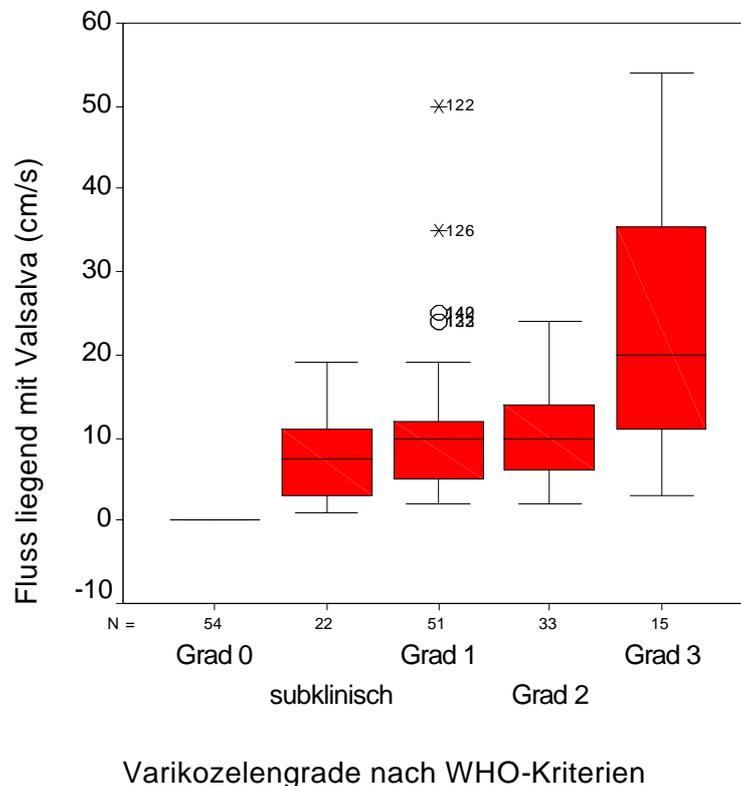


Abbildung 18. Peakflow-Velocity liegend unter Valsalva. Tendenzielle Zunahme der Flussgeschwindigkeit bei höhergradigen Varikozelen. Signifikant erhöhte Flussgeschwindigkeit bei Varikozelen Grad III verglichen mit allen anderen Gruppen (stets $p < 0,05$).

Subklinische, Grad I- und Grad II-Varikozelen unterscheiden sich bezüglich der Refluxgeschwindigkeit unter Valsalva nicht signifikant voneinander. Lediglich die Flussgeschwindigkeiten bei Varikozelen Grad III unterschied sich signifikant von allen anderen Gruppen (stets $p < 0,05$). Eine Übersicht gibt **Tabelle 6**.

Tabelle 6. Darstellung der verschiedenen Subgruppen bezüglich der Refluxgeschwindigkeit

Gruppen	Peakflow-Velocity (cm/s)	
	p (ohne Valsalva)	p (mit Valsalva)
Kontrolle - subklinische Varikozele	0,026	<0,001
Kontrolle - Grad I	0,010	<0,001
Kontrolle - Grad II	0,000	<0,001
Kontrolle - Grad III	0,001	<0,001
Subklinische Varikozele - Grad I	0,842	0,081
Subklinische Varikozele - Grad II	0,211	0,063
Subklinische Varikozele - Grad III	0,405	0,001
Grad I - Grad II	0,156	0,652
Grad I - Grad III	0,404	0,006
Grad II - Grad III	0,797	0,016

3.5 Receiver Operating Characteristic (ROC-Kurve)

Um einen optimalen Grenzwert und die dazugehörige Sensitivität und Spezifität für die Venendurchmesser der einzelnen WHO-Ausprägungsgrade der Varikozelen zu ermitteln, wurden Receiver-Operating-Characteristics erstellt. Als Kontrollgruppe dienten die Patienten, die duplexsonographisch keinen Reflux unter Valsalvabedingungen aufwiesen. Verglichen wurde diese Kontrollgruppe zunächst mit Patienten aller Varikozelengrade inklusive der Patienten mit subklinischer Varikozele unter Ruhebedingungen sowie unter dem Valsalva-Manöver. Zwischen den beiden Kurven bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0538$). Die unter Ruhebedingungen ermittelte Fläche unter der Kurve (AUC) betrug 0,765; hier fand sich bei einem Venendurchmesser mit einem Grenzwert von 2,75 mm eine Sensitivität von 69,3% bei einer Spezifität von 73,2% zur Vorhersage, ob eine Varikozele nach WHO vorliegt. Unter Valsalvabedingungen stieg die Trennschärfe, die Fläche unter der Kurve betrug nunmehr 0,853. Bei einem Venendurchmesser mit einem Grenzwert von 3,35 mm betrug die Sensitivität 74,2% bei einer Spezifität von 75,5%. Damit konnte kein

adäquater Grenzwert für den Venendurchmesser gefunden werden, anhand dessen Patienten ohne Varikozele von Patienten mit Varikozele bei einer guten Sensitivität und Spezifität unterschieden werden könnten (**Abbildung 19**).

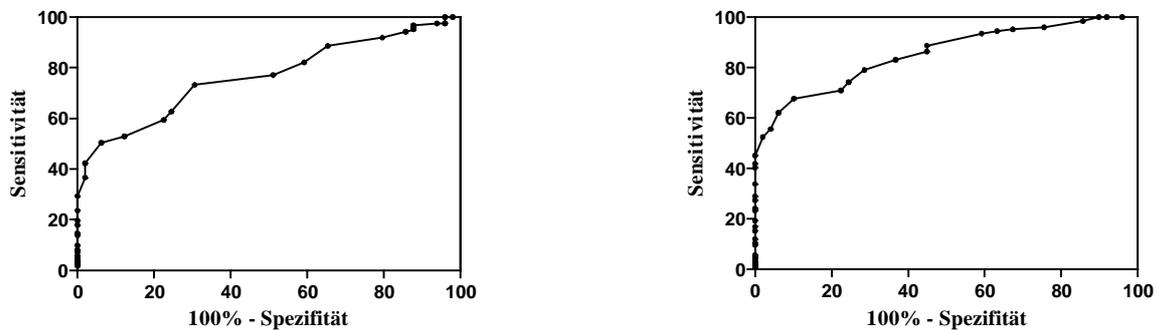


Abbildung 19. ROC-Kurven bezüglich des Venendurchmessers der Kontrollgruppe vs. Varikozelen aller Ausprägungen (subklinische, Grad I – III). Links in Ruhe, rechts unter Valsalva. Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Abbildungen ($p=0,0538$).

Weiterhin wurden die ROC-Kurven für Patienten ohne Varikozele versus Patienten mit subklinischer Varikozele verglichen. Die Fläche unter der Kurve betrug hier 0,558 in Ruhe vs. 0,655 unter Valsalva. Zwischen diesen beiden Kurven bestand ein statistisch signifikanter Unterschied (0,558 vs. 0,655, $p<0,0001$). Bei der aus den Ruhewerten ermittelten ROC-Kurve ergab sich zur Unterscheidung, ob eine subklinische Varikozele vorliegt oder nicht, bei einem Grenzwert von 2,75 mm lediglich eine Sensitivität von 50,0% und eine Spezifität von 69,4%. Auch bei den unter Valsavabedingungen ermittelten Werten fand sich bei einem optimalen Grenzwert von 3,15 mm Venendurchmesser lediglich eine Sensitivität von 59,1% und eine Spezifität 63,3%. Damit kann aufgrund des Venendurchmessers allein nicht zwischen Patienten mit subklinischer Varikozele und Patienten ohne Varikozele unterschieden werden (**Abbildung 20**).

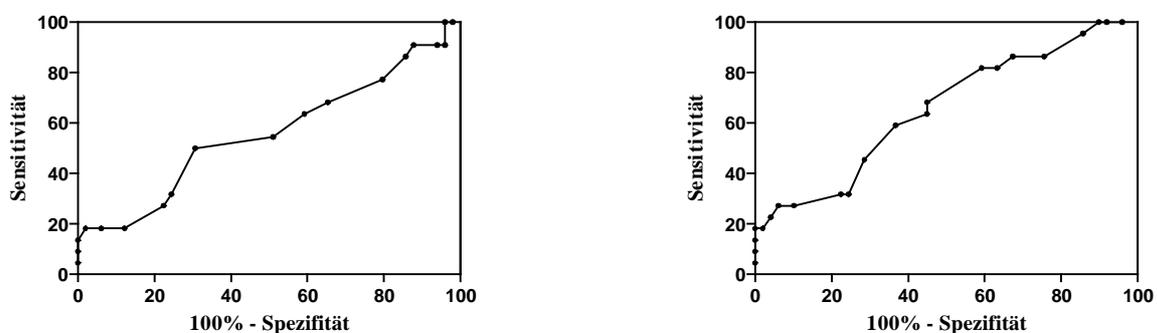


Abbildung 20. ROC-Kurven bezüglich des Venendurchmesser der Kontrollgruppe vs. subklinische Varikozelen. Links in Ruhe, rechts unter Valsalva. Aufgrund der geringen AUC ist keine Entscheidung anhand des Venendurchmessers allein für oder gegen das Vorliegen einer subklinischen Varikozele sinnvoll.

Im letzten Schritt wurden die ROC-Kurven für die Kontrollgruppe vs. Patienten mit klinischer Varikozele ermittelt. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,81 in Ruhe. Für die unter Valsalvabedingungen ermittelten Werte stieg der Wert auf 0,895. Zwischen diesen beiden Kurven bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,6776$). In Ruhe betrug bei einem Grenzwert von 2,95 mm Venendurchmesser die Sensitivität 66,3% und die Spezifität 77,6%. Für die unter Valsalvabedingungen ermittelten Werte betrug bei einem Grenzwert von 3,55 mm Venendurchmesser die Sensitivität 76,5% und die Spezifität 89,8%. Eine Spezifität von 100% errechnet sich bei einem Venendurchmesser von 3,95 mm unter Valsalvabedingungen. Wenn der Venendurchmesser demnach über 3,95 mm liegt, kann auf die Doppler-Untersuchung verzichtet werden, da eine klinische Varikozele gesichert ist (**Abbildung 21**).

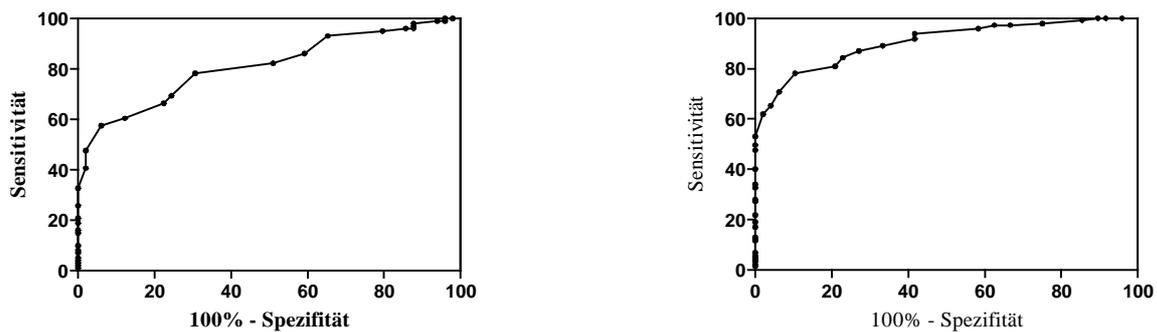


Abbildung 21. ROC-Kurven bezüglich des Venendurchmessers der Kontrollgruppe vs. klinische Varikozelen (Grad I – III). Links in Ruhe, rechts unter Valsalva. Bei einem Venendurchmesser von 3,55 mm beträgt die Sensitivität 76,5% und die Spezifität 89,8%, dass eine klinische Varikozele unter Valsalva-Manöver vorliegt.

