

Aus der Abteilung für Urologie der Asklepios Klinik Barmbek
Chefarzt Prof. Dr. med. A.J. Gross

**Ist die prä- und frühpubertär auftretende Varikozele testis im weiteren Verlauf mit dem
Risiko einer Wachstumsstörung des Hodens assoziiert?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

Vorgelegt von
Ulf Saeger
aus Hamburg

Hamburg, Dezember 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

17.04.2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs

Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

Prof. Dr. H. Becker

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in:

Prof. Dr. F.U. Holstein

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in:

Prof. Dr. D. Gonnermann

1.	Fragestellung	1
2.	Einleitung	2
2.1.	Definition	2
2.2.	Geschichtliche Betrachtung der Varikozele	2
2.3.	Anatomische Grundlagen	3
2.3.1.	Arterielle Gefäßversorgung	3
2.3.2.	Venöse Gefäßversorgung	4
2.4.	Testikuläre Temperaturregulation	5
2.5.	Ursachen der idiopathischen Varikozele	5
2.6.	Epidemiologie	7
2.6.1.	Prävalenz der Varikozele bei Erwachsenen	7
2.6.2.	Prävalenz der Varikozele im Kindes- und Jugendalter	8
2.7.	Folgen der unbehandelten Varikozele	9
2.7.1.	Varikozelenassoziierte Orchidopathie	9
2.7.1.1.	Pathogenese	9
2.7.1.2.	Histologische Veränderungen	10
2.7.2.	Störung der Spermiogenese	11
2.7.3.	Entwicklungs- und Funktionsstörung des Hodens bei Kindern und Jugendlichen	11
2.7.3.1.	Hodenhypotrophie	11
2.7.3.2.	Störung der Spermiogenese	13
2.7.3.3.	Hormonelle Veränderung	13
2.8.	Diagnostik	13
2.8.1	Klinische Untersuchung	13
2.8.2.	Apparative Diagnostik	14
2.9.	Therapie der Varikozele	18
2.9.1	Therapieempfehlung	18
2.9.2.	Behandlungsmethoden bei Kindern und Jugendlichen	19
3.	Material und Methode	21
3.1.	Rekrutierung der Teilnehmer	21
3.2.	Untersuchungstechniken	22
3.2.1.	Genitaluntersuchung	22
3.2.2.	CW-Dopplersonografie	22
3.2.3.	Hodensonografie	23

3.3.	Klassifikation	23
3.4.	Datenauswertung und statistisches Verfahren	24
4.	Ergebnisse	25
4.1.	Eingangsuntersuchung (EU)	25
4.1.1.	Teilnehmer	25
4.1.2.	Varikozelengrad	25
4.1.3.	Refluxmuster	25
4.1.4.	Hodengröße	26
4.2.	Abschlussuntersuchung (AU), deskriptiver Teil	26
4.2.1.	Teilnehmer	26
4.2.2.	Varikozelenpersistenz	27
4.2.3.	Varikozelengrad	27
4.2.4.	Refluxmuster	27
4.2.5.	Hodengröße	28
4.3.	Abschlussuntersuchung, analytischer Teil	29
4.3.1.	Entwicklung der Ausprägungs- bzw. Refluxgrade und bilaterale Varikozelen	29
4.3.1.1.	Veränderung der Varikozelengrade	30
4.3.1.2.	Veränderung der Refluxgrade bei linksseitiger Varikozele	31
4.3.1.3.	Beidseitige Varikozelen	32
4.3.1.3.1.	Varikozelengrad	32
4.3.1.3.2.	Refluxgrad	33
4.3.2.	Ipsilaterales Hodenwachstum bei einseitiger Varikozele	33
4.3.2.1.	Manifestationsrate ipsilateraler Volumendefizite	34
4.3.2.1.1.	Einfluss des initialen Varikozelengrades auf die spätere Hodenentwicklung	34
4.3.2.1.2.	Einfluss des initialen Refluxgrades auf die spätere Hodenentwicklung	36
4.3.2.2.	Ausmass der ipsilateralen Volumendefizite	37
4.3.2.2.1.	Einfluss des initialen Varikozelengrades	38
4.3.2.2.2.	Einfluss des initialen Refluxgrades	40
5.	Diskussion	41
6.	Zusammenfassung	47
7.	Literatur	48

Anhang

1. Fragestellung

Die Varikozele testis im Erwachsenenalter ist häufig mit einem kleinen atrophischen Hoden assoziiert und mindert die Fertilität des Mannes. Sie tritt jedoch bereits im Kindes- und Jugendalter auf. Nach eigenen Reihenuntersuchungen bei Schülern, die das AK Barmbek/ Hamburg im Schuljahr 1998/99 durchführte, findet sich eine Varikozele bei 18% der Zehnjährigen und 42% der Vierzehnjährigen [100]. Hauptmanifestationszeitpunkt der Varikozele ist somit das frühe Jugendalter. Dies ist zugleich die sensible Phase des physiologischen Hodenwachstums [12, 150]. Nach verschiedenen Beobachtungen erscheint das Risiko einer Entwicklungsstörung des Hodens höher, je früher die Varikozele auftritt [78, 149]. Aus den eigenen Prävalenzdaten kann abgeleitet werden, dass bei ca. 40% der jugendlichen Träger einer Varikozele diese bereits zu einem früheren Zeitpunkt, d.h. in der Kindheit und vor Einsetzen des Hodenwachstums manifest wird.

Die weitere Entwicklung der kindlichen Varikozele und des varikozelenträgenden Hodens steht im Zentrum dieser Arbeit. Bereits 1985 postulierten Buch und Cromie [16], die kindliche Varikozele habe in vielen, wenn nicht sogar allen Fällen einen progressiven Charakter. Durch die Arbeitsgruppe der Harvard Medical School um Diamond und Retik wurde jüngst der progressive Charakter der Varikozele in der frühen Jugend infrage gestellt. In einer retrospektiven Untersuchung von 41 Jungen im Alter zwischen 7 und 19 Jahren war weder eine Veränderung der Varikozelengrade noch ein zunehmendes Volumendefizit des varikozelenträgenden Hodens feststellbar [28]. Die vorliegende prospektive Untersuchung dient dem Ziel, diese Ergebnisse zu überprüfen.

Zu folgenden Fragen soll Stellung genommen werden:

- a. Ist die bei prä- und frühpubertären Jungen festgestellte Varikozele testis eine progrediente Erkrankung im Hinblick auf den Ausprägungsgrad der Varikozele und das Wachstum des betroffenen Hodens?
- b. Ist eine solche Progredienz abhängig vom Grad des initial dopplersonografisch bestimmten Refluxes?
- c. Lässt sich somit das Risiko einer Progredienz anhand der dopplersonografisch bestimmbareren Refluxgrade vorhersagen?

2. Einleitung

2.1. Definition

Die Varikozele testis ist definiert als eine abnorme Schlängelung und Erweiterung der Venen des Plexus pampiniformis [122].

Morphologisch findet man bei der Varikozele eine zylindrische oder spindelförmige Erweiterung der Plexusvenen. Diese wird im Verlauf durch zunehmende Hypertrophie der Mediamuskulatur sowie eine Hypoplasie elastischer Fasern in der Gefäßwand fixiert [127, 142]. Der Ausdruck „Varikozele“ setzt sich aus „Varix“ (lat. erweiterte Vene) und „Kele“ (griech. Schwellung) zusammen [125].

Es werden zwei Formen der Varikozele unterschieden. Es kann sich zum einen um eine „idiopathische“ Varikozele handeln, die aufgrund konstitutioneller, ontogenetischer oder gefäßmechanischer Faktoren entsteht (s.u.). Davon abzugrenzen ist die seltenere „symptomatische“ Varikozele. Diese Form ist Folge einer Stauung im Bereich des venösen renotestikulären Stromgebietes, der ursächlich eine Obstruktion durch renale bzw. testiculäre Tumoren mit Gefäßzapfen oder eine Gefäßkompression durch retroperitoneale Raumforderungen zu Grunde liegen. [125]. Aufgrund der Ausprägung kann man die Varikozele weiterhin in die klinisch-manifeste Form und die subklinische Form unterteilen. Die klinische Form ist durch eine tast- oder sichtbare Dilatation der Plexusvenen gekennzeichnet, die subklinische Form dagegen durch einen phlebografisch oder dopplersonografisch nachgewiesenen venösen Reflux ohne Sicht- bzw. Tastbefund [21, 82].

2.2. Geschichtliche Betrachtung der Varikozele

Das klinische Bild einer Varikozele fand erstmals im ersten Jahrhundert v. Chr. in der medizinischen Enzyklopädie des A.C. Celsus schriftliche Erwähnung [115]. Noch 1956 findet sich in einem von Turner und Rogers herausgegebenen Textbuch der Chirurgie die Aussage, die Varikozele sei „eine rein psychologische Erscheinung, die entweder nach der Heirat verschwinde oder ohne weitere Symptome weiter persistiere“ [136]. Campbell ging 1944 davon aus, die idiopathische Varikozele bei Jungen unter zwölf Jahren sei durch „chronisches, excessives Masturbieren“ verursacht [17].

Tulloch (1952) wird als erster Autor benannt, der eine Beziehung zwischen Subfertilität und einer Varikozele beweisen konnte [135], obwohl schon früher einzelne Ärzte

(Curling 1856, Bennett 1889, Macomber und Sanders 1929) einen möglichen Zusammenhang der Varikozele mit einer Infertilität des erwachsenen Mannes vermuteten [125]. Auch bei Jugendlichen wurde eine Varikozele schon früh beobachtet, so durch Barwell (1885) und Bennett (1889) [125]. Systematische Reihenuntersuchungen zur Prävalenz der Varikozele in der Präpubertät und Pubertät wurden 1960 von Horner [58] in England, 1971 von Oster [96] in Dänemark und 1976 von Steeno [126] in Belgien durchgeführt. Steeno stellte als erster fest, dass bereits juvenile Varikozelen einen Einfluss auf die Hodengröße haben.

Andere Autoren wiesen nach, dass in diesem Alter nicht nur das Größenwachstum, sondern auch der Feinbau des Hodens beeinträchtigt sein kann [54, 67].

Die Diskussion, ob eine frühzeitige Diagnose und Therapie der Varikozele einer Fertilitätsstörung im Alter vorbeugen kann, hält aktuell an.

2.3. Anatomische Grundlagen

2.3.1. Arterielle Gefäßversorgung

Die arterielle Versorgung beider Hoden und Nebenhodens wird von drei Arterien gewährleistet. Sie gelangen über den Leistenkanal in das Skrotum, verzweigen sich und bilden Kollateralen in den Endstromgebieten [119]. Kaudal der Nierenarterie entspringt die A. testicularis aus der Aorta abdominalis. Sie verläuft retroperitoeal auf dem M. psoas major und überkreuzt der Ureter sowie die A. iliaca communis bevor sie in den inneren Leistenring eintritt. Im Leistenkanal verläuft sie im zentralen vorderen Kompartiment zum Hoden.

Die A. ductus deferentis entspringt aus der A. vesicalis superior, welche nach Durchtritt durch den Leistenkanal im dorsalen Kompartiment, vom Ductus deferens begleitet zu Nebenhodenschwanz und unterem Hodenpol verläuft. Aus der A. iliaca externa entspringt die A. epigastrica inferior, aus der wiederum die A. spermatica externa abgeht. Erst am äußeren Leistenring tritt sie in den Samenstrang ein, wo sie im M. cremaster verläuft, die bindegewebigen Anteile des Samenstranges versorgt und sich an der Versorgung von Nebenhodenschwanz und unterem Hodenpol beteiligt [40]. Die intratestikuläre arterielle Versorgung folgt der lobulären Anordnung der Samenkanälchen, wobei jeder Lobulus von einer Arterie versorgt wird, von denen in regelmäßigen Abständen Segmentarterien abgehen, die Teilbereiche der Lobuli

versorgen. Die Segmentarterien enden in den Leydig-Zellen verzweigenden Kapillaren, die schließlich ins venöse System einmünden [33]

2.3.2. Venöse Gefäßversorgung

Der venöse Abfluss der Scrotalorgane ist komplex und erfolgt über verschiedene Abflussgebiete [14].

- a. auf der linken Seite über die V. testicularis zur V. renalis

auf der rechten Seite über die V. testicularis zur V. cava (95%), in seltenen Fällen auch direkt in die V. renalis (5%)

Das venöse Blut aus dem Hodenparenchym fließt über Venae centrales in den Septula testis oder Venen der Tunica albuginea zum Hodenhilus. Von dort geht ein Venengeflecht aus, der Plexus pampiniformis [57]. Aus dem Plexus pampiniformis formiert sich die V. testicularis, die den Hoden und den Nebenhodenkopf drainiert. Sie verläuft proximal des inneren Leistenringes nach cranial auf dem M. psoas major und mündet schliesslich in der V. renalis bzw. in der V. cava.

- b. über die V. spermatica externa zur V. iliaca externa

Aus dem Plexus cremastericus formiert sich den die Hodenhüllen drainierende V. cremasterica. Sie mündet in die V. epigastrica inferior mit Abfluss in die V. iliaca externa

- c. über die V. deferentialis zur V. iliaca interna

Die V. deferentialis drainiert den Corpus und die Cauda epididymitis sowie den Ductus deferens und formiert sich aus dem Plexus deferentialis. Nach cranial bildet sie im Verlauf den Plexus prostaticus und mündet in die V. vesicalis inferior mit Abfluss in die V. iliaca interna.

Im Verlauf dieser Abflusswege bestehen vielfältige Anastomosen mit Bauchdeckenvenen, Lumbalvenen, Venen von Niere und Nierenkapsel. Des weiteren bestehen ausgeprägte Anastomosen zwischen Plexus pampiniformis, Plexus cremastericus sowie der V. deferentialis. Weitere mögliche Abflusswege sind über V.

pubenda externa superficialis in die V. saphena magna und über die V. epigastrica in die Vena femoralis [25, 14]

2.4. Testikuläre Temperaturregulation

Die testikuläre Gefäßversorgung hat neben der Ver- und Entsorgung des Hodens mit endokrinen Faktoren bzw. Stoffwechselmetaboliten eine weitere Aufgabe zu erfüllen. Sie ist zusätzlich an der Regulation der testikulären Temperatur beteiligt. Beim Mann liegt die Kerntemperatur des Hodens ca. 3 – 4 °C unter der Körperkerntemperatur und ca. 1,5 – 2,5° C unter der Temperatur der Skrotalhaut. Die Aufrechterhaltung dieses Temperaturgefälles wird durch Wärmeabgabe über die Skrotalhaut sowie über den Plexus pampiniformis erreicht. In diesem Plexus ist die zuführende Hodenarterie von mehreren Hodenvenen umgeben, die nach dem Gegenstromprinzip zur Abkühlung des arteriellen Blutes führen und somit eine Überwärmung des testiculären Gewebes vorbeugt [119].

2.5. Ursachen der idiopathischen Varikozele

Die idiopathische Varikozele tritt zumeist links auf. Viele unterschiedliche Theorien zur Pathogenese der Varikozele und deren Einfluss auf die Hodenentwicklung sind postuliert worden. Allen gemein ist die Tatsache, dass die Dilatation des Plexus pampiniformis aus einer gestörten Strömungsdynamik in der V. testicularis interna und den Plexusvenen resultiert. Die daraus formulierten Phänomene des „venösen Reflux“ und der „venösen Stase“ bilden die Ansatzpunkte für die pathogenetischen Erklärungsmodelle. Der Mechanismus ist jedoch sicherlich als multifaktoriell anzusehen.

Die folgenden Ursachen werden diskutiert [71, 72, 125]:

- a. Auf der linken Seite besteht eine ungünstige Einstrombahn in die V. renalis, da die V. testicularis nahezu rechtwinklig einmündet. Die rechte V. testicularis mündet dagegen spitzwinklig in die V. cava.
- b. Es besteht ein höherer Gefäßdruck innerhalb der Vena renalis im Vergleich zur Vena cava, aus der ein erschwerter Abfluss resultiert.

- c. Ein zusätzlicher Druckanstieg in der V. testicularis ist durch zangenartige Kompression der linken Vena renalis zwischen Aorta und A. mesenterica superior bei aufrechter Körperhaltung für einen Reflux verantwortlich (proximales Nussknacker-Phänomen).
- d. Über eine Obstruktion der V. iliaca communis bei Kreuzung mit der A. iliaca kommt es zur Beeinträchtigung der Drainage des Plexus pampiniformis über venöse Kollateralen (distales Nussknacker-Phänomen).
- e. Es entsteht ein erhöhter hydrostatischer Druck der Blutsäule bei der um 10 bis 12 cm längeren linken V. testicularis.
- f. Eine angeborene Disposition zur generellen Schwäche des Bindegewebes sowie der Gefäßwände, z.B. bei Astheniker kann mitverursachend wirken.
- g. Durch einen zu schwach ausgebildeten M. cremaster bzw. eine kongenitale Atonie des Scrotums kann die Muskelpumpe ihre Aufgabe nur unzureichend erfüllen.
- h. Es besteht ein Fehlen oder eine Insuffizienz der Klappen der V. testicularis. Dadurch kommt es vor allem im Stehen zu einem erhöhten orthostatischen Druck.
- i. Die linke V. testicularis mündet in der V. renalis genau gegenüber der V. suprarenalis. Durch Turbulenzen im Einstromgebiet können Klappeninsuffizienzen der Testikularvene entstehen, die einen venösen Reflux verursachen.

Während des schnellen Hodenwachstums in der Pubertät wird die erhöhte Durchblutung der Genitalorgane als zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Varikozele diskutiert [16, 78]. Der damit verbundene vermehrte Anstrom arteriellen Blutes und die Zunahme des venösen Refluxes ist eine mögliche Ursache der zunehmenden Venendilatation [4, 56, 58, 96, 104].

