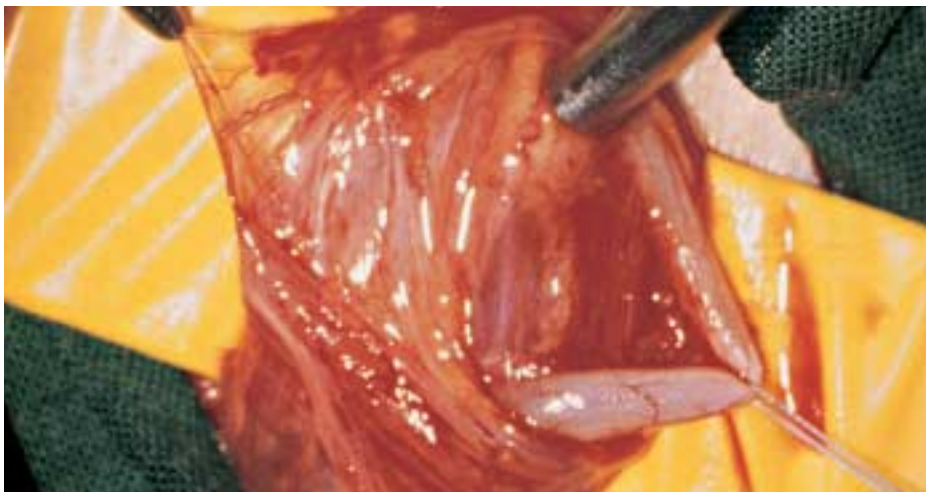


Varikozele testis – Gibt es einen Konsens zur Behandlungsbedürftigkeit?

J. ULLRICH SCHWARZER, FRANK M. KÖHN, GERHARD HAIDL

Die Varikozele ist ein so kontrovers diskutiertes Thema, dass man eine URO-NEWS-Ausgabe nur mit diesem Thema füllen könnte. Da die Varikozele ein wichtiges Thema für den Urologen ist und tagtäglich in der Praxis festgestellt wird, soll versucht werden, den Minimalkonsensus in Form einer übersichtlichen Darstellung aufzuzeigen.



©: J.U. Schwarzer

Mikrochirurgische Varikozelektomie

Die Varikozele ist eine sicht- und tastbare Erweiterung der Venen des Plexus pampiniformis. Sie tritt überwiegend links auf und kann primär oder sekundär entstehen. Als pathophysiologisches Substrat der Varikozele liegt ein Reflux der Vena testicularis zugrunde. Die Häufigkeit der Varikozele (Grad I-III) bei Patienten mit Fertilitätsstörungen wird mit 25–40% angegeben, im Vergleich zu 8–10% bei unselektierten Männern (1).

Klinisch werden vier Schweregrade unterschieden:

Subklinische Varikozele, nur dopplersonographisch oder durch Thermographie nachweisbar

- I. Nur unter Valsalvamanöver sichtbare oder palpierbare Erweiterung
- II. Tastbares, aber nicht sichtbares erweitertes Venenkonvolut
- III. Durch die Skrotalhaut sichtbare Erweiterung der Venen des Plexus pampiniformis [8]

Diagnostisch wird die Varikozele mittels Palpation und Ultraschall-doppleruntersuchung erfasst, zusätzliche Hilfsmittel stellen die Plattenthermographie, Duplexsonographie und Phlebographie dar. Die Varikozele stellt per se keinen eindeutig pathologischen Befund dar, sie kann im Rahmen einer Fertilitätsstörung aber eine pathologische Bedeutung haben. Da die Varikozele nur bei

einem Teil der Männer zu einer Fertilitätsstörung führt, bzw. bei Männern mit Fertilitätsstörungen nicht immer ursächlich damit in Zusammenhang steht, werden die Behandlungskriterien sehr unterschiedlich gesehen. In einer weltweit durchgeführten multizentrischen Studie der WHO (12 Länder, 177 Paare) wurde der Effekt eines unmittelbar operativen Eingriffes gegenüber einer Beobachtungsperiode von zunächst einem Jahr mit anschließender Operation verglichen. Es zeigte sich eine 2,5-fach erhöhte Wirksamkeit durch die Unterbindung der Refluxvarikozele [3]. Andere Autoren haben anhand einer kontrollierten Studie mit 125 Paaren darauf hingewiesen, dass eine Beratung der Patienten im Hinblick auf die Schwangerschaftsrate ebenso effektiv sei wie eine Varikozelenbehandlung [6]. In diesen beiden zurzeit am häufigsten zitierten Studien wird ebenso wie bei vielen anderen Untersuchungen der Frage der Varikozelenbehandlung nur pauschal nachgegangen. Es wird nicht differenziert, in welchen Fällen dies sinnvoll sein mag und in welchen nicht.