3.6 Hodenvolumina

Das Hodenvolumen von 183 testikulären Einheiten, 91 rechts und 92 links, wurde mittels vergleichender Messung mit dem Orchidometer nach Prader gemessen, lediglich bei ausgeprägtem skrotalem Subcutisvolumen erfolgte die Messung sonographisch. Der Median der Hodenvolumina betrug links 16,0 ml versus 15,0 ml rechts ($p < 0,05$). Dabei betrug das kleinste gemessene Volumen links 5 ml, respektive 3 ml rechts. Die größten pro Seite bestimmten Hodenvolumina betragen jeweils 25 ml (**Abbildung 22**).

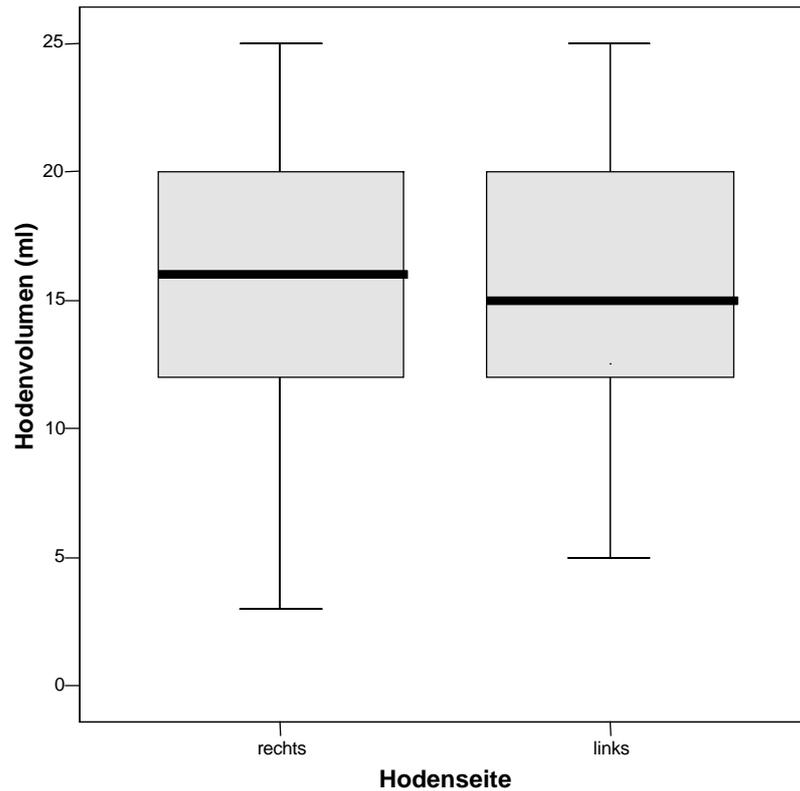


Abbildung 22. Graphische Darstellung der Hodenvolumina der Patienten mit Varikozele. Der Median der Hodenvolumina rechts liegt bei 16,0 ml, während er links bei 15,0 ml liegt ($p < 0,05$).

Die medianen Hodenvolumina der testikulären Einheiten in Abhängigkeit zum Varikozelengrad zeigen eine tendenzielle Abnahme von subklinischer Varikozele zu den klinischen Varikozelengraden (**Abbildung 23**).

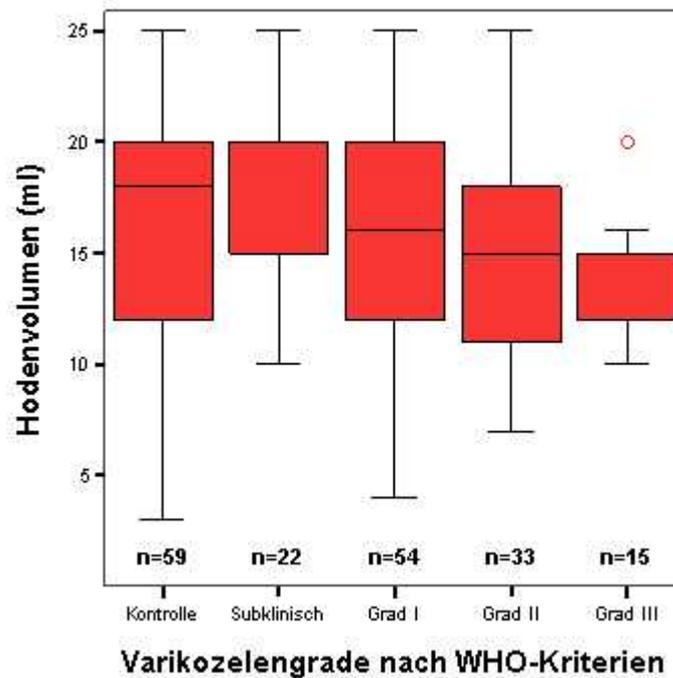


Abbildung 23. Graphische Darstellung der Hodenvolumina der Patienten mit Varikozele in Abhängigkeit vom Grad der Varikozele. Abnahme der Hodenvolumina mit steigendem klinischem Varikozelengrad.

Beim Vergleich der den Varikozelengraden zugeordneten Hodenvolumina zeigt sich bei den testikulären Einheiten ohne Varikozele ein medianes Volumen von 18 ml. Das grösste mediane Hodenvolumen mit 20 ml fand sich bei den subklinischen Varikozelen. Bei den Grad I, II und III-Varikozelen zeigte sich eine tendenzielle Abnahme der medianen Hodenvolumina auf 16, 15 und 12 ml. Signifikante Unterschiede bezüglich des Hodenvolumens fanden sich zwischen den subklinischen und den klinischen Varikozelen aller Ausprägungsgrade. Die klinischen Varikozelen unterschieden sich bezüglich der Hodenvolumina nicht signifikant voneinander. (**Tabelle 7**).

Tabelle 7. Darstellung der verschiedenen Subgruppen bezüglich des Hodenvolumens

Gruppen	p
Kontrolle - subklinische Varikozele	0,404
Kontrolle - Grad I	0,084
Kontrolle - Grad II	0,053
Kontrolle - Grad III	0,021
Subklinische Varikozele - Grad I	0,034
Subklinische Varikozele - Grad II	0,024
Subklinische Varikozele - Grad III	0,013
Grad I - Grad II	0,63
Grad I - Grad III	0,195
Grad II - Grad III	0,519

3.7 Ejakulatparameter

Die von den Patienten nach einer Karenzzeit von mindestens drei Tagen mittels Masturbation gewonnenen Ejakulate wurden bezüglich der Motilität computerassistent analysiert. Bei den ausgewerteten 77 Ejakulaten lag in 19 Fällen eine Normozoospermie nach WHO-Kriterien vor. 52 (67,5%) der ausgewerteten Spermioogramme ergaben nach WHO-Kriterien pathologische Werte für mindestens einen der Parameter Konzentration, Motilität oder Morphologie krankhaft verändert. Bei 6 (7,8%) Patienten wurde eine Azoospermie gefunden. Insgesamt ergaben sich damit bei 75,3% der untersuchten Spermioogramme pathologische Werte. Bei 18 von 95 (18,9%) Patienten lagen zum Untersuchungszeitpunkt keine Spermioogramme vor (**Abbildung 24**).

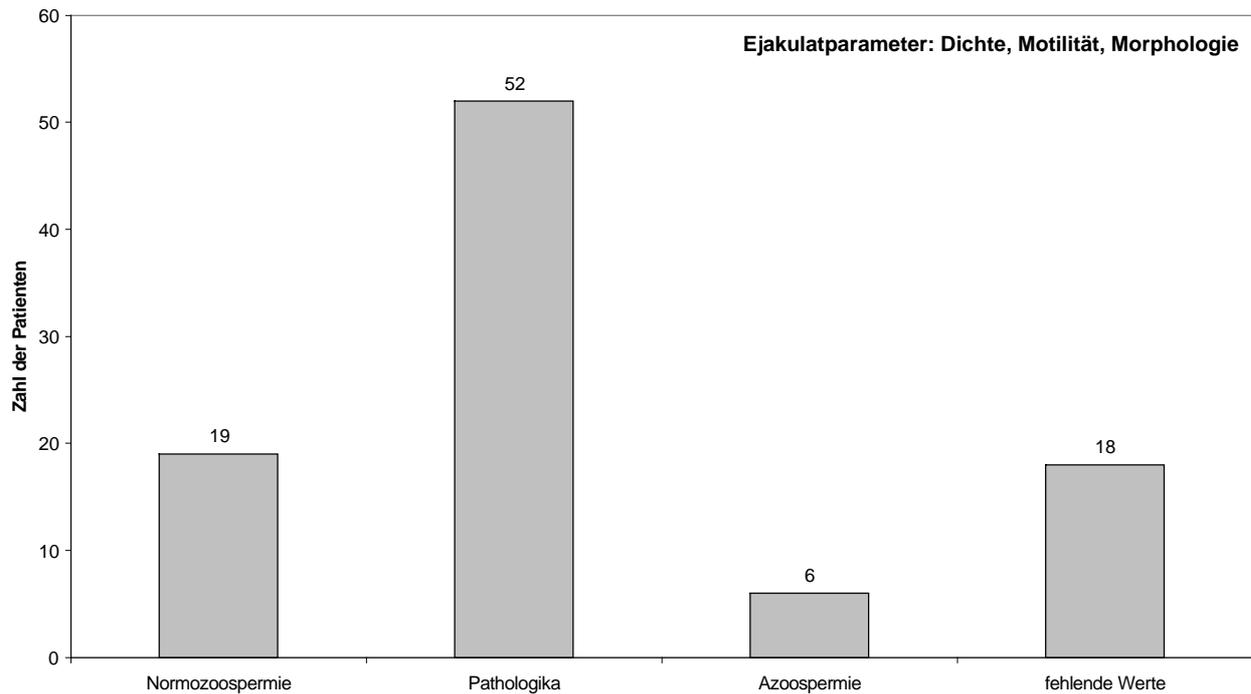


Abbildung 24. Ejakulatparameter bezüglich Spermatozoenkonzentration, Motilität und Morphologie der untersuchten Patienten. 75% der untersuchten SpermioGramme wiesen pathologische Werte auf.

Bei den 52 Patienten, die pathologische SpermioGrammparameter aufwiesen, zeigte die genauere Differenzierung bezüglich Dichte, Motilität und Morphologie gemäß WHO-Kriterien 9 (17,3%) isolierte Teratozoospermien, 25 (48,1%) isolierte Oligozoospermien, 5 (9,6%) isolierte Asthenozoospermien. Bei 13 der 52 Patienten (25%) zeigte sich eine kombinierte Störung von zwei der untersuchten Parameter, eine Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom) lag lediglich bei einem (2%) der ausgewerteten SpermioGramme vor (**Abbildung 25**).