Liegt eine isolierte idiopathische Varikozele auf der rechten Seite vor, müssen das Vorliegen einer abnormen Einmündung der rechten V. spermatica in die V. renalis oder von Anastomosen zwischen dem rechten und dem linken Plexus pampiniformis in Betracht gezogen werden. Zusätzlich sollte ein Situs inversus totalis ausgeschlossen werden [71].

2.6. Epidemiologie

2.6.1. Prävalenz der Varikozele bei Erwachsenen

Nach Sammelstatistiken beträgt die Prävalenz der Varikozele in der erwachsenen Allgemeinbevölkerung im Mittel zwischen 12,4% [118] und 15% [115]. Seit 1950 liegen Prävalenzdaten der Varikozele durch truppenärztliche Musteruntersuchungen vor, es zeigen sich jedoch außerordentliche Schwankungen in den Ergebnissen von 4,1% bis 30,7% [29, 77, 108, 125, 143]. Die hohe Schwankungsbreite ist durch unterschiedliche diagnostische Kriterien (klinische Untersuchung vs. Sonografie) zu erklären. In deutschen Untersuchungsreihen wurde eine Prävalenz von 5,1% bis 21,9% ermittelt [143, 148]. Ethnische oder regionale Unterschiede in der Prävalenz fanden sich nicht [125].

Tabelle 1: Prävalenz der Varikozele testis bei Erwachsenen – Musterungsuntersuchung-modifiziert nach Steeno, 1991 [125]

Autor		Land	Anzahl	Varikozelen in %
Appleby [5]	1955	USA	4.000	10
Salonen [114]	1965	Finnland	2570	4,4
Uehling [137]	1968	USA	766	22,6
Johnson [63]	1970	USA	1.592	9,5
Wutz [148]	1977	Deutschland	3.490	5,1
Thomason [131]	1979	USA	909	30,7
Weißbach [143]	1983	Deutschland	2.752	21,9
Alcalay [3]	1984	Israel	1.479	9,1
Pricolo [106]	1990	Italien	18.800	4,12
Lund [77]	1993	Dänemark	542	9,0

Die Seitenlokalisierung der Varikozele in den Musteruntersuchungen ist überwiegend (zu 99% bis 100%) auf links isoliert [125], eine deutsche Reihenuntersuchung von Weißbach et. al. fand jedoch auch in 2,9% eine rechtsseitige und 18,9% eine beidseitige Varikozele [143].

2.6.2. Prävalenz der Varikozele im Kindes- und Jugendalter

Die Angaben der Prävalenz der Varikozele bei Kindern und Jugendlichen stammen aus Reihenuntersuchungen, die an Schulen, in Kinderheimen oder an Kinderkliniken durchgeführt wurden. Auch diese Angaben schwanken zum Teil erheblich in ihren Ergebnissen. Es wurden Prävalenzen von 3,2% bis 44,2% festgestellt. Gemittelte Prävalenzangaben stammen aus umfangreichen Sammelstatistiken: Hier wiesen zwischen 13,4% [110] und 16,1% [125] der Kinder und Jugendlichen eine Varikozele auf.

Tabelle 2: Prävalenz der Varikozele bei Kindern und Jugendlichen: Reihenuntersuchung in Schulen und Vorschulen

Autor		Land	Anzahl	Alter (Jahren)	Varikozelen in %
Horner [58]	1960	England	1450	3-16	14,2
Oster [96]	1971	Dänemark	837	6-19	16,2
Steen0 [126]	1976	Belgien	4067	12-25	14,7
Erokhin [35]	1979	UdSSR	10000	10-17	12,4
D`Ottavio [30]	1981	Italien	5177	11-16	25,8
El-Gohary [32]	1986	V.A.E.	1546	9-17	13,4
Gattucio [43]	1988	Sizilien	1449	10-16	16,0
Erkan [34]	1990	Türkei	945	13-18	16,7
Rufini [113]	1992	Italien	2225	11-15	44,2
Belloli [11]	1993	Italien	9861	11-18	16,0
Nagar [91]	1993	Israel	791	10-17	9,9
Liang [75]	1997	China	5172	7-22	19,8
Niedzielski [92]	1997	Polen	2470	10-20	35,0
Akbay [2]	2000	Türkei	4052	2-19	7,2
Rha [107]	2001	Südkorea	4271	6-17	6,5
Stavropoulos [124]	2002	Grechenland	3047	5-16	3,2
Pfeiffer [100]	2006	Deutschland	4764	8-18	29,0

Trotz erheblicher Schwankungen der Angaben ist davon auszugehen, dass die Prävalenz in der frühen Jugend zunimmt: Im Alter von 10-11 Jahren wiesen 0% bis 28% [11, 58, 91, 92, 96] und im Alter von 14-16 Jahren 13% bis 34% der untersuchten Jungen eine Varikozele auf [2, 34, 58, 92, 96, 107, 126]. In der ersten deutschen Schuluntersuchung von Pfeiffer et al. (2006) wurde die Prävalenz der Varikozele unter Zuhilfenahme der Dopplersonographie bestimmt. Er wies eine Prävalenz von 18,2% bei Kindern zwischen 8-11 Jahren (median 10,1 Jahre) und 42,8% bei Jugendlichen im Alter von 12-18 Jahren (median 14,5 Jahren) nach [100]. Eine vergleichbar hohe Prävalenzrate fand sich in den Arbeiten von Rufini [113] und Niedzielski [92], bei denen ebenfalls die Dopplersonografie verwendet wurde.

Die Zunahme der Prävalenz in der Adoleszenz wird zum einen als „kontinuierlich“ beschrieben [96], zum anderen findet sich ein scharf akzentuierter Anstieg mit Einsetzen der Pubertät (Alter von 12-14 Jahren) [2, 126]

Die Seitenpräferenz der Varikozele wird nach älteren Literaturangaben von Steeno (1991) mit 99% einseitig links angegeben [125]. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch auch ein vermehrtes Auftreten rechts bzw. beidseits. So ermittelte Akbay et al. 2000 in 0,34% eine rein rechtsseitige und 10,2% eine beidseitige Varikozele [2].

Pfeiffer et al. (2006) konnten bei Kindern in 2,5% eine rechtsseitige und 6,5% eine beidseitige Varikozele feststellen. Bei Jugendlichen fand sich sogar eine rechtsseitige Varikozele in 4,2% und 16,9% auf beiden Seiten [100].

2.7. Folgen der unbehandelten Varikozele

2.7.1. Varikozelenassoziierte Orchidopathie

2.7.1.1. Pathogenese

Die Varikozele übt einen schädigenden Einfluss auf den Hoden aus und kann die Fertilität des erwachsenen Mannes mindern. Nach einer Literaturübersicht sind 40 – 50% der Männer, die wegen unerfülltem Kinderwunsch eine andrologische Sprechstunde aufsuchen, Varikozelenträger [125]. Die Varikozele wird sowohl zu der primären [145] als auch der sekundären Infertilität [47, 147] in Beziehung gesetzt.

Es existieren folgende Hypothesen zur Pathogenese des varikozelenassoziierten Hodenschadens [73, 87, 125]:

a. Erhöhung der Skrotaltemperatur.

Die Temperaturdifferenz von 1,5-2,5° Celsius des Hodens im Vergleich zur Körperkerntemperatur sorgt für eine normale Hodenentwicklung bzw. Spermio-genese. Durch die varikozelenbedingte Stase bzw. Reflux kommt es zur Minderung der Temperaturdifferenz und ein thermisch bedingter Hodenschaden entsteht .

b. Druckatrophie und Zirkulationsstörungen mit Hypoxie

Durch die venöse Stase wird die testikuläre Blutzirkulation durch Druckschäden (venöser Überdruck) und nachfolgender Hypoxie gestört. Eine intra- und extrazelluläre Azidose führt zur Ernährungsstörung des Hodengewebes.

c. Toxische Schädigung des Hodengewebes

Nach Miller et al [87] gelangen über die V. testicularis in hoher Konzentration Substanzen der Niere und Nebenniere zum Hoden und üben einen toxischen Effekt aus (Katecholamine, Renin, Cortison, DHEA, Androstenone, Serotonin, Prostaglandin).

2.7.1.2. Histologische Veränderungen

Das Vollbild des feingeweblichen Umbaus des Hodens wurde von Hornstein (1964) als „Orchidopathia e varicocele“ beschrieben [59]. In Hodenbiopsaten finden sich histologisch degenerative und regressive Läsionen der Samenkanälchen sowie interstitielle und vaskuläre Schäden [125].

In den Tubuli kommt es zum progredienten Verlust des Schichtenaufbaus des Keimepithels bis hin zur Tubulusatrophie (peritubuläre Fibrose, hyaline Wandsklerose) und einem „Sertoli-Cell-Only-Syndrom“ [54]. Dieses ist histologisch durch einen völligen Verlust der Keimzellen gekennzeichnet, so dass lediglich die Sertoli-Zellen in den durchmessergeminderten Hodentubuli erhalten sind [112]. Im Interstitium findet sich anfangs ein eiweißarmes Ödem; der bindegewebige Umbau geht mit einer Atrophie der Leydigzellen einher [59]. Daneben findet sich eine diffuse „Leydigzell-Hyperplasie“ [144].

In den Venolen findet sich eine Dilatation und Hyperämie, größere Sammelvenen zeigen eine Phlebosklerose im Sinne einer chronisch-venösen Stauung. In den Kapillaren und Arteriolen findet sich eine hyaline Adventitiasklerose [59].

2.7.2. Störung der Spermiogenese

Bei Varikozelenträgern findet sich gehäuft eine verringerte Spermiedichte, eine herabgesetzte Beweglichkeit der Spermien und eine pathologische Morphologie der Spermien. McLeod beschrieb 1965 diese Veränderungen zusammenfassend als „OAT-Syndrom“: Oligo-Astheno-Teratozoospermie [85].

Als Frühzeichen der Schädigung gilt die reduzierte Spermienmotilität (Asthenospermie) [51]. Im Verlauf kommt es zur Teratozoospermie mit unreife Keimzellen, amorphe Zellen und sog. Tapering-Formen – Spermatozoen mit überlangem Kopf [54, 85, 115]. Eine lange bestehende Varikozele kann die Spermiogenese progressiv schädigen [19, 47]. Bei erwachsenen wie jugendlichen Varikozelenträgern wurde übereinstimmend beobachtet, dass die Reduktion der Samenqualität bei gleichzeitiger Hodenhypotrophie besonders ausgeprägt ist [41, 49, 98, 123, 145]. Als indirekter Beweis für den deletären Einfluss der Varikozele auf die Spermatogenese können die Resultate der Varikozelenbehandlung bei subfertilen Erwachsenen gelten: Nach retrospektiven Studien kommt es bei ca. 60% der Männer zur Verbesserung der Samenqualität [89]. Beobachtet wurde sowohl eine Steigerung der Spermiedichte, als auch eine Besserung der Motilität und Morphologie. Auch in prospektiv-randomisierten Studien hat sich der positiven Effekt der Therapie bestätigt [53, 79, 94].

2.7.3. Entwicklungs- und Funktionsstörung des Hodens bei Kindern und Jugendlichen

2.7.3.1. Hodenhypotrophie

Ein hypotropher Hoden kann Ausdruck einer reversiblen Wachstumshemmung sein [66]. Dass die Varikozele aber bereits in der Adoleszenz zu einem feingeweblichen Umbau des Hodens führen kann, wurde von Hienz et al. 1980 bei 12-15jährigen Jungen nachgewiesen [54]. Weitere Autoren (Pozza et al 1983, Kass et al. 1987, Hadziselimovic 1989) konnten diese histologischen und ultrastrukturellen Veränderungen bei 6 – bis 17-Jährigen bestätigen [50, 67, 104]. Nach Reihenuntersuchungen an Schülern mit verschiedenen Untersuchungsmethoden ist davon auszugehen, dass sich mit zunehmenden Umfang der Varikozele bereits in der zweiten Lebensdekade häufiger ein kleiner, entwicklungsgestörter Hoden auf der varikozelenträgenden Seite manifestiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einfluss des Varikozelengrades (V. Grad) auf das Hodenvolumen in der Adoleszenz

Autor	Methode	Anzahl	Alter (Jahre)	Hodenhypotrophie in % bei Varikozelen	
				Grad 2	Grad 3
Steenro 126] 1976	Palpation	4067	12-25	34	81
Belloli [11] 1993	Orchidometer	2516	11-18	42	68
Niedzielski [92] 1997	Sonographie	625	10-20	17	20

Eine varikozelenassoziierte Hodenhypotrophie entwickelt sich zumeist zwei Jahre nach Erstmanifestation einer Varikozele [1] und nimmt nach Belloli et. al. (1993) von 24% bei 10- bis 11-Jährigen auf 48% bei 14- bis 16-Jährigen zu [11].

Klinische Studien, die zumeist auf retrospektiver Grundlagen entstanden, ergeben dagegen kein einheitliches Bild. Einerseits wiesen Lyon et. al. (1981) bei Kindern und Adoleszenten mit Varikozele einen Volumenverlust bei 77% der Teilnehmer nach. Nach ihren Beobachtungen von Varikozelen bei präpubertären Kindern erscheint das Risiko einer Wachstumsverzögerung des Hodens umso größer, je früher die Varikozelen auftreten [78]. Dementsprechend wird auch nach neuesten Angaben ein ipsilaterales Volumendefizit von mindestens 15% im Jugendalter als medizinisch bedeutsam im Sinne eines manifesten und somit korrekturbedürftigen Wachstumsstillstandes betrachtet [44, 130].

Andererseits wurde von Diamond et al. (2004) der deletäre Einfluss der Varikozele auf die Hodenentwicklung in der frühen Jugend bezweifelt, da ipsilaterale Hodenhypotrophien weder im Hinblick auf die Häufigkeit noch dem Ausmaß einen Zusammenhang mit dem Varikozelengrad erkennen ließen [28].

2.7.3.2. Störung der Spermiogenese

Naturgemäß werden bei jungen Varikozelenträgern nur selten Spermioogramme untersucht. Erkenntnisse über eine varikozelenbedingte Störung der Spermiogenese resultieren aus Untersuchungen von Spätadoleszenten und jungen Erwachsenen: Varikozelenträger haben im Mittel niedrigere Spermiedichte und eine mindere Samenqualität als junge Männer ohne Varikozele [42, 98].

Übereinstimmend wurde festgestellt, dass die Reduktion der Samenqualität bei wachstumsgeminderten Hoden besonders ausgeprägt ist.

2.7.3.3. Hormonelle Veränderung

Durch Stimulationstests mit Gonadotropem Releasing Hormon (GnRH) konnte eine hormonelle Dysregulation (Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse) als Ausdruck einer latenten Störung der Hodenfunktion beobachtet werden. Nach Injektion von 100 µg GnRH kam es zur excessiven, pathologischen Ausschüttung von LH und FSH [18, 61]. Der GnRH-Test wird als exzessiv beurteilt, wenn die stimulierten Werte von LH nach 30 Minuten über 51,7 U/l anstiegen, bzw. über 44,1 U/l nach 60 Minuten, oder die stimulierten FSH-Werte nach 30 oder 60 Minuten Werte von über 8,2 U/L überschreiten.

Diese hormonelle Dysregulation kann sich schon vor einer messbaren Volumendifferenz der Hoden manifestieren und scheint reversibel zu sein [7, 103].

Die bislang größte Untersuchung dieser Art von Kass et al. (1993) wies bei 104 Jungen im Alter von 10-19 Jahren mit einseitiger Varikozele in ca. 30% einen pathologischen GnRH-Test nach [68]. Eine 2000 veröffentlichte Arbeit von Fideleff et al. mit 93 Teilnehmern konnte diese Ergebnisse jedoch nicht reproduzieren [39].

2.8. Diagnostik

2.8.1. Klinische Untersuchung

Die klinische Diagnostik der Varikozele beruht im wesentlichen auf Palpation und Sichtbeurteilung des Skrotums. Dabei wird die Untersuchung am stehenden Patienten vorgenommen. Der Samenstrang wird zunächst in Ruhe und anschliessend unter dem Valsalva-Manöver (Betätigung der Bauchpresse) untersucht. Eine subklinische Varikozele liegt vor, wenn bei negativen Tastbefund in der apparativen Diagnostik

hämodynamische Veränderungen tastbar sind [82].

Die Varikozele wird in der am weitesten verbreiteten Klassifikation nach Dubin und Almelaar (1970) in drei Schweregrade eingeteilt [31]:

- Grad I: nur unter Valsalva-Manöver tastbare Varikozele mit einem Durchmesser des Venenkonvolutes von <1 cm
- Grad II: Venen sind in Ruhe als Stränge tastbar, Durchmesser des Venenkonvolutes 1-2 cm
- Grad III: sichtbares Venenkonvolut mit massiver Erweiterung des venösen Systems, Durchmesser des Venenkonvolutes >2 cm

Die klinische Diagnostik ist jedoch ungenau und stark untersucherabhängig [53]. Im Vergleich zur apparativen Diagnostik ist die Sensitivität (71%) und die Spezifität (69%) der klinischen Diagnostik gering [134].

2.8.2. Apparative Diagnostik

Bei der apparativen Beurteilung der Varikozele sind unterschiedliche Verfahren in die diagnostische Routine eingeführt, die nachfolgend aufgeführt sind. Diese werden notwendig, da ein positiver Tastbefund nicht automatisch für einen venösen Reflux beweisend ist [92].

- **Dopplersonographie:**

Die CW-Dopplersonographie wurde durch Greenberg (1977) in die Diagnostik der Varikozele eingeführt [48]. Sie gilt als Standardmethode zur Untersuchung peripherer Gefäße und als sichere Nachweismethode der Varikozele testis.

Dabei wird der sogenannte Doppler-Effekt (nach Christian Johann Doppler, 1803-1853) ausgenutzt, der durch eine Frequenzänderung jeder Art von Welle entsteht, sobald sich Beobachter und Wellenerzeuger relativ zueinander bewegen. Hochfrequenter Ultraschall durchdringt biologisches Gewebe und wird an Grenzflächen unterschiedlicher Schalldichte (Impedanz) reflektiert. Durch die Reflektion an der bewegten Blutsäule kann mit der Frequenzänderung die Blutströmungs- und Richtung nachgewiesen werden. Die Frequenzänderung ist abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, der Sendefrequenz der Schallsonde und dem Anstellwinkel der Sonde zum Gefäß.