Minimalkonsens zur Therapie

Unter Zugrundelegung der Literatur und eigener Erfahrungen geben wir folgende Empfehlungen, die wir für einen Minimalkonsensus zur Varikozelenbehandlung halten:

- Die Behandlungsindikation sollte bei Kindern und Heranwachsenden, bei denen noch keine Samenuntersuchung möglich ist, großzügig gestellt werden, insbesondere bei vermindertem Hodenvolumen auf der Seite der Varikozele.
- Bei Varikozele und eingeschränkter Samenqualität (bei unerfülltem Kinderwunsch) sollte aktiv vorgegangen werden. Doch sollte der

Patient über die Datenlage der bisherigen Studien aufgeklärt werden. Einschränkend ist hier nur eine fehlende Assoziation zwischen abnormen Spermio-graphmparametern und der Varikozele zu sehen, also z.B. Azoospermie oder noch nicht behandelte Samenwegsinfektion.

- Ein allgemein akzeptierter klinischer Hinweis für einen relevanten Einfluss einer Varikozele sind die Verkleinerung des betroffenen Hodens, eine Konsistenzverminderung sowie ein erhöhtes FSH. Nicht allgemein akzeptiert und fraglich ist, ob ein durch ein erhöhtes FSH dokumentierter Hodenschaden nach der Varikozeletherapie reversibel sein kann. Genauso wird sich ein verkleinerter, konsistenzveränderter Hoden nach der Varikozelektomie zumeist nicht erholen – aber möglicherweise wird

eine weitere Verschlechterung verhindert!

- Kein Konsensus zur Therapieindikation besteht bei normaler Hodengröße und normalem Spermio-graphm.
- Kein Konsensus besteht zur Behandlung zufällig (z.B. bei der Musterung) entdeckter Varikozelen von jungen Männern, die erst einige Jahre später Kinderwunsch haben werden und zum Zeitpunkt der Varikozelenentdeckung zumeist noch (?) ein normales Spermio-graphm haben.

Therapieverfahren

Die antegrade Sklerosierung (nach Tauber) ist die in der Praxis am häufigsten angewandte Methode. Eine Alternative dazu stellt die mikrochirurgische Varikozelektomie dar, die sich vor allem auch beim Rezidiv bewährt hat [4]. Ein

weiteres etabliertes Verfahren ist die retrograde Sklerosierung, die meist von Radiologen durchgeführt wird. Die hohe Ligatur in der Technik nach Bernardi (oder nach Polomo mit Arterienligatur) ist mit dem Nachteil relativ hoher Persistenz- und Komplikationsraten (Hydrozele) behaftet.

Im Zweifelsfalle sollte die Varikozele therapiert werden, weil damit (in minimal invasiver Weise) nicht wenigen Paaren die spontane Konzeption – ohne IVF-Technik und die entsprechende Belastung für die Frau – zur Erfüllung des Kinderwunsches ermöglicht werden kann.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. J. U. Schwarzer
Biberstr. 2b
85354 Freising

Kryokonservierung menschlicher Spermatozoen

FRANK M. KÖHN

Menschliche Spermatozoen lassen sich in flüssigem Stickstoff über Jahre lagern. Die Wiederverwendung ist dann möglich. Was aber muss man bedenken und beachten? Wie sieht die technische und praktische Durchführung aus? Und vor allem – mit welchen Kosten ist zu rechnen? Antworten im folgenden Beitrag.

Extrême Kälte reduziert metabolische Prozesse in Zellen und kann so ihre Haltbarkeit verlängern. Menschliche Spermatozoen können in flüssigem Stickstoff bei -196°C für klinische oder wissenschaftliche Zwecke gelagert werden. Schwangerschaften sind noch nach Verwendung von mehr als zehn Jahren tiefgefrorenen und dann aufgetauten Spermatozoen beschrieben worden.

Seit wann gibt es Kryospermakonservierung?