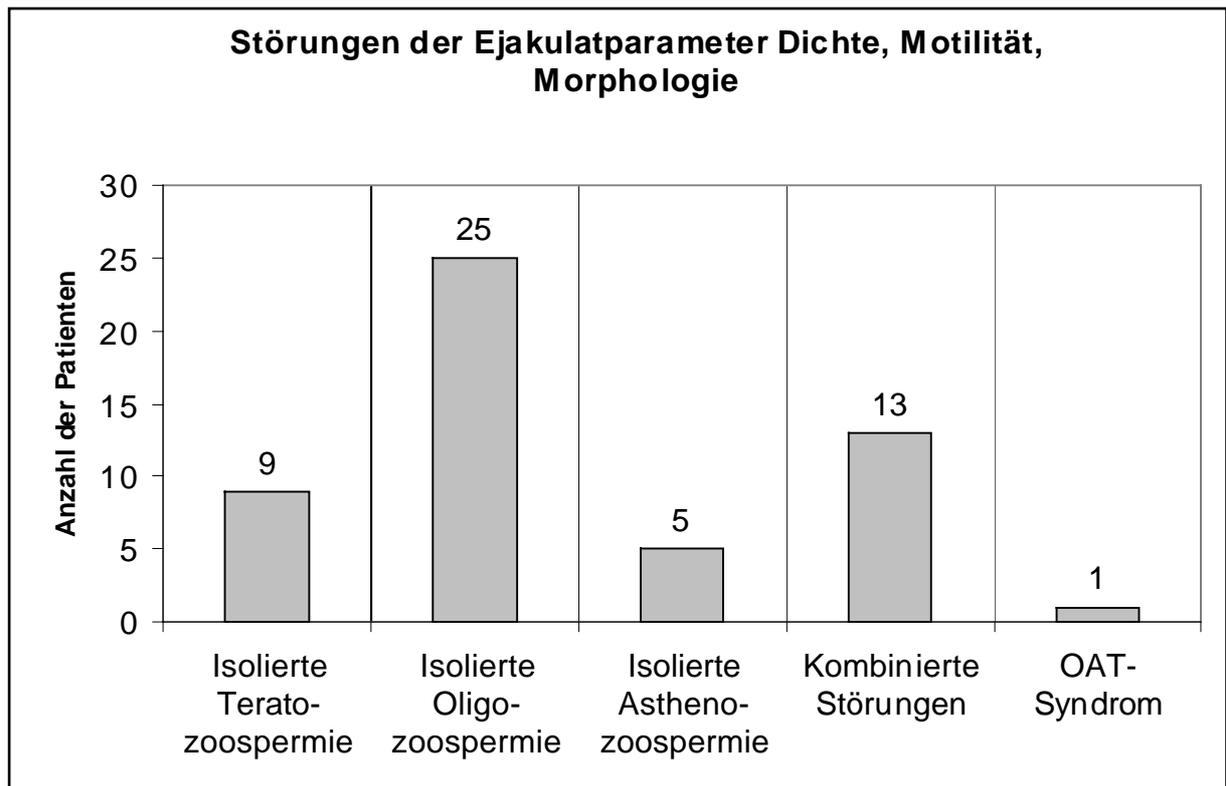


Abbildung 25. Ejakulatparameter der pathologischen Spermioogramme differenziert nach Pathologika bezüglich Samenzeldichte, Morphologie und Beweglichkeit. Am häufigsten trat als isolierte Störung bei 25 von 52 Patienten eine reduzierte Samenzellzahl auf.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Bei den untersuchten Patienten in dieser Arbeit handelte es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv. Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer Varikozele. Die Vorstellung der Patienten erfolgte entweder bei unerfülltem Kinderwunsch, symptomatischer Varikozele oder anderen andrologischen Problemen in der Sprechstunde. Das durchschnittliche Alter betrug 30 Jahre mit einer Altersspanne von 17 – 63 Jahren. Hingegen existieren andere Publikationen, die ein spezielles Patientengut wie beispielsweise Kinder [29], Jugendliche [96], Senioren [14], infertile Patienten [102; 95] oder gesunde Probanden [17] untersuchten. Allerdings war das zentrale Thema der vorliegenden Arbeit die sonographische Diagnostik der Varikozele und nicht die Erfassung epidemiologischer oder prä- und postoperativer Daten, so dass der gewählte Ansatz adäquat erscheint.

In der vorliegenden Arbeit dominierten bei 81,1% der Patienten unilateral linksseitige Befunde, während nur 16,6% der Patienten eine bilaterale Varikozele und 2,2% eine unilateral rechtsseitige Varikozele aufwiesen. Dies ist vergleichbar mit den Arbeiten von Sakamoto et al., wo bei 545 infertilen Patienten 60% linksseitige Varikozelen, 39% bilaterale Varikozelen und 1,3% unilateral rechtsseitige Varikozelen gefunden werden konnten [102]. Unlu et al. [120] beschrieben in ihrem Kollektiv unilateral linksseitige Varikozelen bei 88,6% der Patienten sowie bilaterale Varikozelen in 11,4% der Fälle. Trussel et al. Hingegen konnten bei 77,5% der Patienten, die sich mit einem unerfüllten Kinderwunsch in der Urologie vorstellten, dopplersonographisch bilaterale Varikozelen nachweisen [117]. Die Ergebnisse sind ähnlich zu den Untersuchungen von Gat et al., in deren infertilen Patientenkollektiv ebenfalls in 80,8% bilaterale Varikozelen sonographisch und phlebographisch nachgewiesen werden konnten [43]. Tendenziell zeigen neuere Studien eine erhöhte Rate an bilateralen Varikozelen, während ältere Untersuchungen eine Dominanz linksseitiger Varikozelen aufzeigen. Dies liegt möglicherweise an dem breiteren Einsatz der Duplex-Sonographie, allerdings zeigt sich dieser Trend auch in Studien, die phlebographische Untersuchungstechniken zugrunde legen [42].

4.2 Varikozelengrade

In der vorliegenden Arbeit wiesen von 88 Patienten 51,1% eine Varikozele I°, 31,8% eine Varikozele II° und 17,1% eine Varikozele III° auf. In der Studie von Shindel et al. mit 42 Patienten und linksseitiger Varikozele lag der Anteil von Varikozelen I, II und III Grades bei 19%, 40% und 40% [107]. Da die Prävalenz der Varikozele mit steigendem Lebensalter zunimmt, sind die Daten der verschiedenen Studien nicht immer gut miteinander zu vergleichen [101]. Ishikawa et al. unterschieden zwischen verschiedenen Altersgruppen. Der Anteil einer Varikozele III° lag jedoch in verschiedenen Altersgruppen jeweils zwischen 47 und 51% und unterschied sich somit nicht [56].

Zusätzlich zu der klinischen Definition der Varikozele nach Dubin und Amelar [31] bietet die WHO-Klassifikation die Option, subklinische Varikozelen über einen Doppler-sonographischen nachgewiesenen Reflux zu detektieren [127]. So fanden sich in dieser Arbeit auf der rechten Seite von 95 Patienten bei 17 Patienten ebenso viele subklinische Varikozelen wie klinische Varikozelen. Hingegen konnten auf der linken Seite zu den bereits bekannten 88 klinischen nur fünf subklinische Varikozelen zusätzlich detektiert werden. Die zusätzliche Identifizierung von subklinischen Varikozelen mittels Duplex-Sonographie scheint neben dem untersuchten Kollektiv (Gesunde, Infertile etc.) mit der Venengröße zusammen zu hängen. Denn Arslan et al. konnten zeigen, dass nur Venen mit einem Durchmesser von > 3 mm durch die körperliche Untersuchung detektiert werden können [7]. Ähnlich formulierte eine andere Arbeitsgruppe, dass testikuläre Venen erst ab einem Durchmesser von 3-3,5 mm getastet werden können [54]. Schließlich berichteten Metin et al., dass Venen mit einem Durchmesser von > 5 mm in 100% der Fälle palpirt wurden, jedoch nur 16% der Varikozelen bei einem Durchmesser unter 2 mm [83].

Allerdings wird der Einsatz der Duplex-Sonographie zur Diagnose von subklinischen Varikozelen auch kritisch beurteilt. So konnten Tasci et al. zeigen, dass in einer gesunden Bevölkerung 42% der Untersuchten einen venösen Reflux in der Doppler-Sonographie unter Valsalva-Manöver aufweisen [113]. In den Untersuchungen von Cina et al. [17] stellte sich ein Reflux unter Valsalva-Manöver sogar bei 54% der gesunden Probanden dar. Deshalb forderten Cascurly et al., dass eine Untersuchung des Refluxes nur bei tiefer Inspiration und nicht unter Valsava-Manöver sinnvoll sei [15; 113].

Neben der typischen extratestikulären Varikozele bildet die intratestikuläre Varikozele eine absolute Rarität. Weltweit sind bisher 34 Fälle beschrieben worden [121]. Bei den Patienten mit Varikozele in der vorliegenden Arbeit konnte bei einem Patienten eine intratestikuläre Varikozele gefunden werden. Das Wissen um die Möglichkeit einer intratestikulären

Varikozele ist differentialdiagnostisch wichtig, wenn der Verdacht auf einen malignen Hodentumor besteht [121].

4.3 Sonographie und Duplexsonographie

Duplex-sonographisch wurde in der vorliegenden Studie ausschließlich der Reflux in den Venen des Plexus pampiniformis untersucht, da die sonographische Identifikation der V. cremasterica sowie der V. ductus deferentis nur sehr schwierig möglich ist [16]. Anhand von venographischen Studien unterschied Coolseat jedoch einen Reflux in die V. spermatica von einem Reflux in die V. cremasterica oder die V. ductus deferentis [23]. Ähnliche Untersuchungen führten Cimador et al. [16] dopplersonographisch präoperativ bei jugendlichen Patienten durch und fanden bei 11,2% der Jugendlichen neben dem Reflux in die V. spermatica auch einen Reflux in die V. Ductus deferentis, die dann intraoperativ ebenfalls koaguliert wurde.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von Sakamoto et al. [102] und Cimador et al. [16] erfolgte die Untersuchung der Patienten in der vorliegenden Arbeit nur in der liegenden Position. Sonographische Studien an stehenden Patienten wurden initial versucht, jedoch aufgrund der starken Bewegungsartefakte und der damit stark eingeschränkten Aussage nicht weiter verfolgt. Dies ist in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Schiff et al. [103] und Eskew et al. [60], wo am liegenden Patienten die besten Ergebnisse erzielt werden konnten.

Weiterhin wurde auch der arterielle Resistance-Index der A. testicularis im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. So konnten Akcar et al. in einer Population von subklinischen Varikozelen keinen Unterschied zu gesunden Kontrollgruppen bezüglich des Resistance-Index feststellen [3].

4.3.1 Venendurchmesser

Im Rahmen dieser Arbeit betrug der mediane Venendurchmesser in Ruhe bei Patienten ohne Varikozele 2,7 mm. Hierbei wurde wie in den Arbeiten von Cina et al. keine Unterscheidung zwischen beiden Skrotalseiten gemacht [17]. Die Arbeitsgruppe untersuchte 145 gesunde Soldaten und beschrieb einen durchschnittlichen Venendurchmesser von 2,62 mm. Dies ist in Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Ergebnissen, allerdings dokumentierten Cina et al. die Ruhedurchmesser in aufrechter und nicht in liegender Position [17]. Die Arbeitsgruppe konnte weiterhin zeigen, dass die 97%-Perzentile für den Venendurchmesser bei Gesunden in Ruhe und aufrechter Position bei ca. 3,7 mm liegt. Bei 39 infertilen Patienten fanden Aydos et

al. bei solchen ohne Varikozelen stets einen Venendurchmesser von unter 1,8 mm, während Patienten mit Varikozelen Venendurchmesser von > 2 mm aufwiesen [8]. Ähnlich schlugen Wolverson et al. vor, dass die Varikozele ab einem Venendurchmesser von 2 mm diagnostiziert werden sollte [129]. Gonda et al. arbeiteten ebenfalls mit einem Venendurchmesser > 2 mm und Zunahme des Durchmessers unter Valsalva als Diagnostikum [49]. Schiff et al. hingegen definierten das Vorliegen einer Varikozele bei einem Venendurchmesser von $> 2,5$ mm und oder einem Reflux unter Valsalva [103]. Aufgrund der erhobenen eigenen Daten und den konformen Ergebnisse von Cina et al. scheint die Definition der Varikozele ab einem Venendurchmesser von > 2 mm oder $> 2,5$ mm nicht sinnvoll, da der Venendurchmesser alleine bei gesunden Patienten ohne Varikozele schon bei ca. 2,7 mm zu liegen scheint.