Zur Diagnostik der Varikozele testis werden Sendefrequenzen im Bereich von 7-10 MHz (Eindringtiefe 2,5-3,5cm) verwendet. Als Schallwellenquelle- bzw Empfänger dient ein Kristall aus piezoelektrischen Material (Bariumtitanat, Bleizirkonattitanat oder Bleimetaniobat), über den kontinuierlich Schallwellen („continuous“-wave) ausgesendet und empfangen werden [39]. Die Verarbeitung des Dopplersignals kann nondirektional oder direktional erfolgen. Dabei wird bei nondirektionaler Verarbeitung die Bluströmung als Mischsignal wiedergegeben und akustisch aufbereitet. Die Strömungsrichtung- und Geschwindigkeit wird dabei nicht dargestellt. Diese zusätzliche Information wird durch die directionale Verarbeitung ermöglicht. Vor- und Rückflusssignale werden getrennt und richtungsorientiert zu einer Analogkurve aufbereitet. Vorflusssignale werden oberhalb, Rückflusssignale unterhalb der Null-Linie registriert. Einkanalige Geräte geben das dominierende Vor- oder Rückflusssignal wieder (Bidirektionale Analogkurve), zweikanalige Geräte ermöglichen dagegen die simultane Registrierung von Vor- und Rückflusssignalen (Outphaser-Analogkurve) [41]. Die Sensitivität bzw. Spezifität der CW-Dopplersonografie wird mit 80-85% bzw 95% angegeben [46, 76]. Die Untersuchung erfolgt im Liegen oder Stehen. Hirsh et al. (1980) unterschieden folgende charakteristische Dopplergrade [55]:

Grad 0:	keine venöse Aktivität
Grad 1:	kurzer Reflux zu Beginn des Valsalva-Manövers und Efflux nach Valsalva
Grad 2:	Reflux während des gesamten Valsalva-Manövers und später Efflux
Grad 3:	intermittierender Reflux: atemabhängig und akzentuiert unter Valsalva-Manöver
Grad 4:	Dauerreflux: akzentuiert unter Valsalva-Manöver
Grad5:	Dauerreflux: unbeeinflusst von Valsalva-Manöver

Eine zusätzliche Unterscheidung der Form des Refluxes wird von Meisel [86] und Gall [41] vorgenommen (siehe Abbildungen 1-3 im Anhang):

Drucktyp:	Reflux unter Valsalva und nachfolgender Efflux
Shunttyp:	Reflux unter Valsalva und simultaner orthograde Efflux

- B-Bild-Sonographie:

Die Hodensonographie wird zur Beurteilung der Anzahl und des Durchmessers der Testikularvenenäste eingesetzt. Die Untersuchung erfolgt im Liegen oder Stehen. Bei Erwachsenen wird definitionsgemäß von einer Varikozele gesprochen, wenn mindestens drei erweiterte Venen vorliegen, von denen eine einen Durchmesser von mehr als drei mm aufweist [83]. Bei Jugendlichen weisen meist nur drittgradige, d.h. sichtbare Varikozelen einen Durchmesser von drei mm oder mehr auf [92]. Desweiteren steht mit der Ultraschallsonographie ein genaues nicht-invasives Verfahren zur Hodenstruktur- und Größe zur Verfügung. Wie bei der zuvor beschriebenen CW-Dopplersonographie handelt es sich um hochfrequente Schallwellen oberhalb des hörbaren Bereichs. In der bildgebenden Diagnostik wird Ultraschall von 1-10 MHz verwendet. Durch Reflexion und Brechung eines entsprechenden Schallimpulses und des darauf folgenden empfangenen Echo wird ein Bild erzeugt. Ein piezoelektrischer Kristall wird durch Anlegen einer Wechselspannung zu Schwingungen angeregt und gibt diese als Ultraschallwellen an das umgebende Medium ab. Umgekehrt werden auftretende Ultraschallwellen durch mechanische Verformung des Kristalls in elektrische Ladung umgewandelt, welche gemessen werden können. Der Kristall dient also erneut gleichzeitig als Sender und Empfänger. Zur Darstellung von Echosignalen in Diagramme oder Abbildungen werden Kurven (A-Mode) oder Graustufen (B-Mode) verwendet. Die Darstellung der Echosignale erfolgt in den meisten Ultraschallgeräten im B-Mode („Brightness“-Modulation). Dabei wird ein zweidimensionales Schnittbild erzeugt, das Bildinformationen über Helligkeitsunterschiede liefert, indem unterschiedliche Echointensitäten als Bildpunkte unterschiedlicher Dichte zu „Grauwert“-Stufen elektronisch verarbeitet werden.

Unterschiedliche Applikatortypen können zur Anwendung kommen. Gebräuchliche Real-Time-Scanner (Echtzeitdarstellung mit bewegten Bildern) sind Linear-Konvex- oder Sektorenschanner. Sie unterscheiden sich vor allem durch unterschiedliche Eindringtiefen und Fokussierungen in ihrer Anwendung. In der

Hodensonographie wird häufig ein Linearscanner eingesetzt, da hier bis zu 512 Wandlerelemente linear angeordnet sind und damit die Dichte des Zeilenrasters sowie die Bildqualität erhöht wird. Die Eindringtiefe ist jedoch im Vergleich zu Konvex- oder Sektorenschanner geringer.

- Phlebographie

Eine Phlebographie kann retrograd und antegrad durchgeführt werden. Die selektive retrograde Venographie der Vena spermatica interna liefert die genauesten Informationen bezüglich der anatomischen Verhältnisse, die Anwendung erfolgt v.a. bei der retrograder Sklerosierung [21]. Diese Untersuchungstechnik ist jedoch sehr invasiv und eignet sich nicht zur Routinediagnostik [52]. Bei der antegraden Darstellung erfolgt die Kontrastmitteldarstellung der Vena spermatica und ihrer Kollateralen sowie möglicher Begleitvenen von einer Vene des Plexus pampiniformis aus. Auch diese Anwendung ist invasiv, sie wird v.a. im Zusammenhang mit der antegraden Sklerosierung genutzt [15].

- Szintigraphie

Bei der Perfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -Pertechnetat kann Radioaktivität über dem Becken und dem Scrotum aufgrund der Anreicherung der radioaktiven Substanz in der Varikozele aufgrund der venösen Stase nachgewiesen werden [22]. Diese Nachweismethode der Varikozele ist als rein experimentell anzusehen und hat aufgrund der hohen Strahlenbelastung keinen Eingang in die Routinediagnostik gefunden

- Thermographie

Unter der Thermographie versteht man die Messung einer bei Varikozele erhöhten Skrotaltemperatur bei dilatierten Plexus pampiniformis im Vergleich zu Patienten mit suffizientem venösen Abfluss. Die Messung erfolgt mit konventionellen oder Infrarotthermometern sowie mit flexiblen Thermostrips, die ihre Farbe durch Flüssigkeitskristalle abhängig von der Temperatur ändern. Temperaturen bis 34° Grad Celsius gelten als normal, ein positiver Befund liegt einseitig bei einer Temperaturerhöhung von mindestens einem Grad bzw. beidseitiger Temperatur von

über 34° Grad Celsius vor. Auch dieses Verfahren ist wenig verbreitet und hat einen geringen Aussagewert [21].

2.9. Therapie der Varikozele

2.9.1. Therapieempfehlung

Nach den Leitlinien der Europäischen Vereinigung der Urologen (EAU) bestehen folgende Indikationen zur Therapie der adoleszenten Varikozele [37]:

- a. Varikozele bei begleitender Hodenhypotrophie
- b. pathologisch ausgefallener GnRH-Test

Weiterhin wird die Therapie der Varikozele bei skrotalen Schmerzen und bei kosmetisch belastendem Befund empfohlen [109, 140].

Die Behandlung der Varikozele im Kindes- und Jugendalter zielt vor allem darauf ab, manifeste Wachstums- und Funktionsstörungen des Hodens zu korrigieren und dadurch einer späteren Fertilitätsstörung vorzubeugen. Die Feststellung einer varikozelenbedingte Wachstumsstörung wird im allgemeinen an der Hodenvolumendifferenz festgemacht. Dabei schwanken die Angaben zu signifikanten Volumendifferenzen zum kontralateralen Hoden zwischen 10% und 20% [99, 116]. Eine Varikozelekorrektur kann zur Volumenzunahme des hypotrophen Hodens führen [8, 20, 52, 66, 99, 111]. Dies wurde auch von prospektiv randomisierten Studien bestätigt [74, 97].

Erwachsene profitieren nach retrospektiven Arbeiten von der frühzeitigen Behandlung eines kleinen varikozelentragenden Hodens in der Adoleszenz im Hinblick auf das Hodenvolumen und die Spermiogenese [116].

Die prophylaktische Behandlung selbst ausgeprägter Varikozelen bei normalem Hodenvolumen wird dagegen kontrovers diskutiert. Ein abwartendes Verhalten bis zum Auftreten einer Hypothrophie kann eine mögliche Übertherapie der Jugendlichen vermeiden [109]. Andererseits muss auf das hohe Risiko einer sukzessiven Hodenschädigung hingewiesen werden [56].

2.9.2. Behandlungsmethoden bei Kindern und Jugendlichen

Mittlerweile haben sich verschiedene Behandlungsmethoden zur Therapie der Varikozele etabliert. Allen gemein ist das Ziel der Unterbindung des venösen Refluxes über die Vena testicularis interna. Die Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich des Eingriffsortes. Eine wesentliche Modifikation gegenüber der selektiven Unterbindung der Hauptvene bzw. ihrer Äste besteht in der en-bloc-Ligatur der Testicularvene und –arterie. Weitere Unterschiede betreffen die Invasivität der Verfahren [84]. Bei Ausschaltung des regulären suprainguinalen Abflusses erfolgt die venöse Drainage über skrotale Kollateralen und inguinale Anastomosen zur Vena iliaca [25].

Von der Europäischen Urologenvereinigung wird die antegrade Sklerosierung der Varikozele als Therapie empfohlen [141]. Dieses von Tauber 1988 vorgestellte, minimal-invasive Verfahren findet bei Erwachsenen und Kindern Anwendung [129]. Von einem skrotalen Zugang aus werden die Plexusvenen dargestellt und nach Separierung eines Venenastes zunächst eine Kontrastmitteldarstellung des Abflussweges vorgenommen. Die Okklusion erfolgt durch Applikation des Sklerosans Polidocanol.

Darüber hinaus werden folgende Verfahren werden bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt:

- Operation nach Bernardi:

Es handelt sich hierbei um eine hohe retroperitoneale Ligatur der V. testicularis nach über dem inneren Leistenring. Die Arterie wird geschont. Dieses Verfahren weist im Kindesalter aufgrund der feinen anatomischen Verhältnisse mit persistierenden kleinkalibrigen periarteriellen Venen eine hohe Persistenzrate der Varikozele auf [26, 69]

- Operation nach Palomo

Bei dieser Operationsmethode erfolgt die kombinierte hohe Ligatur des Testikularvene und -arterie. Der Zugang erfolgt über einen Inguinalschnitt oberhalb des inneren Leistenringes, dabei werden die Vene und Arterie en-bloc unterbunden [69].

- Operation nach Ivanissevich

Dieser hochinguinale Eingriff erfolgt über einen inguinalen Zugang [62]. Der Samenleiter sowie die A. testicularis werden dargestellt und von den V. spermatica interna getrennt. Die Unterbindung erfolgt unmittelbar vor dem inneren Leistenring. Bei einer en-bloc Ligatur von Arterie und Vene erfolgt diese oberhalb des Zusammentretens von Samenleiter und Gefäßbündel [89].

- Mikrochirurgische Varikozelentherapie

Mittels einer Lupe oder des Operationsmikroskopes erfolgt die Ligatur von testikulären und cremasterischen Venen. Bei Kindern wird ein inguinales Vorgehen (Eröffnung des Leistenkanals vom äußeren Leistenring), bei Jugendlichen ein subinguinales Vorgehen (Hervorluxieren des Hoden-Samenstrangpaketes nach Inzision in Höhe des äußeren Leistenringes) empfohlen [88, 45].

- Laparoskopische Varikozelenligatur

Von einem transperitonealen Zugang erfolgt die arterienschonende Venenligatur oder von Arterien und Venen nach Inzision des Peritoneums oberhalb des inneren Leistenringes [38].

- Perkutane retrograde Sklerotherapie

Nach der retrograden Phlebographie erfolgt die Okklusion der V. testicularis interna und ihrer Kollateralen mittels einem Verödungsmittel (z.B. Polidocanol) oder durch Ballonokklusion [132].

Die Operationsmethoden nach Kocher (skrotale Venenresektion), nach Shafik (Plikation des Funiculus spermaticus), nach Narrath (subinguinale Venenresektion) sowie die mikrovaskuläre Anastomose zwischen der V. saphena magna und dem distalen Stumpf der Vena testicularis werden bei Kindern nicht angewendet.

3. Material und Methode

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Teilauswertung eines gemeinsamen Studienprojektes, das vom August 1998 bis Mai 2003 von der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek (damaliger Chefarzt Prof. Dr. R. Tauber) und dem Zentrum für experimentelle Medizin des Institutes für Mathematik und Datenverarbeitung der Medizin (IMDM) des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf (damaliger Leiter Prof. Dr. J. Berger) durchgeführt wurde.

Das Studienprojekt gliederte sich in drei Teile:

1. Reihenuntersuchung zur Prävalenz der Varikozele bei Viert- und Achtklässlern aller Schulformen in den Schularztstellen der Freien und Hansestadt Hamburg vom August 1998 bis Juli 1999. Diese Daten wurden bereits publiziert [100].
2. Begleitende Klinikuntersuchung dieser Altersgruppen zur Analyse des pubertäts-stadienabhängigen Hodenwachstums und zum Einfluß der Varikozele auf die Hodenentwicklung vom August 1998 bis Dezember 2000 (Publikation in Vorbereitung).
3. Längsschnittuntersuchung zur Progression der Varikozele in der Urologischen Klinik vom August 1998 bis Mai 2003. Über diese prospektive Longitudinaluntersuchung soll im Folgenden berichtet werden.

Die Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BASG) unterstützte die Durchführung der Studie. Die Genehmigung der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg lag vor. Die Untersuchungen der Schüler erfolgte freiwillig und nur nach schriftlichem Einverständnis seitens der Eltern. Ferner lag bei allen Probanden eine schriftliche Zustimmung zur anonymisierten Übermittlung altersbezogener Daten an das Institut für Biometrie und Epidemiologie vor.

3.1. Rekrutierung der Teilnehmer

4764 Schüler nahmen am Varikozelenscreening teil. Sie waren zwischen 8 und 18 Jahren alt, der Altersmedian lag bei 11,0 Jahren. Von diesen wiesen 1351 Jungen (28%) eine Varikozele auf. 778 Jungen, darunter 700 Jungen mit Varikozelen (52% aller Varikozelenträger im Screening) erklärten sich zu einer ergänzenden Klinikuntersuchung bereit. Darunter befanden sich 488 prä- und frühpubertäre Schüler (Pubertätsstadium I und II nach Tanner [81]). Davon nahmen 198 Schüler (40%) an

regelmäßigen Kontrolluntersuchungen über mindestens drei Jahre teil. Über 164 Jungen mit strikt einseitigen Varikozelen (34%) soll im Folgenden berichtet werden.

3.2. Untersuchungstechniken

3.2.1. Genitaluntersuchung

Die Untersuchung folgte der im Studienprotokoll festgelegten Vorschrift. Die Untersuchungstechniken der Eingangs- und Abschlussuntersuchung waren identisch.

In adäquat temperierten Räumen wurden die Jungen zunächst in stehender Position untersucht. Die Bestimmung des Pubertätsstadiums erfolgte anhand der PHS-Stadien („pubic hair stages“) I-V nach Tanner [81].

Der Ausprägungsgrad der Varikozele wurde zunächst klinisch bestimmt. Bei der Inspektion des Skrotums wurde auf eine sichtbare Umfangsvermehrung des Samenstranges und unter der Skrotalhaut erkennbare Schlingelungen der Samenstrangvenen geachtet. Dann wurde durch Palpation untersucht, ob dilatierte, geschlängelte und z.T. perlschnurartig erweiterte Samenstrangvenen vorlagen. Zuletzt wurde nach Aufforderung zur Betätigung der Bauchpresse (Valsalva-Pressversuch) überprüft, ob infolge des vermehrten venösen Reflux eine passagere Dilatation der Venen tastbar wurde. Während der Inspektion des Scrotums wurde zusätzlich auf pathologische Befunde des Scrotalinhaltes und der Genitalregion wie Phimosen, Hydrozelen, Hodenhochstände oder Leistenhernien geachtet.

3.2.2. CW-Dopplersonographie

Ergänzend wurde eine CW-Dopplersonographie beider Samenstränge im Stehen und im Liegen vorgenommen. Der Nachweis eines venösen Refluxes war bei jedem Varikozelengrad obligat, um den klinischen Befund zu objektivieren. Die Doppleranalyse des venösen Refluxes erfolgte dem Vorgehen anderer Arbeitsgruppen [36] entsprechend im Stehen. Der Samenstrang wurde mit der Untersucherhand exponiert und die Dopplersonde hochskrotal im Winkel von 45° in Richtung auf den äußeren Leistenring aufgesetzt. Zur Orientierung wurde zunächst die Testikulararterie aufgesucht. Danach wurde bei ruhiger Atmung, dann unter Valsalva-Bedingungen überprüft, ob ein venöser Reflux vorlag. Ferner wurde die Refluxdauer bestimmt. Für alle Untersuchungen wurde das Gerät Logidop2® (Fa. Kranzbühler, Solingen) mit einer

8-MHz-Schallsonde zur Beurteilung langsamer venöser Strömungen in oberflächennahen Gefäßen verwendet. Seine zweikanalige Outphaser-Analogtechnik ermöglichte die simultane Darstellung verschiedener Strömungsrichtungen. Im Kanal I wurde der venöse Reflux oberhalb der Null-Linie, im Kanal II der orthograde Efflux unterhalb der Null-Linie registriert. Die Registrierung der Strömungskurven erfolgte mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/sek. über eine Dauer von 10 Sekunden. Es wurden nur diejenigen Befunde als „Reflux“ gewertet, die sich sowohl akustisch als auch graphisch registrieren ließen. Bestand lediglich der Höreindruck eines Refluxes, ließ sich aber keine Analogkurve ableiten und dokumentieren, wurde der Befund als „negativ“ gewertet.

