

Vergleich von zwei Vasektomiemethoden in Bezug auf den Erfolg einer
anschließenden mikrochirurgischen Refertilisierung, untersucht am Tiermo-
dell des New-Zealand-White-Rabbit

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

vorgelegt von Matthias Hecht
aus Hagen

Gießen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie,
Urologische Klinik,
Leiter: Professor Dr. med. W. Weidner,
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: Prof. Dr. W. Weidner

Gutachter: PD Dr. K.-D. Hinsch

Tag der Disputation: 11. Oktober 2000

Gewidmet meinen Eltern,
die mir stets uneingeschränkt ihr Vertrauen schenken.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
2	LITERATURÜBERBLICK UND FRAGESTELLUNG	8
2.1	Die Vasektomie	8
2.2	Die Vasovasostomie	11
2.2.1	Ausgangsbedingungen	11
2.2.2	Technik	12
2.2.3	Erfolgsquoten nach Vasovasostomie (Durchgängigkeit vs. Fertilität)	13
2.3	Bekannte Tiermodelle zum Thema	16
2.3.1	Begründung der Wahl des Kaninchenmodells	18
2.3.2	Erläuterungen zum Zeitplan	18
2.4	Fragestellung	19
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	20
3.1	Versuchsstruktur	20
3.1.1	Vorversuch	20
3.1.2	Hauptversuch	21
3.2	Material	23
3.2.1	Versuchstiere	23
3.2.2	Geräte und Verbrauchsmaterial	24
3.3	Methoden	26
3.3.1	Spermiogramme	26
3.3.1.1	Ejakulatgewinnung	26
3.3.1.2	Spermiogrammerstellung- und Parameter	27
3.3.2	Anpaarung	28
3.3.3	Operationsmethoden	29
3.3.3.1	Kurznarkose zur Vasektomie	29
3.3.3.2	Langzeitnarkose zur Vasovasostomie	29
3.3.3.3	Die Vasektomie	30
3.3.3.3.1	Standardvasektomie	30
3.3.3.3.2	Open-end Vasektomie	31
3.3.3.4	Die mikrochirurgische Vasovasostomie	34

3.3.3.4.1	Technische Voraussetzungen	34
3.3.3.4.2	Vasovasostomie-Technik	34
4	ERGEBNISSE.....	42
4.1	Vorversuch.....	42
4.1.1	Ermittlung der geeigneten Transportmethode.....	42
4.2	Hauptversuch	44
4.2.1	Auswahl von 40 Versuchstieren.....	44
4.2.2	Operationsverläufe Vasektomie	48
4.2.3	Spermiogramme nach Vasektomie	48
4.2.4	Operationsverläufe Vasovasostomie.....	48
4.2.5	Spermiogramme nach Vasovasostomie	51
4.2.6	Anpaarungsergebnisse nach Vasovasostomie	56
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	57
5	DISKUSSION	58
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	64
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	66
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	77
9	TABELLENVERZEICHNIS	78
10	DANKSAGUNG UND LEBENS LAUF.....	79

1 Einleitung

Sowohl in den entwickelten Industrienationen unserer Zeit, als auch eingeschränkt in vielen anderen Gesellschaften, stellt die Geburtenkontrolle durch Schwangerschaftsverhütung heute eine individuell verinnerlichte Selbstverständlichkeit dar.

Als am weitesten verbreitete Methoden sind hier sicher die Benutzung von Kondomen, die hormonelle Verhütung und die Sterilisation der Frau zu nennen. Allerdings hat in den letzten zwanzig Jahren auch die Sterilisation des Mannes, in Form der unkompliziert durchzuführenden Vasektomie, entscheidend an Bedeutung gewonnen. Philp et al. (70) berichteten 1984 von weltweit etwa 33 Mio. Paaren, die dieser Methode vertrauen. Nach Untersuchungen von Engelmann et al. (17) werden in Deutschland jährlich etwa 422 Vasektomien pro 1 Mio. Einwohner vorgenommen.

Definitionsgemäß sollte die Vasektomie ein endgültiger Eingriff sein: Dennoch ergeben sich immer wieder Situationen, die den Versuch einer Refertilisierung durch Vasovasostomie oder Vasoepididymostomie rechtfertigen. Hier ist vor allem der erneute Kinderwunsch mit einer neuen Partnerin zu nennen sowie Veränderungen in der Lebensplanung (43, 64).

Die Refertilisierungseingriffe sind heute weitestgehend standardisiert. In Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs werden bei der Vasovasostomie Durchgängigkeitsraten reanastomosierter Samenleiter von bis zu 87% erreicht (5, 64).

Hingegen tritt die gewünschte Schwangerschaft im Anschluß an eine Refertilisierung nur in 48 - 52 % auf (5, 64).

Diese Diskrepanz findet ihre Begründung unter anderem in der Dauer des okklusiven Intervalls, dem Alter der Patienten und der Erfahrung des Operateurs (5, 39, 52, 60, 86, 94, 98). Wie Weidner et al. 1995 in einem Übersichtsartikel feststellten, besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf zur Klärung der Zusammenhänge zwischen Durchgängigkeit der Samenleiter nach Vasovasostomie und den erreichbaren Schwangerschaftsraten (96).

Es stellt sich die Frage, ob bei standardisierter Vasovasostomietechnik auch schon die Methode der Vasektomie Einfluß auf das spätere Ergebnis nehmen kann. Es ist zur Zeit noch unklar, ob eine durch die okklusive Vasektomie bedingte Druckerhöhung im Nebenhoden die Ursache für ausbleibende Erfolge nach Vasovasostomie sein kann, es finden sich in der Literatur jedoch Hinweise in diese Richtung (45, 86). Treten nach Vasektomie Spermagranulome am hodennahen Ductusstumpf auf, so führen diese nach Untersuchungen von Silber (86) zu einer Druckentlastung, und es resultieren geringere Schäden an Hoden und Nebenhoden. Errey und Edwards sicherten die Druckentlastung durch das Offenlassen des hodennahen Ductusendes bei der Vasektomie und konnten ebenfalls eine Schonung des Hoden beobachten (20). Nieschlag faßt diese Ergebnisse in einer Übersichtsarbeit zusammen (63).

Der im Rahmen der vorliegenden Dissertation durchgeführte Versuch sollte am Tiermodell klären, ob Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Techniken der Vasektomie und den Erfolgsaussichten einer nachfolgenden mikrochirurgischen Refertilisierung nachweisbar sind. Es sollte die Abhängigkeit des Fertilitätsparameters "Trächtigkeitsrate" von den angewandten Vasektomiemethoden untersucht werden. Ziel könnte es sein, bei nicht auszuschließender späterer Notwendigkeit einer Refertilisierung eine Entscheidungsgrundlage für die Wahl der Vasektomietechnik zu finden.

2 Literaturüberblick und Fragestellung

2.1 Die Vasektomie

Neben der Schwangerschaftsverhütung mittels Kondomen stellt die Vasektomie heute die einzige zuverlässige Methode in der Verantwortung des Mannes dar. Hierbei zeigt sie sich gleichzeitig als die sicherste Maßnahme (55, 77, 93). Allerdings muß die Vasektomie als endgültige Methode angesehen werden, was ihren Einsatzbereich einschränkt (78).

Die weitaus größte Verbreitung findet die Vasektomie in den Ländern der dritten Welt. Hier sind ca. 40 Mio. Männer vasektomiert, überwiegend in Indien und China. Es folgen die USA mit ca. 6 Mio. und Europa mit ca. 3 Mio. vasektomierten Männern (21). Nach einer Untersuchung von Forste et al. aus dem Jahre 1995 sind in den USA 12 % der verheirateten Männer im Alter von 20-39 vasektomiert (26, 49). Basierend auf einer Untersuchung von 1990 ist in Deutschland jährlich von etwa 50.000 durchgeführten Vasektomien auszugehen (18).

Vor der Durchführung ist eine sorgfältige Indikationsstellung nötig. Vom Gesetzgeber wird die "Willensfähigkeit" des volljährigen Patienten vorausgesetzt. Er muß umfassend über die Komplikationsmöglichkeiten, Konsequenzen und auch Alternativen aufgeklärt werden. Da es sich bei der Vasektomie um einen als endgültig vorgesehenen Eingriff handelt, muß die Indikation, bei gegebenen juristischen Voraussetzungen, auch im Hinblick auf ihre moralisch-ethische Rechtfertigung durch den Arzt sorgfältig geprüft werden (78, 99).

Bei korrekter Operationstechnik beträgt die Erfolgsquote der Vasektomie etwa 99,9 %. Bevor nach der Operation auf andere Methoden der Schwangerschaftsverhütung verzichtet werden darf, sind unbedingt zwei negative Spermioogramme abzuwarten (39).

Zur Durchführung der Vasektomie bieten sich unterschiedliche Techniken an, alle mit dem Ziel, den Transport von Samenflüssigkeit aus dem Nebenhoden in die weiterführenden

Samenwege durch Unterbrechung des ductus deferens zu verhindern (13, 36, 49, 97, 99).

Die Wahl der Vasektomiemethode ist unter anderem regional geprägt. Die verbreitetste Methode in Deutschland besteht in der bilateralen Resektion und Ligatur des Samenleiters. Hierzu erfolgen zwei kleine (1.5 cm) skrotale Hautschnitte. Nach Hervorluxieren der Samenleiter wird jeweils ein ca. 1.5 cm langes Teilstück reseziert. Die Enden werden umgeschlagen und ligiert, das Umschlagen bietet nach neueren Untersuchungen jedoch keinen zusätzlichen Sicherheitsvorteil (49, 99, 100). Alternativ kann auch nach Resektion eine alleinige intraluminale Fulguration mit der Diathermienadel erfolgen (70). Hier kommt es zu einer entzündlichen Reaktion im Samenleiter, die letztendlich einen narbigen Verschuß bedingt.

Vornehmlich in Asien, versuchsweise auch in Europa (89), sind Okklusivtechniken zur Vasektomie mittels Injektion von Silicon oder Polyurethanprodukten in den Ductus weit verbreitet (12, 38, 103, 104), wobei die Langzeitwirkungen dieses Fremdkörpereinsatzes noch nicht geklärt sind (63). Eine in Asien ebenfalls sehr häufig verwendete Methode besteht in der No-Scalpel-Vasectomy (53, 74). Diese Form stellt einen komplikationsarmen, minimalinvasiven Eingriff mit sehr kurzen Rekonvaleszenzzeiten dar (40), die mittlerweile auch in den USA immer weitere Verbreitung findet (51). Dabei wird die Haut nicht mit einem Skalpell durchtrennt, sondern mit einer speziellen, spitzen Klemme über einen Stich gespreizt, das weitere Vorgehen ist dann analog zu allen anderen bekannten Methoden (53). Vorteil dieser Methode ist die leichte Erlernbarkeit auch für nicht umfangreich operativ tätige Ärzte (51, 73). Alle Methoden bieten, eine sorgfältige und korrekte Operationstechnik vorausgesetzt, eine sichere Unterbrechung der Spermatozoenpassage, sieht man von den Spätreakalisationen, die in bis zu 0,5 % der Fälle auftreten können, ab (1, 39, 70, 80). Die Versagerquote der Vasektomie liegt unter Berücksichtigung aller Komplikationen in den meisten Studien unter 1% (100). Entscheidend für den Erfolg sind die Erfahrung und das Training des Operateurs sowie seine Operationsfrequenz.

Eine im Ansatz differierende Methode stellt die open-end Vasektomie dar. Hier wird das hodennahe Ende des Samenleiters offen gelassen oder nur koaguliert, die Ductusstümpfe werden in verschiedene Gewebsschichten verlagert (20). Dieses Vorgehen wird schon

1909 von Sharp beschrieben, nach Bekanntwerden von Fällen mit spontaner Rekanalisation ging man aber Mitte des 20. Jahrhunderts wieder zur Ligatur beider Enden über (65).

Auch nach Berichten von Schmidt und weiteren Autoren (11, 72, 79) ist die open-end Vasektomie häufiger mit spontanen Rekanalisationen und skrotalen Schmerzen durch Granulome begleitet. In diesem Zusammenhang müssen die Ergebnisse und Untersuchungen von Silber, Shapiro (83, 85, 88) und Belker et al. (5, 6) diskutiert werden, die zeigen, daß Granulome im hodennahen Ductusstumpf einen druckregulierenden Effekt aufweisen. Beide schreiben den Spermagranulomen deshalb einen positiven Einfluß auf eine anschließende Refertilisierung zu

Die These, daß es nach open-end Vasektomie häufiger zu spontanen Rekanalisationen komme, wurde von Errey und Edwards 1986 in einer großen retrospektiven Studie widerlegt (20). Sie verglichen 3.867 Vasektomien mit beidseits ligierten Ductusstümpfen mit 4.330 open-end Vasektomien, wobei sich keine erhöhte Häufigkeit von Spermagranulomen oder spontanen Rekanalisationen nach open-end Vasektomien fand. Es ergaben sich bei dieser Untersuchung sogar Hinweise darauf, daß nach open-end Vasektomie seltener Komplikationen in Form von Nebenhodenschmerzen durch Stauung auftreten.

Auch Verhulst et al. (92) konnten zeigen, daß spontane Rekanalisationen weitgehend unabhängig von der Vasektomietechnik auftreten.

Derzeit hat sich eine nicht obstruktive Vasektomietechnik jedoch noch nicht durchsetzen können. Zumindest in Deutschland gilt die obstruktive Vasektomie nach oben beschriebener Methode mit Resektion und Ligatur beider Ductusenden als Standard (99).

2.2 Die Vasovasostomie

Die Vasektomie als Methode der Kontrazeption wurde im vorausgegangenen Abschnitt ausführlich besprochen. Sie sollte tendenziell eine endgültige Entscheidung darstellen. Dennoch besteht zweifellos ein Bedarf an suffizienten Methoden zur Wiederherstellung der Fertilität. Nach Untersuchungen von Howards und anderen Autoren (15, 43) ist als häufigster Grund der Kinderwunsch mit einer neuen Partnerin zu beobachten, seltener handelt es sich um religiöse Gründe oder den Verlust eines Kindes. Nach Untersuchungen von Engelmann et al. (17) werden in Deutschland jährlich etwa 1.540 Eingriffe zur Refertilisierung vorgenommen, dies entspricht bei 25.400 Vasektomien einer Refertilisierungsquote von 6 %. In den USA liegt die Zahl der Refertilisierungen pro Jahr bei 350.000 (15).