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit nahm der mediane Venendurchmesser unter Valsalva-Manöver bei Patienten ohne Varikozele auf 2,9 mm zu. Zur sonographischen Diagnostik einer Varikozele präferierten Kondoh et al. eine Zunahme des Venendurchmesser um > 1 mm beim Übergang von der Ruheposition in das Valsalva-Manöver [68]. Da sich in der vorliegenden Arbeit eine Zunahme des Venendurchmessers bei Gesunden um 2 mm unter diesen Bedingungen dokumentieren ließ, scheint die Definition von Kondoh und Mitarbeitern nicht sinnvoll. Dies bestätigen auch die Untersuchungen von Orda et al., die in der gesunden Kontrollgruppe einen Anstieg des Venendurchmesser von 2,2 mm auf 2,7 mm in aufrechter Position feststellten [89].

Bei Patienten mit subklinischer Varikozele betrug der venöse Ruhedurchmesser in der vorliegenden Untersuchung, wie auch bei Gesunden, 2,7 mm. Damit konnten allein aufgrund des Venendurchmessers Patienten ohne Varikozele nicht von Patienten mit subklinischer Varikozele unterschieden werden. McClure und Hricak hingegen berichteten, dass, wenn mehr als drei Venen in der Sonographie gesehen werden und der Durchmesser einer dieser Venen > 3 mm beträgt, eine subklinische Varikozele diagnostiziert werden sollte [79]. Der 3-mm-Grenzwert scheint jedoch nicht sinnvoll, da er sowohl regelmäßig bei Gesunden Patienten sowie subklinischen Varikozelen gefunden werden kann. Dies ist in Übereinstimmung mit den Daten von Cascurla et al. [15]. Diese Arbeitsgruppe untersuchte 100 infertile Patienten mit subklinischer Varikozele und Patienten ohne subklinische Varikozele und konnte keinen signifikanten Unterschied im Venendurchmesser (2,3 mm vs. 2,2 mm) finden. Allerdings ist in dieser Arbeit nicht ganz ersichtlich, ob es sich hierbei um den Venendurchmesser in Ruhe, bei tiefer Inspiration oder unter Valsava-Manöver handelt [15]. In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit nahm der Venendurchmesser unter

Valsalva-Manöver bei Patienten ohne Varikozele auf 2,9 mm und bei subklinischer Varikozele sogar auf 3,2 mm zu. Obwohl diese Veränderung unter Valsava-Manöver signifikant war, konnte kein Grenzwert mit hoher Sensitivität und Spezifität gefunden werden. Damit ist der Venendurchmesser ungeeignet, um Patienten mit subklinischer Varikozele in einem gesunden Kollektiv zu identifizieren. Hierfür ist die Doppler-Sonographie unabdingbar. Zu diesem Fazit kommen auch zwei weitere Arbeitsgruppen [15;74].

Es konnte eine Zunahme des Venendurchmessers im Rahmen dieser Arbeit mit steigendem Varikozelengrad gezeigt werden. Während in liegender Position in Ruhe bei Varikozelen Grad I der mediane Venendurchmesser bei 3,0 mm lag, fand sich bei Varikozelen Grad II ein Durchmesser von 3,4 mm. Dieser nahm auf 3,7 mm bei Varikozelen Grad III zu. Diese Daten sind gut vergleichbar mit denen der Arbeitsgruppe von Jarow et al., die einen Venendurchmesser von 3,5 mm, 3,7 mm und 3,8 mm bei erst-, zweit- und drittgradigen Varikozelen beschrieben [60]. Analog dieser Arbeitsgruppe konnte in der vorliegenden Arbeit eine starke Überlappung der Venendurchmesser bei verschiedenen klinischen Varikozelengraden gefunden werden. Dies entspricht den Ergebnissen einer anderen Arbeitsgruppe, die keine signifikanten Unterschiede zwischen subklinischen und Varikozelen I. Grades, sowie Varikozelen I. und II. Grades finden konnte [102]. Shiraishi et al. untersuchten den Venendurchmesser nicht sonographisch, sondern dokumentierten ihn postoperativ nach der Varikozelenresektion. So betragen die Venendurchmesser 2,74 mm bei Grad I, 3,7 mm bei Grad II und 4,38 mm bei Grad III Varikozelen. Die Arbeitsgruppe fand eine gute Korrelation zwischen histologischem Venendurchmesser und präoperativ bestimmten Varikozelengrad [110]. Eine weitere Arbeitsgruppe konnte histologisch nachweisen, dass Patienten mit einer Varikozele Grad III signifikant mehr dickere Venen (> 4 mm) aufwiesen als Patienten mit einer Varikozele I° [10].

Die ermittelten histologischen Venendurchmesser weisen darauf hin, dass die sonographische Messung valide Ergebnisse produziert. Allerdings existiert keine Arbeit, die speziell diesen Sachverhalt untersucht.

In unserer Arbeit konnten unter Valsalva-Manöver als Venendurchmesser 3,7 mm, 4,2 mm und 5,3 mm bei Grad-I-, Grad-II- und Grad-III-Varikozelen ermittelt werden. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Sakamoto und Mitarbeiter, die über einen Venendurchmesser von 3,8 mm bei Varikozelen I. Grades, entsprechend bei Varikozelen II. Grades von 4,2 mm sowie bei Varikozelen III. Grades von 5,0 mm berichteten [102]. Die Arbeitsgruppe von Orda et al. sah bei allen Varikozelen eine Zunahme des Durchmessers von 1,2 mm auf 5,7 mm [89]. Dies entspricht den Daten der vorliegenden Arbeit.

Eine andere Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Varikozelengraden scheint die Bestimmung von reaktiven Sauerstoffspezies im Ejakulat darzustellen. So konnten Allamaneni et al. zeigen, dass die reaktiven Sauerstoffspezies bei Grad-II- und -III- verglichen mit Grad-I-Varikozelen deutlich erhöht sind [4]. Hingegen konnten Cocuzza et al. keinen erhöhten oxidativen Stress bei Patienten mit Varikozele detektieren und das Hodenvolumen korrelierte in ihrer Studie ebenfalls nicht negativ mit der Höhe der reaktiven Sauerstoffspezies im Ejakulat [20].

4.3.2 Ermittlung von Grenzwerten der Venendurchmesser

Mittels ROC-Kurven wurde in der vorliegenden Arbeit versucht mögliche Grenzwerte von Venendurchmessern zu bestimmen, bei denen mit hoher Spezifität und Sensitivität auf das Vorliegen einer Varikozele geschlossen werden kann. Beim Vergleich der Venendurchmesser von Patienten mit Varikozelen aller Ausprägungsgrade und Patienten ohne Varikozele konnte jedoch kein Grenzwert definiert werden, da die Venendurchmesser eine zu starke Überlappung zeigen. Ebenfalls konnte kein Grenzwert zur Unterscheidung zwischen Gesunden und Patienten mit subklinischer Varikozele gefunden werden. Die Unterscheidung zwischen klinischer und subklinischer Varikozele scheint jedoch insbesondere auch für das postoperative Ergebnis entscheidend. So konnten Donkol et al. zeigen, dass die Schwangerschaftsrate nach Varikozelektomie bei klinischen Varikozelen bei 36,6% verglichen mit 16% bei subklinischer Varikozele lagen [30]. Im Gegensatz zu den Untersuchungen dieser Arbeit an 95 Patienten berichteten Eskew et al. bei ihren Untersuchungen an 33 Patienten über einen Grenzwert des Venendurchmesser von 2,7 mm als den spezifischsten und sensitivsten zur Detektion der subklinischen Varikozele [38]. Daraus folgernd verwendeten Jarow et al. für die Detektion der Varikozele genau diesen Grenzwert von 2,7 mm [60]. Der mediane Venendurchmesser in der Kontrollgruppe und Gruppe subklinischer Varikozelen lag jedoch in den Untersuchungen unserer Arbeit stets bei 2,7 mm. Während einigen anderen Arbeitsgruppen [15;74] die Definition eines Grenzwertes für den Venendurchmesser für subklinische Varikozelen nicht möglich war, konnte hier für klinische Varikozelen ein Grenzwert von 3,55 mm unter Valsalva bei einer Sensitivität von 76,5% und Spezifität von 89,8% definiert werden. Dies entspricht wiederum den Ergebnissen von Eskew et al., die einen Venendurchmesser von 3,6 mm als den spezifischsten und sensitivsten zur Detektion einer klinischen Varikozele unter Valsalva definierten [38]. Die Verwendung eines Grenzwertes von 3 mm, wie von anderen Arbeitsgruppen als diagnostisches Kriterium für

Varikozelen angewandt [92;57], kann damit nicht befürwortet werden. In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit errechnete sich eine Spezifität von 100% bei einem Venendurchmesser von $> 3,95$ mm unter Valsalvabedingungen. Damit kann ab einem Venendurchmesser $> 3,95$ mm auf die Doppler-Untersuchung verzichtet werden, da eine klinische Varikozele hier gesichert erscheint. So fanden Kocakox et al. bei Patienten mit klinischer Varikozele und einem Venendurchmesser von > 4 mm unter dem Valsalva-Manöver ebenfalls einen Reflux in 100% der Fälle [66], allerdings in einem Kollektiv von nur zehn Patienten. Dies stimmt exakt mit den im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten überein. Ähnlich beschrieben Hoekstra und Witt an 156 testikulären Einheiten in aufrechter Position, dass Venen $> 3,5$ mm stets einen Reflux haben und Venen $< 2,5$ mm keinen Reflux aufweisen [54]. Dem unteren Grenzwert von 2,5 mm widersprachen jedoch Hussein et al., da in ihren Untersuchungen Venen $< 2,5$ mm immerhin in 50% der Fälle einen Reflux aufwiesen [55]. Nach unseren Daten reicht eine einfache sonographische Untersuchung (Venendurchmesser unter Valsalva) aus um mit einer Sensitivität von 76,5% und einer Spezifität von 89,8% eine klinische Varikozele zu detektieren. Eine subklinische Varikozele kann ausschließlich sonographisch nicht erkannt werden.