3.2.3. Hodensonographie

Abschließend wurden bei allen Probanden in liegender Position die Volumina beider Hoden sonographisch gemessen und die Volumendifferenz bestimmt. Die Volumetrie erfolgte über dem longitudinalen Schnittbild des Hodens anhand des Längen-, Breiten- und Anteriorposterior-Durchmessers mittels der Formel für Rotationsellipsoide ($L \times B \times Ap \times 0,52$). Desweiteren wurde mit der Hodenultraschallsonographie das Vorliegen pathologischer Scrotalbefunde wie Hodentumore, Spermatozelen oder Hydrozelen anhand der Hodenstruktur (Homogenität, Binnenecho) ausgeschlossen.

Als Gerät stand ein Sonoline SI 400[®] (Fa. Siemens, Erlangen) mit 7,5 MHz-Schallkopf zur Verfügung.

3.3. Klassifikationen

Die Bestimmung der Varikozelengrade erfolgte im Stehen und die Einteilung orientierte sich an der Klassifikation der WHO (1993) [146]. Die folgenden Grade wurden unterschieden:

- G0 - Reflux ohne Tast- bzw. Sichtbefund
- G1 - Varikozele unter Valsalva tastbar
- G2 - Varikozele in Ruhe tastbar
- G3 – Varikozele sichtbar

Doppler-Analogkurven lassen charakteristische Refluxmuster erkennen, die eine Aussage über den Schweregrade des venösen Refluxes ermöglichen. Die Einteilung der Refluxgrade erfolgte im Stehen und Liegen und orientierte sich am Doppler-Grading nach Hirsch et al (1980) [55]. Es wurden drei Grade unterschieden: kein Reflux, zeitlich begrenzter Reflux unter Valsalva (VR), kontinuierlicher Reflux ins Skrotalfach, d.h. Dauerreflux (DR).

3.4. Datenauswertung und statistisches Verfahren

Alle Daten wurden in für die Studie erstellte CRFs (siehe Anhang) eingetragen. Die CRFs pro Schüler wurden durch eine ID – Nummer (sequentielle Nummer für Schüler einer Schule) und eine Nummer der Schule gekennzeichnet. Die Originale der ausgefüllten Bögen gingen an das IMDM des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Dort erfolgte eine Qualitätsprüfung im Hinblick auf die Vollständigkeit und Plausibilität der Angaben. Die Angaben auf den korrekt ausgefüllten CRFs wurden in eine ACCESS Datenbank übertragen.

Die statistische Auswertung erfolgte im Sinne einer explorativen Datenanalyse. Dabei kamen unterschiedliche Testverfahren zur Anwendung. Zur Prüfung auf mehr als zufällige Unterschiede wurde bei verbundenen Stichproben (Änderung zwischen zwei Zeitpunkten) und stetigen oder ordinalskalierten Merkmalen der Wilcoxon Test für verbundene Stichproben, bei nominalen Merkmalen der McNemar-Test benutzt. Zum Vergleich von unverbundenen Stichproben und stetigen oder ordinalskalierten Merkmalen wurde bei zwei Gruppen der Mann-Whitney-Wilcoxon (U-Test), bei mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test herangezogen. Wiesen sowohl die Gruppenvariable als auch die Merkmalsausprägung eine natürliche Abstufung auf, wurde der Jonckheere-Terpstra-Test zur Prüfung auf Unterschiede eingesetzt. Bei nominalen Merkmalen wurde in der Vierfeldertafel der Fisher Test herangezogen.

Den Testverfahren wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ als statistisch signifikant zu Grunde gelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Eingangsuntersuchung (EU)

4.1.1. Teilnehmer

Das Alter der 164 Probanden betrug im Median 10,5 Lebensjahre, der jüngste Teilnehmer war 9 Jahre alt, der älteste Teilnehmer war 15 Jahre alt. Alle Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung im Pubertätsstadium 1 (n=121; 73,8%) und 2 (n=43; 26,2%) nach Tanner.

4.1.2. Varikozelengrad

Von 164 Teilnehmer wiesen 53,7% (n=88) eine Varikozele 0. – 1. Grades, 30,5% (n=50) eine Varikozele testis 2. Grades und 15,8% (n=26) eine Varikozele testis 3. Grades auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Verteilung der Varikozelengrade (EU)

	Varikozelengrad			
	0+1	2	3	gesamt
Anzahl (n)	88	50	26	164
Prozent	53,7	30,5	15,8	100

4.1.3. Refluxmuster

38 (23,2%) der Varikozelenträger wiesen einen Valsalvareflux mit einer Refluxdauer von median 3,0 sec. (Perzentil 25: 1,9 sec; Perzentil 75: 5,4 sec.) auf. Dagegen zeigten 126 (76,8%) einen Dauerreflux. Die Analyse der Varikozelengrade zeigt, dass ein Valsalvareflux überwiegend bei der gering ausgeprägten Varikozele (G0-1) auftrat. Insgesamt überwog bei allen Graden, besonders bei tast- und sichtbarer Varikozele (G2-3) der Dauerreflux. (Tabelle 5)

Tabelle 5: Refluxmuster nach Varikozelengrad (EU)

		Refluxmuster		
		Valsalvareflux	Dauerreflux	gesamt
Varikozelengrad	0 + 1	n=32 36,4%	n=56 63,6%	n=88 100%
	2	n=6 12%	n=44 88%	n=50 100%
	3	n=0 0%	n=26 100%	n=26 100%
	Gesamt	n=38 23,2%	n=126 76,8%	n=164 100%

4.1.4. Hodengröße

In der Eingangsuntersuchung wurde rechts ein Hodenvolumen zwischen 0,20 ccm und 13,00 ccm (Perzentile 25: 0,50 ccm, Median: 0,90 ccm, Perzentile 75: 2,90 ccm) ausgemessen. Links fand sich ebenfalls ein Hodenvolumen zwischen 0,20 ccm und 13,00 ccm (Perzentile 25: 0,50 ccm, Median: 0,80 ccm, Perzentile 75: 2,80 ccm).

4.2. Abschlussuntersuchung (AU), deskriptiver Teil

4.2.1. Teilnehmer

In der Abschlussuntersuchung waren die Teilnehmer etwa drei Jahre älter. Das Alter der Teilnehmer betrug im Median 13,6 Lebensjahre, der jüngste Proband war 12 Jahre alt, der älteste Teilnehmer war 18 Jahre alt. Die Pubertätsstadien der Teilnehmer in der Abschlussuntersuchung sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Pubertätsstadien nach Tanner (AU)

Pubertätsstadium nach Tanner (AU)					
1	2	3	4	5	Gesamt
n=31 (18,9%)	n=48 (29,3%)	n=35 (21,3%)	n=35 (21,3)	n=15 (9,2%)	n=164 (100%)

4.2.2. Varikozelenpersistenz

In der Abschlussuntersuchung wiesen von 164 Teilnehmer 89% (n=146) weiterhin eine Varikozele auf. Davon zeigten 76,8% (n=126) der Teilnehmer eine unilateral linksseitige Varikozele und 12,2% (n=20) eine beidseitige Varikozele. Bei 11,0% (n=18) der Jungen bestand klinisch wie dopplersonografisch kein Befund mehr. Eine nur am rechten Samenstrang bestehende Varikozele konnte in keinem Fall festgestellt werden.

4.2.3. Varikozelengrad

Von 146 Teilnehmern wiesen 31,5% der Teilnehmer eine Varikozele bis 1. Grades auf. Bei 41,1% der Teilnehmer fand sich eine tastbare Varikozele und 27,4% der Probanden wiesen eine sichtbare Varikozele auf. Am rechten Samenstrang konnten lediglich Varikozelen der Grade 0 und 1 nachgewiesen werden. Tabelle 7 zeigt die Befunde am linken und rechten Samenstrang.

Tabelle 7: Varikozelengrade in der Abschlussuntersuchung

		Varikozelengrad (AU)			
		0+1	2	3	Gesamt
Linker Samenstrang	Einseitige Varikozele	n=42 33,3%	n=50 39,7%	n=34 27%	n=126 100%
	Beidseitige Varikozele	n=4 20%	n=10 50%	n=6 30%	n=20 100%
	gesamt	n=46 31,5%	n=60 41,1%	n=40 27,4%	n= 146 100%
	Rechter Samenstrang	n=20 100%	n=0 0%	n=0 0%	n=20 100%

4.2.4. Refluxmuster

16% (n=23) der Varikozelen am linken Samenstrang zeigten einen Valsalvareflux mit einer medianen Refluxdauer von 2,0 sec. (Perzentil 25: 1,3 sec; Perzentil 75: 4,2 sec.). 84% (n=123) wiesen einen Dauerreflux auf. Die Analyse der Varikozelengrade zeigt, dass der Valsalvareflux nahezu ausschliesslich bei der gering ausgeprägten Varikozele

(G0-1) auftrat. Insgesamt überwog wie in der Eingangsuntersuchung bei allen Graden, besonders bei tast- und sichtbarer Varikozele (G2-3), der Dauerreflux (Tabelle 8).

Am rechten Samenstrang wurde bei allen Varikozelen ein Valsalvareflux mit einer medianen Refluxdauer von 2,0 sec. (Perzentil 25: 1,90 sec; Perzentil 75: 2,60 sec.) festgestellt (Tabelle 9).

Tabelle 8: Refluxmuster am linken Samenstrang, (AU)

		Varikozelengrad (AU)			
		0 + 1	2	3	Gesamt
Refluxmuster linker Samenstrang	Valsalvareflux	n=21 45,7%	n=1 1,7%	n=1 2,5%	n=23 15,8%
	Dauerreflux	n=25 54,3%	n=59 98,3 %	n=39 97,5%	n=123 84,2%
	Gesamt	n=46 100%	n=60 100%	n=40 100%	n=146 100%

Tabelle 9: Refluxmuster am rechten Samenstrang, (AU)

		Varikozelengrad (AU)			
		0 + 1	2	3	Gesamt
Refluxmuster rechten Samenstrang	Valsalvareflux	n=20 100%	n=0 0%	n=0 0%	n=20 100%
	Dauerreflux	n=0 0%	n=0 0%	n=0 0%	n=0 0%
	Gesamt	n=20 100%	n=0 0%	n=0 0%	n=20 100%

4.2.5. Hodengröße

Der rechte Hoden wurde bei unilateraler linksseitiger Varikozele mit 7,95 ccm im Median (Perzentile 25: 4,40 ccm, Perzentile 75: 11,0 ccm) gemessen. Bei begleitender rechtsseitiger Varikozele fand sich ein Volumen im Median von 8,55 ccm (Perzentile 25: 6,95 ccm, Perzentile 75: 9,95 ccm). Probanden ohne Befund in der

Abschlussuntersuchung wiesen ein Hodenvolumen von 8,55 ccm im Median auf (Perzentile 25: 6,50 ccm, Perzentile 75: 12,00 ccm).

Der linke Hoden wurde bei unilateraler linksseitiger Varikozele mit 7,00 ccm im Median (Perzentile 25: 4,20 ccm, Perzentile 75: 11,0 ccm) gemessen. Bei begleitender rechtsseitiger Varikozele fand sich ein Volumen im Median von 7,20 ccm (Perzentile 25: 5,75 ccm, Perzentile 75: 9,45 ccm). Probanden ohne Befund in der Abschlussuntersuchung wiesen ein Hodenvolumen von 8,40 ccm im Median auf (Perzentile 25: 6,50 ccm, Perzentile 75: 11,00 ccm).

4.3. Analytischer Teil: Untersuchung zur Progression der Varikozele

4.3.1. Entwicklung der Ausprägungs- bzw. Refluxgrade und bilaterale Varikozelen

Wie bereits unter Punkt 4.2.2. ausgeführt, persistierte die Varikozele peripubertärer Jungen in hohem Maße, in 89% (146/164 Probanden), über die gesamte Beobachtungsdauer. Nur bei 11,0% (n=18) bestand klinisch wie dopplersonografisch kein Befund mehr. 12,2% der Jungen mit persistierender Varikozele (n=20) wiesen in der Abschlussuntersuchung einen beidseitigen Befund auf. Im Folgenden wird analysiert,

1. ob Probanden mit persistierender Varikozele in der Abschlussuntersuchung im Vergleich zur Eingangsuntersuchung höhere Ausprägungsgrade bzw. höhere Refluxgrade aufwiesen,
2. ob einzelne Ausprägungsgrade bzw. Refluxgrade in der Eingangsuntersuchung in höherem Maße zur Rückbildung neigten,
3. ob Probanden, die beidseitige Varikozelen entwickelten (n=20), sich von solchen mit Varikozele (n=126) im Hinblick auf den initialen wie den abschließenden Varikozelengrad bzw. Refluxgrad unterschieden.

Dabei werden zur Berechnung der Signifikanzniveaus, abgesehen von der Betrachtung neu aufgetretender beidseitiger Varikozelen, nur die Probanden mit persistierender linksseitiger Varikozele herangezogen (n=146).¹

¹ Um die Übersichtlichkeit einiger Tabellen zu gewährleisten, wurden vereinzelt Werte, die zur Berechnung des Signifikanzniveaus notwendig sind, aus den Tabellen herausgenommen. Die vollständigen Tabellen dieser vereinfachten Darstellungen finden sich im Anhang.

4.3.1.1. Veränderung der Varikozelengrade

Bei der Betrachtung der Veränderung des Varikozelengrades zeigt sich eine Zunahme des Dilatationsgrades der Varikozele (McNemar-Bowker Test $p < 0,001$). Bestand in der Eingangsuntersuchung noch bei fast Hälfte der Teilnehmer eine nur geringgradige Varikozele, so waren dies in der Abschlussuntersuchung nur noch knapp ein Drittel aller Probanden. Bei 68% aller Teilnehmer fand sich in der Abschlussuntersuchung eine tast- oder sichtbare Varikozele. (Tabelle 10).

Tabelle 10: Entwicklungsdynamik der Varikozelengrade

	Varikozelengrad (AU)			
	0/1	2	3	gesamt
Varikozelen- 0/1	n=34	n=34	n=4	n=72
grad (EU)	47,2%	47,2%	5,6%	49,3%
2	n=10	n=18	n=20	n=48
	20,8%	37,5%	41,7%	32,9%
3	n=2	n=8	n=16	n=26
	7,7%	30,8%	61,5%	17,8%
gesamt	N=46	N=60	N=40	n=146
	31,5%	41,1%	27,4%	100,0%

Bei 18% der Teilnehmer mit vordiagnostizierter Varikozele 0.-1. Grades, dagegen bei maximal 4% der Teilnehmer mit Varikozele 2. und 3. Grades kam es zu einer vollständigen Rückbildung der Varikozele (Fischer-Test $p < 0,01$). Die Varikozele persistierte somit häufiger, je höher der Varikozelengrad in der Eingangsuntersuchung war. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Rückbildung bzw. Persistenz der linksseitigen Varikozele in Abhängigkeit vom initialen Ausprägungsgrad

		Varikozele links (AU)		
		Kein Nachweis	Persistenz	Gesamt
Varikozelen- grad links (EU)	Grad 0+1	n=16 (18,2%)	n= 72 (81,8%)	n= 88 (100%)
	Grad 2	n= 2 (4%)	n= 48 (96%)	n= 50 (100%)
	Grad 3	n= 0 (0%)	n= 26 (100%)	n= 26 (100%)
	Gesamt	n=18 (11%)	n=146 (89%)	n=164 (100%)

4.3.1.2. Veränderung der Refluxgrade bei linksseitiger Varikozele

In der Eingangsuntersuchung fand sich bei 81% der Probanden ein Dauerreflux. In der Abschlussuntersuchung fand sich eine gering höhere Rate des Dauerrefluxes mit einer Zunahme von 3,4% (McNemar-Bowker Test $p=0,442$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Veränderung der Refluxgrade bei linksseitiger Varikozele

	Refluxgrad links		
	Valsalvareflux	Dauerreflux	Gesamt
Eingangsuntersuchung	n= 28 19,2%	n= 118 80,8%	n=146 100%
Abschlussuntersuchung	n=23 15,8%	n=123 84,2%	n=146 100%

Bei 26% (10/126) der Teilnehmer mit vorbestehenden Valsalvareflux, dagegen nur bei 6,3% (8/126) jener mit Dauerreflux kam es zu einer vollständigen Rückbildung (Fischer-Test $p<0,01$) (Tabelle 13). Der venöse Reflux persistierte umso häufiger, je höher der initiale Refluxgrad war.

Tabelle 13: Rückbildung bzw. Persistenz des linksseitigen venösen Refluxes in Abhängigkeit vom initialen Refluxgrad

		Venöser Reflux links (AU)		
		Kein Nachweis	Persistenz	Gesamt
Refluxgrad links (EU)	Valsalvareflux	n=10 (26,3%)	n= 28 (73,7%)	n= 38 (100%)
	Dauerreflux	n= 8 (6,3%)	n=118 (93,7%)	n=126 (100%)
	Gesamt	n=18 (11%)	n=146 (89%)	n=164 (100%)

4.3.1.3. Beidseitige Varikozelen

In der Abschlussuntersuchung fand sich bei 20 Teilnehmern (12,2%) eine neu aufgetretenen beidseitige Varikozele mit folgenden Eigentümlichkeiten.