2.2.1 Ausgangsbedingungen

Nach Unterbrechung der Spermatozoenpassage durch obstruktive Vasektomie entwickelt sich ein Rückstau der im Hoden permanent weiter produzierten Samenzellen. Es kommt zu einem Abbau dieser Zellen im Nebenhoden, der sich vor allem auch durch eine außerordentlich hohe Fähigkeit zur Flüssigkeitsrückresorption auszeichnet (14). In der Folge treten Veränderungen des Hodens und Nebenhodens auf: Untersuchungen von Silber und Jarow (45, 86) berichten von vergrößerten Tubulusquerschnitten, verdickten Basalmembranen und Reduktion der Sertolizellen und reifen Spermatiden. In einigen Fällen fand sich eine fokale Fibrose des Interstitiums. Diese Umbauten und Veränderungen scheinen im wesentlichen auf die Druckerhöhung in Hoden und Nebenhoden zurückzuführen zu sein (6, 11, 50, 63, 86, 94). Bei entsprechend hohen Drücken tritt in Form eines "blow out" (86) eine Extravasation von Spermatozoen ins Interstitium auf, was dann häufig zur Entstehung von Spermagranulomen führt (87). Diese treten nach neueren Untersuchungen von Fritz und Weiske in 49,2 % der Fälle auf (35).

Wie bereits im Literaturüberblick zur Vasektomie erwähnt (2.1.), wird die Wertigkeit der Granulome unterschiedlich angesetzt. In mehreren Studien waren die morphologischen Veränderungen an Hoden und Nebenhoden unter Granulombildung jedoch deutlich ge-

ringer ausgeprägt (3, 6, 64, 86), was von allen Autoren auf einen geringeren intraluminalen Druck zurückgeführt wurde.

Andere Untersuchungen galten immunologischen Phänomenen. Die Bedeutung von immunologischen Veränderungen in Form von Spermatozoenantikörpern im Serum und Seminalplasma wird in der Literatur uneinheitlich beurteilt (39, 47). Sicher scheint nur, daß der Anteil von Spermatozoenantikörpern im Seminalplasma nach erfolgter Vasovasostomie ansteigt (39), während sich der Antikörpertiter im Blut nicht ändert (59). Meinertz et al. (59) konnten an 216 refertilisierten Männern zeigen, daß es sich bei den entscheidenden Spermatozoenantikörpern um IgA im Seminalplasma handelt. Wie die Antikörper Einfluß auf die Konzeptionsrate nehmen ist noch nicht sicher geklärt. Während Jarow et al. (47) und Alexander (2) die Penetrationsfähigkeit der Spermatozoen herabgesetzt sehen, beschreiben Buch und Havlovec (10) einen negativen Einfluß der Antikörper auf die Spermatozoenmotilität. Auch Linnet et al. (54) und Parslow et al. (66) beschreiben eine negative Beeinflussung der Fertilität durch Spermatozoenantikörper.

Grundsätzlich ist jedoch von einer erhaltenen Spermiogenese nach Vasektomie auszugehen und damit auch von der Möglichkeit einer erfolgreichen Refertilisierung (3).

2.2.2 Technik

Refertilisierende Operationen nach Vasektomie werden seit mehr als vierzig Jahren durchgeführt (3). Die Technik hat in diesem Zeitraum häufige Änderungen erfahren. Anfangs wurde die Reanastomose der Ductusenden über einen Splint in makroskopischer Technik vorgenommen. (16, 69, 95). Aus diesen Verfahren resultierten Schwangerschaftsraten von bis zu 55 %. In Tierexperimenten ergaben sich jedoch Hinweise darauf, daß der Splint zu postoperativen Obstruktionen führt, so daß diese Technik heute weitgehend verlassen ist. Der Einsatz vergrößernder Optiken bei der Vasovasostomie ist heute als Standard anzusehen, wobei der Einsatz von Lupenbrillen zugunsten des Operationsmikroskopes immer mehr verlassen wird. Weidner et al. empfahlen 1995 für refertilisierende Eingriffe den generellen Einsatz des Mikroskopes (96). Als Vater der mikroskopischen Vasovasostomie

darf sicher Silber gelten. Er erreichte 1975 in seinem Kollektiv eine Schwangerschaftsrate von 71 % (86). Belker et al. berichten 1991 von 76 %

Schwangerschaftsrate bei einem Vasektomieintervall bis zu drei Jahren (5), Fox von 64 % (34). Andere Autoren erreichen diskret geringere Ergebnisse mit Einsatz der Lupenbrille: Noldus et al. 48 % (64), Bandhauer et al. 57 % (3), Fitzpatrick 64 % (22). Die Anastomose kann einschichtig oder zweischichtig durchgeführt werden (3, 5, 17, 94).

Neuere, noch in der Etablierungsphase befindliche Methoden (82), verwenden Lasertechniken zur Vasovasostomie durch Verschweißung der Stumpfenden (46, 56, 75, 76).

Zusammengefaßt ergibt sich für die Technik der Vasovasostomie folgendes:

Die Vasovasostomie wird heute ungeschient ausgeführt. Vergrößerung ist Standard, möglichst mittels Operationsmikroskop (96). Die Anastomose erfolgt mit feinen, nicht resorbierbaren Nähten (7-0 bis 10-0) in zweischichtiger oder modifizierter einschichtiger Technik. Bei Einhaltung dieser Anforderungen ist für den Erfolg weniger die Wahl des Verfahrens selbst, als vielmehr die Erfahrung und Vertrautheit des Operateurs mit der entsprechenden Methode entscheidend (3, 17, 52, 64).

2.2.3 Erfolgsquoten nach Vasovasostomie (Durchgängigkeit vs. Fertilität)

In der Beurteilung der postoperativen Ergebnisse nach Vasovasostomie muß eine Differenzierung in Durchgängigkeitsrate einerseits und Schwangerschaftsrate andererseits vorgenommen werden.

Eine erfolgreiche Wiederherstellung der Samenleiterkontinuität läßt sich aus einem positiven Spermogramm nach vorausgegangener Azoospermie ableiten. Die Erfahrung zeigt jedoch, daß damit das eigentliche Ziel der Operation, die erneute Zeugungsfähigkeit, nicht automatisch verbunden ist (3, 5, 58).

In der Literatur werden diverse Faktoren diskutiert, die offensichtlich in unterschiedlichen Ausmaßen Einfluß nehmen auf die Schwangerschaftsrate nach Vasovasostomie:

- Nach Untersuchungen von Belker et al. (5) kommt dem Zeitintervall zwischen Vasektomie und Vasovasostomie eine große Bedeutung zu. Liegt die Vasektomie nicht länger als 3 Jahre zurück, kommt es in 76% zu einer Schwangerschaft. Liegt das Intervall zwischen 3-8 Jahre sinkt die Schwangerschaftsrate auf 53%. Ist das Intervall länger als 15 Jahre, so ist nur noch mit 30% Schwangerschaftsrate zu rechnen. Auch die Durchgängigkeitsraten verringern sich von 97% nach 3 Jahren Vasektomieintervall auf 71% bei Vasektomiedauer von mehr als 15 Jahren (5). Diese Bedeutung des Zeitintervalls zwischen Vasektomie und Vasovasostomie für den Erfolg einer Refertilisierungsmaßnahme konnte von anderen Autoren (3, 34, 64, 87) bestätigt werden. Die mittlere Dauer des Vasektomiezustandes betrug bei der Studie von Belker et al. (5) an 1.469 Patienten 7 Jahre, es zeigt sich eine gute Korrelation der für diese Gruppe gefundenen Schwangerschaftsraten mit den allgemein anerkannten Erwartungswerten.
- Der Länge des testikulären Endes des Ductus nach Durchtrennung kommt nach Untersuchungen von Witt et al.(101) ebenfalls eine Bedeutung zu. So konnten sie nachweisen, daß ab einer Länge des testikulären Ductusende von 2,7 cm die Erfolgsrate bei Vasovasostomie signifikant höher ist. Begründet wurde dies mit einer protektiven Funktion zum Druckausgleich, ähnlich der "Windkesselfunktion" an der Aorta. Diese Ergebnisse konnten durch eine Studie des Arbeitskreises Mikrochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Urologie an 350 Patienten bestätigt werden (Weiske [Studienkoordinator] persönliche Mitteilung).
- Ein weiterer druckregulierender Faktor besteht in der Ausbildung von Granulomen, wie bereits unter 2.2.1. beschrieben. Ihre Ausbildung beeinflusst die Erfolgsaussichten einer Vasovasostomie günstig (6, 41, 86).
- Die Erfahrung des Operateurs stellt bei der Vasovasostomie ebenfalls einen entscheidenden Faktor dar (5).
- Auch das Alter des Patienten scheint einen Einfluß auf das Vasovasostomieergebnis zu haben (3).
- Der intraoperative Nachweis von Spermatozoen ist ein Indikator für die zu erwartende Schwangerschaftsrate (5, 52). So ist die Zahl der Schwangerschaften bei intraoperativem Nachweis von Spermatozoen im Ductusaspirat deutlich höher als bei fehlendem Nachweis.

Zusammenfassend muß festgehalten werden, daß die Aussicht auf eine Wiedererlangung der Zeugungsfähigkeit nach durchgeführter Vasektomie mit steigendem Vasektomieintervall und zunehmendem intraluminalen Druckanstieg während des Vasektomieintervalls kontinuierlich abnimmt (5).

Die Größe "Vasektomieintervall" entzieht sich naturgemäß einer planbaren Beeinflussung. Allerdings stellt sich die Frage, ob es möglich ist, bereits bei der Vasektomie Bedingungen zu schaffen, die den intraluminalen Druck gering halten.

2.3 Bekannte Tiermodelle zum Thema

Bei tierexperimentellen Untersuchungen zur Vasektomie bzw. Vasovasostomie stellen Ratte und Kaninchen die am häufigsten verwendeten Versuchstiere dar (4, 25, 86).

Zur Erläuterung der Entscheidung zugunsten des Kaninchenmodells für unsere Untersuchung ist auch ein kurzer Einblick in den Kenntnisstand des Rattenmodells nötig:

Nach Untersuchungen von Flickinger et al. scheinen bezüglich der Auswirkungen der Vasektomie auf den Reproduktionstrakt Unterschiede zwischen verschiedenen Rattenarten zu bestehen (31). In einer vergleichenden Studie konnte diese Arbeitsgruppe nachweisen, daß vasektomierte Lewis-Ratten trotz erfolgreicher Vasovasostomie nahezu alle infertil blieben, während 2/3 der Sprague-Dawley-Ratten nach erfolgter Vasovasostomie Fertilität wiedererlangten. Dabei werden sowohl testikuläre Veränderungen als auch immunologische Antworten nach Vasektomie für den Unterschied verantwortlich gemacht.

Ähnlich den bereits für den Menschen beschriebenen testikulären Veränderungen kommt es bei Ratten ebenfalls zu degenerativen Veränderungen im testikulären Gewebe, auch wenn die Veränderungen nicht einheitlich beschrieben werden. So fand Neaves 1974 bei seiner Untersuchung von verschiedenen Vasektomieformen (skrotal, abdominal, mit/ohne Ligatur) an 140 vasektomierten Holtzman-Ratten keine Veränderungen am Hodengewebe oder der Spermatozoendichte (61). Bei vasektomierten Lewis-Ratten hingegen konnte er 1978 (62) degenerative Veränderungen der Tubuli, eine Verminderung der Spermatozoenkonzentration und der germinativen Zellen in bis zu 79% der untersuchten Tubuli nachweisen. In derselben Arbeit beschrieb Neaves Anzeichen für eine Aufhebung der Blut-Hoden-Barriere mit Übertritt von Keimzellen in die Blutbahn und reaktiver Infiltration des Hodengewebes mit Immunzellen (62). Flickinger et al. (29) fanden bei 25% der vasektomierten Lewis-Ratten eine deutliche Verminderung der germinativen Zellen bis hin zum sertoli-cell-only-syndrom und fokale Nekrosen bereits einen Monat nach Vasektomie. In früheren Studien konnte Flickinger zeigen, daß sich diese degenerativen Veränderungen mit zunehmenden Zeitintervall vermehren (28).

Bezüglich der Veränderungen des Nebenhodens ist vor allem der Nebenhodenschwanz betroffen (24, 27). Es finden sich Tubuli, die kollabiert sind und in deren unmittelbarer

Nähe Spermatozoen im Interstitium nachzuweisen sind (blow out) (27). Diese Veränderungen sind auch nach einer Vasovasostomie nicht mehr reversibel (24, 27). Erstaunlich sind auch die Untersuchungen von Howards et al. (44) an Sprague-Dawley-Ratten, die nach Vasektomie in 85% bis 100% Granulome am testikulären Ductusende ausbildeten, dabei zeigte die Häufigkeit der Granulombildung in Abhängigkeit von unterschiedlichen Vasektomiemethoden keinen Unterschied. Allerdings scheint eine Abhängigkeit zwischen Zeitintervall und Granulombildung zu bestehen (32). So fanden Flickinger et al. an der Lewis-Ratte nach 3 Monaten in 63% ein Granulom, während nach 7 Monaten alle Ratten ein Granulom ausgebildet hatten (32). In einer neueren Untersuchung fand Flickinger (30) bei vasktomierten Ratten multiple mikroskopische Veränderungen im Sinne chronischer Entzündungen und Infiltrationen des Nebenhodeninterstitiums mit Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten. Diese Tiere wiesen alle einen erhöhten Titer an Spermatozoenantikörpern auf.

Zusammenfassend bleibt für die Ratte eine sehr frühe Verletzung der Tubulusintegrität am Nebenhoden durch Ruptur festzuhalten (4). Die Blut-Hoden-Schranke ist sehr früh verletzt.

Im Gegensatz dazu findet sich eine lange bestehende Unversehrtheit des Reproduktionstraktes beim Kaninchen nach Vasektomie (4, 25, 26, 41, 60). Flickinger stellte 1975 (25) fest, daß es nach obstruktiver Vasektomie beim Kaninchen zwar zu einer ausserordentlichen Distension des Nebenhodens kommt, Verletzungen oder Veränderungen des Epithels jedoch nie vor Ablauf von 6 Monaten auftraten. Eine weitere Arbeit von Flickinger (26) führt zu der Erkenntnis, daß auch der Hoden und mit ihm die Spermiogenese mindestens 6 Monate unbeeinflusst bleiben. Moore und Bedford (60) untersuchten 1978 das Schicksal der produzierten Spermatozoen nach Vasektomie bei männlichen Kaninchen. Sie opferten vasktomierte Tiere zu festgelegten Zeitpunkten nach Vasektomie und quantifizierten den Inhalt von Nebenhoden und Ductusstumpf. Es zeigte sich, daß bei deutlicher Dilatation mit Speicherung der gesamten zu erwartenden Spermienproduktion vor Ablauf von 6 Monaten nie Epitheldegenerationen oder Integritätsverletzungen auftraten. Nach längerem Vasektomieintervall kam es schließlich doch zu Extravasationen (4), die dann auch die Entstehung von Spermagranulomen induzierten. Im Vergleich war es zu entsprechenden Zeitpunkten bei Ratten schon in allen Fällen zur Ausbildung von Granulomen gekommen (23). Eine interessante Arbeit mit dem Versuchstier Kaninchen zum

Thema der nicht obstruktiven Vasektomie veröffentlichten Russel und Hooker (42). Sie nahmen Vasocystostomien vor, die beim Menschen keine etablierte Methode der Vasektomie darstellen, und refertilisierten die Kaninchen 1 Jahr später. Eine Vergleichsgruppe wurde obstruktiv vasektomiert. Der berichtete Erfolg mit einer Schwangerschaftsrate von 100 % für die Vasocystostomiegruppe untermauert die Annahme, daß eine Vermeidung von hohen intraluminalen Drücken während des Vasektomieintervalls gute Voraussetzungen für die Refertilisierung schafft. Die histologischen Ergebnisse dieser Studie (42) zeigten keine Veränderungen an Hoden und Nebenhoden der Vasocystostomiegruppe, bei deutlichen degenerativen Zeichen in der Vasektomiegruppe. Offensichtlich hatte der permanente Druckausgleich in die Blase zu einem vollkommen unbeeinflußt gebliebenem Reproduktionstrakt geführt.