4.3.3 Reflux-Messungen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten einen Reflux nachzuweisen. Neben der invasiven Phlebographie ist hier insbesondere die Messung des Reflux mittels Doppler-Sonographie zu nennen. Allerdings besteht Uneinigkeit darüber, welche Refluxzeit zur Diagnosestellung geeignet ist. Liguori und Mitarbeiter verwendeten für die Diagnose der Varikozele im Doppler-Ultraschall einen Reflux von > 2 Sekunden [74], wie auch Karacinzir et al [62] und Unlu et al. [120]. Hingegen forderten andere Arbeitsgruppen nur einen Reflux von > 1 Sekunde [119;102;2]. Ebenso propagierten Kocakoc et al. einen Reflux von > 1 Sekunde, da ein kurzer Reflux von < 1 Sekunde auch häufig bei Gesunden vorkommt [66]. Andere Arbeitsgruppen forderten einfach nur einen Reflux ohne konkrete Zeitangabe [92;7]. Kocakoc et al. konnten sehr gut aufzeigen, dass der Reflux unter Valsalva bei durchschnittlich 1,5 Sekunden lag [66]. Hingegen beschrieben Cina et al. einen durchschnittlichen Reflux von 2,47 Sekunden [17]. Die Refluxzeit wurde in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht dokumentiert und ausgewertet.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden sowohl der Ruhereflux als auch der Peak-Flow unter Valsalva-Manöver gemessen. Eine Ruhereflux mit einem Peak-Flow von maximal 20

cm/sec zeigte sich allerdings nur bei 14 von 127 Varikozelen ohne Korrelation zum Grad der Varikozele. Der Ruhereflux wurde nur in wenigen Arbeiten untersucht [30;74], scheint jedoch von wesentlicher prognostischer Bedeutung für das Ergebnis nach operativer Therapie zu sein. So konnten Donkol et al. zeigen, dass die Schwangerschaftsrate nach Varikozelektomie bei klinischen Varikozelen ohne Ruhereflux bei 36,6% verglichen mit 70% in der Gruppe mit Ruhereflux lag [30]. Unter Valsalva-Manöver nahm der Peak-Flow tendenziell mit steigendem Varikozelengrad zu. Jedoch unterschied sich nur der Peak-Flow in der Gruppe der drittgradigen Varikozelen signifikant von allen anderen Varikozelen. Insgesamt existiert in der Literatur nur eine vergleichbare Studie, in welcher der Reflux bestimmt wurde [66]. Auch hier wurde eine Korrelation der Flussgeschwindigkeit mit dem Venendurchmesser gefunden [66]. In der vorliegenden Arbeit betrug der Peak-Flow bei subklinischen Varikozelen durchschnittlich 8 cm/sec und bei Varikozelen III° 20 cm/sec. Im Gegensatz dazu beschrieben Kocakoc et al. als maximale Refluxgeschwindigkeit 10 cm/sec [66]. In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit konnten sogar Maximalwerte von 50 cm/sec bei drittgradigen Varikozelen gefunden werden. Damit unterscheiden sich die Flussgeschwindigkeiten zwischen diesen beiden Untersuchungen deutlich. Die Arbeitsgruppe von Kocakoc et al. errechnete aus den Flussgeschwindigkeiten und der Dauer des Reflux das Refluxvolumen. Sie konnte anschaulich zeigen, dass dieses mit steigendem Varikozelengrad zunahm und schlussfolgerten daraus, dass allein das Refluxvolumen mit dem Ausmaß des testikulären Schadens zusammenhängen würde [66].

4.4 Auswirkungen auf die Fertilität

4.4.1 Hodenvolumen

In der vorliegenden Arbeit lag bei allen Patienten mit Varikozele das linksseitige Hodenvolumen durchschnittlich 1 ml unter dem rechtsseitigen Hodenvolumen. In den Untersuchungen von Zucchi et al. [134] konnte bei 43 Patienten ein mittleres Hodenvolumen von 13,4 ml sonographisch bestimmt werden. Dies entspricht fast den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Hodenvolumina, die auf der rechten Seite bei 16,0 ml und auf der linken Seite bei 15,0 ml lagen. In 60% der Fälle war der von der Varikozele betroffene Hoden bei den Patienten von Zucchi et al. kleiner als der kontralaterale Hoden. Leider sind jedoch keine Volumenangaben über den kontralateralen Hoden verfügbar [134]. Diamond et al. untersuchten 57 männliche Jugendliche und verwendeten anstatt der absoluten

Hodenvolumina jedoch relative Volumina und konnten ab einer Volumendifferenz von 10% eine signifikante Reduktion der Spermien im Ejakulat nachweisen. Bei einer Differenz von mehr als 20% war der Abfall der Spermienkonzentration sogar noch deutlich ausgeprägter [28]. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen wurden die Hodenvolumina auch in Abhängigkeit des Varikozelengrades untersucht. So wiesen Patienten mit Varikozele III° ein signifikant erniedrigtes Hodenvolumen auf. Alukal et al. zeigten in ihren Arbeiten hingegen, dass eine Zunahme des Varikozelengrades nicht mit einer Abnahme der Hodenvolumina einhergeht, sondern die Hodenvolumina hiervon unabhängig sind [6]. Eine weitere Arbeitsgruppe fand keine signifikanten Unterschiede in den Hodenvolumina von Patienten mit subklinischer Varikozele und gesunden Probanden [3]. Dies entspricht den im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten.

4.4.2 SpermioGrammbefunde

Bei den ausgewerteten 77 Ejakulaten in der vorliegenden Arbeit lag in 19 Fällen eine Normozoospermie sowie bei 6 Patienten eine Azoospermie nach WHO-Kriterien vor. Bei 52 SpermioGrammen ergaben sich nach WHO-Kriterien pathologische Werte. Isolierte Teratozoospermien fanden sich bei 17,3%, isolierte Oligozoospermien bei 46,1% und isolierte Asthenozoospermien bei 9,6%. Kombinierte Störungen zeigten sich bei 25% während eine Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom) lediglich bei 1,8 % der ausgewerteten SpermioGramme gefunden wurde. Das OAT-Syndrom gilt jedoch als typisch für die Varikozele. In der Studie von Dada et al. wiesen alle Patienten, die keine Azoospermie hatten, ein OAT-Syndrom auf. Isolierte Störungen fanden sich nicht [24]. Ähnlich verhielt es sich in der Studie von Okeke et al., in der fast alle Patienten ein OAT-Syndrom vor Varikozelektomie aufwiesen [88]. Bei 43 Patienten fanden Zucchi et al. 18 mit Oligoasthenozoospermie, 20 mit Asthenozoospermie und fünf Patienten mit normalem SpermioGramm [134]. Warum in der vorliegenden Studie das OAT-Syndrom einen so geringen prozentualen Anteil an allen Störungen bildete, konnte abschließend nicht geklärt werden. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde kein Versuch unternommen die SpermioGramme mit den Varikozelengraden zu korrelieren. In einer iranischen Studie mit 124 Patienten konnte in dem WHO-SpermioGramm kein Unterschied zwischen Patienten mit Varikozele II. und III. Grades gefunden werden [131]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einem japanischen Kollektiv, wo weder der Varikozelengrad noch das Alter der Patienten auf die Spermiedichte und die Spermienmotilität prä- und postoperativ einen signifikanten

Einfluss hatten. Allerdings kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Spermiedichte und -motilität nach operativer Versorgung [57]. Bertolla et al. konnten sogar zeigen, dass bei Adoleszenten keinerlei Unterschiede in den Ejakulatparametern Dichte, Motilität und Morphologie zwischen Patienten mit bilateraler Varikozele und Patienten ohne Varikozele gefunden werden konnte. Allerdings ließ sich auf DNA-Ebene eine signifikant erhöhte DNA-Fragmentation bei Varikozelenträgern nachweisen [11]. Postoperativ konnten Zini et al. eine deutliche Abnahme der DNA-Fragmentation beobachten [132].

In dieser Arbeit konnte bei Patienten mit Varikozele eine deutliche Verschlechterung der Ejakulatparameter gefunden werden. Da sich diese Arbeit ausschließlich mit der Diagnostik der Varikozele und nicht mit der Therapie befasst, können keine Aussagen bezüglich einer Verbesserung der Ejakulatparameter nach operativer Therapie gemacht werden. Die Frage nach einer Verbesserung der WHO-Ejakulat-Parameter nach operativer Therapie der Varikozele war lange Zeit umstritten und schwankt in Abhängigkeit von der Größe der untersuchten Serie. Im Rahmen einer Metaanalyse konnten Agarwal et al. zeigen, dass die durchschnittliche Spermienkonzentration um $9,71 \times 10^6/\text{ml}$ ansteigt und die Motilität um 9,92% verbessert wird, die Spermienmorphologie jedoch nur bei ca. 3% der Patienten [1]. Dennoch wird immer wieder von einer „Laborkosmetik“ gesprochen, die möglicherweise ohne Benefit für den Patienten ist. In einer anderen Metaanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass die Anzahl der Patienten, die operiert werden müssen um eine Schwangerschaft zu erzielen (Number need to treat) bei 5,7 liegt [78]. Damit profitiert ca. jeder sechste infertile Patient von einer Operation. Trotz operativer Therapie bleibt bei einigen Patienten eine Verbesserung der Ejakulatparameter aus. Dada et al. konnten nachweisen, dass dies insbesondere bei Patienten der Fall ist, die Deletionen auf dem q-Arm des Y-Chromosoms aufweisen. In ihrer Serie mit 72 Patienten waren 9,7% von diesen Mikrodeletionen betroffen [25].

Wichtig ist auch der im Rahmen der vorliegenden Arbeit dargestellte Anteil von Patienten mit bilateraler Varikozele (16,6%). So konnten Libman et al. zeigen, dass besonders Patienten mit bilateraler Varikozele von einer Operation bezüglich der Ejakulatparameter und Schwangerschaftsraten profitieren [73]. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Pasqualotto et al. [94]. Hervorzuheben sind Varikozelenträger mit Azoospermie. Der prozentuale Anteil lag in der vorliegenden Arbeit bei 7,8%. Die Arbeitsgruppe von Pasqualotto et al. konnte zeigen, dass bei Patienten mit Azoospermie nach der operativen Varikozelentherapie eine Spermatogenese in ca. 33% der Fälle induziert werden kann [95]. Besonders interessant im Hinblick auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Venendurchmesser ist, dass bei einem

Venendurchmesser von > 3 mm in Ruhe die Patienten von einer Varikozelenoperation bei Schiff et al. hinsichtlich der Verbesserung der Ejakulatparameter besonders profitierten. So verdoppelte sich fast die Spermiendichte von $15,5 \times 10^6$ auf $27,5 \times 10^6$ [103].

5 Zusammenfassung

Einleitung

Die Varikozele hat eine Prävalenz von ca. 20% bei jungen Erwachsenen und ca. 40% bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch. Die Diagnose wird derzeit typischerweise klinisch und sonographisch gestellt, während die Phlebographie aufgrund der Invasivität zunehmend an Bedeutung verliert. Allerdings sind die Kriterien der sonographischen Diagnostik nicht einheitlich definiert.

Material und Methoden

An 95 Patienten im reproduktiven Alter (17 – 63 Jahre), die sich in der andrologischen Sprechstunde der Klinik vorstellten, wurde die Varikozele klinisch und sonographisch untersucht. Untersuchte Parameter stellen die Seitenverteilung, die klinischen und sonographischen Varikozelengrade, die Hodenvolumina, die Venendurchmesser, die Flussgeschwindigkeiten sowie das Spermogramm der jeweiligen Patienten dar. Zur Ermittlung von Grenzwerten der Venendurchmesser und Überprüfung einer Einordnung in die verschiedenen Varikozelengrade nach WHO-Kriterien wurden ROC-Kurven erstellt.