4.3.1.3.1. Varikozelengrad

Bei Jungen, die in der Folge beidseitige Varikozelen ausbildeten, bestanden in der Eingangsuntersuchung ähnlich häufig geringgradige Varikozelen der Grade 0 und 1 wie bei solchen mit persistierender einseitiger Varikozele. Eine eindeutige Zunahme des Schweregrades der Varikozele konnte nur bei persistierend einseitigen Varikozelen festgestellt werden. (McNemar-Bowker Test $p < 0,001$ vs. $p = 0,099$) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Varikozelengrad (linken Samenstrang): beid- und einseitige Varikozele

			Varikozelengrad links		
			0+1	2	3
Beidseitige Varikozele (AU)	Eingangsuntersuchung	n=20	n=9	n=4	n=7
		100%	45%	20%	35%
	Abschlussuntersuchung	n=20	n=4	n=10	n=6
		100%	20%	50%	30%
Einseitige Varikozele (AU)	Eingangsuntersuchung	n=126	n=63	n=44	n=19
		100%	50%	34,9%	15,1%
	Abschlussuntersuchung	n=126	n=42	n=50	n=34
		100%	33,3%	39,7%	27%

4.3.1.3.2. Refluxgrad

Jungen mit neu aufgetretener beidseitiger Varikozele liessen im Vergleich zu solchen mit persistierender unilateraler Varikozele am linken Samenstrang keine wesentliche Unterschiede in den Refluxcharakteristika erkennen. (McNemar-Bowker Test $p=0.125$ vs. $P=1,00$) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Refluxgrad links bei beid- und einseitiger Varikozele

			Refluxgrad links	
			Valsalvareflux	Dauerreflux
Beidseitige Varikozele (AU)	Eingangsuntersuchung	n=20	n=6	n=14
		100%	30%	70%
	Abschlussuntersuchung	n=20	n=1	n=19
		100%	5%	95%
<hr/>				
Einseitige Varikozele (AU)	Eingangsuntersuchung	n=126	n=22	n=104
		100%	17,5%	82,5%
	Abschlussuntersuchung	n=126	n=22	n=104
		100%	17,5%	82,5%

4.3.2. Ipsilaterales Hodenwachstum bei einseitiger Varikozele

Um den Einfluß der Varikozele auf das ipsilaterale Hodenwachstum abzuschätzen, wurden nur jene Probanden in die Analyse einbezogen, die in der Eingangs- wie in der Abschlussuntersuchung eine unilateral linksseitige Varikozele aufwiesen. Dies waren $n=126$ Jungen.

Im Folgenden wurde untersucht:

1. ob die Manifestationsrate ipsilateraler Hodenvolumendefizite bei einseitiger Varikozele im Verlauf zunahm und ob der initiale Ausprägungsgrad sowie der initiale Refluxgrad der Varikozele einen Einfluß auf die Manifestationsrate ausübten,
2. ob das Ausmaß ipsilateraler Hodenvolumendefizite im Verlauf zunahm und ob der initiale Varikozelengrad sowie der initiale Refluxgrad das Ausmaß des Defizits beeinflussten.

4.3.2.1. Manifestationsrate ipsilateraler Volumendefizite

Im Vergleich der Eingangs- und Abschlußuntersuchungen konnte festgestellt werden, dass bei diesen Probanden im Verlauf tendenziell häufiger ein Volumendefizit auf der varikozelenträgenden Seite auftrat (McNemar-Bowker Test $p=0.071$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Volumenunterschiede des varikozelenträgenden Hodens in % (AU)

		Volumen des varikozelenträgenden Hodens (AU)			
		größer	gleich groß	kleiner	gesamt
Volumen des varikozelenträgenden Hodens (EU)	größer	n=10 25,0%	n=18 45,0%	n=12 30,0%	n=40 31,8%
	gleich groß	n=9 21,4%	n=9 21,4%	n=24 57,2%	n=42 33,3%
	kleiner	n=11 25,0%	n=12 27,3%	n=21 47,7%	n=44 34,9%
	gesamt	n=30 23,8%	n=39 31,0%	n=57 45,2%	n=126 100,0%

4.3.2.1.1. Einfluss des initialen Varikozelengrades auf die spätere Hodenentwicklung
Betrachtet man zunächst die Eingangsuntersuchung, so fand sich kein nennenswerter Einfluss des Varikozelengrades auf die Hodenvolumendifferenz (Jonckheere-Terpstra Test $p=0,836$) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Einfluss des Varikozelengrades auf die Hodenvolumendifferenz (EU)

		Varikozelenträger Hoden im Vergleich zur Gegenseite (EU)			
		größer	gleich groß	kleiner	gesamt
Varikozelen- grad (EU)	0-1	n=21 33,3%	n=20 31,8%	n=22 34,9%	n=63 100%
	2	n=14 31,8%	n=14 31,8%	n=16 36,4%	n=44 100%
	3	n=5 26,3%	n=8 42,1%	n=6 31,6%	n=19 100%
	Gesamt	n=40 31,8%	n=42 33,3%	n=44 34,9%	n=126 100%

Betrachtet man hingegen die Abschlussuntersuchung, so findet sich ein mit zunehmenden Varikozelengrad ein signifikant kleineres Hodenvolumen des varikozelenträger Hodens im Vergleich zur Gegenseite (Jonckheere-Terpstra Test $p=0,004$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Einfluss des Varikozelengrades auf die Hodenvolumendifferenz (AU)

		Varikozelenträger Hoden im Vergleich zur Gegenseite (AU)			
		größer	gleich groß	kleiner	gesamt
Varikozelen- grad (AU)	0-1	n=14 33,3%	n=15 35,7%	n=13 31,0%	n=42 100%
	2	n=11 22,0%	n=17 34,0%	n=22 44,0%	n=50 100%
	3	n=5 14,7%	n=7 20,6%	n=22 64,7%	n=34 100%
	Gesamt	n=30 23,8%	n=39 31,0%	n=57 45,2%	n=126 100%

Betrachtet man jedoch die Entwicklung der Hodenvolumendifferenz, sieht man nur einen marginalen Vorteil für die höheren Varikozelengrade. Die Volumendifferenz zum

kontralateral-varikozelentragenden Hoden nahm mit zunehmenden Varikozelengrad zu. Bei Probanden mit 1.gradiger Varikozele in der Eingangsuntersuchung fand sich bei 33% eine kleinerer Hoden (McNemar-Bowker Test $p=0,483$), bei Probanden mit initial 2. oder 3.gradiger Varikozele fand sich eine Volumendifferenz zum kontralateral-varikozelentragenden Hoden bei jeweils 57% (McNemar-Bowker Test $p=0,300$ und McNemar-Bowker Test $p=0,040$) (Tabelle 19).

Tabelle 19: Volumendifferenz (AU) in Abhängigkeit zum initialen Varikozelengrad

	Varikozelentragender Hoden im Vergleich zur Gegenseite (AU)			
	größer	gleich groß	kleiner	gesamt
Varikozelen- 0-1 grad (EU)	n=17 27%	n=25 40%	n=21 33%	n=63 50%
2	n=9 20,5%	n=10 22,7%	n=25 56,8%	n=44 34,9%
3	n=4 21,1%	n=4 21,1%	n=11 57,8%	n=19 15,1%
Gesamt	n=30 23,8%	n=39 31%	n=57 45,2%	n=126 100%

4.3.2.1.2. Einfluß des initialen Refluxgrades auf die spätere Hodenentwicklung

Bei Teilnehmern mit initialen Dauerreflux fand sich im Vergleich zu Teilnehmern mit Valsalvareflux tendentiell eine höhere Rate an kleineren varikozelentragenden linker Hoden. Diese Beobachtung war jedoch nicht statistisch signifikant (Jonckheere-Terpstra Test $p=0,083$) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Volumendifferenz (AU) bezogen auf den initialen Refluxgrad

		Varikozelentragender Hoden im Vergleich zur Gegenseite (AU)			
		größer	gleich groß	kleiner	gesamt
Reflux- muster (EU)	Valsalvareflux	n=7 31,8%	n=9 40,9%	n=6 27,3%	n=22 100%
	Dauerreflux	n=23 22,1%	n=30 28,8%	n=51 49,1%	n=104 100%
	Gesamt	n=30 23,8%	n=39 31,0%	n=57 45,2%	n=126 100%

4.3.2.2. Ausmass der ipsilateralen Volumendefizite

Bei Trägern einseitiger Varikozelen nahm in der Folge das Volumendefizit der varikozelentragenden Hodens signifikant zu (Wilcoxon Test $p < 0,01$) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Zunahme der Volumendifferenz bei einseitiger Varikozele links

	(n)	Mini- mum	Per- zentil 25	Media n	Mittel- wert	Standard- abweichung	Per- zentil 75	Maxi- - mum
Volumen- differenz der Hoden in Prozent (EU)	126	-83,33	-7,69	0,00	0,27	21,34	12,50	60,00
Volumen- differenz der Hoden in Prozent (AU)	126	-35,29	0,00	0,00	7,22	16,74	15,79	89,90

4.3.2.2.1. Einfluss des initialen Varikozelengrades

Betrachtet man den Einfluss des initialen Varikozelengrades auf das Ausmass der initialen Volumendifferenz, so findet sich keine Korrelation (Kruskal-Wallis Test $p=0,907$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Einfluss des Varikozelengrades auf die Volumendifferenz (EU) in %

		Volumendifferenz kontralateraler-varikozelentragender Hoden in Prozent (EU)							
		(n)	Minimum	Perzentil 25	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Perzentil 75	Maximum
Links-seitige Varikozele (EU)	Grad 0/1	63	-83,33	-7,69	,00	-,98	20,65	14,29	41,67
	Grad 2	44	-33,33	-8,39	,00	1,60	18,96	9,13	50,00
	Grad 3	19	-75,00	-4,84	,00	1,32	28,69	24,00	60,00
	Gesamt	126	-83,33	-7,69	,00	,27	21,34	12,50	60,00

Wertet man hingegen den Einfluss des abschliessenden Varikozelengrades aus, so zeigt sich in der Abschlussuntersuchung mit zunehmenden Varikozelengrad eine deutlich zunehmende Volumendifferenz (Kruskal-Wallis Test $p=0,013$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Einfluss des Varikozelengrades auf die Volumendifferenz (AU) in %

		Volumendifferenz kontralateraler-varikozelentragender Hoden in Prozent (AU)							
		(n)	Minimum	Perzentil 25	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Perzentil 75	Maximum
Linksseitige Varikozele (AU)	Grad 0/1	42	-35,29	-3,45	,00	3,05	18,30	6,94	89,90
	Grad 2	50	-14,29	,00	,00	7,05	13,78	19,35	50,00
	Grad 3	34	-20,00	,00	7,87	12,65	17,62	26,15	61,62
	Gesamt	126	-35,29	,00	,00	7,22	16,74	15,79	89,90

Beim Vergleich des Ausmaßes des Volumenverlustes mit dem initialen Grad der Varikozele (EU) konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden. (Wilcoxon Test Grad 0/1: $p=0,116$, Grad 2: $p=0,018$, Grad 3 $p=0,227$) (Tabelle 24)

Tabelle 24: Volumendifferenz (AU) in Abhängigkeit zum initialen Varikozelengrad in %

		Volumendifferenz kontralateraler-varikozelentragender Hoden in Prozent (AU)							
		(n)	Minimum	Perzentil 25	Median	Mittelwert	Standardabweichung	Perzentil 75	Maximum
Linksseitige Varikozele (EU)	Grad 0/1	63	-25,00	-3,13	,00	4,01	13,18	10,45	50,00
	Grad 2	44	-35,29	,00	8,25	11,41	21,11	22,22	89,90
	Grad 3	19	-11,11	,00	5,45	8,17	14,22	15,15	40,86
	Gesamt	126	-35,29	,00	,00	7,22	16,74	15,79	89,90

4.3.2.2.2. Einfluß des initialen Refluxgrades

Das Ausmaß des Volumenverlustes war bei Teilnehmern mit Dauerreflux deutlich ausgeprägter als bei Probanden mit Valsalvareflux (Wilcoxon Test $p < 0,01$ vs $p = 0,566$) (Tabelle 25).

Tabelle 25: Volumendifferenz bezogen auf den initialen Refluxgrad

		Volumendifferenz kontralateraler-varikozelentragender Hoden in Prozent (AU)							
		(n)	Mini- mum	Per- zentil 25	Median	Mittel- wert	Standard- abweichung	Per- zentil 75	Maxi- mum
Links- seitiger Reflux- grad (EU)	Valsa- vareflux	22	-25,00	-3,13	,00	1,02	10,18	5,35	20,83
	Dauer- reflux	104	-35,29	,00	,00	8,54	17,57	19,55	89,90
	gesamt	126	-35,29	,00	,00	7,22	16,74	15,79	89,90

5. Diskussion

Nach übereinstimmenden Angaben zahlreicher Reihenuntersuchungen manifestiert sich die Varikozele testis zu Beginn der zweiten Lebensdekade. In einer Schuluntersuchung der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek wurde die Varikozele testis bei zehn- bis elfjährigen Jungen mit einer Prävalenz von 18 % festgestellt [100]. Ziel der vorliegenden prospektiven Longitudinalstudie war es, die Entwicklung der Varikozele unter Einfluß der Pubertät zu untersuchen. Dazu wurden bei 164 Jungen mit initial einseitiger Varikozele regelmäßige Kontrolluntersuchungen über 2,5 bis 3,5 Jahren vorgenommen.

Das mediane Alter dieser Jungen betrug initial 10,5 Jahre, bei Abschluß der Untersuchung 13,6 Jahre. Die Jungen befanden sich initial in den Pubertätsstadien PHS 1 und PHS 2 nach Tanner [81]. Gegen Ende der Untersuchung waren die Meisten in die Pubertät eingetreten. Nur 31 verblieben im präpubertären Stadium PHS 1.

Die Diagnose der Varikozele basierte nicht nur auf dem klinischen Grad, sondern auch auf dem simultanen Nachweis eines venösen Refluxes, um die Diagnose zu objektivieren [87]. Einbezogen waren die Varikozelengrade 0 – 3 nach WHO [146]. Als Schweregrade des venösen Refluxes wurden mit Hilfe der CW-Doppler-Sonographie die Grade „zeitlich begrenzter Reflux unter Valsalva“ und „Dauerreflux“ unterschieden [55]. Letzterer war bei den weitaus meisten Varikozelen der bestimmende Schweregrad, ersterer fand sich in nennenswertem Ausmaß nur bei Varikozelen der Grade 0 und 1 („subklinische Varikozele“ bzw. „Varikozele unter Valsalva tastbar“).

Hinsichtlich der Entwicklungscharakteristika der prä- bzw. frühpubertären Varikozele kommt diese Studie zu folgenden Ergebnissen:

1. Die früh in der Entwicklung auftretende Varikozele bildet sich zumeist nicht zurück. Eine vollständige Rückbildung wurde nur bei 11 % der Jungen beobachtet, wobei nahezu ausschließlich Varikozelen der Grade 0 und 1 bzw. des Refluxgrades „Valsalvareflux“ betroffen waren.

2. Bei persistierenden Varikozelen kommt es insgesamt zu einer Progredienz der Ausprägungsgrade. Allerdings zeigt ein Teil der ausgeprägt tastbaren bzw. sichtbaren Varikozele (Grade 2 und 3) auch eine Reduktion des ursprünglichen Grades. Demgegenüber zeigt der Schweregrad des venösen Refluxes insgesamt keine Änderung.
3. Jungen mit primär einseitiger Varikozele entwickeln im Verlauf in geringem Maße (in etwa 12 %) auch kontralateral eine Varikozele. Diese sind nach Umfang und Refluxgrad allerdings nur als geringgradig einzustufen. Das Auftreten einer solchen Begleitvarikozele steht weder mit dem Ausprägungsgrad noch dem Refluxgrad der ipsilateralen Varikozele im Zusammenhang.
4. Die persistierende einseitige Varikozele kann im Zuge der Pubertätsentwicklung das Wachstum des ipsilateralen Hoden beeinflussen. In dieser Studie wurde eine Zunahme des prozentualen Volumendefizites beobachtet. Ebenso nahm die Rate volumengeminderter varikozelenträger Hoden tendenziell zu.
5. Aus dem initialen Varikozelengrad, aber auch dem Schweregrad des assoziierten venösen Refluxes sind nur begrenzt Annahmen über die weitere Entwicklung der Hodens abzuleiten. Zwar traten in dieser Studie bei primär bereits sichtbaren Varikozelen in der Folge häufiger kleine varikozelenträger Hoden auf. Das Ausmaß des ipsilateralen Hodenvolumendefizites nahm dagegen nur bei Varikozelen des Grades 2 („tastbar“) zu, nicht aber bei Varikozelen des Grades 3 („sichtbar“). Die Annahme, mit höherem initialen Varikozelengrad gehe ein höheres Risiko einer Entwicklungsstörung des Hodens einher, erscheint daher nicht zulässig. Die mit einem Dauerreflux assoziierte Varikozele geht anders als eine Varikozele mit Valsalvareflux im Verlaufe mit einer Zunahme des Volumendefizites einher. Ein Einfluß des Schweregrades des venösen Refluxes auf die Manifestation von Hodenhypotrophien konnte aber nicht festgestellt werden.

6. Andererseits ist der signifikante Zusammenhang zwischen Varikozelengrad und der Rate und dem Ausmaß der Hodenhypotrophien zum Zeitpunkt der Abschlußuntersuchung hervorzuheben. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass für die Hodenentwicklung weniger der initiale Varikozelenstatus, als vielmehr die individuelle Entwicklungsdynamik der Varikozele (Umfangsvermehrung vs. Reduktion) ebenso wie das Entwicklungspotential des Hodens von Bedeutung ist, somit Unwägbarkeiten im Zuge der körperlichen Reifung.