2.3.1 Begründung der Wahl des Kaninchenmodells

Ziel der vorliegenden Arbeit sollte der Vergleich einer obstruktiven mit einer nicht obstruktiven Vasektomiemethode im Hinblick auf die erreichbare Fertilitätsrate nach Vasovastomie sein. Eine vollkommen obstruktive Situation ist jedoch nur solange gegeben, wie es noch nicht zu einer Ruptur des Epithels im Reproduktionstrakt mit Extravasation gekommen ist. Dies ist beim Kaninchen im Gegensatz zur Ratte für mindestens 6 Monate der Fall (25, 42, 60).

2.3.2 Erläuterungen zum Zeitplan

Kaninchen erreichen im Alter von 4 Monaten die Geschlechtsreife und haben eine approximative Lebenserwartung von 6 - 8 Jahren (67). Wir begannen deshalb mit unseren Untersuchungen bei einem Alter der Tiere von 6 Monaten. Das Vasektomieintervall legten wir ebenfalls auf 6 Monate fest, übertragen auf den Menschen entspricht dies einem eher kurzen Zeitraum.

2.4 Fragestellung

Die bisher vorliegenden Veröffentlichungen zum Thema der morphologischen Veränderungen an Hoden oder Nebenhoden, den funktionellen Veränderungen der Spermatozoen oder auch immunologischen Phänomenen nach Vasektomie geben keinen eindeutigen Hinweis auf die Existenz eines alleinigen entscheidenden Faktors, der das "outcome" nach Vasovasostomie bestimmt. Eine Berücksichtigung aller Parameter bei der Untersuchung von Einflüssen auf die Erfolgsaussichten nach Refertilisierungsmaßnahmen im experimentellen Ansatz ist jedoch sehr schwer und auch fragwürdig.

Bei der Betrachtung einzelner Bereiche scheint die Vermeidung von hohen intraluminalen Drücken nach Vasektomie ein wichtiger Ansatz zu sein. Finden sich zum Zeitpunkt der Vasovasostomie Spermagranulome am testikulären Ductusende, liegt nur selten eine Druckschädigung des Reproduktionstraktes vor (86, 87), was sich in der Folge positiv auf die Schwangerschaftsrate auswirkt (3, 5).

Wenn Spermagranulome nach obstruktiver Vasektomie einen druckregulierenden Effekt aufweisen, stellt sich die Frage, ob eine open-end Vasektomie nicht primär zu ähnlichen Ergebnissen führen kann. Unter Zugrundelegung der Ergebnisse von Errey und Edwards (20) sowie Hooker (41) hielten wir einen Versuch in diese Richtung für gerechtfertigt.

Auf der Grundlage der vorausgegangenen Überlegungen sollte in einer tierexperimentellen Untersuchung überprüft werden, ob sich die Technik der open-end Vasektomie im Vergleich mit der standard Vasektomie positiv auf die erreichbaren Durchgängigkeits- und Schwangerschaftsraten bei nachfolgender mikrochirurgischer Refertilisierungsmaßnahme auswirkt.

3 Eigene Untersuchungen

3.1 Versuchsstruktur

Die im Rahmen des Projektes vorgenommenen Tierversuche waren genehmigungspflichtig nach dem Tierschutzgesetz. Der Regierungsbezirk Giessen genehmigte nach entsprechendem ausführlichen Antrag das Versuchsvorhaben mit Schreiben vom 25.03.1997 unter dem Aktenzeichen 17a - 19 c 20 - 15 (1) - 41/96 - GI 20/14 - 1/97.

Die Untersuchungen wurden durchgeführt in Zusammenarbeit mit der hessischen Landesforschungsanstalt für Tierzucht in Neu Ulrichstein. Hier werden seit Jahren Versuche zur Zuchtoptimierung beim Kaninchen als Nutztier durchgeführt. Die Methode der Spermagewinnung mittels einer künstlichen Vagina wird dort regelmäßig angewandt. Es bestehen ebenso langjährige Erfahrungen mit künstlicher Besamung.

Sämtliche Laboruntersuchungen zur Erstellung der Spermogramme wurden im andrologischen Labor der Urologischen-Universitätsklinik Gießen durchgeführt. Nach Gewinnung der Spermaproben war deshalb jeweils ein dreißigminütiger Transport nötig. In der Literatur fanden sich keine Angaben zur optimalen Transportweise der Proben. Wir führten zur Klärung dieser Frage den unter 3.1.1. beschriebenen Vorversuch durch.

3.1.1 Vorversuch

Eine Konservierung von Kaninchensperma für Stunden bis Tage ist laut Pauffler in einem Tris-Zitronensäure-Glukose-Puffer mit Eidotter oder Milch möglich (67). Bei der Durchführung von Besamungen sowie Spermauntersuchungen in der kommerziellen Kaninchenzucht werden zu Verdünnungs- und Transportzwecken industriell hergestellte Nährmedien verwendet. Wir entschlossen uns deshalb zum Einsatz des in der Hessischen Landesanstalt für Tierzucht standardmäßig verwendeten Produktes "LEPUS fluid semen extender for rabbit" der Firma MEDI CHIMICA.

Zur Ermittlung der optimalen Transporttemperatur untersuchten wir zehn Spermaproben. Diese wurden nach Gewinnung sofort mit Medium 1:10 verdünnt und in drei Eppendorfhütchen aufgeteilt. Von jeder Spermaprobe wurde so ein Teil in einer Wärmebox bei 37°C, ein Teil in einer Kühlbox bei 4°C und ein Teil in einer Isolierbox bei Raumtemperatur von etwa 20°C transportiert. Anschließend wurde im Gießener Labor die Motilität jeder Probe bestimmt. Aufgrund der Ergebnisse entschlossen wir uns zum Transport bei Raumtemperatur (siehe 4.1.).

3.1.2 Hauptversuch

Für unsere Untersuchungen standen uns 53 männliche Kaninchen der Rasse "New-Zealand-White-Rabbit" zur Verfügung. Es handelte sich um zwei Gruppen mit 26 bzw. 27 Tieren bei einem Altersunterschied von 4 Wochen. Zum Zeitpunkt ihres Eintritts in den Versuchsablauf waren die Tiere mit einem Alter von jeweils 6 Monaten sicher geschlechtsreif (67) (siehe auch 2.3.2.).

Die Böcke wurden im Alter von 6 Monaten im natürlichen Deckakt mehrmals an ihnen fest zugewiesene Häsinnen gleichen Alters angepaart. Es erfolgte außerdem die Erstellung eines Spermioграмms. Es wurden dann aus jeder Gruppe 20 Paare ausgewählt, die durch eingetretene Trächtigkeit die beiderseitige Fertilität unter Beweis gestellt hatten.

Im weiteren Verlauf wurde den männlichen Tieren randomisiert eine der beiden Vasektomiemethoden "standard" bzw. "open-end" zugeteilt. In der randomisiert erstellten Reihenfolge erfolgte die Vasektomie (Randomisierung durch Dr. Müller, Institut für medizinische Biometrie, Marburg).

Der Zustand der Vasektomie blieb anschließend für 6 Monate bestehen. Während dieser Zeit erfolgten mehrmalige Anpaarungen bzw. Absamungen zur Entleerung des Reproduktionstraktes.

Nach sechs Monaten wurde zum Nachweis einer Azoospermie erneut ein Spermioграмm angefertigt.

Bei nachgewiesenem Erfolg der Vasektomie nahmen wir unmittelbar anschließend die mikrochirurgische Vasovasostomie mittels End-zu-End Anastomose der Samenleiterenden vor.

Zwei Monate post Vasovasostomie überprüften wir den Erfolg der Operation durch erneute Anpaarung der Rammler an fertile Häsinnen sowie Spermogrammkontrolle.

Eine Berücksichtigung der Wurfgrößen bei der Beurteilung des Refertilisierungserfolges erfolgte nicht, da die Variabilität dieser Größe schon unter normalen Umständen sehr groß ist (67). Ausschlaggebend war allein die eingetretene Trächtigkeit (ja oder nein).

Rammler mit negativem Spermogramm erhielten eine weitere Spermogrammkontrolle 3 bzw. 4 Monate nach Vasovasostomie. Ebenfalls zu diesem Zeitpunkt wurde eine letzte Anpaarung vorgenommen, sofern noch kein Anpaarungserfolg eingetreten war.

Zusammenfassend ergibt sich folgende Untersuchungsstruktur:

1. Auswahl von vierzig Kaninchenpaaren mit nachgewiesener Fertilität
2. randomisierte Zuteilung der Böcke zu zwei Vasektomiegruppen und Durchführung der OP
3. Nachweis einer eingetretenen Azoospermie
4. Durchführung einer für alle Tiere gleichen standardisierten Vasovasostomie
5. Feststellung der postoperativen Durchgängigkeitsrate mittels Spermogramm
6. Feststellung der postoperativen Schwangerschaftsrate durch Anpaarung

3.2 Material

3.2.1 Versuchstiere

Bei den verwendeten männlichen Kaninchen handelte es sich ausnahmslos um "New-Zealand-White-Rabbits", ebenso bei den weiblichen Tieren der ersten Anpaarung. Bei der zweiten Anpaarung mußten aufgrund von Todesfällen unter den Häsinnen zusätzlich Zika-Hybridhäsininen eingesetzt werden. Auch diese Tiere waren nachgewiesen fertil. Zum Zeitpunkt der ersten Anpaarung hatten die Tiere ein Alter von sechs Monaten.

Alle Tiere wurden einzeln in Flatdeck-Käfigen gehalten. Gefüttert wurde mit kommerziellem Fertigfutter sowie regelmäßigen Heuzugaben. Wasser stand über Nippeltränken ad libidum zur Verfügung. Die Stalltemperaturen betrugen 16-22°C. Die Beleuchtung der Ställe wurde in einem 12-Stunden-Programm realisiert.

Der für die Vasovasostomie nötige Transport erfolgte per PKW in Transportboxen.

3.2.2 Geräte und Verbrauchsmaterial

Spermioigrammerstellung:

- Künstliche Vagina nach *Bredderman* zur Spermagewinnung
- Verdünnungsmedium "LEPUS fluid semen extender for rabbit", MEDI CHIMICA, Mailand,

Italien

- Kolbenhubpipetten der Fa. EPPENDORF
- Zentrifuge der Fa. HETTICH (Rotanta / AP)
- Neubauer-Zählkammer der Fa. BRAND
- Lichtmikroskop OLYMPIA BH2
- MIKA motion analyzer zur CASA
(Computer-Assistierte-Spermatozoen-Analyse)

Narkosen:

- Ketavet® 100 mg/ml (Ketanest)
- Rompun® 2% (Xylazin)
- NaCl 0,9%
- medizinischer Sauerstoff
- Pulsoxymeter Fa. NELLCOR
- Perfusor Fa. BRAUN

Operationen:

- konventionelle OP-Instrumente diverser Firmen
- Elektrokaute der Fa. MARTIN
- Operationsmikroskop ZEISS
- Zur Ductusligatur PROLENE® 4-0 / 5-0, zur Vasovasostomie PROLENE® 10-0, zur Hautnaht CATGUT 4-0
- Pflastersprühverband JOHNSON+JOHNSON®

Postoperativ:

- Halskrause BUSTER Clic Collar Fa. EICKE-MEYER

3.3 Methoden

3.3.1 Spermiogramme

3.3.1.1 Ejakulatgewinnung

Die Gewinnung der Spermaproben erfolgte mittels Absamung der Rammler in eine künstliche Vagina. Diese Methode ist unter anderem bei Pauffler beschrieben (67). Die Abbildung zeigt eine künstliche Vagina nach *Bredderman* (9) im Querschnitt:

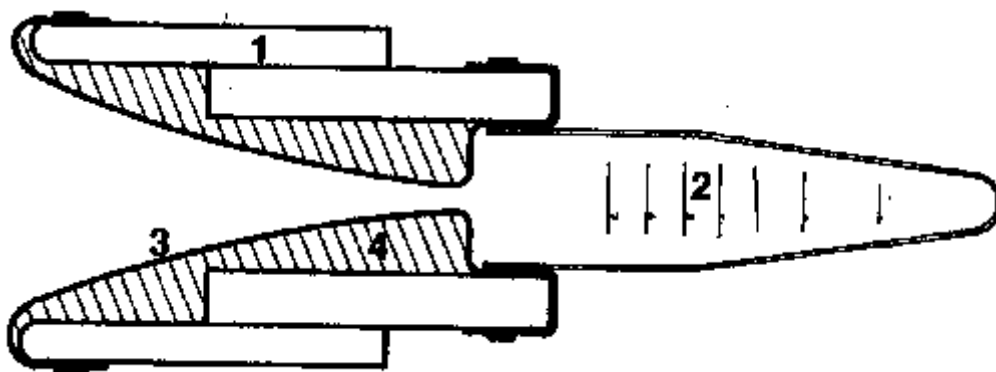


Abb. 1: künstliche Vagina nach Bredderman im Schemaquerschnitt

1 = Hartgummirohr; 2 = Auffangglas; 3 = Latexauskleidung; 4 = Glycerinfüllung

Die künstliche Vagina muß zunächst auf eine Innentemperatur von etwa 45°C aufgewärmt werden. Zum Absamen wird dann über den Unterarm ein Kaninchenfell gelegt. In der Hand wird dem aufspringenden Rammler die künstliche Vagina mit der Öffnung entgegengehalten. Die trainierten Rammler ejakulieren dann überwiegend problemlos in das Auffangglas.

Durch regelmäßiges Anbieten wurden die Rammler zunächst an die künstliche Vagina gewöhnt. In unserem Versuch nahmen alle Tiere dieses Phantom an. Die gewonnenen Ejakulate wurden sofort 1:10 mit Medium ("Lepus"®) verdünnt in Eppendorfhütchen pipettiert.

3.3.1.2 Spermiogrammerstellung- und Parameter

Das Volumen in *ml* wurde noch vor der Verdünnung nativ bestimmt.

Die Dichte in *Mio/ml* wurde im Labor durch Zählung in der Neubauer-Kammer bestimmt. Hierzu erfolgte in der Probe zur Dichtebestimmung zunächst die Abtötung der Spermatozoen zur Immobilisation mittels 10 %iger Kochsalzlösung. Bei sehr großen Dichtewerten verdünnten wir die Proben zur Zählung nach Bedarf in Zehnerpotenzen.