Ergebnisse

Bei 81,1% der Patienten fanden sich unilateral linksseitige Varikozelen, während nur 16,6% der Patienten eine bilaterale Varikozele und 2,2% eine unilateral rechtsseitige Varikozele aufwiesen. Auf der linken Seite betrug die Anzahl der klinischen Varikozelen 45 x I°, 28 x II° und 15 x III°, auf der rechten Seite entsprechend 11 x I°, 6 x II° und keine Varikozele III°. Zusätzlich konnten mittels Duplex-Sonographie 17 subklinische Varikozelen rechts sowie fünf subklinische Varikozelen links über einen Reflux detektiert werden. Die Hodenvolumina unterschieden sich im Seitenvergleich signifikant voneinander ($p < 0,05$) und maßen rechts im Median 16,0 ml und links 15,0 ml. Die medianen Venendurchmesser betragen bei Gesunden 2,7 mm, bei subklinischen Varikozelen 2,7 mm, bei erstgradigen Varikozelen 3,0 mm, bei zweitgradigen 3,4 mm und bei drittgradigen 3,7 mm in Ruhe und stiegen auf 2,9 mm, 3,2 mm, 3,7 mm, 4,2 mm und 5,3 mm unter Valsalva-Manöver an. Ein Ruhereflux fand sich bei 14 von 127 untersuchten Varikozelen. Die Flussgeschwindigkeit unter Valsalva-Manöver nahm mit steigendem Varikozelengrad auf bis zu 20 cm/sec bei den Varikozelen III° zu ($p < 0,05$). Ein Grenzwert des Venendurchmessers zur Unterscheidung zwischen Gesunden Patienten und Patienten mit subklinischer Varikozele konnte nicht gefunden werden. Unter Valsalva-

Manöver konnte ein venöser Durchmesser von 3,55 mm als Grenzwert für das Vorliegen einer klinischen Varikozele definiert werden. Hierbei beträgt die Sensitivität 76,5% und die Spezifität 89,8% für die Diagnostik einer Varikozele. Bei einem Venendurchmesser von > 3,95 mm lag stets ein Reflux vor. 67,5% der Patienten wiesen ein pathologisches Spermogramm nach WHO-Richtlinien auf, wobei die isolierte Oligozoospermie mit ca. 50% dominierte.

Diskussion

Der Venendurchmesser allein ist als diagnostisches Kriterium nicht geeignet, um Patienten mit subklinischer Varikozele zu erfassen. Hier ist die Duplex-Sonographie essentiell. Ab einem Venendurchmesser von > 3,55 mm unter Valsalva-Manöver kann mit hoher Sensitivität und Spezifität eine klinische Varikozele auch ohne eine Doppler-Untersuchung diagnostiziert werden. Bei einem Venendurchmesser von > 3,95 mm unter Valsalva-Manöver ist die Doppler-(Duplex)-Sonographie zur Sicherung der Diagnose Varikozele testis sogar überflüssig, da in allen Fällen ein Reflux vorliegt.

6 Summary

Introduction

Varicocele is a common finding in approximately 20% in adolescents and adult men and in about 40% of infertile patients. Invasive procedures such as venography have lost their place in the diagnostic workup since physical and ultrasound examination are the mainstay of diagnosis. However there are no standardized diagnostic values for ultrasound examination.

Materials and Methods

95 patients with varicocele in reproductive age (17 – 63 years old) visiting the andrological outpatient consulting of the Urological department underwent physical and ultrasound-examination of varicocele. The investigation includes the side of varicocele manifestation, grade of varicocele according WHO-classification, testicular volumes, vein diameters, peak-flow measurement in the plexus pampiniformis and the standard semen parameters of all patients. To determine cut-points concerning the venous diameters according to varicocele grades ROC-curves have been calculated.

Results

Varicocele was found at 81.1% unilateral by the left side, in 16% bilateral and only in 2.2% unilateral by the right side. At the left side the number of patients with grade I, II and III varicocele was 45, 28 and 15, the right side equivalent was 11, 6 and 0. Using Color Duplex ultrasound for the evaluation of subclinical varicoceles 17 additional cases have been detected at the left and five cases at the right side. The amount of median testicular volume was 16 ml at the right, 15 ml at the left side. In supine position and without Valsalva's manoeuvre the median venous diameter within the control-group was 2.7 mm, within the group of subclinical varicoceles it also scored 2.7 mm, within varicoceles I° it was 3.0 mm, within varicoceles II° 3.4 mm and 3.7 mm within grade III varicoceles. With Valsalva's manoeuvre the median vessel diameters rose to 2.9 mm, 3.2 mm, 3.7 mm, 4.2 mm and to 5.3 mm within grade III varicoceles. A venous reflux without Valsalva's manoeuvre was already detected in 14 of 127 varicoceles, the peak-flow velocity during Valsalva's manoeuvre went up to 20 cm/s within grade III varicoceles ($p < 0.05$). A cutoff point regarding the venous diameter to discriminate between healthy patients and patients with subclinical varicocele could not be identified. With Valsalva's manoeuvre a venous diameter of 3.55 mm could be fixed as cutoff point with a sensitivity of 76.5% and a specificity of 89.8% to discriminate between varicocele or no

varicocele. At a vessel diameter larger than 3.95 mm a Color doppler ultrasound is no longer necessary. 67.5% of the patients showed pathological sperm parameters according to WHO guidelines, in about 50% of the pathological cases an isolated oligozoospermia was found.

Discussion

Venous diameter by itself as a diagnostic tool will not suffice to detect subclinical varicoceles, therefore the use of Color doppler ultrasound is essential. On the other hand a varicocele could be detected with high sensitivity and specificity starting from a venous diameter of 3.55 mm. Starting from a venous diameter of 3.95 mm there is no further indication for a Color doppler ultrasound examination, because a venous reflux is evident in all cases.

7 Verzeichnisse

7.1 Literatur

1. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL, (2007) Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach; *Urology* 70: 532-538
2. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce M N, Bozlu M, (2000) The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in turkish children and adolescents; *BJU* 86: 490 – 493
3. Akcar N, Turgut M, Adapinar B, Ozkan IR, (2004) Intratesticular arterial resistance and testicular volume in infertile men with subclinical varicocele; *J Clin Ultrasound* 32:389 - 393
4. Allamaneni SS, Naughton CK, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A, (2005) Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size; *Fertil Steril* 82:1684 – 1686
5. Altinkilic B, Hauck EW, Weidner W, (2004) Evaluation of penile perfusion by color-coded duplex sonography in the management of erectile dysfunction; *World J Urol* 22: 361 - 364
6. Alukal JP, Zurakowski D, Atala A, Bauer SB, Borer JG, Cilento BG Jr, Mandell J, Peters CA, Paltiel HJ, Retik AB, Diamond DA, (2005) Testicular hypotrophy does not correlate with grade of adolescent varicocele; *J Urol* 174: 2367 - 2370
7. Arslan H, Sakarya ME, Atilla MK, (1998) Clinical value of power Doppler sonography in the diagnosis of varicocele; *J Clin Ultrasound* 26: 229
8. Aydos K, Baltaci S, Salih M, Anafarta K, Bedük Y, Gülsoy U, (1993) Use of color Doppler sonography in the evaluation of varicoceles; *Eur Urol* 24: 221 - 225
9. Bähren W, Biehl C, Danz B, (1992) Frustrane Sklerotherapieversuche der V. spermatica interna; *Fortschr Röntgenstr* 157: 355 – 360
10. Belani JS, Yan Y, Naughton CK, (2004) Does varicocele grade predict vein number and size at microsurgical subinguinal repair?; *Urology* 64: 137 - 139
11. Bertolla RP, Cedenho AP, Hassun Filho PA, Lima SB, Ortiz V, Srougi M, (2006) Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele; *Fertil Steril* 85: 625 - 628
12. Bruns T, Tauber R, (1996) Antegrade Sklerosierung der Vena testicularis; *Podium Urologie* 2: 113-121
13. Camoglio FS, Zampieri N, Corroppo M, Chironi C, Dipaola G, Giacomello L, Ottolenghi A, (2004) Varicocele and retrograde adrenal metabolites flow. An experimental study on rats; *Urol Int* 73: 337 - 342
14. Canales BK, Zapzalka DM, Ercole CJ, Carey P, Haus E, Aeppli D, Pryor JL, (2005) Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population; *Urology* 66: 627-631
15. Caskurlu T, Taşçı AI, Resim S, Sahinkanat T, Ekerbiçer H, (2003) Reliability of venous diameter in the diagnosis of subclinical varicocele; *Urol Int* 71: 83 - 86
16. Cimador M, Di Pace MR, Castagnetti M, Sergio M, Catalano P, De Grazia E (2007) Comprehensive laparoscopic approach to pediatric varicocele based on preoperative color Doppler ultrasound assessment; *Surg Endosc* 11; [Epub ahead of print]

17. Cina A, Minnetti M, Pirroni T, Vittoria Spampinato M, Canadè A, Oliva G, Ribatti D, Bonomo L, (2006) Sonographic quantitative evaluation of scrotal veins in healthy subjects: normative values and implications for the diagnosis of varicocele; *Eur Urol* 50: 345 - 350
18. Centola G M, Lee K, Cockett A T K, (1987) Relationship between testicular Volume and presence of varicocele; *Urology* 30: 479 – 481
19. Cockett A T K, Takihara H, Cosentino M J, (1984) The varicocele; *Fertil/Steril* 41: 5 – 11
20. Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, Pagani R, Sikka SC, Lucon AM, Srougi M, Hallak J. (2007) Impact of clinical varicocele and testis size on seminal reactive oxygen species levels in a fertile population: a prospective controlled study. *Fertil Steril*. Nov 15 epub
21. Comhaire F, Monteyne R, Kunnen M, (1976) The value of scrotal thermographie as compared with selective retrograde venography of the internal spermatic vein for the diagnosis of subclinical varicocele; *Fertil/Steril* 27: 694 – 694
22. Comhaire FH, Simons M, Kunnen M, Vermeulen L, (1983) Testicular arterial perfusion in varicocele: the role of rapid sequence scintigraphy with Technecium in varicocele evaluation; *J Urol* 130: 923-926
23. Coolsaet B L (1980) The varicocele syndrome: venographydetermining the optimal level for surgical management; *J Urol* 124: 833–839
24. Dada R, Gupta NP, Kucheria K, (2003) Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia; *Teratog Carcinog Mutagen Suppl* 1:235-43
25. Dada R, Kumar R, Shamsi MB, Sidhu T, Mitra A, Singh S, Kumar R, Sharma RS, Gupta SK, Gupta NP (2007) Azoospermia factor deletions in varicocele cases with severe oligozoospermia; *Indian J Med Sci* 61: 505-510.
26. Dewire D M, Begun FP, Lawson R K, Fitzgerald S, Foley W D, (1992) Color doppler ultrasonography in the evaluation of the acute scrotum; *J Urol* 147: 89 – 91
27. Diamond DA, Zurakowski D, Atala A, Bauer SB, Borer JG, Cilento BG Jr, Paltiel H, Peters CA, Retik AB, (2004) Is adolescent varicocele a progressive disease process?; *J Urol*. 172: 1746-1748
28. Diamond DA, Zurakowski D, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Cilento BG Jr, Paltiel HJ, Rosoklija I, Retik AB, (2007) Relationship of varicocele grade and testicular hypotrophy to semen parameters in adolescents; *J Urol* 178: 1584 - 1588
29. Djaladat H, Mehra A, Rezazade M, Djaladat Y, Pourmand G, (2006) Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction?; *South Med J* 99: 44 - 47
30. Donkol RH, Salem T, (2007) Paternity after varicocelectomy: preoperative sonographic parameters of success; *J Ultrasound Med* 26: 593 - 599
31. Dubin L, Amelar R D, (1971) Etiologic factors in 1294 consecutive Cases of male infertility; *Fertil/Steril* 22: 469 – 474
32. Dubin L, Amelar R D, (1970) Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele; *Fertil/Steril* 21: 606 - 609
33. Dubin L, Amelar R D, (1975) Varicocelectomy as therapie in male infertility: a study of 504 cases; *Fertil/Steril* 26: 217 – 220
34. Dvairs D V, Coupland R E, Hrsg.(1980) Gray`s anatomy: Descriptive and applied. Edinberg: Longman Group Co: 762
35. Dvoracek J. (1996) Epidemiologie und Prävalenz der Varikocele testis; *Podium Urologie* 2: 1-3
36. El Sadr A R, Mina E, (1950) Anatomical and surgical aspects of the operative management of varicocele; *Urol Cutan Rev* 54: 257 – 262
37. El-Saeity NS, Sidhu PS, (2006) “Scrotal varicocele, exclude a renal tumour”. Is this evidence based?; *Clin Radiol* 61:593-599