Die Möglichkeit der Konservierung menschlicher Spermatozoen bei Kälte wurde bereits vor mehr als 200 Jahren experimentell durch Abkühlung von Sperma in Schnee überprüft. Schon im letzten Jahrhundert wurde als Indikation die Aufbewahrung der Spermatozoen von in den Krieg ziehenden Soldaten erwogen. Nach der Entdeckung des



Abb. 1: Pailletten (0,25 ml) zur Kryokonservierung menschlicher Spermatozoen

Glyzerins als Kryoprotektivum im Jahre 1949 war die Geburt des ersten Kindes nach Verwendung von in Trockeneis konserviertem Sperma im Jahre 1954 ein Meilenstein der Kryokonservierung.



Abb. 2:
Nicool LM-10:
Gerät zur
halbautomatischen Ab-
kühlung

Vorgänge beim Einfrieren

Beim Tieffrieren von Zellen kommt es nicht zu einer gleichmäßigen Eisbildung des Mediums. Vielmehr liegen noch bei -30°C bis -40°C flüssige Kompartimente vor, in denen sich die Elektrolyte konzentrieren. Dadurch entstehen osmotische Gradienten, und Wasser strömt aus der schrumpfenden Zelle. Spermatozoen besitzen aufgrund ihrer geringen Zytoplasmamenge und damit kleinen Volumens kryobiologische Vorteile gegenüber größeren Zellen. Entscheidend ist die Geschwindigkeit des Einfrierens. Bei zu hohen oder niedrigen Einfriergeschwindigkeiten tritt eine intrazelluläre Eiskristallbildung ein. Die durch den Gefrier- und Auftauvorgang bedingte Schädigung der Zelle ist also sowohl durch osmotische Faktoren als auch mechanische Reize bedingt.

Kryoprotektiva verhindern teilweise die Eiskristallbildung und reduzieren die während des Einfrier- und Auftauvorganges auftretende osmotische Schädigung der Zellen. Häufig in der Humanmedizin verwendete Kryoprotektiva sind Puffer mit Eigelb und/oder Glycerin in Konzentrationen von 5–10%. Sie sind kommerziell erhältlich (z.B. SteriTec[®], Steri-Pharm Technologies, SpermFreeze[®], Stefan Gück, Hamburg). Die Ejakulate werden vor der Abfüllung in Kryoröhrchen (siehe unten) mit dem Kryoprotektivum vermischt.

Behälter zum Einfrieren

Die Gefäße, in denen das Sperma vor der Kryokonservierung abgefüllt wird,

müssen den Gefrier-/Auftauvorgang unbeschadet überstehen und eindeutig zu identifizieren sein. Zudem müssen sie aus kryophysikalischen Gründen im Verhältnis zum Inhalt eine große Oberfläche aufweisen. Optimal sind mit Kügelchen oder Stopfen verschlossene Röhrchen (Pailletten, Straws) mit einem Volumen von 0,25 ml (Abb. 1). Hodengewebe für spätere testikuläre Spermatozoenextraktionen und intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektionen kann auch in größeren Ampullen von ca. 1,8 ml gelagert werden.

Einfrieren und auftauen

Ejakulate können manuell, semiautomatisch oder vollprogrammiert eingefroren werden. Bei manuellem Vorgehen werden die Kryokonserven zuerst im Kühlschrankschrank auf 4°C abgekühlt (z.B. 15 Minuten), dann in die Dampfphase über Stickstoff (z.B. 30 Minuten) gehalten und schließlich in den Stickstoff selbst abgesenkt. Eine halbautomatische Abkühlung ist z.B. mit Geräten wie dem Nicool LM-10 (CFPO, Frankreich) möglich; hier wird in einem Gehäuse durch einen Ventilator eine kontinuierliche Strömung von Stickstoffdampf erzeugt, in dem die Spermproben gefrieren, bevor sie im Stickstoff selbst gelagert werden (Abb. 2). Vollautomatische Einfriergeräte wie der Kryo-Planer Serie II (Messer-Griesheim, Krefeld) arbeiten computergesteuert. Vorteilen wie definierten, kontrollierten und reproduzierbaren Abkühlraten stehen aber als Nachteile hohe Anschaffungskosten und

größerer Verbrauch von flüssigem Stickstoff beim Einfrieren entgegen. In Hinblick auf die Überlebensraten der Spermatozoen sind die Unterschiede zwischen den Einfrierprotokollen nicht wesentlich. Der Auftauvorgang kann entweder wieder computergesteuert oder bei Zimmertemperatur bzw. im Wasserbad bei 37°C erfolgen.