Die Spermatozoenmotilität in % *motile Spermatozoen* wurde mit Hilfe der Computer-Assistierten-Spermatozoen-Analyse (CASA) (MIKA Motion-Analyzer) bestimmt. Diese videogestützte Computeranalyse erfolgte bei Verdünnung 1:10 oder 1:20.

Zum Nachweis der Azoospermie nach durchgeführter Vasektomie wurde die Dichtebestimmung am Zentrifugat durchgeführt (10 min. bei 2000 U/min.).

Normwerte des Kaninchenspermiogramms sind laut Pauffler (67):

Volumen [ml]	Dichte [Mio/ml]	motile Spermatozoen [%]
0,2 - 3,0	100 - 1.000	40 - 80

Tabelle 1: Normwerte des Kaninchenspermiogramms

3.3.2 Anpaarung

Im Rahmen des Versuchsvorhabens erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine Anpaarung der Rammler im natürlichen Deckakt an eine nachgewiesenen fertile Häsin.

Die erste Anpaarung fand im Rahmen des Vorversuches zur Auswahl der Tiere statt. Die Rammler wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen mit ihnen fest zugeteilten Häsinen unter Beobachtung zusammengesetzt. Der erfolgte Deckakt wurde dann dokumentiert. In die weitere Auswahl kamen nur Paare, bei denen Rammler und Häsin durch Zeugung von Jungen ihre Fertilität nachgewiesen hatten.

Im Anschluß an die Vasektomie wurden die Rammler nach abgeschlossener Wundheilung mehrfach mit den Häsinnen zusammengesetzt. Diese Anpaarungen dienten der Entleerung von noch im Reproduktionstrakt verbliebenen Spermatozoen und fanden insgesamt etwa 4 - 6 mal in einem Zeitraum von 4 Monaten statt. Gleichzeitig erfolgte mehrfach eine Absaugung mittels künstlicher Vagina.

Die nächste kontrollierte Anpaarung wurde dann unter den gleichen Bedingungen wie die erste zwei Monate nach erfolgter Vasovasostomie vorgenommen. Die Rammler erwiesen sich dabei jahreszeitlich bedingt in der Sprungfreudigkeit vermindert (8). Die Paare wurden unter Beobachtung immer wieder zusammengesetzt, bis es offensichtlich zu einem Deckakt mit Ejakulation in die Scheide gekommen war. Es waren zum Teil vier Versuche notwendig. Schließlich konnte jedoch bei allen noch im Versuch befindlichen 38 Rammlern von einem erfolgten Deckakt ausgegangen werden.

In der Zwischenzeit verstorbene Häsinnen wurden durch andere Tiere, die ebenfalls ihre Fertilität durch vorherige Trächtigkeit bewiesen hatten, ersetzt.

3.3.3 Operationsmethoden

3.3.3.1 Kurznarkose zur Vasektomie

Die Kurznarkose erfolgte durch einmalige Gabe von Ketamin (Ketavet®) und Xylazin (Rompun®) in einer Mischspritze. Ketamin ist ein wasserlösliches, schnell resorbierbares Kurzzeitnarkotikum mit starker analgetischer Potenz. Xylazin ist ein nur in der Tiermedizin angewandter Alpha-2-Agonist mit analgetischer, sedativer und relaxierender Wirkung. Die Ketamin/Rompun - Narkose mittels intramuskulärer Injektion beim Kaninchen ist das Standardverfahren für kurze chirurgische Eingriffe (19).

Direkt praeoperativ wurden die Kaninchen gewogen. Die Dosierung der Medikamente betrug zur i.m. - Gabe 35 mg/kg KG Ketamin und 5 mg/kg KG Xylazin (19). Das Tier wurde dann zur Injektion in eine Holzbox gesetzt, die Fluchtbewegungen ausschloss, speziell das gefürchtete Auskeilen der Hinterläufe mit der Konsequenz von Wirbelfrakturen (81). Gespritzt wurde in zwei Portionen paravertebral in den musculus longissimus dorsi (68). Die Narkose trat nach etwa zehn bis fünfzehn Minuten ein und dauerte jeweils mindestens 60 Minuten an.

Die Narkosedauer war stets ausreichend für die Vasektomie. Während der OP erfolgte eine Anreicherung der Atemluft über ein offenes System mit Sauerstoff (2 l/m) (7). Die Herzfrequenz und die O₂ - Sättigung wurden mittels Pulsoxymeter überwacht. Bei insgesamt vierzig Narkosen zur Vasektomie trat kein Narkosezwischenfall auf.

3.3.3.2 Langzeitnarkose zur Vasovasostomie

Für die Vasovasostomie musste die Narkose in ihrer Länge steuerbar sein, da die Operationsdauer voraussichtlich starken Schwankungen unterliegen würde. Wir entschieden uns deshalb für die intravenöse Dauergabe von Ketamin/Xylazin über einen Perfusor in der Dosierung 60 mg/kgKG Ketamin und 6 mg/kgKG Xylazin aufgezogen in NaCl 0,9% jeweils pro Stunde (102). Die Einleitung erfolgte durch die zuvor beschriebene Kurznarkose, die Applikation des Anästhetikums über einen Zugang in der Ohrtrandvene mittels Infusomat. Die Zufuhr wurde kurz vor dem ersichtlichen OP-Ende unterbrochen. Während der Narkose erfolgten Sauerstoffzufuhr und Monitoring analog zum Vorgehen bei der

Kurznarkose. Auch hier kam es nicht zu Narkosezwischenfällen, die Tiere erholten sich postoperativ jeweils innerhalb von etwa einer Stunde.

3.3.3.3 Die Vasektomie

Die Vasektomien wurden im Versuchslabor der Landesforschungsanstalt in Neu Ulrichstein durchgeführt. Es wurde ein Operationsplatz eingerichtet (Abb. 2), an dem folgende Voraussetzungen bestanden:

- OP-Tisch mit zwei Sitzplätzen
- OP-Leuchte, Elektroauter, Monitoring über Pulsoxymeter
- Sauerstoffeinheit

Nach Eintritt der Narkose wurden die Tiere in der Leistengegend großzügig rasiert und dann auf dem Rücken gelagert, das Operationsgebiet wurde mit alkoholischer Lösung desinfiziert. Die Vasektomie erfolgte nach einer der im folgenden beschriebenen Methoden.

3.3.3.3.1 Standardvasektomie

Schräger Hautschnitt von etwa zwei Zentimetern Länge jeweils rechts und links der Medianlinie in direkter Verlängerung des Skrotalansatzes. Präparieren des Samenstranges, der stets leicht flüssigkeitsgefüllt ist. Nach Eröffnung des Samenstranges identifizieren des kräftigen Samenleiters mit anhaftenden Begleitgefäßen. Sorgfältige Präparation des Ductus zum Erhalt der nutritiven Gefäße auf einer Länge von maximal zwei Zentimetern. Abklemmen mit zwei Moskitoklemmchen im Abstand von circa 1.5 cm und Resektion. Dann Fulguration mit der bipolaren Pinzette, Ligaturen mit 4-0 Prolene®. Dabei Annäherung beider Ductusenden mit dem blauen Ligaturfaden an die Innenwand des Samenleiterschlauches. Dies an einander gegenüberliegenden Seiten mit einem Abstand von mindestens zwei Zentimetern. Anschließend schichtweiser Verschluß unter anatomischer Rekonstruktion mit Vicryl® 4-0 und Hautnaht mit Catgut®. Sprühpflasterverband und Anlage einer Halskrause.

3.3.3.3.2 Open-end Vasektomie

Zugang analog zur Standardvasektomie. Nach Darstellung des Samenleiters ebenfalls Abpräparieren der Begleitgefäße. Abklemmen hier nur mit einer Klemme. Proximal (hodenwärts) dieser Klemme Resektion eines Ductusanteils von wieder 1.5 cm. Das hodenferne Ende wird unter der Klemme ligiert und fulguriert. Anschließend Pexie innerhalb des Samenstranges unmittelbar im Bereich des Cremasterschnitttrandes. Das Hodennahe Ende wird nicht ligiert. Mit 5-0 Prolene® wird das periductale Gewebe locker gefaßt und spannungsfrei in der Tiefe des Cremasterschlauches pexiert, etwa 180° versetzt zum hodenfernen Ende. Dabei wird kontrolliert, daß das Lumen nicht obstruiert ist. Der Verschluß erfolgt schichtweise wie bei der Standardvasektomie. Die Abbildungen 3 und 4 stellen das operative Prinzip schematisch dar.



Abb. 2: Arbeitsplatz zur Vasektomie
im Versuchslabor der Landesanstalt für Tierzucht. OP-Tisch mit Elektrokauter und Pulsoxymeter

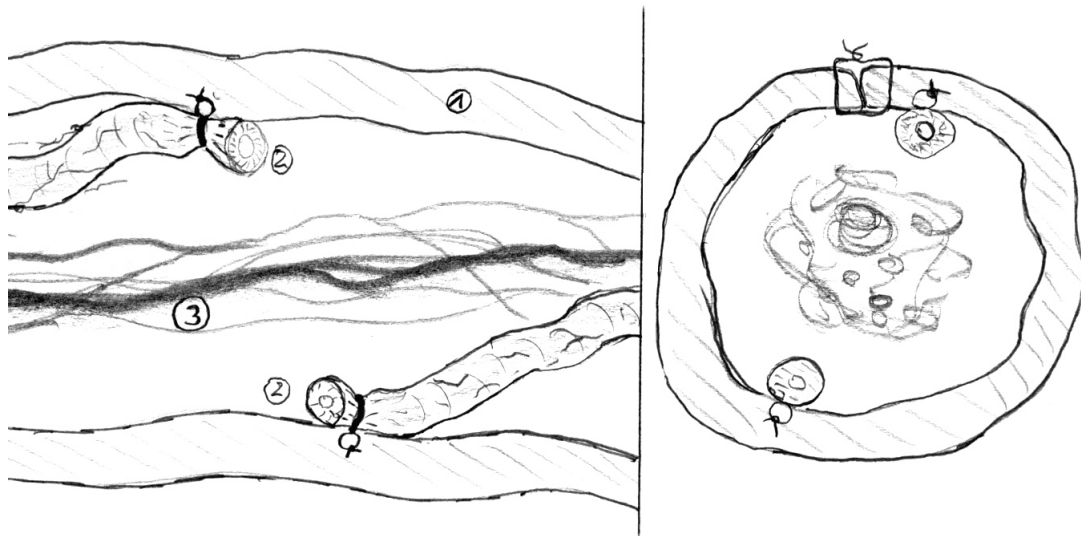


Abb. 3: Schema Standard-Vasektomie

1 = Samenstranghülle; 2 = ligierte und pexierte Ductusenden; 3 = Gefäße, Fett

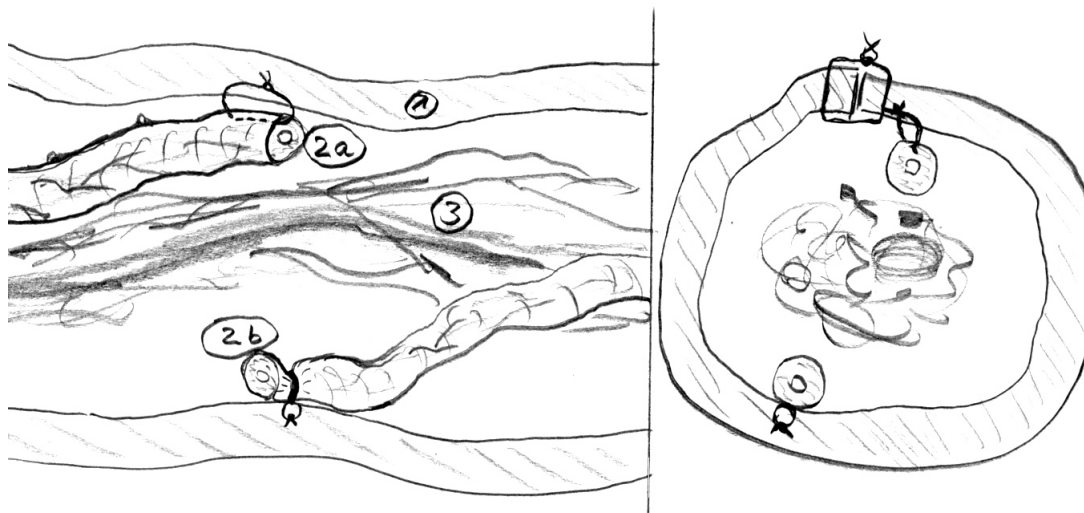


Abb. 4: Schema open-end Vasektomie

1 = Samenstranghülle; 2a = locker pexiertes hodennahes Ductusende offen; 2b = ligiertes und pexiertes hodenfernes Ductusende; 3 = Gefäße, Fett

3.3.3.4 Die mikrochirurgische Vasovasostomie

3.3.3.4.1 Technische Voraussetzungen

Die Vasovasostomien wurden im experimentellen Tier-OP des Zentrums für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie der Universitätsklinik Gießen vorgenommen. Hier stand uns ein Arbeitsplatz mit einem modernen Zeiss®-Operationsmikroskop zur Verfügung (Abb. 5). Für die Anastomosennähte verwendeten wir monofile, synthetische, nicht resorbierbare Fäden der Stärke 10-0 Ethilon®.

3.3.3.4.2 Vasovasostomie-Technik

Nach Einleitung der Narkose erfolgte die Lagerung der Kaninchen auf dem Rücken, dann die Rasur des OP-Gebietes. Die Hautinzision nahmen wir bei dieser Folgeoperation in Form eines Medianschnittes von etwa vier Zentimetern Länge vor, um bestmögliche Übersicht zu gewährleisten (Abb. 6). Nacheinander Präparation der Samenstränge (Abb. 7). Aufsuchen der durchschimmernden Markierungsnaht (Abb. 7). An dieser Stelle Eröffnung des Cremasterschlauches (Abb. 8), Darstellung des zugehörigen Ductusendes (Abb. 9). Anschließend Mobilisierung des Samenstranginhaltes und Auffinden des anderen Ductusendes an seiner gegenüberliegenden Pexiestelle. Alle Ductusenden konnten so ohne große Schwierigkeiten wiedergefunden werden.

Die Stümpfe wurden dann mit der Mikroschere von ihren Adhäsionen befreit und mobilisiert (Abb. 10), so daß eine spannungsfreie Annäherung möglich war. Es erfolgte eine Präparation des Stumpfes auf etwa einem Zentimeter Länge unter sorgfältiger Schonung der nutritiven Gefäße. Dann zunächst Anfrischung des hodenfernen Ductusstumpfes unter sparsamer Resektion bis in gesundes Gewebe, anschließend Eröffnung des hodennahen Stumpfes mit Entleerung von Ductus-Nebenhodensekret (Abb.12).