Im folgenden sollen methodische Einschränkungen dieser Studie diskutiert werden:

Von 488 prä- und frühpubertären Schülern der Pubertätsstadien PHS 1 + 2 waren nur 198 Schüler (40 %) und ihre Eltern bereit, an den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen. Aus dieser Schülerzahl wurden 164 Jungen mit einseitiger Varikozele rekrutiert. Die Teilnahme erfolgte strikt freiwillig und nach schriftlichem Einverständnis der Eltern. Es kann nur vermutet werden, warum so wenige Jungen bereit waren, an dieser Longitudinaluntersuchung teilzunehmen. Zu berücksichtigen ist, dass Schüler aller Hamburger Stadtbezirke mit Ausnahme des Bezirkes Harburg in das Studienprogramm einbezogen waren. Die zum Teil erhebliche Distanz zwischen dem Wohnort und dem Ort der Untersuchung, d. h. der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek, ist möglicherweise ein Grund für die mangelnde Akzeptanz der angebotenen ca. jährlichen Folgeuntersuchungen. Es ist zu vermuten, dass zahlreiche Jungen Urologen oder Kinderärzte in Wohnortnähe ersatzweise aufgesucht haben, um den Befund kontrollieren zu lassen. Es ist auch nicht auszuschließen, dass die hinzugezogenen Ärzte die erhobenen Befunde als irrelevant einstufen, insbesondere dann, wenn zur Diagnosestellung keine Dopplersonographie eingesetzt wurde. Dies ist natürlich einer wissenschaftlichen Einschätzung des Problems „Entwicklung der Kindervarikozele“ im allgemeinen abträglich und schränkt die Aussagekraft der vorliegenden Studie ein.

Andererseits ist es nicht ausgeschlossen, dass sich in der hohen Rate der Schüler, die nach der Eingangsuntersuchung nicht wiederkehrten, auch eine hohe Rate von ständig zurückgebildeter Varikozelen widerspiegelt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen

allerdings, dass eine komplette Rückbildung nur bei der „milden Varikozele“ (s.o.) zu erwarten ist.

Durch die relativ geringe Probandenzahl wird auch die Subgruppenanalyse (Varikozelengrade, Refluxgrade, einseitige/beidseitige Manifestation) beeinträchtigt. Es ist nicht ausgeschlossen, dass der Einfluß einzelner Untergruppen auf die Entwicklung der Varikozele und des Hodenwachstums dadurch unterschätzt wird. So könnten bei höherer Probandenzahl Zusammenhänge, die sich in dieser Studie als statistisch insignifikant erwiesen oder nur grenzwertig auffällig waren, durchaus ein signifikantes Niveau $< 0,05$ erreichen. Umgekehrt könnten sich bestehende Unterschiede bei höherer Probandenzahl als zufallsbedingt erweisen.

Weitere methodische Überlegungen betreffen die Aussagefähigkeit der in der Studie angewandten Ultraschallvolumetrie. Mit dieser Methode können insbesondere kleinere Hodenvolumina (< 10 ccm) genau bestimmt werden. Der Messfehler wird mit 0,5 ccm oder < 10 % angegeben [24]. Zudem ist sie für die Feststellung eines varikozelenbedingten Entwicklungsdefizites besser geeignet, als die Prader-Orchidometrie, da Volumenunterschiede zwischen beiden Hoden zuverlässiger festgestellt werden können [10, 27]. Die Genauigkeit der Volumetrie im Verlauf der Hodenentwicklung muß allerdings kritisch betrachtet werden. Insbesondere bei den Ultraschallbefunden der initial prä- bzw. frühpubertären Kinder ist eine größere Messungengenauigkeit anzunehmen: Das mediane Volumen von 0,8 ccm liegt nur wenig oberhalb des Messfehler. Genauer sind dagegen die Messungen der Abschlussuntersuchung. Hier wurde ein medianes Hodenvolumen von 7 ccm (einseitige Varikozele links) gemessen. Unterschiede in der Entwicklung beider Hoden sind daher möglicherweise erst im Zuge der Pubertät zuverlässig feststellbar.

Bei allen genannten Einschränkungen ermöglicht die vorliegende Studie doch, zu einigen wesentlichen Angaben aus der Literatur Stellung zu nehmen.

Bereits 1985 betonten Buch und Cromie [16] den progressiven Charakter der kindlichen Varikozele. Als Kriterien einer Progression führten sie unter anderem die Entwicklung

hochgradiger Varikozelen („tastbar“ bzw. „sichtbar“), das Auftreten bilateraler Varikozelen und die Manifestation der Hodenatrophie bzw. eines Wachstumsarrests an. Die Entwicklungsstörung des Hodens markiert dabei den klinischen Stellenwert der Varikozele in diesem Alter. Aus der Häufigkeit dieser Störung im frühen Jugendalter schlossen andere Autoren, der Hoden sei in der sensiblen pubertären Entwicklungsphase besonders empfindlich für störende Einflüsse seitens der Varikozele [78, 149]. Der zeitliche Abstand zwischen der Erstmanifestation einer Varikozele und der Manifestation einer Entwicklungsstörung des Hodens wird mit ca. zwei Jahren angegeben [1]. Als Kriterium für einen manifesten Wachstumsarrest nahmen Thomas u. Elder (2002) [130] ein Volumendefizit von mindestens 15 % im Vergleich zur kontralateralen Seite an.

Demgegenüber wurde von Diamond et al. (2004) [28] in einer retrospektiven Studie der progressive Charakter der Varikozele in Frage gestellt. Es konnte weder eine Veränderung der Varikozelengrade noch eine Zunahme ipsilateraler Hodenvolumen-Defizite festgestellt werden..

Im Gegensatz dazu wird in der vorliegenden prospektiven Studie gezeigt, dass die kindliche Varikozele durchaus einen progressiven Charakter besitzt, wenn man ihren zunehmenden Ausprägungsgrad und die Manifestation bilateraler Formen, aber auch die tendenzielle Zunahme der Manifestationsrate von Hodenhypotrophien und das zunehmende Volumendefizit auf der varikozelentragenden Seite in Betracht zieht.

Klinisch erscheint bedeutsam, dass am Ende des Beobachtungszeitraumes von mindestens drei Jahren Volumendefizite von 15 % und mehr auftraten, wobei zu diesem Zeitpunkt eine klare Abhängigkeit vom Varikozelengrad bestand. Defizite in dieser Größenordnung bilden sich im Allgemeinen spontan nicht vollständig zurück [44]. Bei Fortbestehen dieser Defizite ist daher auch daran zu denken, dass das Hodenparenchym bereits degenerative und regressive Läsionen der Tubuli, interstitielle und vaskuläre Veränderungen aufweisen kann [54,104], die der „Orchidopathia e varicocele“ des Erwachsenenalters entsprechen [59]. Auch wenn diese Texturstörungen insgesamt milderer Natur sind [67], und auf einer frühen Stufe zunächst nur ultrastrukturelle Läsionen der kapillären Endothelien bestehen [50], müssen sie doch als irreversibel angesehen werden.

Angesichts der hohen Prävalenz in der Varikozele im Kindesalter (18 %) [100] stellt sich die Frage nach den praktischen Konsequenzen dieser Studie. Sollten Kindern im Alter von ca. zehn Jahren generell eine Genitaluntersuchung und weitere Verlaufsbeobachtungen angeboten werden, um eine Varikozele frühzeitig erkennen und Entwicklungsstörungen des Hodens durch rechtzeitige Behandlung vorbeugen zu können?

Aufgrund der inkohärenten Ergebnisse und auch aus methodischen Erwägungen kann eine solche Empfehlung nicht gegeben werden. Die Unwägbarkeiten hinsichtlich der individuellen Entwicklung der Varikozele und des Entwicklungspotenzials des Hodens rechtfertigen eine abwartende Haltung.

Hinzu treten die genannten Messungenauigkeiten, die die Beurteilung eines Volumendefizites der kleinen präpubertären Hoden erschweren. Da der genannte Messfehler bei größeren Hodenvolumina in den Hintergrund tritt, ist die Ultraschallvolumetrie erst nach Einsetzen des pubertären Hodenwachstums sinnvoll. Ein zuverlässiges Zeichen der beginnenden Pubertät ist ein Hodenvolumen von mindestens 3 ccm. Dieses Volumen wird im Allgemeinen im Alter zwischen zwölf und dreizehn Jahren erreicht und geht der Entwicklung der Pubesbehaarung voraus [12]. Die größte Volumenzunahme erfolgt in den Pubertätsstadien zwei und drei [150].

Wie die Abschlußergebnisse dieser Studie zeigen, ist erst in dieser Entwicklungsphase ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Varikozelengrad und der Hodenentwicklung erkennbar, wenn man die Manifestationsrate und das Ausmaß ipsilateraler Hodenhypotrophien heranzieht. Ein identischer Befund wurde bei einer Querschnittsuntersuchung bei Jugendlichen im Alter von ca. vierzehn Jahren erhoben, die dieser Longitudinalstudie vorausging [101]. Da offenbar ein Zusammenhang zwischen der Varikozele und pubertärem Hodenwachstum besteht, ist eine Genitaluntersuchung in dieser Entwicklungsphase sinnvoll.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen eines Studienprojektes wurde vom August 1998 bis Mai 2003 eine prospektive Längsschnittuntersuchung zur Progression der Varikozele testis im Kindes- und Jugendalter durchgeführt. Ziel der Untersuchung war, die Entwicklung der Erkrankung im Hinblick auf den Schweregrad der Varikozele und das Wachstum des betroffenen Hodens darzustellen. Neben der klinischen Untersuchung wurde die CW-Dopplersonografie nach der Klassifikation von Hirsh [55] als diagnostisches Instrument zur Beurteilung des Schweregrades eingesetzt. 164 Teilnehmer im Pubertätsstadium I und II nach Tanner [81] mit strikt einseitiger Varikozele konnten über einen Zeitraum von mindestens drei Jahren regelmäßig nachuntersucht werden.

Im Ergebnis fand sich nur in 11% der Teilnehmer eine vollständige Rückbildung der Varikozele. Teilnehmer mit persistierender Varikozele zeigten überwiegend eine Progredienz der Ausprägungsgrade. Der Schweregrad des venösen Refluxes wies keine nennenswerte Änderung auf. Bei ca. 12% der Teilnehmer entwickelte sich zusätzlich eine kontralaterale, meist jedoch nur gering ausgeprägte Varikozele. Teilnehmer mit persistierender, unilateraler Varikozele wiesen am ipsilateralen Hoden eine Zunahme des prozentualen Volumendefizites auf. Ebenso fand sich tendenziell eine Zunahme der Rate von volumengeminderten Hoden. Der initiale Varikozelengrad liess keine Aussage über die weitere Entwicklung des Hodens zu, allerdings bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Varikozelengrad und der Rate sowie dem Ausmaß der Hodenhypotrophie zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Varikozele in Hinblick auf den zunehmenden Ausprägungsgrad sowie das zunehmende Volumendefizit des varikozelentragenden Hodens ein progrediente Erkrankung darstellt. Es wurden Volumendefizite von 15% und mehr beobachtet, die sich in dieser Größenordnung im Allgemeinen nicht zurückbilden [44]. Trotz der hohen Prävalenz der Varikozele im Kindesalter (18%) [100] erscheint aufgrund der hier vorgestellten, inkohärenten Ergebnisse und der eingeschränkten Beurteilbarkeit des Hodenvolumens bei präpubertären Jungen eine frühe Genitaluntersuchung und Verlaufsbeobachtung nicht sinnvoll. Vielmehr scheint eine Untersuchung erst mit Beginn der Pubertät im Alter von 12-13 Jahren sinnvoll, da erst in dieser Entwicklungsphase ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Varikozelengrad und der Hodenentwicklung erkennbar wird.

7. Literatur

1. Audry G, Tazi M, Brueziere J (1983): Varicocèle chez l'enfant et l'adolescent. *Ann Urol* 20 :355-359
2. Akbay E, Cayan S, Doruk E, Duce MN, Bozlu M (2000): The prevalence of varicocele and varicocele-related testicular atrophy in Turkish children and adolescents. *BJU Int* 86:490-493
3. Alcalay J, Sayfan J (1984): Prevalence of varicocele in young Israeli men. *Isr J Med Sci* 20:1099-1100
4. Allemann F, Jenny P (1980): Idiopathic varicocele with special reference to childhood and adolescence. *Z Kinderchir Grenzgeb* 29:336-342
5. Appleby GS (1955): Varicoceles, a problem in military personnel. *W Virginia Med J* 51:76-78
6. Aragona F, Glazel GP (1998): Pubertal varicoceles. *Urology* 52:348-349
7. Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, De Caro R, Munari PF, Milani C, Glazel GP (1994): Correlation of testicular volume, histology and LHRH-test in adolescent with idiopathic varicocele. *Eur Urol* 26:61-66
8. Atassi O, Kass EJ, Steinert BW (1995): Testicular growth after successful varicocele correction in adolescents. Comparison of atery sparing techniques with the palomo procedure. *J Urol* 153:482-483
9. Atikeler K, Yeni E, Semercioz O, Yalcin O, Baydinc C (1996): The value of the gonadotrophin-releasing hormone test as prognostic factor in infertile patients with varicocele. *BJU* 78:632-634
10. Behre HM, Nashan D, Nieschlag E (1989): Objective measurement of testicular volume by ultrasonography: evaluation of the technique and comparison with orchidometer estimates. *Int J Androl* 12: 395-403
11. Belloli G, D'Agostino S, Pesce C, Fantuz E (1993): Adolescent varicocele and other testicular anomalies: an epidemiological study. *Pediatr Med Chir* 15:159-162
12. Biro FM, Lucky AW, Hster GA, Morrison JA (1995): Pubertal staging in boys. *J Pediatr* 127:100-102

13. Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS (1990): Out-patient sclerotherapy of idiopathic left-sided varicocele in children and adults. *BJU* 65:536-540
14. Breun H, Jecht E, Schrott KM (1982): Varikozele und distaler Reflux. *Urologe (A)* 21:345-347
15. Bruns T, Tauber R (1996): Antegrade Sklerosierung der Vena testicularis. In: Fahlenkamp D, Lenk S, Weidner W (Hrsg) *Moderne Aspekte der Diagnostik und Therapie der Varikozele testis*. Blackwell, Berlin Wien (Podium Urologie, Bd 2)
16. Buch JP, Cromie WJ (1985): Evaluation and treatment of the pre-adolescent varicocele. *Urol Clin North Am* 12:3-12
17. Campbell MF (1944): Varicocele due to anomalous vessel: an instance in a thirteen-year-old boy. *J Urol* 52:502-504
18. Castro-Magana M, Angulo MA, Canas JA, Uy JS (1989): Improvement of Leydig cell function in male adolescents after varicocelectomy. *J Pediatr* 115:809-812
19. Chehval MJ, Purcell MH (1992): Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 57:174-177
20. Cohen J (2001): Laparoscopic varicocelectomy with preservation of the testicular artery in adolescents. *J Pediatr Surg* 36 (2):394-396
21. Comhaire F, Monteyne R, Kunnen M (1976): The value of scrotal thermography as compared with selective retrograde venography of the internal spermatic vein for the diagnosis of „subclinical“ varicocele. *Fertil Steril* 27:694
22. Comhaire F, Simsons M, Kunnen M, Vermeulen L (1983): Testicular arterial perfusion in varicocele: the role of rapid sequence scintigraphy with technetium in varicocele evaluation. *J Urol* 140:923-926
23. Comhaire F, Vermeulen A (1975): Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J Clin Endocr Metab* 40:824-829
24. Costabile RA, Skoog S, Radowich M (1992): Testicular volume assessment in the adolescent with a varicocele. *J Urol* 147:1348-1350

25. Coolsaet BLRA (1980): The varicocele syndrome: venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol* 124:833-839
26. Cukier J, Hacker P (1984): Varicocele Surgery. *Dial Ped Urol*: 7
27. Diamond DA, Paltiel HJ, DiCanzio J, Zurakowski D, Bauer SB, Atala A, Ephraim PL, Grant R, Retik AB (2000): Comparative assessment of testicular volume: Orchidometer versus ultrasound. *J Urol* 164:1111-1114
28. Diamond DA, Zurakowski D, Atala A, Bauer SB, Borer JG, Cilento BG, Paltiel H, Peters CA, Retik AB (2004): Is Adolescent Varicocele a Progressive Disease Process? *J Urol* 172:1746-1748
29. D'Ottavio G, Gattuccio F (2000): Epidemiologia. In: Gattuccio F, Franco de Rose A, Adelfio Latteri M (Eds.): *Varicocele 2000*. Coese Edizioni, Palermo (S.15-22)
30. D'Ottavio G, Lombardo D, Pozza D, Provenzano F, Zappavigna D (1981): Il varicocele idiopathico: considerazioni epidemiologiche e patogenetiche. In: D'Ottavio G, Pozza D (Eds.) *Andrologica Chirurgica*. Borla Edizioni, Roma (Seite 77-99)
31. Dubin L, Almelar RD (1970): Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 20:606-609
32. El-Gohary MA (1986): Boyhood varicocele. *Br J Hosp Med* 35:183-185
33. Ergün S, Stingl J, Holstein AF (1994): Microvasculature of the human testis in correlation to Leydig cells and seminiferous tubules. *Andrologia* 26:255-262
34. Erkan I, Ozen HA, Ergen A, Remzi F (1990): The effects of post-pubertal varicocele on testicular volume. *BJU* 66:541-545
35. Erokhin AP (1979): (On the classification and incidence of varicocele in children) (article in Russian with English summary). *Klin Khir* 6:45-46
36. Eskew LA, NE Watson, N Wolfman, R Bechtold, E Scharling JP Jarow (1993): Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. *Fertil. Steril* 60: 693-697
37. European Association of Urology (2001): Guidelines on infertility. In: *EAU guideline manual*. EAU, Genova