Lagerung der Kryoröhrchen

Nach dem Einfrieren werden die Kryoröhrchen in spezielle Haltevorrichtungen geklemmt und in einem Behälter mit flüssigem Stickstoff gelagert. Die Größe der Kryobehälter kann je nach Ausstattung der Kryobank erheblich schwanken und mehrere hundert Liter flüssigen Stickstoff fassen. Der Platz im Kryobehälter ist definiert und wird zusammen mit relevanten Daten des Patienten sowie der Identifikationsnummer der Kryoröhrchen entweder auf entsprechenden Formularen oder in einem speziellen Computerprogramm dokumentiert. Die Kryobehälter verfügen zu meist über Füllstandsanzeigen und Sicherungssysteme. Häufiges Öffnen insbesondere kleiner Lagerungsgefäße kann zu Temperaturschwankungen im Behälter führen und die Überlebensfähigkeit der Spermatozoen während der Lagerung negativ beeinflussen. Für Transporte der Kryokonserven stehen spezielle Behälter zur Verfügung.

Mögliche Schädigungen der Spermatozoen

Elektronenmikroskopisch erkennbare Veränderungen betreffen Plasmamembran, akrosomale Membranen, Flagella und Mitochondrien. Die funktionellen Beeinträchtigungen manifestieren sich zunächst in einer Abnahme der Spermatozoenmotilität. Die Erholungsrate („recovery rate“) der Motilität nach dem Gefrier-/Auftauvorgang beträgt abhängig von der Ejakulatqualität 40–80%. Neben der Motilität sind aber auch die Überlebens- und Penetrationsfähigkeit der Spermatozoen in den Zervikalmukus vermindert. Der Zellstoffwechsel ist reduziert. Aufgetaute Spermatozoen weisen Chromatinveränderungen auf. Darüber hinaus hemmt die Kryokonservierung weitere für die Fertilisierung notwendige Funktionen wie Akro-

Tabelle 1

Erreger mit Kryoresistenz

- ▶ Neisseria gonorrhoeae
- ▶ Treponema pallidum
- ▶ Chlamydia trachomatis
- ▶ Ureaplasma urealyticum
- ▶ Mycoplasma hominis
- ▶ Streptokokken
- ▶ Cytomegalie-Virus
- ▶ HIV
- ▶ Hepatitis-Viren
- ▶ Herpes-Viren (?)
- ▶ Trichomonas vaginalis
- ▶ Candida albicans

sinaktivität und Fusionsraten mit Eizellen. Ein Teil dieser Schäden ist wahrscheinlich durch eine erhöhte Lipidperoxidation in den Zellmembranen bedingt.

Die Kryoresistenz menschlicher Spermatozoen weist z.T. erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen auf. Es empfiehlt sich deshalb, eine „Gefrierprobe“ vorzunehmen, bei der ein kleines Volumen kryokonservierten Ejakulates nach mindestens einer Stunde wieder aufgetaut und der Anteil motiler bzw. lebender Spermatozoen (z.B. Eosin-Test) untersucht wird. Bisher haben sich keine Hinweise auf genetische Risiken ergeben, die auf die Kryokonservierung zurückzuführen wären.

Welche Erreger überstehen den Gefrier-/Auftauvorgang?

Selbst bei Temperaturen von -196°C werden im Ejakulat enthaltene Krankheitserreger nicht vollständig eliminiert. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Viren und Bakterien mit nachgewiesener oder vermuteter Kryoresistenz. 1996 wurden von der European Association of Tissue Banks deshalb Standards für Kryospermabanken empfohlen, die folgende serologische, anamnestiche und mikrobiologische Kontrollen des Samenspenders vor Anlage eines Kryospermadepots umfassen: Urethralabstriche auf *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis*; mikrobiologische Untersuchungen des Nativejakulates; anamnestiche Hinweise auf Herpes genitalis oder Infektionen mit humanen Papillomviren; serologische Untersuchungen auf Lues, Hepatitis B und C, Zytomegalie und HIV.