Zur Anastomosennaht Einlegen eines Hintergrundpapiers (Abb. 13). Die Naht erfolgte mit Fäden der Stärke 10-0 einreihig allschichtig modifiziert nach Sharlip (84). Es wurden zunächst zwei allschichtige Ecknähte bei 0° und 180° geknüpft. Dann wurden in Abhän-

gigkeit vom Ductusdurchmesser 2-3 allschichtige Fäden in der Rückwand vorgelegt und anschließend geknüpft. Nach Drehen des Ductus um 180° wurden dann 2-3 allschichtige Fäden in der Vorderwand unter Kontrolle der Hinterwand vorgelegt. Nach abschließender Inspektion der unverletzten Rückwand wurden dann auch diese Fäden geknüpft. Zusätzliche Muskularisnähte waren nicht notwendig, es ließ sich jeweils mit den 6-8 allschichtigen Nähten eine gut adaptierte Anastomose herstellen (Abb. 14). Kalibersprünge wurden durch Modifikation der Nahtabstände ausgeglichen.

Abschließend erfolgte die Rückverlagerung des reanastomosierten Samenleiters in den eröffneten Samenstrang unter Versicherung der Torsionsfreiheit. Dann Verschuß des Cremasterschlauches. Nach analogem Vorgehen auf der Gegenseite Subkutannähte und Hautverschuß.

Als Wundschutz diente wieder ein Sprühpflasterverband, Anlage einer Halskrause (Fa. Eickemeyer) gegen Wundverbiß, Aufwachen der Tiere in der großen Transportbox (Abb.15).



Abb. 5: Mikrochirurgischer Arbeitsplatz



Abb. 6: Zugang bei Vasovasostomie

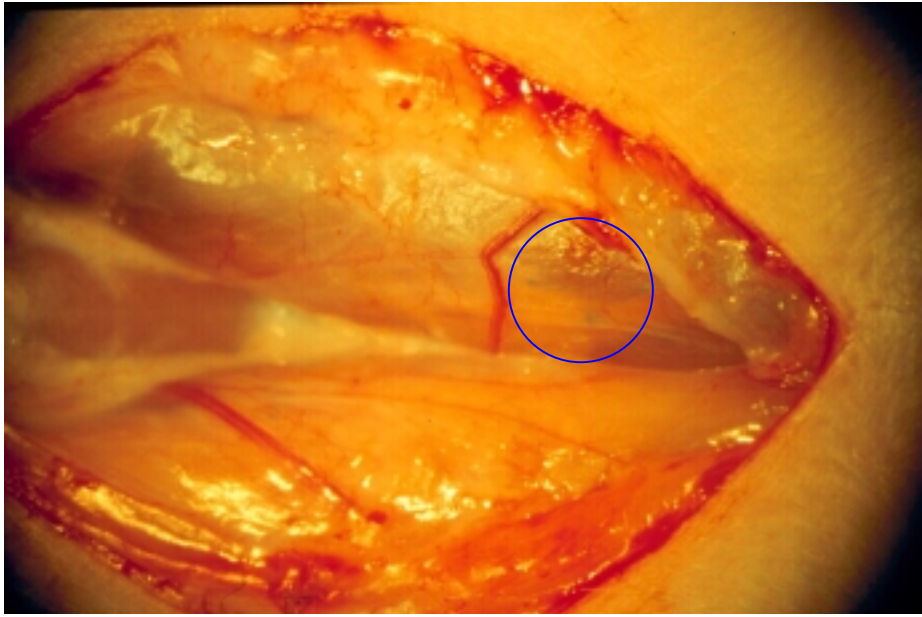


Abb. 7: Darstellung der Samenstränge, re. oben Pexienahnt durchschimmernd

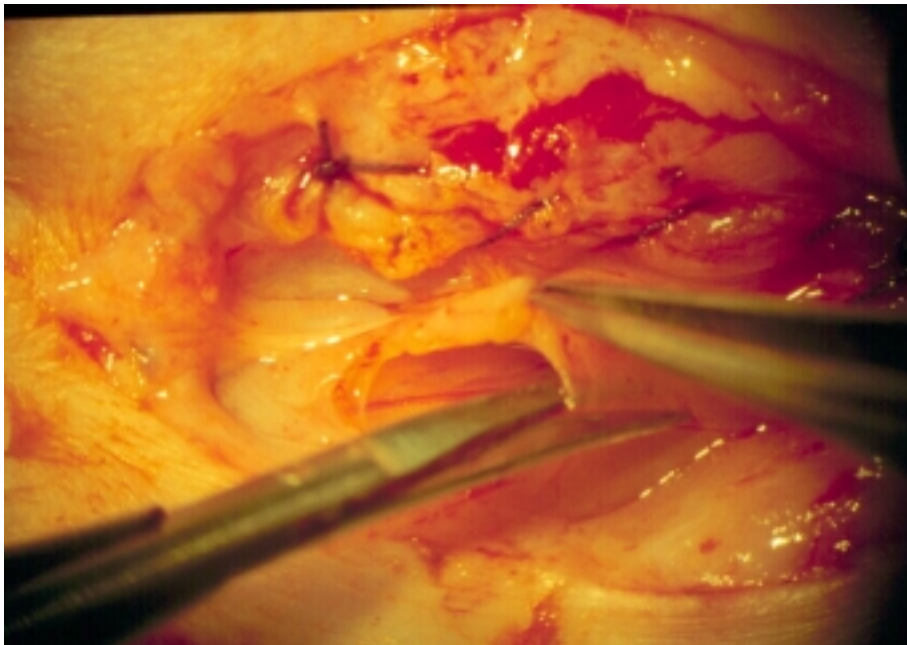


Abb. 8: Eröffnung des Samenstranges, 1. Seite schon wieder verschlossen

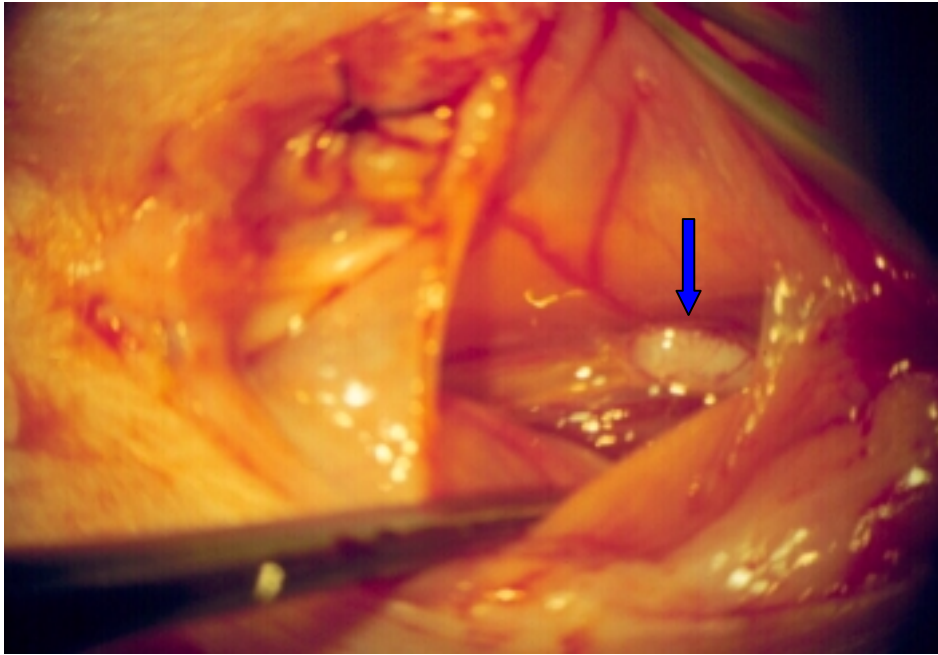


Abb. 9: Pexierter Ductus in der Tiefe sichtbar

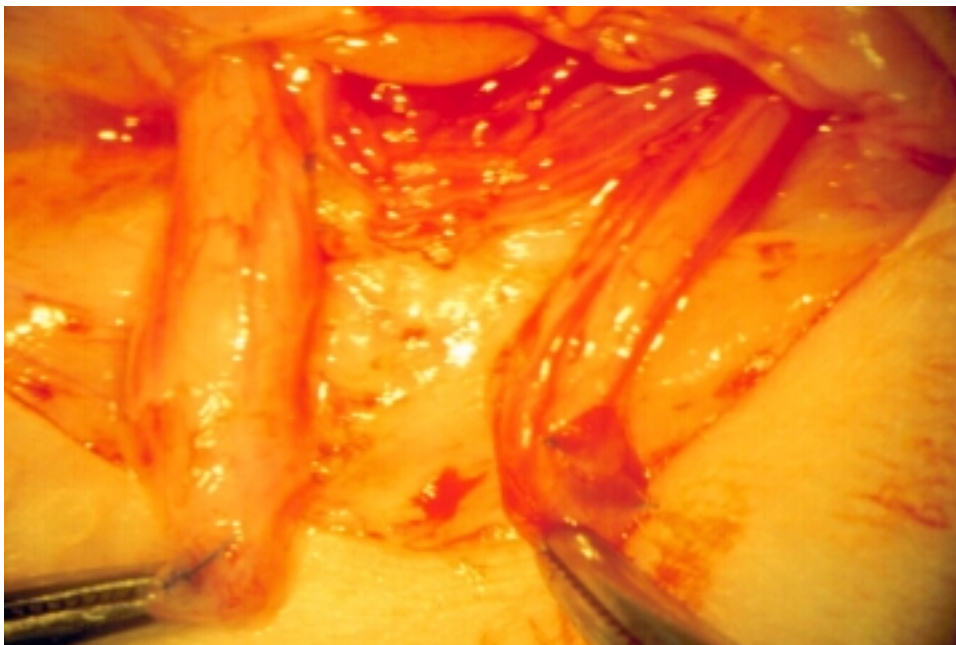


Abb. 10: Mobilisierte Ductusenden

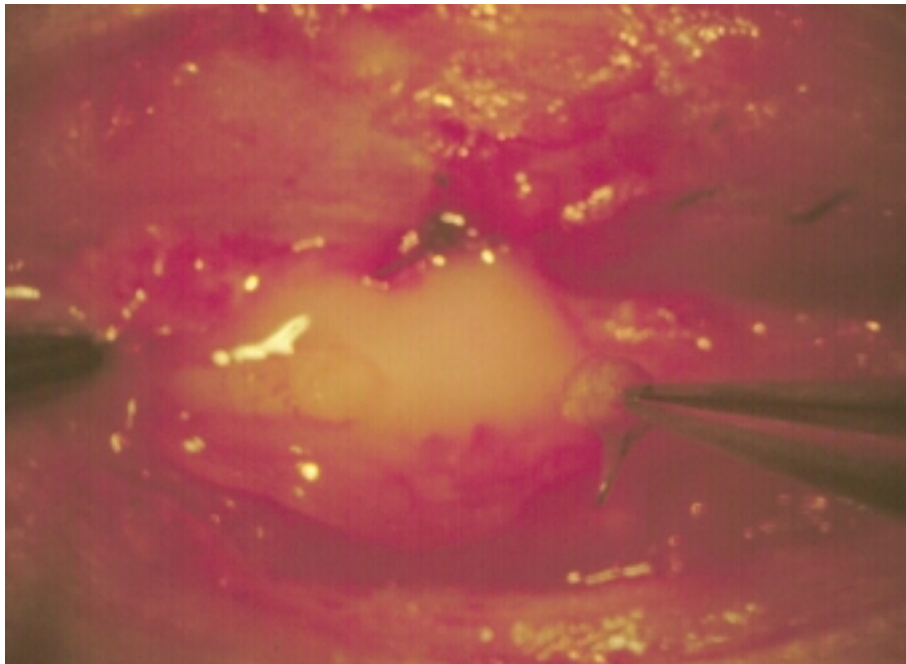


Abb. 11: Entleerung von Nebenhodensekret bei Eröffnung des Stumpfes

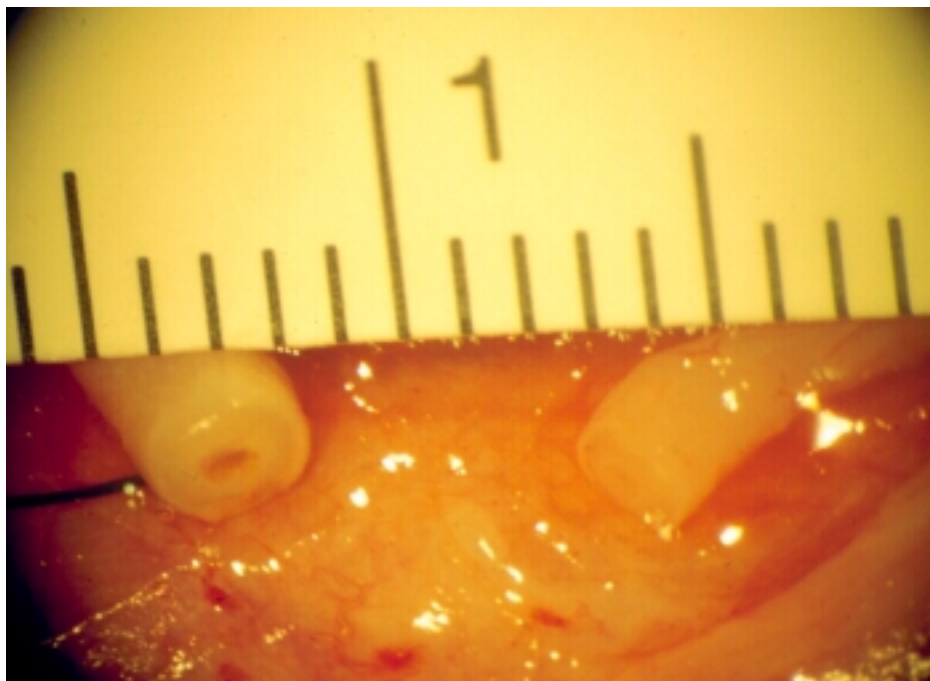


Abb. 12: Präparierte Ductusenden



Abb. 13: End-zu-End Anastomose auf Hintergrundpapier

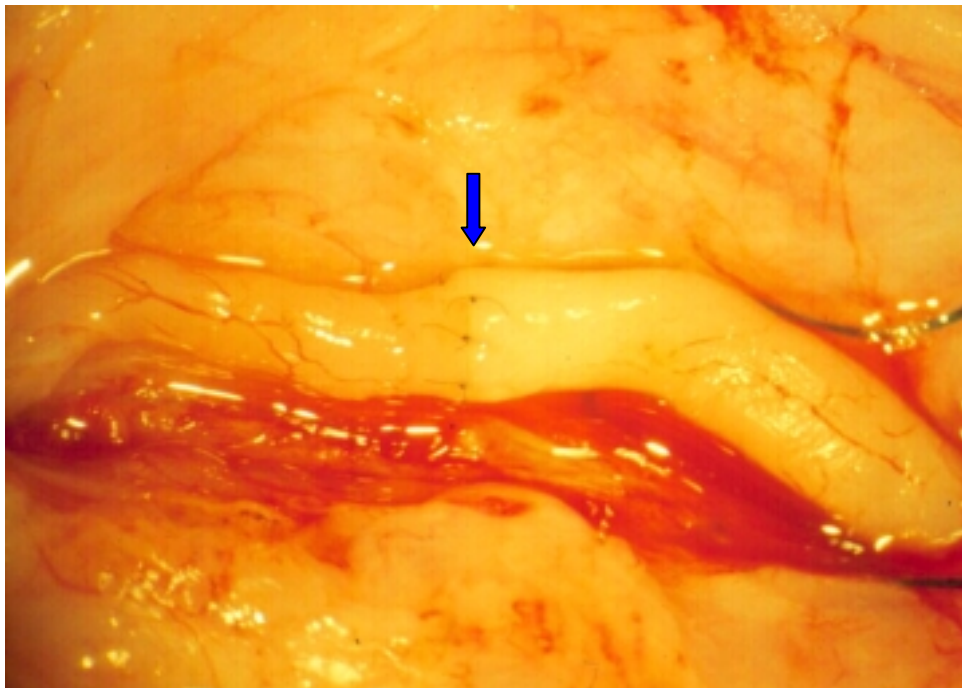


Abb. 14: fertige Anastomose, Situs vor Samenstrangverscgluß



Abb. 15: Aufwachphase mit angepasster Halskrause

4 Ergebnisse

4.1 Vorversuch

4.1.1 Ermittlung der geeigneten Transportmethode

Wie unter 3.1.1. beschrieben untersuchten wir 10 Spermaproben nach Transport bei unterschiedlichen Bedingungen:

Probe	Motilität [%] bei RT	Motilität [%] bei 4°C	Motilität [%] bei 37°C
1	85	64	67
2	7	30	13
3	41	3	53
4	71	55	67
5	53	33	42
6	30	15	14
7	75	65	75
8	66	38	62
9	73	64	81
10	38	22	44
Mittelwert	53,9	38,9	51,8

Tabelle 2: Unterschiedliche Motilitätswerte [Prozentsatz motiler Spermatozoen] von 10 Spermaproben nach 1h.