38. Fahlenkamp D, Schönberger B, Türk I, Müller W, Lindeke A, Loening SA (1995): Erfahrungen mit laparoskopischen Eingriffen in der Kinderurologie. *Akt Urol* 26:185-194
39. Fideleff HL, Boguete HR, Suarez MG, Ruibal GF, Sobrado PG, Azaretsky M, Pujol AB, Sequera AM, Giuseppucci , Ponzio R (2000): Controversies in the evolution of paediatric-adolescent varicocele: clinical, biochemical and histological studies. *Eur J Endocrinol* 143 (6):775-781
40. Fong Y, Wantz GF (1992): Prevention of ischemic orchitis during inguinal hernioplasty. *Surg Gyn Obstetr.* 174: 399-402
41. Gall H (1983): Hämodynamische Untersuchungen der Varikozele mit der bidirektionalen Ultraschall-Doppler-Sonographie. *Urologe (A)* 22: 436-442
42. Gall H, Hofmann N, Meisel C, Pederzani H (1987): Spermatologische Untersuchungen bei 300 Varikozelenpatienten mit verschiedenen Schweregraden und in unterschiedlichen Altersklassen. *Andrologia* 19:423-432
43. Gattuccio F, D'Alia O, Pirronello S, Di Trapani D, Romano C, Latteri MA, Amodio G, Alaimo R, Chiodo M (1988): Varicocele and puberty. A transversal and longitudinal survey. *Acta Eur Fertil* 19:189-199
44. Gjertson CK, Poon SA, Srivastava S, Shabsigh A, Glassberg KI (2006) Adolescent varicocele: What is the natural history of testicular symmetry and asymmetry? *J Urol* 175(4) suppl:163 (abstract)
45. Goldstein M (1998): Surgical management of male infertility and other scrotal disorders. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) *Campbell's Urology*; W.B. Saunders Philadelphia London Toronto (7th Edition, Vol. II, S 1331-1377)
46. Gonzales R, Reddy P, Kaye KW, Narayan P (1983): Comparism of Doppler examination and retrograde spermativ venography in the diagnosis of varicocele. *Fertil Steril* 40:96-99
47. Gorelick JI, Goldstein M (1993): Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 59:613-616
48. Greenberg SH, Lipshultz LI, Morgenroth J, Wein AJ (1977): The use of the Doppler stethoscope in the evaluation of varicoceles. *J Urol* 117:296-298

49. Haans LC, Laven JS, Mali WP, te Velde ER, Wensing CJ (1991): Testis volume, semen quality, and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. *Fertil Steril* 56:731-736
50. Hadziselimovic F, Herzog B, Liebundgut B, Jenny P, Buser M (1989): Testicular and vascular changes in children and adults with varicocele. *J Urol* 142:583-585
51. Haensch R, Hornstein O (1968): Varikozele und Fertilitätsstörung. *Dermatologia* 136:335-349
52. Hargreave TB (1993): Varicocele – a clinical enigma. *BJU* 72:401-408
53. Hargreave T, Ghosh G (1998): Varicocele: Does treatment promote male infertility? *Urologe (A)* 47:258-264
54. Hienz HA, Voggenthaler J, Weissbach L (1980): Histological findings in testes with varicocele during childhood and their therapeutic consequences. *Eur J Pediatr* 133:139-146
55. Hirsh AV, Cameron KM, Tyler JP, Simpson JM, Pryor JP (1980): The Doppler assessment of varicocele and internal spermatic vein reflux in infertile men. *Br.J.Urol.*52:50-59
56. Hösli PO (1988): Varikozele – Resultate nach Frühbehandlung bei Kindern und Jugendlichen. *Z Kinderchir* 43:213-215
57. Holstein AF (1980): Die männlichen Geschlechtsorgane. In: Kurt Fleischhauer (Hrsg) *Benninghoff Anatomie*; Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore (Band 2: Kreislauf und Eingeweide, 13. Auflage, S 460-514)
58. Horner JS (1960): The varicocele. A survey amongst secondary school boys. *Medical Officer* 104:377-381
59. Hornstein OP (1980): Hodenschädigung durch Varikozele. *Fortschr Med* 34:1296-1300
60. Hudson RW, McKay DE (1980): The gonadotropin response of men with varicoceles to gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 33:427-432
61. Hudson RW, Perrez-Marrero R (1990): The varicocele and testicular hormone production. *Dial Ped Urol* 13:2-4

62. Ivanesevich O (1960): Left varicocele due to reflux. Experience with 4470 operative cases in forty-two years. *J Intern Coll Surg* 34:742-755
63. Johnson DE, Pohl DR, Rivera-Correa H (1970): Varicocele: an innocuous condition? *South Med J* 63:34-36
64. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW (1993): Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology* 42:179-181
65. Kass EJ (1999): Adolescent varicocele. In: Gonzales ET, Bauer SB (Hrsg) *Pediatric Urology Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo
66. Kass EJ, Belman AB (1987): Reversal of testicular growth failure by varicocele ligation. *J Urol* 137:475-476
67. Kass EJ, Chandra RS, Belman AB (1987): Testicular histology in the adolescent with a varicocele. *Pediatrics* 79:996-998
68. Kass EJ, Freitas JE, Salisz JA, Steinert BW (1993): Pituitary gonadal dysfunction in adolescents with varicocele. *Urology* 42:179-181
69. Kass EJ, Marcol B (1992): Results of varicocele surgery in adolescents: a comparison of techniques. *J Urol* 148:694-696
70. Kass EJ, Stork BR, Steinert BW (2001): Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int* 87:499-501
71. Klosterhalfen H, Schirren C, Wagenknecht LV (1979): Pathogenese und Therapie der Varicocele. *Urologe (A)* 18:187-192
72. Kühn R, Siegel A (1993): Varikozele. In: Siegel A (Hrsg.) *Kinderurologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York; (1.Aufl. S 475-482)
73. Kunz S (1995): Die antegrade Sklerosierung, ein neues Verfahren zur Therapie der Varikozele testis. *Medizinische Dissertation; Maximilian Universität München*
74. Laven JSE, Haans LCF, Willem PTM, te Velde ER, Wensing CJG, Eimers JM (1992): Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomised study. *Fertil Steril* 58:756-762
75. Liang C, Wang K, Chen J (1997): (Epidemiological study of external genital diseases in 5172 adolescent) (article in Chinese with English summary). *Chung Hua I Tsa Chih* 77:15-17

76. LoBosco S (2000): C.W. Doppler. In: Gattuccio F, Franco de Rose A, Adelfio Latteri M (Eds.) Varicocele 2000. Coese Edizioni, Palermo. (S 73-80)
77. Lund L, Rasmussen HH, Ernst E (1993): Asymptomatic varicocele testis. *Scand J Urol Nephrol* 27:395-398
78. Lyon RP, Marshall S, Scott MP (1982): Varicocele in childhood and adolescence: Implication in adulthood infertility? *Urology* 19: 641-644
79. Madgar I, Weissenverg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B (1995): Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 63:120-124
80. Marks JL, McMohan R, Lipshultz LI (1986): Predictive parameters of successful varicocele repair: *J Urol* 136:609-612
81. Marshall WA, JM Tanner (1970): Variations in the patterns of pubertal changes in boys. *Arch.Dis.Child* 45: 13
82. Marsman JWP, Schats R (1994): The subclinical varicocele debate. *Hum Reprod* 9:1-8
83. McClure RD, Hricak H (1985): Scrotal ultrasound in the infertile man: detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J Urol* 135:711-715
84. McDougall E (1995): Editorial: Minimal invasive therapy. *J Urol* 153:712-713
85. McLeod J (1965): Seminal cytology in presence of varicocele. *Fertil Steril* 16:735-757
86. Meisel C (1983): Abgrenzung verschiedener Varikozelentypen nach hämodynamischen Gesichtspunkten durch die Ultraschall-Doppler-Technik. *Andrologia* 15:207-212
87. Miller J, Pfeiffer D, Schumacher S, Tauber R, Müller SC, Weidner W (2002): Die Varicozele im Kindes- und Jugendalter. *Urologe A* 41:68-77
88. Minevich E, Wacksman J, Lewis AG, Sheldon CA (1998): Inguinal microsurgical varicocelectomy in the adolescent: technique and preliminary results. *J Urol* 159:1022-1024

89. Mordel N, Mor-Yosef S, Margalioth EJ, Simon A, Menaske M, Berger M, Schenker JG (1990): Spermatic vein ligation as treatment for male infertility. Justification by postoperative semen improvement and pregnancy rates. *J Reprod Med* 35:123-127
90. Nagao RR, Plymate SR, Berger RE (1986): Comparism of gonadal functions between fertile and infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 46:930-933
91. Nagar H, Levran R (1993): Impact of active case-findings on the diagnosis and therapy of pediatric varicocele. *Surg Gyn Obstetr* 177:38-40
92. Niedzielski J, Paduch D, Racynski P (1997): Assessment of adolescent varicocele. *Pediatr Surg Int* 12: 410-413
93. Nieschlag E (1993): Idiopathische Varikozele. In: Hertle E, Pohl J (Hrsg.) *Urologische Therapie*. Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore (S 428-435)
94. Nieschlag EL, Hertle L, Fischdick A, Behre HM (1995): Treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 10:347-353
95. Ospina LF (1977): Augmented gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in infertile men with varicocele. *Clin Res* 25:106a
96. Oster J (1971): Varicocele in children and adolescents. *Scan J Urol Nephrol* 5:27-32
97. Paduch DA, Niedzielski J (1997): Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol* 158:1128-1132
98. Paduch DA, Niedzielski J (1996): Semen analysis in young men with varicocele: preliminary study. *J Urol* 156:788-790
99. Parrott TS, Hewatt L (1994): Ligation of testicular artery and vein in adolescent varicocele. *J Urol* 152:791-793
100. Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R (2006): A doppler-based study on the prevalence of varicocele in German children and adolescents. *Andrologia* 38:13-9

101. Pfeiffer D, Berger J, Schoop C, Tauber R (2000): Einfluss der Varikzele testis auf das Hodenwachstum in der frühen Jugend. *Urologe (A)* 39 (Suppl.):98
102. Plymate SR, Paulsen CA, McLachlan RI (1992): Relationship of serum inhibin levels to serum follicle stimulating hormone and sperm production in normal men and men with varicocele. *J Clin Endocrinol Metab* 74:859-869
103. Podesta ML, Gottlieb S, Medel jr. R, Ropelato G, Bergada C, Quesada EM (1994): Hormonal parameters and testicular volume in children and adolescents with unilateral varicocele preoperative and postoperative findings. *J Urol* 152:794-798
104. Pozza D, D'Ottavio G, Masci P, Coia L, Zappavigna D (1983): Varicocele at puberty. *Urology* 22: 271-274
105. Preston MA, Carnat T, Flood T, Gaboury I, Leonard MP (2006): Conservative Management Of Adolescent Varicoceles: A Retrospective Review. *J Urol* 175 (Suppl.):503
106. Pricolo R, Croce P, Salvatori P (1990): Male varicocele. Analysis of the incidence of varicocele in a population of 18,800 young men. *Minerva Chiri* 45(6):395-400
107. Rha KH, Kim BH, Han SW, Lee MS (2001): Incidence of varicocele in children and adolescents. *J Androl* 22 (Suppl.):112
108. Riebel T (1982): Phlebographie of persistent varicocele in boys. In: Jecht EW, Zeitler E (Eds.) *Varicocele and male infertility*. Springer, Heidelberg New York (S 202-205)
109. Ringert RH: Varikozele im Kindesalter (1995). *Urologe (B)* 35:19-21
110. Risser WL, Lipschultz LI (1984): Frequency of varicocele in black adolescents. *J. Adolesc. Health Care* 5:28-29
111. Rivilla F, Casillas JG (1997): Testicular size following embolization therapy for paediatric left varicocele. *Scand. J Urol Nephrol* 31:63-65
112. Rothmann CM, Sims CA, Stotts CL (1982): Sertoli cell only syndrome. *Fertil Steril* 38:388-390

113. Rufini E (1992): Il varicocele: epidemiologia. Screening di massa nella popolazione scolastica di Roma. Risultati preliminari su 2225 studenti. *Acta Urol Ital suppl.*4:457-458
114. Salonen IS (1965): Varicocele testis. *Duodecim* 81:911-915
115. Saypol CS (1981): Varicocele. *J Androl* 2:61-71
116. Sayfan J, Siplovich L, Koltun L, Benyamin N (1997): Varikokele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol* 157:1456-1457
117. Schickedanz H, Kleinteich B (1982): Varicocele testis bei Kindern. Häufigkeiten und Operationsindikation. *Kinderärztl Prax* 50:496-499
118. Schickedanz H, Kleinteich B (1987): Varikokele testis - eine Kinderkrankheit? *Z Urol Nephrol* 80:93-96
119. Schlegel PN, Hardy M (2002): Male reproductive physiology. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) *Campbell's Urology*; W.B. Saunders, Philadelphia London Toronto (8th Edition; Vol. II)
120. Schoeneich G, Brändle E (1994): Therapiealternativen bei idiopathischer Varicocele testis. *Akt Urol* 25:272-276
121. Segenreich E, Israilov S, Shmuele J, Niv E, Baniel J, Livne P (1998): Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele, and gonadotropin-releasing hormone test before and after varicocelectomy. *Urology* 52:853-857
122. Sigman M, Howards SS (1998): Male Infertility. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) *Campbell's Urology*; W.B. Saunders; Philadelphia London Toronto (7th Edition, Vol.II, S 1287-1330)
123. Sigman M, Jarow JP (1997): Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicocele. *J Urol* 158:605-607
124. Stavropoulos NE, Mihailidis I, Hastazeris K, Moisdou R, Louka G, Filiadis I, Zouma E, Danella M, Kalomiris P (2002): Varicocele in schoolboys. *Arch Androl* 48:187-192
125. Steeno OP (1991): Varicocele in the adolescent. In:Zorgniotti AW (Ed.) *Temperature and environmental effects on the testis. Advances in experimental medicine and biology*; Plenum Press, New York; (Vol. 286)

126. Steeno O, Knops J, Declerck L, Adimoelja A, van der Velde H (1976): Prevention of fertility disorders by detection and treatment of varicocele at school and college age. *Andrologia* 8:47-53
127. Szytura E, Meyer J (1971): Structure of the walls of the normal testicular vein and in varicocele. *Folia morph.* 30:223
128. Tauber R, Johnsen N (1994): Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 151:386-390
129. Tauber R, Johnsen N (1993): Die antegrade skrotale Verödung zur Behandlung des Testisvarikozele. *Urologe [A]* 32:320-326
130. Thomas JC, Elder JS (2002): Testicular growth arrest and adolescent varicocele: Does varicocele size make a difference? *J Urol* 168:1689-1691
131. Thomason AM, Fariss BL (1979): The prevalence of varicoceles in a group of healthy young men. *Milit Med* 144:181-182
132. Thon WF, Gall H, Danz B, Bähren W, Sigmund G (1989): Perkutaneous sclerotherapy of idiopathic varicocele in childhood: a preliminary report. *J Urol* 141:913-915
133. Trombetta C (1996): Studio di prevalenza et di incidenza delle patologie urologiche in età prepubertale. *Urologia Oggi SUICMI* 3:277-290
134. Trum JW, Gubler FM, Laan R, Van der Veen F (1996): The Value of palpation, variscreen contact, thermographie and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Human Reprod.* 11:1232-1235
135. Tulloch WS (1952): A consideration of sterility factors in the light of subsequent pregnancies: Subfertility in the male. *Trans Edinburgh Obstet Soc* 59:29-34
136. Turner G, Rogers LC (Eds.) (1956): *Modern operative Surgery.* Cassell, London
137. Uehling DT (1968): Fertility in men with varicocele. *Int J Fertil* 13:58-60
138. Vasavada S, Ross J, Nasrallah P, Kay R (1997): Prepubertal varicoceles. *Urology* 50:774-777
139. Walz PH (1995): Sichtbare äußere Veränderungen. In: Thüroff JW (Hrsg.) *Urologische Differentialdiagnose;* Georg Thieme, Stuttgart New York (S 2-7)

140. Weidner W (1998): Therapie der Varikozele. *Urologe (A)* 37:277-288
141. Weidner W, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Pomerol JM (2002): EAU Guidelines on Male Infertility. *Eur Urol* 42:313-322
142. Weißbach L (1978): Die idiopathische Varicocele – Eine Übersicht. *Extracta urologica* 1 (3):255-268
143. Weißbach L, Gleißner J, Gleißner O, Buszello H (1983): Häufigkeit der Varikozele. *Dtsch Med Wschr* 108: 17-21
144. Weißbach L, Hienz HA, Rodermund OE (1975): Spermatologische und histologische Befunde bei Patienten mit Varicocele. *Urologe [A]* 14:277-281
145. World Health Organization (1992): The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 57:1289-1293
146. World Health Organisation (1993): WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press, Cambridge (1. Ausg.)
147. Witt MA, Lipshultz LI (1993): Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology* 42:541-543
148. Wutz J (1977): Über die Häufigkeit von Varikozelen und Hodendystopien bei 19jährigen Männern. *Klinikerarzt* 6: 319-320
149. Wyllie GG (1985): Varicocele and puberty – the critical factor? *BJU* 57:194-196
150. Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häfliger H, Budliger H (1974): Testicular volume during adolescence. *Helv paediat Acta* 29:61-72