38. Eskew L A, Watson N E, Wolfman N, Bechtold R, Scharling E, Jarow J P, (1993) Ultrasonographic diagnosis of varicoceles; *Fertil/Steril* 60: 693 – 697
39. Favorito LA, Costa WS, Sampaio FJ, (2007) Applied anatomic study of testicular veins in adult cadavers and in human fetuses; *Int Braz J Urol.* 33: 176-180
40. Gall H, Bähren W, (1996) Dopplersonographische Diagnostik der Varikozele; *Podium Urologie* 2: 59-65
41. Gall H, Sigmund G, Bähren W, (1986) Doppler-Sonographie und Phlebographie zum Nachweis hämodynamisch unterschiedlicher Varikozelentypen; *Urologe A* 25: 147-152
42. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M, (2004) Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities; *J Urol* 172:1414 - 1417
43. Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M, (2004) Varicocele: a bilateral disease; *Fertil Steril* 81: 424 –429
44. Gat Y, Gornish M, Navon U, Chakraborty J, Bachar GN, Ben-Shlomo I, (2006) Right varicocele and hypoxia, crucial factors in male infertility: fluid mechanics analysis of the impaired testicular drainage system; *Reprod Biomed Online* 13: 510 - 515
45. Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, Gornish M, (2005) Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system; *Hum Reprod* 20: 2614-2619
46. Gazzera C, Rampado O, Savio L, Di Bisceglie C, Manieri C, Gandini G, (2006) Radiological treatment of male varicocele: technical, clinical, seminal and dosimetric aspects; *Radiol Med (Torino)* 111: 449 - 458
47. Gebauer A, Antes G, Staehler G, (1982) In : Jecht E W, Zeitler E: *Varicocele and male infertility*; Berlin, New York, Springer Verlag: 82 - 87
48. Glezerman M R, Bruno L, Goldman B (1976) Varicocele in oligospermic patients: pathophysiology and results after ligation and division of the internal spermatic vein; *J Urol* 110: 51 -57
49. Gonda RL Jr, Karo JJ, Forte RA, O'Donnell KT, (1987) Diagnosis of subclinical varicocele in infertility; *Am J Roentgenol* 148: 71 - 75
50. Gonzalez R, Reddy P, Kaye KW, Narayan P, (1983) Comparison of Doppler examination and retrograde spermatic venography in the diagnosis of varicocele; *Fertil Steril* 40: 96 – 99
51. Gorelick JI, Goldstein M, (1993) Loss of fertility in men with varicocele; *Fertil/Steril* 59: 613-616
52. Greenberg S H, Lipshultz L I, Morganroth J, Wein A J, (1977) The use of the doppler stethoscope in the evaluation of varicoceles; *J Urol* 117: 296 – 298
53. Hirsh A V, Cameron K M, Tyler J P, Simpson J, Pryor J P, (1980) The doppler assessment of varicocele and internal spermatic vein reflux in infertile men; *Brit J Urol* 52: 50
54. Hoekstra T, Witt MA, (1995) The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow; *J Urol* 153: 82 - 84
55. Hussein AF, (2006) The role of color Doppler ultrasound in prediction of the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy; *J Urol* 176: 2141 - 2145
56. Ishikawa T, Fujioka H, Ishimura T, Takenaka A, Fujisawa M (2007) Increased testicular 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in patients with varicocele; *BJU Int* 100: 863 - 866
57. Ishikawa T, Fujisawa M, (2005) Effect of age and grade on surgery for patients with varicocele; *Urology* 65: 768 - 772
58. Ivanissevich O, (1960) Left varicocele due to reflux, experience with 4470 operative cases in forty-two years; *I. Int Coll Surg* 34: 742 – 757
59. Jarow P J, Coburn M, Sigman M, (1996) Incidence of Varicoceles in Men with primary and secondary Infertility; *Urology* 47: 73-76

60. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA, (1996) Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles; *J Urol* 155:1287 - 1290
61. Jünemann K-P, Weiske W-H, (1991) *Dopplersonographie in der Urologie*; VCH Verlagsgesellschaft Edition Medizin
62. Karazincir S, Balci A, Görür S, Sumbas H, Kiper AN, (2007) Incidence of the retroaortic left renal vein in patients with varicocele; *J Ultrasound Med* 26:601 - 604
63. Kim WS, Cheon JE, Kim IO, Kim SH, Yeon KM, Kim KM, Choi H, (2006) Hemodynamic investigation of the left renal vein in pediatric varicocele: Doppler US, venography, and pressure measurements; *Radiology* 241: 228-34
64. Kiszka E F, Cowart G T, (1960) Treatment of varicocele by high ligation; *J Urol* 83: 713 - 715
65. Klosterhalfen H, Schirren C, Wagenknecht L V, (1979) Pathogenese und Therapie der Varikozele; *Urologe A* 18: 187 – 192
66. Kocakoc E, Serhatlioglu S, Kiris A, Bozgeyik Z, Ozdemir H, Bodakci MN, (2003) Color Doppler sonographic evaluation of inter-relations between diameter, reflux and flow volume of testicular veins in varicocele; *Eur J Radiol* 47: 251 - 256
67. Koksall IT, Ishak Y, Usta M, Danisman A, Guntekin E, Bassorgun IC, Ciftcioglu A, (2007) Varicocele-induced testicular dysfunction may be associated with disruption of blood-testis barrier; *Arch Androl* 53: 43 - 48
68. Kondoh N, Meguro N, Matsumiya K, Namiki M, Kiyohara H, Okuyama A, (1993) Significance of subclinical varicocele detected by scrotal sonography in male infertility: a preliminary report; *J Urol* 150: 1158 - 1160
69. Kühn R, Sigel A, (1993) in: Sigel A. *Kinderurologie* Springer Verlag: 475 - 428
70. Kursh E D, (1987) What is the incidence of varicocele in a fertile population?; *Fertil/Steril* 48: 510 – 511
71. Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Thüroff; (1993) Operative Therapie der Varikozele testis; *Akt Urol* 24: II – V
72. Levinger U, Gornish M, Gat Y, Bachar GN, (2007) Is varicocele prevalence increasing with age?; *Andrologia* 39: 77-80
73. Libman J, Jarvi K, Lo K, Zini A, (2006) Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy is superior for men with bilateral versus unilateral repair; *J Urol* 176: 2602 - 2605
74. Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, Bucci S, Gattuccio I, Salamè L, Belgrano E (2004) Color Doppler ultrasound investigation of varicocele; *World J Urol* 22: 378 - 81
75. Lindeke A, Mutze S, Filimonow S, (1996) Farbcodierte Dopplersonographie vor und nach laparoskopischer Ligatur der Testikulargefäße; *Podium Urologie* 2: 51-57
76. Lome L G, Ross L (1977) Varicocelectomy and infertility; *J Urol* 119: 416 - 418
77. Lund L, Nielsen AH, (1994) Colour Doppler sonography in the assesement of varicocele; *Scand J Urol Nephrol* 28: 281-285
78. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ Jr. (2007) Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis; *Fertil/Steril* 88: 639-648
79. McClure R D, Hricak, (1986) Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles; *J Urol* 135: 711 – 715
80. Meisel C, (1983) Abgrenzung verschiedener Varikozelentypen nach hämodynamischen Gesichtspunkten durch die Ultraschall-Doppler-Technik; *Andrologia* 15: 207
81. Merla A, Ledda A, Di Donato L, Romani GL (2004) Assessment of the effects of varicocelectomy on the thermoregulatory control of the scrotum; *Fertil Steril* 81:471 - 472

82. Messina M, Zagordo L, Di Maggio G, Molinaro F, Abate V, Nardi N, (2006) Testicular hypotrophy in varicocele: pre and postoperative echographic follow-up in the pediatric age; *Minerva Urol Nefrol* 58: 151 - 155
83. Metin A, Bulut O, Temizkan M, (1991) Relationship between the left spermatic vein diameter measured by ultrasound and palpated varicocele and Doppler ultrasound findings; *Int Urol Nephrol* 23: 65 - 68
84. Mohammadali Beigi F, Mehrabi S, Javaherforooshzadeh A, (2007) Varicocele in brothers of patients with varicocele; *Urol J* 4: 33 - 35
85. Nagao R R; Plymate S R, Berger R E, Perin E B, Paulsen C A, (1986) Comparison of gonadal function between fertile and infertile men with varicocele s; *Fertil/Steril* 46: 930 – 933
86. Nielsen ME, Zderic S, Freedland SJ, Jarow JP, (2006) Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index; *Urology* 68. 392 - 396
87. Nöske H-D, Weidner W, (1999) Varicocele – a historical perspective; *World J Urol* 17: 151-157
88. Okeke L, Ikuerowo O, Chiekwe I, Etukakpan B, Shittu O, Olapade-Olaopa O, (2007) Is varicolectomy indicated in subfertile men with clinical varicoceles who have asthenospermia or teratospermia and normal sperm density?; *Int J Urol* 14: 729 - 732
89. Orda R, Sayfan J, Manor H, Witz E, Sofer Y, (1987) Diagnosis of varicocele and postoperative evaluation using inguinal ultrasonography; *Ann Surg* 206: 99 - 101
90. Oster J, (1971) varicocele in children and adolescents; *Scand J Urol Nephrol* 5: 27 – 32
91. Paduch DA, Niedzielski J, (1997) Repair vs. observation in adolent varicocele: a prospective study; *J Urol* 158: 1128-1132
92. Pallwein L, Pinggera G, Schuster AH, Klauser A, Weirich HG, Recheis W, Herwig R, Halpern EJ, Bartsch G, zur Nedden D, Frauscher F, (2004) The influence of left renal vein entrapment on outcome after surgical varicocele repair: a color Doppler sonographic demonstration; *J Ultrasound Med* 23: 595 - 601
93. Palomo A, (1949) Radical cure of varicocele by a new technique: preliminary report; *J Urol* 61: 604 – 607
94. Pasqualotto FF, Lucon AM, de Góes PM, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Arap S, (2005) Is it worthwhile to operate on subclinical right varicocele in patients with grade II-III varicocele in the left testicle?; *J Assist Reprod Genet* 22: 227 - 231
95. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM, (2006) Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicolectomy repair: an update; *Fertil Steril* 85: 635 - 639
96. Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R, (2006) A Doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents; *Andrologia* 38: 13 - 19
97. Pujol A, Rodriguez Tolra J, Navarro M A, Bonnin R, Sirvent J J, Pladellorens M, Bernat R, (1982) The hormonal pattern in varicocele and ist Relationship with the findings of testicular biopsy: preliminary results; *British Journal of Urology* 54: 300 – 304
98. Rageth J C, Unger C, DaRugna D, Steffen R, Stucki D, Barone C, EijstenA, Rutishauser G, Leibundgut B, Gallo L M, Boesiger P, (1992) Long-term results of varicolectomy; *Urol int* 48: 327 – 331
99. Raman JD, Walmsley K, Goldstein M, (2005) Inheritance of varicoceles; *Urology*: 65: 1186-1189
100. Rifkin MD, Foy PM, Kurtz AB, Pasto ME, Goldberg BB, (1983) The role of diagnostic ultrasonography in varicocele evaluation; *J Ultrasound Med* 2:271 - 275
101. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJW (1993) WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple; Cambridge University Press, Cambridge New York Melbourne