Die Werte zeigen keinen bedeutenden Unterschiede zwischen Transport bei Raum- oder Brutschranktemperatur (Abb. 16, Tab. 2). Der Transport bei RT war jedoch organisatorisch leichter zu realisieren und stellte nach grober Orientierung an den oben gefundenen Werten auch die Methode mit den besten Ergebnissen dar.

Der Transport aller Spermaproben während des Projektes erfolgte deshalb bei RT in einer Isolierbox, die für mindestens 60 Minuten eine Raumtemperatur von etwa 20°C gewährleistete.

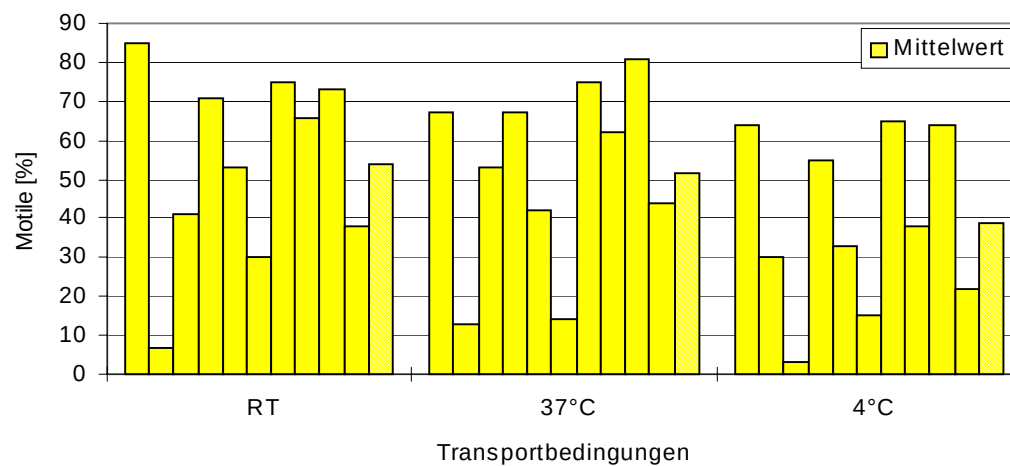


Abb. 16: Prozentsatz motiler Spermatozoen nach Transport, die rechte Säule jeder Gruppe zeigt jeweils den Mittelwert an.

4.2 Hauptversuch

Der Ablauf des gesamten Projektes gestaltete sich im wesentlichen wie in der Planung vorgesehen. Im Verlauf starben mehrere Häsinnen, sie wurden jeweils durch ebenfalls nachgewiesen fertile andere Tiere ersetzt.

In der Gruppe der Rammler starben zwei Tiere. Das erste im Intervall zwischen Vasektomie und Refertilisierung, so daß keine relevanten Daten erhoben werden konnten. Der zweite Rammler starb nach durchgeführter Vasovasostomie, er war nachgewiesen steril nach Vasektomie, der Refertilisierungserfolg konnte nicht mehr überprüft werden. Beide Rammler gehörten der open-end-Gruppe an. Ein ursächlicher Zusammenhang mit den Operationen war nach Obduktion durch einen Tierarzt nicht erkennbar.

Nach der Vasektomie kam es bei zwei Rammlern, nach Vasovasostomie bei dreien, zu lokalen Wundinfektionen. Wir behandelten diese lokal mit PVP-Jod-Salbe und systemisch mit intramuskulärer Gabe von Baytril®, einem Breitbandantibiotikum (Gyrasehemmer) aus der Veterinärmedizin. Die Infektionen kamen alle zur Ausheilung, einer der betroffenen Rammler war in der Folge jedoch nicht mehr an die künstliche Vagina zu gewöhnen. Dies traf auch für ein weiteres Tier ohne Infektion zu. Beide gehörten der standard-Gruppe an, dementsprechend fehlen von zwei Rammlern die Kontrollspermiogramme nach Vasovasostomie.

4.2.1 Auswahl von 40 Versuchstieren

Wie unter 3.1.2. beschrieben erfolgte zunächst die Anpaarung und Spermiogrammerstellung zur Auswahl von 20 fertilen Paaren.

Von den 53 Paaren, die uns anfänglich zur Verfügung standen, erwiesen sich nur gerade 40 als fertil. Wie bereits erwähnt handelte es sich um zwei Gruppen mit einem Altersunterschied von 4 Wochen, die auch in diesem Abstand angepaart wurden. Dabei fanden sich in der ersten Gruppe 21 fertile Paare, in der zweiten 19 Paare, so daß ein Paar der ersten Gruppe der zweiten zugeordnet werden mußte.

Die Tabellen 4a und 4b zeigen die Rohdaten, die zur Auswahl der fertilen Paare herangezogen wurden. Es handelt sich dabei um die Ergebnisse des ersten Spermogramms sowie der ersten Anpaarung zur Bestimmung der Fertilität. Die erste Altersgruppe enthielt 27 Paare, die zweite 26. Da insgesamt nur 40 Paare Junge hatten, also fertil waren, und dies eine unbedingte Voraussetzung für den Hauptversuch darstellte, konnten die Spermogrammergebnisse bei der Auswahl keine Berücksichtigung mehr finden.

Tabelle 3: SpermioGRAMMdaten und Anpaarungsergebnisse 1. Altersgruppe

1. Gruppe					
ID Tattoo	Volumen [ml]	Dichte [Mio/ml]	Motilität CASA [%-Motile]	Anzahl Junge	Übernahme in Hauptversuch
371	3,40	400,00	43	11	ja
3710	2,00	637,00	34	12	ja
3712	0,70	208,00	48	13	ja
3715	2,00	171,00	32	6	ja
3716	1,00	1596,00	65	9	ja
3718	0,50	554,00	20	7	ja
372	2,10	585,00	80	10	ja
3721	1,40	779,00	53	8	ja
3722	3,00	866,00	67	9	ja
3723	2,10	496,00	30	10	ja
3725	4,00	880,00	41	0	nein
3726	4,30	269,00	36	14	ja
3728	2,00	349,00	14	9	ja
373	0,60	322,00	42	9	ja
3732	1,30	64,00	17	0	nein
3733	2,20	458,00	25	1	ja
3735	1,00	607,00	71	6	ja
3737	1,40	112,00	51	9	ja
3739	1,40	374,00	52	0	nein
3740	2,00	548,00	28	0	nein
3742	1,30	427,00	22	10	ja
3744	1,40	376,00	42	0	nein
3746	1,80	377,00	40	12	ja
375	1,20	320,00	51	10	ja
377	1,00	487,00	10	0	nein
378	0,10	615,00	59	13	ja
379	0,40	153,00	4	8	ja
					21 Rammler

Tabelle 4: SpermioGRAMMdaten und Anpaarungsergebnisse 2. Altersgruppe

2. Gruppe					
ID Tattoo	Volumen [ml]	Dichte [Mio/ml]	Motilität CASA [%-Motile]	Anzahl Junge	Übernahme in Hauptversuch
471	0,70	160,00	30	14	ja
4710	0,80	238,00	36	0	nein
4712	1,00	464,00	32	0	nein
4713	1,00	489,00	75	3	ja
4715	1,50	691,00	78	7	ja
4718	0,80	261,00	24	8	ja
4719	0,80	448,00	77	8	ja
472	2,00	527,00	62	7	ja
4721	0,10	700,00	37	8	ja
4723	0,40	564,00	46	0	nein
4726	0,80	1232,00	42	3	ja
4727	1,00	168,00	66	0	nein
4729	0,40	409,00	72	0	nein
473	0,80	440,00	17	12	ja
4731	0,50	212,00	21	12	ja
4736	1,50	200,00	65	9	ja
4737	1,30	500,00	36	0	nein
4739	1,00	329,00	53	0	nein
4740	1,00	479,00	77	9	ja
4741	0,50	279,00	46	9	ja
4742	0,80	488,00	30	7	ja
4743	0,80	470,00	77	10	ja
475	0,80	524,00	49	8	ja
476	1,00	736,00	71	5	ja
477	2,00	532,00	17	10	ja
478	0,50	456,00	52	10	ja
Mittel über beide Gruppen	1,31	472,19	44,62	entfällt	19 Rammler

4.2.2 Operationsverläufe Vasektomie

Nach randomisierter Zuweisung der OP-Methode vasektomierten wir die erste Altersgruppe mit 20 Tieren (10 open-end, 10 standard) im Laufe einer Woche. Drei Wochen später in gleicher Form die zweite Gruppe.

Insgesamt wurden wie geplant 40 Tiere operiert. Intraoperative Komplikationen traten nicht auf. Die mittlere OP-Dauer betrug 50,5 min.

4.2.3 Spermioogramme nach Vasektomie

Alle Rammler wurden nach durchgeführter Vasektomie mehrmals mit der künstlichen Vagina abgesamt und an ihre zugeordnete Häsin angepaart. Es resultierte in keinem Fall eine Schwangerschaft. Die unmittelbar vor der Vasovasostomie angefertigten Spermioogramme zeigten für alle noch lebenden 39 Rammler jeweils eine Azoospermie. Die Vasektomie war somit in 100% erfolgreich.

4.2.4 Operationsverläufe Vasovasostomie

Die Vasovasostomien nahmen längere Zeit in Anspruch. Wir operierten zwei Monate täglich in der von der Vasektomie bekannten Reihenfolge.

In einem Fall kam es zur Revision der Vasovasostomie am ersten postoperativen Tag aufgrund einer klaffenden OP-Wunde mit einseitig eröffnetem Samenstrang. Hier war der linksseitige Hoden luxiert, die Anastomose gerissen. In der Revisions-OP war eine erneute Anastomose möglich. Die rechte Seite war nicht beeinträchtigt. Postoperativ wurde auch dieser Rammler prophylaktisch mit Baytril® behandelt.

Die Narbenverhältnisse der vorausgegangenen Vasektomie waren in allen Fällen reizlos.

Intraoperativ ließen sich die pexierten Ductusenden regelmäßig ohne große Probleme auffinden. Ausgeprägte Verwachsungen im Bereich der Anheftungsstellen lagen in 3 Fällen vor. Diese mussten scharf gelöst werden.

In 4 Fällen (10,26%) kam es unilateral zu stärkeren Blutungen aus Begleitgefäßen.

Schwerwiegende operative Komplikationen oder Narkosezwischenfälle traten nicht auf.

Das testikuläre Ductusende wirkte im Aspekt in unterschiedlichen Ausmaßen dilatiert, und es entleerte sich bei Anfrischung in allen Fällen (100 %), sowohl nach "standard"-Vasektomie als auch nach "open-end"-Vasektomie, Flüssigkeit.

Dies interpretierten wir als Stauung des testikulären Ductusendes in folgenden Kategorien:

- nicht gestaut** bei nicht vergrößertem Ductusdurchmesser im Vergleich mit dem hodenfernen Ductusende.
- leicht gestaut** bei diskret vergrößertem Ductusdurchmesser ohne prall-elastisches Erscheinungsbild (mindestens einseitig).
- sehr gestaut** bei ausgeprägt vergrößertem Ductusdurchmesser, prall-elastischer, rigider Befund bis zum Hoden (mindestens einseitig).

	nicht gestaut	leicht gestaut	sehr gestaut	Summe
open-end	2	8	9	19
standard	3	12	5	20
Gesamt	5	20	14	39

Tabelle 5: Verteilung der Stauung auf die Vasektomiemethoden (im Vergleich "gestaut" gegen "nicht gestaut" mit Fishers exaktem Test kein signifikanter Unterschied; $p > 0,5$)

Die von uns durchgeführte "open-end"-Vasektomie führte in 17 von 19 Fällen zu einer deutlichen Stauung des hodennahen Ductusendes. Es ergab sich insofern schon hier der Verdacht, daß diese Vasektomiemethode nicht die erwartete Druckentlastung des Hodens und Nebenhodens durch permanenten Abfluss gewährleisten konnte.

In 14 Fällen bestand mindestens einseitig ein Kalibersprung der Ductusenden. Dieser wurde zur Anastomose wie unter 3.3.4.3.2. beschrieben ausgeglichen.

Der postoperative Verlauf war abgesehen von den o.g. Komplikationen in allen Fällen problemlos. Alle Rammeler zeigten spätestens zwei Monate nach Vasovasostomie wieder Deckungsbereitschaft. Zwei Tiere nahmen die künstliche Vagina nicht mehr an.

4.2.5 Spermioogramme nach Vasovasostomie

An insgesamt 38 Ramlern konnte eine Vasovasostomie durchgeführt werden. Zwei Rammler ließen sich nach Vasovasostomie nicht mehr zum Spermioogramm absamen. Beide Tiere gehörten der "standard"-Gruppe an. In der "open-end"-Gruppe waren zwei Tiere verendet. In die Spermioogrammauswertung gingen deshalb insgesamt 36 Tiere ein, für beide Gruppen je 18 Spermioogramme. Die beiden nicht sprungwilligen Rammler zeugten auch im natürlichen Deckakt, den sie nicht verweigerten, keine Jungen mehr.