Indikationen für die Kryospermakonservierung

Tabelle 2 stellt die wichtigsten Indikationen für die Kryokonservierung menschlicher Spermatozoen zusammen. Sie haben eine Erweiterung durch die Einführung neuer reproduktionsmedizinischer Methoden erfahren. Gegenwärtig erfolgt auch die Kryokonservierung epididymaler oder testikulärer Spermien vor MESA (mikrochirurgische epididymale Spermatozoenextraktion) oder TESE (testikuläre Spermatozoenextraktion). Zudem hat die Lage-

rung von Ejakulaten vor heterologen Inseminationen dadurch neue Bedeutung gewonnen, dass Spermatozoen erst nach HIV-Testung des Spenders freigegeben werden. Die wichtigste medizinische Indikation ist nach wie vor die Kryospermakonservierung bei jungen Patienten vor Chemotherapie oder Radiatio. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass die Abrufquote der Kryospermadepots bei onkologischen Patienten häufig gering ist.

Tabelle 2
Indikationen Kryokonservierung

- ▶ Zytostase, Radiatio, Orchiektomie, Lymphadenektomie, z.B. bei Hodentumoren, Lymphomen
- ▶ Heterologe Inseminationen („Samenbank“ für Spendersperma)
- ▶ Große intraindividuelle Qualitätsschwankungen des Ejakulates vor Inseminationen, IVF, ICSI
- ▶ Mangelnde Verfügbarkeit des Partners bei Inseminationen, IVF, ICSI
- ▶ MESA, TESE
- ▶ Vasektomie
- ▶ Forschungszwecke
- ▶ Qualitätssicherung (Kontrolle verschiedener Labors durch Auswertung derselben Ejakulatproben)

Minimalkriterien des Ejakulates

Spermatozoen mit schon nativ reduzierter Motilität weisen nach dem Gefrier-/Auftauvorgang eine geringere Erholungsrate auf. Für Hodentumorpatienten, die in über 50% eine verminderte Ejakulatqualität zeigen, betragen die Erholungsraten für die Gesamt- und Progressivmotilität im Durchschnitt 60% und 45%. Da die Fertilisierungsraten mit ICSI aber unabhängig von der Ejakulatqualität sind, gelten für die Kryokonservierung von Patientensperma praktisch keine Minimalkriterien mehr.

Nach heterologen Inseminationen mit kryokonserviertem Sperma liegen die kumulativen Schwangerschaftsraten mit über 60% unter den vergleichbaren Ergebnissen nach Verwendung nativen Spermias. Die bei homologen Inseminationen mit Kryosperma erreichten kumulativen Schwangerschaftsraten sind deutlich niedriger. Vergleichende Untersuchungen mit frischem und gefrorenem

Spendersperma ergeben keine Unterschiede der Fertilisierungsraten und Schwangerschaftsraten nach IVF.

Auch bei MESA und TESE scheint die Kryokonservierung epididymaler Spermatozoen die Fertilisierungs- und Schwangerschaftsraten nach ICSI nicht negativ zu beeinflussen. Es gibt aber Berichte über reduzierte Implantationsraten nach Verwendung kryokonservierter testikulärer Spermatozoen für ICSI.

Wo ist eine Kryospermakonservierung möglich?

Viele reproduktionsmedizinisch oder andrologisch aktive universitäre oder private Zentren bieten die Kryokonservierung an und verfügen über eigene Kryobanken. Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit einer langfristigen Lagerung der Kryospermadepots in der „Cryo-Bank-Krefeld“, die von der Messer Griesheim GmbH betrieben wird. Hierbei wird das Material zunächst in einer entsprechend ausgerüsteten Praxis oder Klinik kryokonserviert und dann bis zur Überstellung nach Krefeld und langfristigen Aufbewahrung zwischengelagert.

Lokale Adressen zur Kryospermakonservierung erhält man bei der nächsten andrologischen Abteilung eines Universitätsklinikums, reproduktionsmedizinischen Zentren oder auch der Messer Griesheim GmbH in Krefeld.

Kosten für den Patienten

Die Kosten für die Kryokonservierung und Lagerung muss der Patient selbst tragen. Sie können differieren und werden hier nur unverbindlich angegeben. So liegen die Kosten für die Lagerung bei der Cryo-Bank-Krefeld pro Jahr bei DM 615. Die Kryokonservierung selbst kann mit bis zu ca. DM 700 veranschlagt werden. Teilweise wird für die Entnahme von Proben aus den Kryodepots eine zusätzliche Gebühr verlangt. Sie beträgt bei der Cryo-Bank-Krefeld DM 150 zzgl. Versandkosten.

PD Dr. med. F. M. Köhn

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Straße 29
80802 München