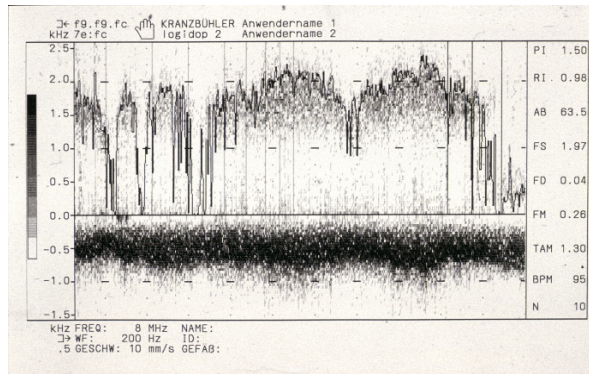


Abbildung 1

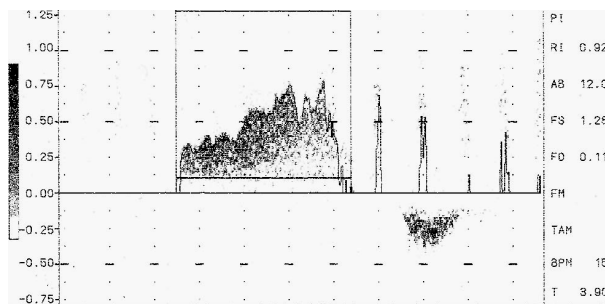


Abbildung 2

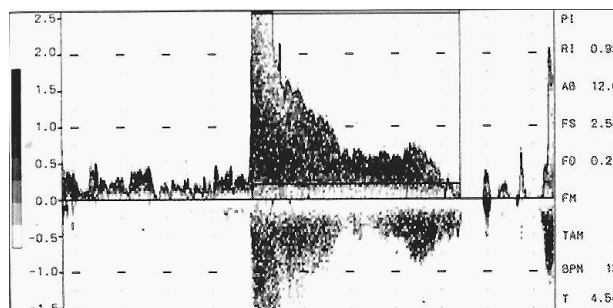


Abbildung 3

Doppler-Analogkurven in Outphasertechnik zu simultanen Registrierung verschiedener Blutströmungsrichtungen. Dabei stellt sich der venöse Reflux oberhalb der Nulllinie dar, unterhalb kommt die orthograde venöse Strömung (Efflux) zur Darstellung

Nach der Klassifikation von Meisel [86] und Gall [41] zeigt

- Abbildung 1 einen Dauerreflux vom Shunttyp mit Akzentuierung unter Valsalva und simultanem orthograden Abstrom.
- Abbildung 2 einen venösen Reflux vom Drcktyp unter Valsalva mit Efflux nach Beendigung der Bauchpresse und
- Abbildung 3 einen venösen Reflux vom Shunttyp unter Valsalva mit simultanen orthograen Abstrom

Schuluntersuchung

Stammdaten:		
ID-Nummer ¹ : _ _ _ _ _	Schule ¹ : _ _	
Geburtsdatum: _ _ . _ _ . _ _ _ _ _		
Größe: _ _ _ _ cm	Gewicht: _ _ . _ kg	
Schüler am Untersuchungstag anwesend: ja = 1, nein = 2		
		_
Einverständniserklärung der Eltern liegt vor: ja = 1, nein = 2		
		_
Klinischer Befund: (Untersuchung im Stehen)		
	Rechts	Links
Hoden im Skrotum: ja = 1, nein = 2	_	_
Varikozele: sichtbar = 3, tastbar = 2, bei Valsalva tastbar = 1, nicht nachweisbar = 4	_	_
Dopplersonographischer Befund: (Untersuchung im Stehen)		
	Rechts	Links
Reflux: ja = 1, nein = 2	_	_
Falls ja: Dauer des Reflux:	_ _ sec	_ _ sec
Typ: Drucktyp = 1, Shunt-Typ = 2	_	_
Hoden:		
Hodengröße (Varikozelentragender Hoden im Vergleich zur Gegenseite): gleich groß = 1, verkleinert = 2	_	
Falls verkleinert, kleinerer Hoden: rechts = 1, links = 2	_	
Untersuchungsdatum: _ _ . _ _ . _ _ _ _ _	Untersucher: _ _	

¹ Bitte übertragen Sie gleich die ID-Nummer und die Schul-Nummer dieses Bogens auf den Elternfragebogen mit der Einverständniserklärung

Eingangsuntersuchung AK Barmbek

ID-Nummer ² : <input type="text"/>		Schule ¹ : <input type="text"/>		
Anamnese:				
Beschwerden im Bereich der Hoden: zeitweise = 1, immer = 2, nein = 3			<input type="text"/>	
Falls ja, Art der Beschwerden: Schmerzen = 1, Ziehen = 2, Schweregefühl = 3			<input type="text"/>	
Schwellung des Hodensacks: zeitweise = 1, immer = 2, nein = 3			<input type="text"/>	
Kinderarzt hat stets beide Hoden tasten können: ja = 1, nein = 2, nicht bekannt = 3			<input type="text"/>	
Falls nein, Lokalisation des nicht tastbaren Hodens: rechts = 1, links = 2, nicht bekannt = 3			<input type="text"/>	
Behandlungsart eines Hodenhochstands: hormonell = 1, chirurgisch = 2, nicht bekannt = 3			<input type="text"/>	
Varikozele bereits bekannt: ja = 1, nein = 2			<input type="text"/>	
Falls ja: Bekannt seit wieviel Monaten:			<input type="text"/>	
Festgestellt durch: _____				
Kleiner Hoden: ja = 1, nein = 2, nicht bekannt = 3			<input type="text"/>	
Leistenbruch: rechts = 1, links = 2, beidseitig = 3, nein = 4			<input type="text"/>	
Genitalerkrankungen: ja = 1, nein = 2, nicht bekannt = 3			<input type="text"/>	
Falls ja, welche: Phimose = 1, Tumor = 2, Hochstand = 3, Hydrozele = 4, Andere = 5			<input type="text"/>	
Klinischer Befund: (Untersuchung im Stehen)				
Pubertätsstadium (pubic hair stage I – V nach Tanner, 1970): <input type="text"/>				
	Rechts		Links	
Hoden im Skrotum: ja = 1, nein = 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Varikozele: sichtbar = 3, tastbar = 2, bei Valsalva tastbar = 1, nicht nachweisbar = 4	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Dopplersonographischer Befund: (Untersuchung im Stehen und Liegen)				
	Stehend		Liegend	
	Rechts	Links	Rechts	Links
Reflux: ja = 1, nein = 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Falls ja: Dauer des Reflux:	<input type="text"/> sec	<input type="text"/> sec	<input type="text"/> sec	<input type="text"/> sec
Typ: Drucktyp = 1, Shunt-Typ = 2	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sonographie der Varikozele: (Untersuchung im Stehen)				
	Rechts		Links	
Anzahl der erkennbaren Venen:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Max. Diameter:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Zusammenfassende Wertung:				
	Rechts		Links	
Grad der Varikozele:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

² Aus Formblatt 1 übertragen

Eingangsuntersuchung AK Barmbek

<u>Hoden:</u>			
		Rechts	Links
Hodengröße (Ultraschall):		__ __ __, __ __ cm ³	__ __ __, __ __ cm ³
Hodensonographie: normale Binnenstruktur = 1, pathologisch = 2		__	
Falls pathologisch, Erläuterung: _____			
<u>Hormone:</u>			
Basishormone (morgendliche Untersuchung):			
Testosteron:	__ __ __, __ __ ng/ml	E2:	__ __ __, __ __ pg/ml
SHBG:	__ __ __, __ __ nmol/l	FSH:	__ __ __, __ __ mU/ml
LH:	__ __ __, __ __ mU/ml	PRL:	__ __ __, __ __ ng/ml
TSH basal:	__ __ __, __ __ __ mU/ml		
GnRH-Test (nur Varikozelen Grad II und III mit/ohne minderwüchsigen Hoden, untere Altersgrenze 11 Jahre):			
T-30:	LH:	__ __ __ __, __ __ mU/ml	FSH: __ __ __ __, __ __ mU/ml
T-60:	LH:	__ __ __ __, __ __ mU/ml	FSH: __ __ __ __, __ __ mU/ml
Nierensonographie: Normalbefund = 1, pathologisch = 2			
Falls pathologisch, Erläuterung: _____			
Übriges Genitale: Normalbefund = 1, pathologisch = 2			
Falls pathologisch, Erläuterung: _____			
Untersuchungsdatum: __ __ __. __ __ __. __ __ __ __ __		Untersucher: __ __ __	
Random ? ja = 1 nein = 2			
Gruppe (entsprechend der Randomliste): Operation = 1, Abwarten = 2			

Follow-up

Nr. |__|

ID-Nummer ³ : __ _ __ _		Schule ¹ : __ _		
Anamnese:				
Neu aufgetretene Beschwerden im Bereich der Genitale, die sich der Varikozele zuordnen lassen: ja = 1, nein = 2			__	
Falls ja, Art der Beschwerden: Schmerzen = 1, Ziehen = 2, Schweregefühl = 3			__	
Klinischer Befund: (Untersuchung im Stehen)				
Pubertätsstadium (pubic hair stage I – V nach Tanner, 1970):		__		
		Rechts	Links	
Hoden im Skrotum: ja = 1, nein = 2		__	__	
Varikozele: sichtbar = 3, tastbar = 2, bei Valsalva tastbar = 1, nicht nachweisbar = 4		__	__	
Dopplersonographischer Befund: (Untersuchung im Stehen und Liegen)				
		Stehend		
		Liegend		
		Rechts	Links	
		Rechts	Links	
Reflux: ja = 1, nein = 2		__	__	
Falls ja: Dauer des Reflux:		__ _ sec	__ _ sec	
Typ: Drucktyp = 1, Shunt-Typ = 2		__	__	
Sonographie der Varikozele: (Untersuchung im Stehen)				
		Rechts	Links	
Anzahl der erkennbaren Venen:		__ _	__ _	
Max. Diameter:		__ _ , __	__ _ , __	
Zusammenfassende Wertung:				
		Rechts	Links	
Grad der Varikozele:		__	__	
Hoden:				
		Rechts	Links	
Hodengröße (Ultraschall):		__ _ , __ cm ³	__ _ , __ cm ³	
Hodensonographie: normale Binnenstruktur = 1, pathologisch = 2		__		
Falls pathologisch, Erläuterung: _____				
Hormone:				
Basishormone (morgendliche Untersuchung):				
Testosteron:	__ _ , __ ng/ml	E2:	__ _ , __ pg/ml	
SHBG:	__ _ , __ nmol/l	FSH:	__ _ , __ mU/ml	
LH:	__ _ , __ mU/ml	PRL:	__ _ , __ ng/ml	
TSH basal:	__ _ , __ _ mU/ml			
GnRH-Test (nur Varikozelen Grad II und III mit/ohne minderwüchsigen Hoden, untere Altersgrenze 11 Jahre):				
T-30:	LH:	__ _ _ , __ mU/ml	FSH:	__ _ _ , __ mU/ml
T-60:	LH:	__ _ _ , __ mU/ml	FSH:	__ _ _ , __ mU/ml
Falls Gruppe 2 (Abwarten), Operation angeraten: ja = 1, nein = 2				
__				

Kreuztabellen zur Berechnung der Signifikanzniveaus

- Zu **Tabelle 12**: Veränderung der Refluxgrade bei linksseitiger Varikozele

Refluxmuster stehend (EU) * Refluxmuster stehend links (FUp3) Kreuztabelle					
			Refluxmuster stehend links (FUp3)		Gesamt
			Valsalvareflux	Dauerreflux	
Refluxmuster stehend (EU)	Valsalvareflux	Anzahl	12	16	28
		% von Refluxmuster stehend (EU)	42,9%	57,1%	100,0%
	Dauerreflux	Anzahl	11	107	118
		% von Refluxmuster stehend (EU)	9,3%	90,7%	100,0%
Gesamt		Anzahl	23	123	146
		% von Refluxmuster stehend (EU)	15,8%	84,2%	100,0%

- Zu **Tabelle 14**: Varikozelengrad (linker Samenstrang): beidseitige und einseitige Varikozele

Varikozele (FUp) beidseitig

Varikozelengrad (EU) * Varikozelengrad (FUp3) Kreuztabelle						
			Varikozelengrad (FUp3)			Gesamt
			0/1	2	3	
Varikozelengrad (EU)	0/1	Anzahl	4	3	2	9
		% von Varikozelengrad (EU)	44,4%	33,3%	22,2%	100,0%
	2	Anzahl	0	2	2	4
		% von Varikozelengrad (EU)	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	3	Anzahl	0	5	2	7
		% von Varikozelengrad (EU)	,0%	71,4%	28,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl	4	10	6	20	
	% von Varikozelengrad (EU)	20,0%	50,0%	30,0%	100,0%	

Varikozele (FUp) linksseitig

Varikozelengrad (EU) * Varikozelengrad (FUp3) Kreuztabelle						
			Varikozelengrad (FUp3)			Gesamt
			0/1	2	3	
Varikozelengrad (EU)	0/1	Anzahl	30	31	2	63
		% von Varikozelengrad (EU)	47,6%	49,2%	3,2%	100,0%
	2	Anzahl	10	16	18	44
		% von Varikozelengrad (EU)	22,7%	36,4%	40,9%	100,0%
	3	Anzahl	2	3	14	19
		% von Varikozelengrad (EU)	10,5%	15,8%	73,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	42	50	34	126	
	% von Varikozelengrad (EU)	33,3%	39,7%	27,0%	100,0%	

- Zu **Tabelle 15**: Refluxgrad links bei beidseitiger und einseitiger Varikozele

Varikozele (FUp) beidseitig

Refluxmuster stehend (EU) * Refluxmuster stehend links (FUp3) Kreuztabelle					
			Refluxmuster stehend links (FUp3)		Gesamt
			Valsalvareflux	Dauerreflux	
Refluxmuster stehend (EU)	Valsalvareflux	Anzahl	0	6	6
		% von Refluxmuster stehend (EU)	,0%	100,0%	100,0%
	Dauerreflux	Anzahl	1	13	14
		% von Refluxmuster stehend (EU)	7,1%	92,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		1	19	20
	% von Refluxmuster stehend (EU)		5,0%	95,0%	100,0%

Varikozele (FUp) linksseitig

Refluxmuster stehend (EU) * Refluxmuster stehend links (FUp3) Kreuztabelle					
			Refluxmuster stehend links (FUp3)		Gesamt
			Valsalvareflux	Dauerreflux	
Refluxmuster stehend (EU)	Valsalvareflux	Anzahl	12	10	22
		% von Refluxmuster stehend (EU)	54,5%	45,5%	100,0%
	Dauerreflux	Anzahl	10	94	104
		% von Refluxmuster stehend (EU)	9,6%	90,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		22	104	126
	% von Refluxmuster stehend (EU)		17,5%	82,5%	100,0%

- Zu **Tabelle 19**: Volumendifferenz (AU) in Abhängigkeit zum initialen Varikozelengrad

Volumen des varikozelentragenden Hodens (EU) * Volumen des varikozelentragenden Hodens (FUp3) * Varikozelengrad (EU) Kreuztabelle								
Varikozelengrad (EU)				Volumen des varikozelentragenden Hodens (FUp3)			Gesamt	
				größer	gleich	kleiner		
0/1	Volumen des varikozelentragenden Hodens (EU)	größer	Anzahl	5	12	4	21	
			Zeilen%	23,8%	57,1%	19,0%	100,0%	
		gleich	Anzahl	6	5	9	20	
			Zeilen%	30,0%	25,0%	45,0%	100,0%	
		kleiner	Anzahl	6	8	8	22	
			Zeilen%	27,3%	36,4%	36,4%	100,0%	
	Gesamt			Anzahl	17	25	21	63
				Zeilen%	27,0%	39,7%	33,3%	100,0%
2	Volumen des varikozelentragenden Hodens (EU)	größer	Anzahl	3	4	7	14	
			Zeilen%	21,4%	28,6%	50,0%	100,0%	
		gleich	Anzahl	3	2	9	14	
			Zeilen%	21,4%	14,3%	64,3%	100,0%	
		kleiner	Anzahl	3	4	9	16	
			Zeilen%	18,8%	25,0%	56,3%	100,0%	
	Gesamt			Anzahl	9	10	25	44
				Zeilen%	20,5%	22,7%	56,8%	100,0%
3	Volumen des varikozelentragenden Hodens (EU)	größer	Anzahl	2	2	1	5	
			Zeilen%	40,0%	40,0%	20,0%	100,0%	
		gleich	Anzahl	0	2	6	8	
			Zeilen%	,0%	25,0%	75,0%	100,0%	
		kleiner	Anzahl	2	0	4	6	
			Zeilen%	33,3%	,0%	66,7%	100,0%	
	Gesamt			Anzahl	4	4	11	19
				Zeilen%	21,1%	21,1%	57,9%	100,0%

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ausdrücklich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Becker für die Begleitung der Dissertation bedanken. Auf die gute und zuverlässige Zusammenarbeit konnte ich mich jederzeit verlassen.

Weiterer Dank gilt insbesondere Herrn Dr. med. D. Pfeiffer für die Themenwahl und die hervorragende Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. J. Berger danke ich für seine Hilfe bei der Auswertung der Statistik.

Lebenslauf

Name: Ulf Henning Saeger
Geburtsdatum: 10.01.1974
Geburtsort: Hamburg
Eltern: Prof. Dr. med. Wolfgang Saeger, Arzt für Pathologie
Ute Saeger, Medizinisch-Technische Assistentin
Familienstand: verheiratet mit Mirja Schnabel-Saeger, geb. Schnabel
Berufsschullehrerin für Altenpflege

Schulbildung

1980-1984 Gorch-Fock Grundschule in Hamburg
1984-1993 Gymnasium Willhöden in Hamburg
1993 Abitur

Studium

1995-1998 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
1998-2001 Studienortwechsel an die Philipps-Universität Marburg
2001 Praktikum bei der Unternehmensberatung KPMG,
Frankfurt am Main
2001-2002 Praktisches Jahr (Tertiale Innere Medizin und Chirurgie
in Hamburg und Lusaka, Zambia; Wahltertial Urologie
im AK Barmbek, Hamburg)
15.11.2002 Erlaubnis für die Tätigkeit als Arzt im Praktikum
20.07.2004 Approbation als Arzt

Berufliche Tätigkeit

2003-2004 Arzt im Praktikum, Abteilung für Urologie des AK
Barmbek
Chefarzt Prof. Dr. med. R. Tauber
seit 2004 Assistenzarzt, Abteilung für Urologie der Asklepios
Klinik Barmbek (früher: AK Barmbek)
Chefarzt Prof. Dr. med. A.J. Gross

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ulf Saeger

Hamburg, 12.12.2007