Die Spermioogrammwerte der Untersuchungen vor Vasektomie haben mit Mittelwerten im Bereich der Norm gezeigt, daß unsere Labormethoden realistische Ergebnisse liefern konnten (67). Neben dem Hauptkriterium "Trächtigkeitsrate" können die Spermioogrammwerte nach Vasovasostomie deshalb zur Bewertung des Refertilisierungserfolges in Form der Feststellung wiedererlangter Durchgängigkeit herangezogen werden.

Die postoperativen Spermioogramme konnten in 26 von 36 Fällen eine wiedererlangte Durchgängigkeit nachweisen. In 10 Fällen persistierte die durch die Vasektomie erreichte Azoospermie. Es erlangten somit insgesamt 72,2 % der 36 mittels Spermioogramm nachuntersuchten Tiere sicher wieder eine Durchgängigkeit, 27,8 % blieben azoosperm.

In der Aufteilung auf die zwei Versuchsgruppen ergibt sich folgendes Ergebnis:

In der "standard"-Gruppe erlangten 14 von 18 Tieren wieder eine Durchgängigkeit des Samenleiters, nachgewiesen durch ein positives Spermioogramm. 4 Tiere blieben azoosperm. Damit betrug die Durchgängigkeitsrate in der "standard"-Gruppe 77,8 %.

In der "open-end"-Gruppe erlangten 12 Tiere wieder eine Durchgängigkeit des Samenleiters, nachgewiesen durch ein positives Spermioogramm. 6 Tiere blieben azoosperm. Damit betrug die Durchgängigkeitsrate in der "open-end"-Gruppe 66,7 %.

Ein signifikanter Unterschied in der Durchgängigkeitsrate der beiden Gruppen läßt sich nicht feststellen. Die Analyse erfolgte mit *Fishers exaktem Test* ($p = 1,0$).

Eine Übersicht zur Durchgängigkeit gibt die folgende Tabelle:

Durchgängig	ja	%	nein	%	Gesamt
"standard"-Gruppe	14	77,8	4	22,2	18
"open-end"-Gruppe	12	66,7	6	33,3	18
Alle Tiere	26	72,2	10	27,8	36

Tabelle 6: Durchgängigkeit, "standard" vs. "open-end" $p = 1,0$

Die zwei auf den nächsten Seiten folgenden Tabellen zeigen die Rohdaten der Spermiogrammwerte, aufgeteilt nach "open-end"-Gruppe bzw. "standard"-Gruppe. Es ist ausserdem das Ergebnis der abschließenden Anpaarung enthalten, in Form der Bemerkung "fertil" bei erfolgreicher Anpaarung nach Vasovasostomie.

Tabelle 7: Spermioigrammergebnisse/Fertilität nach Vasovasostomie open-end Gruppe

ID Tattoo	OP	Volumen [ml]	Dichte [Mio/ml]	Motilität CASA in %	Durchgängig nach VV	Fertil nach VV
03718	open-end	0,60	292,00	6	ja	fertil
04721	open-end	0,30	152,00	16	ja	n
03726	open-end	1,60	75,60	7	ja	fertil
04742	open-end	0,80	52,00	48	ja	n
04719	open-end	0,30	39,00	31	ja	n
0372	open-end	1,50	23,20	0	ja	n
03742	open-end	0,70	20,30	3	ja	fertil
04743	open-end	1,20	18,20	0	ja	n
04741	open-end	0,80	7,10	0	ja	fertil
04731	open-end	0,10	6,50	0	ja	fertil
0472	open-end	0,90	1,70	0	ja	fertil
03733	open-end	0,80	0,02	0	ja	n
03715	open-end	3,00	0,00	0	azoosperm	n
03710	open-end	0,50	0,00	0	azoosperm	n
03728	open-end	1,00	0,00	0	azoosperm	n
03746	open-end	1,50	0,00	0	azoosperm	n
04740	open-end	0,30	0,00	0	azoosperm	n
0477	open-end	0,60	0,00	0	azoosperm	n

Tabelle 8: Spermigrammergebnisse/Fertilität nach Vasovasostomie standard Gruppe

ID Tattoo	OP	Volumen [ml]	Dichte [Mio/ml]	Motilität CASA in %	Durchgängig nach VV	Fertil nach VV
03716	standard	0,40	494,00	7	ja	fertil
03721	standard	1,00	296,00	0	ja	n
0373	standard	0,50	188,00	35	ja	n
0378	standard	0,80	162,00	1	ja	fertil
04713	standard	0,30	123,00	11	ja	fertil
04715	standard	1,10	42,40	2	ja	fertil
03737	standard	1,00	34,00	14	ja	fertil
03723	standard	0,40	26,60	0	ja	fertil
04726	standard	0,50	26,00	35	ja	n
04736	standard	0,40	16,20	33	ja	fertil
0478	standard	0,60	15,50	0	ja	fertil
0379	standard	1,00	13,00	0	ja	fertil
0471	standard	0,30	0,01	0	ja	n
04718	standard	0,40	0,01	0	ja	n
03712	standard	0,80	0,00	0	azoosperm	n
0371	standard	1,00	0,00	0	azoosperm	n
0475	standard	0,50	0,00	0	azoosperm	n
0473	standard	0,80	0,00	0	azoosperm	n

Zur statistischen Auswertung der Spermioqrammdaten zogen wir den zweiseitigen *Wilcoxon-Man-Whitney-Test* heran. Untersucht wurden die absoluten Dichte- und Motilitätswerte im Rängevergleich, negative Spermioqramme gingen in die Berechnung nicht mit ein. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der "open-end"-Gruppe und der "standard"-Gruppe:

Dichtewerte absolut gegeneinander: $p = 0,329$

Motilitätswerte absolut gegeneinander: $p = 0,5407$

Eine qualitative Beurteilung der Spermioqrammparameter war bei kleiner Fallzahl und großer Streubreite der Werte für Dichte und Motilität nicht möglich. Bereits die praeoperativen Spermioqrammwerte wiesen eine erhebliche Bandbreite auf, ohne erkennbaren Zusammenhang zwischen Spermioqramm und Fertilität. Tiere, die praeoperativ sehr gute Werte zeigten und nach Vasovasostomie wieder eine Durchgängigkeit aufwiesen, hatten postoperativ teilweise schlecht Werte, waren aber dennoch wieder fertil. Andererseits gab es Tiere mit sehr gutem postoperativem Spermioqramm ohne wiedererlangte Fertilität.

In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht mit Medianwerten für Dichte und Motilität prae- und postoperativ dargestellt, die das Problem anhand der extrem großen Standardabweichungen verdeutlicht.

Spermioqramme	vor Vasektomie, alle durchgängig (n = 40)	nach Vasektomie, alle azoosperm (n = 40)	nach VV "standard" Gruppe (n = 14)	nach VV "open-end" Gruppe (n = 12)
Median Dichte [Mio/ml] Norm 100 - 1.000	457,00 ± 288,9	entfällt	30,3 ± 137,8	57,3 ± 81,8
Median Motilität [% Motile] Norm 40 - 80	42,00 ± 21,13	entfällt	1,5 ± 13,8	1,5 ± 16,1

Tabelle 9: Überblick Spermioqrammwerte

4.2.6 Anpaarungsergebnisse nach Vasovasostomie

Zwei Monate nach Vasovasostomie paarten wir die Rammler erneut an fertile Häsinnen an. Dies war für alle noch lebenden 38 Tiere möglich. Der Deckakt wurde mindestens zwei mal erfolgreich dokumentiert.

Als Ergebnis kam es in der "standard"-Gruppe neun mal zu Trächtigkeit, in der "open-end"-Gruppe sechs mal. Dies entspricht einer Trächtigkeitsrate von 33% für die "open-end"-Gruppe und von 45% für die "standard"-Gruppe. Mit einem Wert von $p = 0,52$ besteht hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden OP-Methoden hinsichtlich der Erfolgsquoten für die Refertilisierung nach Vasektomie mit unterschiedlicher Technik (*Fishers exakter Test*).

Das 95%ige Confidenzintervall für eine Differenz zwischen den Trächtigkeitsraten im durchgeführten Versuch reicht von 46,9% schlechteren bis zu 20,4% besseren Ergebnissen für die "open-end-Methode".

	fertil	%	nicht fertil	%
"standard"-Gruppe	9	45	11	55
"open-end"-Gruppe	6	33,3	12	66,7
Gesamt	15	39,5	23	60,5

Tabelle 10: Trächtigkeitsrate nach Vasovasostomie, "standard" vs. "open-end" $p = 0,522$
(Fishers exakter Test)

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zwei von 40 bei Versuchsbeginn eingesetzten Rammlern (Weiße-Neuseeländer-Kreuzung) starben im Verlauf aus versuchsunabhängigen Gründen. Beide Tiere waren "open-end" vasektomiert worden.

Es gingen 18 Tiere der "open-end"-Gruppe in die Auswertung ein.

Es gingen 20 Tiere der "standard"-Gruppe in die Auswertung ein in Bezug auf den eigentlichen Zielparameter der Trächtigkeitsrate, allerdings liegen nur von 18 Rammlern dieser Gruppe Spermiogramme nach Vasovasostomie vor, da zwei Tiere sich nach Vasovasostomie nicht mehr absamen ließen.

Die Spermiogrammdaten nach Vasovasostomie lassen eine erste Bewertung des Refertilisierungserfolges durch Feststellung wiedererlangter Durchgängigkeit zu. Eine weiterführende qualitative Auswertung der Spermiogrammdaten ist aufgrund sehr großer interindividueller und auch individueller Schwankungsbreite der Werte bei zu geringer Fallzahl nicht möglich.

Eine leichte bis hochgradige Stauung der testikulären Ductusenden lag mit 17 von 19 Fällen in der "open-end"-Gruppe und 17 von 20 Fällen in der "standard"-Gruppe in ähnlich häufiger Ausprägung vor. Bemerkenswert ist die Häufigkeit einer Stauung in der "open-end"-Gruppe, die eigentlich eine "nicht-okklusive" Vasektomiemethode darstellen sollte.

Die Durchgängigkeit nach Vasovasostomie lag insgesamt bei 72,2%.

Für die "open-end"-Gruppe ergab sich eine Durchgängigkeit in 66,7% der Fälle, für die "standard"-Gruppe in 72,8%.

Es handelte sich nicht um einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Trächtigkeitsrate ohne Differenzierung nach Vasektomiemethode lag bei 39,5%. Im Methodenvergleich trat in der "open-end"-Gruppe Trächtigkeit in 33% der Fälle auf, in der "standard"-Gruppe in 45%. Auch hier ergab sich mit $p = 0,52$ kein signifikanter Unterschied.

5 Diskussion

Methodik der Spermiogrammerstellung, Spermiogramme vor Vasektomie

Die von uns ermittelten Spermiogrammwerte zeigten eine gute Übereinstimmung mit den von Pauffler angegebenen Normwerten (67). Es ist insofern davon auszugehen, daß auch die im weiteren Versuchsverlauf unter gleichen Bedingungen ermittelten Werte zuverlässig die Qualität der Spermaproben beschreiben.

Ebenso ist die gewählte Methode des Spermatransportes durch die realistischen Spermiogrammwerte als gerechtfertigt anzusehen.

Operationsverläufe

Das Kaninchen wird von vielen Autoren als problematisches Narkosetier angesehen (7, 19, 68). Nach sorgfältiger Planung der Anästhesie kam es bei 80 Operationen zu keinem ernststen Narkosezwischenfall. Wir sehen dadurch die aufwendige Narkoseführung gerechtfertigt.

Vasektomie

Sowohl die "open-end"-Vasektomie als auch die "standard"-Vasektomie führte bei allen operierten Tieren zu einer kompletten Azoospermie. Diese wiesen wir unmittelbar vor der Vasovasostomie nach, es kann also für alle Tiere von einem sechsmonatigen Vasektomieintervall ausgegangen werden.

Stauung bei Vasovasostomie

Eine wichtige Beobachtung stellt bei unserer Arbeit die Tatsache dar, daß eine deutliche Stauung der testikulären Ductusenden nicht nur in der "standard"-Gruppe auftrat sondern ebenso häufig in der "open-end"-Gruppe. Nach obstruktiver Vasektomie war dies in 17 von 20 Fällen zu beobachten, nach open-end Operation in 17 von 19 Fällen. Eine Entleerung von Flüssigkeit aus dem wiedereröffneten testikulären Ductusende trat immer auf, die o.g. deutlichen Stauungen fanden ihren Ausdruck in leichten bis deutlichen Kaliberschwankungen zwischen proximalem und distalem Ductusende. Als Schlußfolgerung muß aus dieser Beobachtung gezogen werden, daß die von uns als nicht obstruktive Vasektomie vorgesehene open-end Methode zumindest in unserem Versuch als solche ihren Sinn nicht erfüllt hat.

Auf eine histologische Aufarbeitung der Ductusenden hatten wir aus logistischen und organisatorischen Gründen verzichtet. Es ist auch im Rahmen dieser Arbeit nicht zu klären, ob nach open-end Vasektomie häufiger Granulome entstanden sind, da hierzu der Nebenhoden komplett hätte entfernt werden müssen und so eine Refertilisierung nicht mehr möglich gewesen wäre. Unter Zugrundelegung der eingeschränkten Information muß zunächst davon ausgegangen werden, daß in dem untersuchten Modell auch die open-end Vasektomie zu einem Verschuß des testikulären Ductusendes geführt hat. Diese These wird durch die Tatsache gestützt, daß in keiner der untersuchten Größen ein signifikanter Unterschied zwischen den angewandten Verfahren bestand.

Durchgängigkeit nach Vasovasostomie

Zur Bewertung der von uns gefundenen Durchgängigkeitsraten muß erneut die Arbeit von Russel und Hooker (42) herangezogen werden. Sie erreichten nach obstruktiver Vasektomie eine Durchgängigkeitsrate von 45 %, wobei motile Spermatozoen im Ejakulat das Kriterium waren. In der vorliegenden Arbeit konnten wir bei Vasovasostomie nach obstruktiver Vasektomie Durchgängigkeit in 77,8 % der Fälle erzielen. Allerdings galt für uns auch ein Nachweis nicht motiler Spermatozoen als Kriterium. Diese Entscheidung findet ihre Rechtfertigung in der Tatsache, daß in dieser Gruppe 3 Trächtigkeiten trotz fehlenden Nachweises motiler Spermatozoen auftraten.