102. Sakamoto H, Saito K, Shichizyo T, Ishikawa K, Igarashi A, Yoshida H, (2006) Color Doppler ultrasonography as a routine clinical examination in male infertility; *Int J Urol* 13: 1073 –1078
103. Schiff JD, Li PS, Goldstein M, (2006) Correlation of ultrasound-measured venous size and reversal of flow with Valsalva with improvement in semen-analysis parameters after varicocelectomy; *Fertil Steril* 86: 250 –252
104. Schroeder-Printzen I, Weidner W, (1992) Die Varikozele ein gravierender andrologischer Sterilitätsfaktor?; *Z. Allg. Med.* 68: 1110-1115
105. Seyferth W, Jecht E, Zeitler e, (1981) Percutaneous sclerotherapy of varicocele; *Radiology* 139: 335 – 340
106. Shafik A, Khalil A M, Salem M, (1972) The fasciomuscular tube of the spermatic cord; *Br J Urol* 4:147
107. Shafik A, Moftah A, Olfat S, Mohi-el-Din M, el Sayed A, (1990) Testicular veins: anatomy and role in varicoceles and other pathologic conditions; *Urology*35: 175-82
108. Shindel AW, Yan Y, Naughton CK, (2007) Does the number and size of veins ligated at left-sided microsurgical subinguinal varicocelectomy affect semen analysis outcomes?; *Urology* 69:1176 - 1180
109. Shinsaka H, Fujimoto N, Matsumoto T, (2006) A rare case of right varicocele testis caused by a renal cell carcinoma thrombus in the spermatic vein; *Int J Urol.* 13: 844-855
110. Shiraishi K, Takihara H, Naito K, (2001) Internal spermatic vein diameter and age at operation reflect the response to varicocelectomy; *Andrologia* 33: 351- 355
111. Süzer O, Ozcan H, Küpeli S, Gheiler E L, (1997) Color Doppler imaging in the diagnosis of the acute scrotum; *Eur Urol* 32: 457 - 461
112. Tarhan S, Gümüş B, Gündüz I, Ayyıldız V, Gökten C, (2003) Effect of varicocele on testicular artery blood flow in men-color Doppler investigation; *Scand J Urol Nephrol* 37: 38 - 42
113. Taşçı AI, Resim S, Caskurlu T, Dinçel C, Bayraktar Z, Gürbüz G, (2001) Color doppler ultrasonography and spectral analysis of venous flow in diagnosis of varicocele; *Eur Urol* 39: 316 - 321
114. Tauber R, Johnson N, (1993) Die antegrade skrotale Verödung zur Behandlung der Testisvarikozele; *Urologe A* 32: 320 – 326
115. Tessler A N, Krahn H P, (1966) Varicocele and testicular Temperature; *Fertil/Steril* 17: 201 – 203
116. Trum JW, Gubler FM, Laan R, van der Veen F, (1996) The value of palpation, varicoscreen contact, thermography and colour doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele; *Hum Reprod* 11: 1232-1235
117. Trussell JC, Haas GP, Wojtowycz A, Landas S, Blank W, (2003) High prevalence of bilateral varicoceles confirmed with ultrasonography; *Int Urol Nephrol* 35: 115 - 118
118. Tulloch W S, (1952) Consideration of sterility factor in light of subsequent pregnancies; subfertility in the male; *Tr. Edinburgh Med J* 59: 29 – 42
119. Turgut AT, Ozden E, Kosar P, Kosar U, Cakal B, Karabulut A, (2007) Chronic constipation as a causative factor for development of varicocele in men: a prospective ultrasonographic study; *J Ultrasound Med* 26: 5-10
120. Unlu M, Orguc S, Serter S, Pekindil G, Pabuscu Y, (2007) Anatomic and hemodynamic evaluation of renal venous flow in varicocele formation using color Doppler sonography with emphasis on renal vein entrapment syndrome; *Scand J Urol Nephrol* 41: 42 - 46
121. Vasilios S, Charalampos L, Elias P, Agelos K, Koutoulidis V, Lampros V, (2006) Ultrasound findings of an intratesticular varicocele. Report of a new case and review of the literature; *Int Urol Nephrol* 38: 115 - 118

122. Verstoppen G R, Steeno O P, (1978) varicocele and the pathogenesis of the associated subfertility: A review of the various theories; *Andrologia* 10: 85 – 102
123. Weidner W, (1998) Therapie der Varikozele - Versuch einer Standortbestimmung; *Urologe A* 3: 2277 - 281
124. Weißbach L, Gleißner J, Gleißner O, Buszello O, (1983) Häufigkeit der Varikozele; *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1: 17 – 21
125. WHO (1985) Comparison among different methods for the diagnosis of varicocele; *Fertil/Steril* 43: 575-582
126. WHO (1992) The Influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics; *Fertil/Steril* 57: 1289-1293
127. WHO (2000) Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press
128. Wokalek H, Wetterauer U, Heite H-J, (1995) *Männerheilkunde/Andrologie*, 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart Jena: 139
129. Wolverson MK, Houttuin E, Heiberg E, Sundaram M, Gregory J, (1983) High-resolution real-time sonography of scrotal varicocele; *Am J Roentgenol* 141: 775 - 779
130. Wutz J, (1982) Epidemiology of idiopathic varicocele. In Jecht E W, Zeitler E, *Varicocele and male infertility*; Berlin, New York: Springer Verlag: 6 –12
131. Zargooshi J (2007) Sperm count and sperm motility in incidental high-grade varicocele; *Fertil Steril* 88: 1470 - 1473
132. Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J, (2004) Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity; *Hum Reprod* 20: 1018 - 1021
133. Zorogniotti A, Macleod J, (1973) Studies in Temperature, human semen quality and varicocele; *Fertil/Steril* 24: 854 – 863
134. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Fioretti F, Bini V, Porena M, (2006) Varicocele and fertility: relationship between testicular volume and seminal parameters before and after treatment; *J Androl* 27: 548 – 551

7.2 Abbildungen

Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Abbildungen sind, sofern nicht anders gekennzeichnet, in den Jahren 2002 bis 2007 von Eberhard Köhler angefertigt worden.

Abbildung 1: Varikozele III°	4
Abbildung 2. Venöse Abflüsse des linken Hodens modifiziert nach Gall et al. [41]	5
Abbildung 3. Duplexsonographie: Varikozele II° mit Efflux und Reflux.....	21
Abbildung 4. Duplexsonographie: Varikozele III° mit Ruhe- und Valsalva-Reflux.....	22
Abbildung 5. Orchidometer nach Prader	23
Abbildung 6. Sonographische Messung des Hodenvolumens	23
Abbildung 7. Formulare der Giessener Urologischen Klinik zur Ejakulatanalyse.....	26
Abbildung 8. Seitenverteilung der klinisch detektierten Varikozelen.....	29
Abbildung 9: Varikozelengrade rechts nach WHO-Kriterien.....	30
Abbildung 10. Varikozelengrade links nach WHO-Kriterien	31
Abbildung 11. Venendurchmesser liegend ohne Valsalva-Manöver	32
Abbildung 12. Venendurchmesser liegend mit Valsalva-Manöver	33
Abbildung 13. Sonographische Messung des Venendurchmessers bei einer Varikozele III° ..	34
Abbildung 14. Duplexsonographie: Ruhereflux liegend bei einer Varikozele III°	35
Abbildung 15. Flow-Velocity in Ruhe in Abhängigkeit des Varikozelengrades.....	36
Abbildung 16. Peakflow Messung bei einer Varikozele Grad I	37
Abbildung 17. Reflux-Nachweis bei einer linksseitigen intratestikulären Varikozele	37
Abbildung 18. Peak-Flow-Velocity liegend unter Valsalva	38
Abbildung 19. ROC-Kurven bezüglich des Venendurchmessers der Kontrollgruppe vs. Varikozelen aller Ausprägungen.	40
Abbildung 20. ROC-Kurven bezüglich des Venendurchmesser der Kontrollgruppe vs. subklinische Varikozelen	40
Abbildung 21. ROC-Kurven bezüglich des Venendurchmessers der Kontrollgruppe vs. klinische Varikozelen.....	41
Abbildung 22. Boxplots: Hodenvolumina der Varikozelenpatienten nach Seiten getrennt.....	42
Abbildung 23. Ejakulatparameter bezüglich Morphologie, Motilität und Spermatozoenkonzentration	43
Abbildung 24. Ejakulatparameter der untersuchten Patienten.....	45
Abbildung 25. Ejakulatparameter der pathologischen Spermioogramme.....	46

7.3 Tabellen

Tabelle 1. Sonographische Kriterien für die Diagnose eine Varikozele in der Literatur	13
Tabelle 2. Altersverteilung der untersuchten Patienten.....	28
Tabelle 3. Klinische Varikozelengrade im untersuchten Patientenkollektiv	29
Tabelle 4. Darstellung der verschiedenen Subgruppen bzgl. des Venendurchmessers.....	34
Tabelle 5. Ermittelte Varikozelengrade und Ruherefluxe	35
Tabelle 6. Darstellung der verschiedenen Subgruppen bezüglich der Refluxgeschwindigkeit	39
Tabelle 7. Darstellung der verschiedenen Subgruppen bezüglich des Hodenvolumens	44

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt Herrn Prof. Dr. W. Weidner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, für die Überlassung des Themas und sein ausdauerndes Interesse und Beistand bei der Realisierung der Arbeit, insbesondere für die Ermöglichung einer Freistellung aus dem Klinikalltag zur Fertigstellung der Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön gilt meinen Kollegen, Herrn Dr. med. Gerson Lüdecke und Herrn Dr. med. Marcelo Marconi für ihre sehr bereichernde und unkomplizierte Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Adrian Pilatz, Assistenzarzt in der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, für seine freundschaftliche Unterstützung, Anregungen und aufmunternden Worte.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meiner Frau Nathalie und meinen Kindern Emilie und Vincent für die Unterstützung und Geduld bei Anfertigung der Arbeit.

9 Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Ulrich <u>Eberhard</u> Köhler
Geburtsdatum	05.09.1964
Geburtsort	Erlangen
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder, 13 und 14 Jahre
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische Ausbildung

1970 – 1974	Grundschule Wallstraße in Wolfenbüttel
1974 - 1984	Gymnasiums im Schloß in Wolfenbüttel (Fachabitur)
1984 - 1987	Ausbildung zum Meß- und Regelmechaniker bei den Stahlwerken Peine & Salzgitter AG in Salzgitter
1987 – 1989	Braunschweig Kolleg (allgemeine Hochschulreife)

Studium

1989 - 1996	Studium der Humanmedizin an der JLU-Gießen mit Erhalt der Approbation
-------------	---

Beruflicher Werdegang

1996 - 1998	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Urologie der JLU - Gießen
1998 - 1999	Assistenzarzt in der Abteilung für Urologie der JLU Gießen
1999 – 2000	Chirurgisches Jahr als Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemein- und Thoraxchirurgie der JLU – Gießen
Seit 2001	Weiterbeschäftigung als Assistenzarzt in der Abteilung für Urologie der JLU-Gießen
2004	Anerkennung als Facharzt für Urologie
Seit 2006	Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie des UKGM Standort Gießen

10 Publikationen

E. Köhler, M Marconi, A. Pilatz, T. Diemer, W. Weidner. "Do patients with varicocele require a color duplex ultrasound for diagnostic confirmation?" eingereicht bei dem 23. EAU-Kongress in Mailand 2008

11 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben 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.“