Die von uns als nicht obstruktive Vasektomie vorgesehene open-end Technik erreichte eine Durchgängigkeitsrate von 66,7 %. Ein signifikanter Unterschied zur standard Technik, die mit 77,8 % etwas besser lag, bestand damit bei einem $p = 1,0$ nicht. Russel und Hooker (42) erreichten nach nicht obstruktiver Vasektomie mittels Vasocystostomie, einer sonst niemals beschriebenen Methode der Verbindung der Samenwege mit der Blase, eine wesentlich bessere Durchgängigkeit (und auch Trächtigkeitsrate) von 100 %. Diese Erfolgsrate ist einzigartig und konnte niemals in anderen Tierversuchen oder humanem Einstz reproduziert werden (96, 97, 100). Der deutliche Unterschied zu unseren Werten ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß unsere open-end Vasektomien nicht wirklich im Sinne einer nichtobstruierenden Vasektomie gewirkt haben. Hinweise hierauf ergeben sich aus der Tatsache, daß bei unseren Untersuchungen auch nach open-end Vasektomie in 89 % Stauungen des testikulären Ductusendes zu beobachten waren. Darüberhinaus ist anzunehmen, daß eine Vasocystostomie den Reflux von Urin in das testikuläre Kompartiment beinhalten würde, ein Befund, der zum Beispiel bei Aufresektion eines zentralen Verschlusses als deletär für die Fertilität angesehen wird (71).

Das in dieser tierexperimentellen Arbeit an Kaninchen zugrundegelegte Vasektomieintervall von 6 Monaten entspricht übertragen auf den Menschen einem kurzen Intervall von etwa 5 Jahren (41). Bei Vasovasostomien am Menschen zu diesem Zeitpunkt werden in Sammelstatistiken für die Durchgängigkeitsrate Werte im Bereich von 70 - 90 % angegeben (15, 39). Über beide Gruppen gemittelt erreichten wir in der vorliegenden Arbeit eine Durchgängigkeitsrate von 72,2 % am Tiermodell, was somit eine akzeptable Technik bestätigt.

Spermiogrammwerte nach Vasovasostomie

Die Volumenwerte der Spermiogramme vor und nach Vasektomie und auch nach Vasovasostomie lagen immer innerhalb der von Pauffler beschriebenen Normgrenzen, weshalb wir sie zur Beurteilung der Operationsergebnisse in keinem Fall heranzogen.

Die Werte für Dichte und Motilität hingegen zeigten deutliche Veränderungen im Versuchsverlauf. Allerdings lag bei Betrachtung der Absolutwerte eine extrem hohe Schwankungsbreite bei relativ geringen Fallzahlen vor, so daß hier nur eine beschreibende Beur-

teilung möglich ist. Insbesondere ließ sich statistisch kein Zusammenhang zwischen Dichte bzw. Motilität nach Vasovasostomie und wiedererlangter Fertilität nachweisen, ebenso wenig in keiner der beiden Gruppen eine Korrelation zwischen Dichte und Motilität. Im Vergleich der Absolutwerte für Dichte und Motilität ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen "open-end"-Gruppe und "standard"-Gruppe (4.2.2.). Zu verzeichnen war für beide Gruppen ein deutlicher Abfall der Motilitäts- und Dichtewerte im Vergleich der Spermioogramme vor Vasektomie und nach Vasovasostomie.

Diese Beobachtung korreliert mit den Ergebnissen von Russel und Hooker (42). Als einzige Autoren hatten sie bisher den Erfolg einer Refertilisierung beim Kaninchen auch anhand des Spermioграмms beurteilt. Auch sie fanden eine Verschlechterung von Dichte und Motilität, stark ausgeprägt nach obstruktiver Vasektomie, geringer, aber immer noch deutlich, nach nicht obstruktiver Vasektomie (Vasocystostomie). Ein weitergehender Vergleich unserer Spermiogrammergebnisse mit anderer Literatur ist auf Tierversuchsebene mangels Veröffentlichungen zu diesem Thema nicht möglich.

Spermiogrammanalysen nach Vasovasostomie beim Menschen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Noldus et al. (64) beschreiben in ihrem Kollektiv eine Oligozoospermie in 84 % der Fälle. Demgegenüber stehen Ergebnisse von Fox, der bei allen Patienten mit kurzem Vasektomieintervall Spermiogrammwerte im unteren Normbereich fand (34). Es besteht jedoch bei der Einordnung dieser Befunde eine gewisse Problematik, da bei der Spermiogrammbeurteilung nach erfolgreicher Vasovasostomie beim Menschen in den meisten Fällen Ausgangswerte von vor der Vasektomie fehlen. Allerdings bestehen auch bei schlechtem Spermiogramm nach Vasovasostomie noch gute Chancen für eine erfolgreiche Schwangerschaftsinduktion unter Einsatz der mittlerweile etablierten Methoden der künstlichen Befruchtung (91).

Fertilität nach Vasovasostomie

Bei der Planung des durchgeführten Projektes stellten wir als eigentlichen Zielparameter die Trächtigkeitsrate in den Mittelpunkt. Nach mehrmaliger Anpaarung im kontrollierten Deckakt fanden wir Zeugungsfähigkeit in insgesamt 39,5 % aller Fälle. Alle zeugenden

Kaninchenböcke hatten nach Vasovasostomie ein bezüglich der Dichte positives Spermogramm gezeigt. Tiere ohne Spermien im Spermogramm waren nicht zeugungsfähig. Entgegen der These, daß die open-end Vasektomie eine bessere Schwangerschaftsrate erzielen könne, zeigte sich diese Gruppe mit 33,3 % gegenüber 45 % in der "standard" Gruppe benachteiligt.

Der Unterschied ist nicht als signifikant zu bezeichnen mit $p = 0,52$.

Erneut ist der Vergleich mit Russel und Hooker (42) bzw. Hooker (41) nötig. Die von ihnen beschriebenen Trächtigkeitsraten der obstruktiv vasektomierten Tiere liegen mit 36 % bzw. 38 % leicht unter der von uns erreichten. Allerdings trat nach Vasocystostomie hier in 100 % bzw. 83 % wieder Zeugungsfähigkeit ein. Die von ihnen gewählte Methode der Vasocystostomie war allerdings nachgewiesenermaßen (Spermien im Urin) nicht obstruktiv. Eine Stauung des Nebenhodens, wie in 89 % unserer Fälle, trat hier nicht auf. Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet erklären sich die guten Ergebnisse von Russel und Hooker durch ausbleibende Druckbelastung von Hoden und Nebenhoden nach Vasektomie. In ihren Studien zeigte sich in der histologischen Aufarbeitung von Hoden und Nebenhoden eine Situation ohne pathologische Veränderungen (41, 42). Hoden und Nebenhoden der obstruktiven Gruppe in diesen Studien wiesen jeweils deutliche degenerative Schäden auf, wie sie auch von anderen Autoren bei entsprechenden Untersuchungen gefunden wurden (4, 25, 26, 60).

Beim Vergleich mit dem Menschen müssen Schwangerschaftsraten nach Vasovasostomie von 48 % (64) bis über 70 % (86) genannt werden. Dabei nehmen viele Größen Einfluß auf die Erfolgsrate, wie bereits unter 2.2.2. beschrieben. Die größeren Erfolge stehen jedoch immer im Zusammenhang mit geringen Druckschäden am Reproduktionstrakt, das bedeutet Vermeidung von Tubulusdistensionen, Basalmembranverdickungen, sowie Durchbrechung der Blut-Hoden-Schranke mit Induktion immunologischer Phänomene (6, 34, 86).

Beurteilung

In der Literatur ist bisher immer nur die *Annahme* vertreten worden, daß eine open-end Vasektomie langfristig als Schutz vor hohen intraluminalen Drücken an Hoden und Nebenhoden wirken könnte (83, 86, 87). Dabei stützte man sich auf die Beobachtung, daß bei Vorhandensein eines Spermagranuloms an der Vasektomiestelle häufig wesentlich geringere Druckschäden am Reproduktionstrakt vorlagen (5, 52, 86). Ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen open-end Vasektomie und Entstehung von Spermagranulomen mit Ventilfunktion wird in der Literatur jedoch nicht beschrieben. Errey und Edwards konnten in einer großen Studie am Menschen keine erhöhte Häufigkeit für Granulome nach open-end Vasektomie nachweisen (20).

Die von Russel und Hooker (42) durchgeführte Methode der Vasocystostomie beim Kaninchen mit hervorragenden Refertilisierungserfolgen ist bemerkenswert. Allerdings ist diese Methode experimenteller Natur und nicht auf den Menschen übertragbar. Wir wollten deshalb prüfen, ob die am Menschen bekannte Form der open-end-Vasektomie im Kaninchenmodell ähnlich gute Ergebnisse liefern kann. Dies war in dem von uns durchgeführten Versuch nicht der Fall.

In der Beurteilung des durchgeführten Projektes bleibt festzuhalten, daß die Fallzahlen in der Arbeit sehr niedrig angesetzt waren. Dies machte es schwer, zu statistisch signifikanten Aussagen zu kommen. Bei Bestimmung des Konfidenzintervalls ließ sich berechnen, daß die Schwangerschaftsrate nach open-end Vasektomie bei erneuter Durchführung des Modells mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit 46,8 % schlechter bis zu 20,4% besser liegen wird als die der standard Gruppe. Entsprechend reicht das 95 %ige Konfidenzintervall für die Durchgängigkeitsrate von 39,4 % schlechter bis 29,3 % besser. Auch hier zeigt sich die große Bandbreite als Ausdruck der geringen Fallzahlen.

Es konnte jedoch ein funktionierendes Modell zur Untersuchung von chirurgisch-andrologischen Fragestellungen am Kaninchen etabliert werden. An diesem Modell könnte in nächster Zeit die Suche nach einer funktionierenden, nichtobstruierenden Vasektomie, die auch am Menschen praktikabel ist, vorgenommen werden.

6 Zusammenfassung

Die freiwillige Sterilisation des Mannes mittels Vasektomie zur Schwangerschaftsverhütung stellt heute eine weit verbreitete Methode dar. Im Bedarfsfall besteht die Möglichkeit, durch Reanastomose der durchtrennten Samenleiter in Lupentechnik bzw. mikrochirurgischer Technik den Versuch einer Refertilisierung zu unternehmen. Eine Zeugungsfähigkeit tritt nach dieser Vasovasostomie in Abhängigkeit von der Dauer des Vasektomieintervalls, dem Alter des Patienten, der Erfahrung des Operateurs sowie dem Vorhandensein von morphologischen, histologischen und immunologischen Veränderungen am Reproduktionstrakt mit variabler Wahrscheinlichkeit im Bereich von etwa 50 % bis über 70 % wieder ein.

Dabei scheinen die verschiedenen Veränderungen am Reproduktionstrakt zu einem großen Teil von der intraluminalen Druckerhöhung in Hoden, Nebenhoden und obstruiertem Samenleiterende bei fortgesetzter Spermio-genese auszugehen. Beobachtungen am Menschen und Untersuchungen an Tiermodellen ergaben Hinweise darauf, daß die Vermeidung intraluminaler Druckerhöhungen durch Bildung von Spermagranulomen die Häufigkeit von Veränderungen reduziert und mit höheren Schwangerschaftsraten verbunden ist.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob die open-end Vasektomie mit Nichtverschluß des hodennahen Samenleiterendes eine suffiziente Form der nicht obstruktiven Vasektomie darstellen kann, und ob dies zu einer meßbaren Verbesserung der Schwangerschaftsrate nach Vasovasostomie führt.

Dazu wurden 20 männliche Kaninchen mittels open-end Vasektomie und 20 weitere mittels Ligatur und Fulguration beider Samenleiterenden sterilisiert. Alle Tiere waren nachgewiesen fertil. Der Vasektomieerfolg wurde per Spermio-gramm überprüft. Sechs Monate später fand eine mikrochirurgische Vasovasostomie statt. Durchgängigkeitsrate und Trächtigkeitsrate wurden durch Spermio-grammkontrolle und Anpaarung an fertile Häsinnen bestimmt.

Gemittelt über beide Gruppen ergaben sich der allgemeinen Literatur entsprechende Werte für Durchgängigkeitsrate (72,2 %) und Trächtigkeitsrate (39,5 %). Ein signifikanter Un-

terschied zwischen den Vasektomiemethoden im Hinblick auf die Erfolgsaussichten bei nachfolgender Vasovasostomie ergaben sich nicht.

Ausschlaggebend für dieses negative Ergebnis ist möglicherweise die Tatsache, daß es in dem von uns durchgeführten Modell auch bei open-end Vasektomie genauso häufig zu einer Stauung des hodennahen Samenleiterendes kam wie nach obstruktiver Vasektomie.

Schlußfolgerung:

Die vorliegende Arbeit konnte nicht zeigen, daß die open-end Vasektomie eine suffiziente Methode zur nicht-obstruktiven Vasektomie darstellt. Dementsprechend ist keine Aussage zu der These möglich, daß die Vermeidung von hohen intraluminalen Drücken nach Vasektomie die Erfolgsaussichten für die Refertilisierung verbessert.

Weitere Untersuchungen sollten entweder einer differenzierteren Überprüfung der Veränderungen nach open-end Vasektomie oder der Entwicklung einer anderen praktikablen, nicht obstruktiven Vasektomiemethode dienen.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ALDERMAN P.M. *"The lurking sperm. A review of failures in 8879 vasectomies performed by one physician."* JAMA 1988;259: S. 3142

- 2.) ALEXANDER N.J. *"Antibodies to human spermatozoa impede sperm penetration of cervical mucus of hamster eggs."* Fertil Steril 1984;40: S. 497

- 3.) BANDHAUER K., EIGENMANN J. *"Die operative Refertilisierung nach Vasektomie - ein zunehmendes Bedürfnis."* Therapeut Umschau 1992;49(1): S. 56

- 4.) BEDFORD J.M. *"Adaptations of the male reproductive tract and the fate of spermatozoa following vasectomy in the rabbit, rhesus monkey, hamster and rat"* Biol Reprod 1976;14: S. 118

- 5.) BELKER A.M., FUCHS E.F., KONNAK J.W., SHARLIP I.D., THOMAS JR.A.J. *"Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group"* J Urol 1991;145: S. 505

- 6.) BELKER A.M., KONNAK J.W., SHARLIP I.D., THOMAS JR.A.J. *"Intraoperative observations during vasovasostomy in 334 patients"* J Urol 1983;129: S. 524

- 7.) BORKOWSKI G.L., DANNEMANN P.J., RUSSEL G.B., LANG C.M. *"An evaluation of three intravenous anaesthetic regimes in New Zealand Rabbits"* Laboratory Animal Science 1990;40(3): S. 270

- 8.) BOYD I.L. *"Effect of daylength on breeding season in male rabbit."* Mam Rev 1986;16: S. 125

- 9.) BREDDERMAN P.J., FOOTE R.H., YASSEN A.M. *"Improved artificial vagina for collecting rabbit semen"* J Reprod Fert 1964;7: S. 401

- 10.) BUCH J.P., HAVLOVEC S.K. "*Sperm antibody status does not correlate with egg penetration ability*" J Urol 1994;151: S. 619

- 11.) CAREY P.O., HOWARDS S.S., FLICKINGER CH.J., HERR J.C., GALLIEN TH.N., CALORAS D., SPELL D.R. "*Effects of granuloma formation at site of vasovasostomy*" J Urol 1988;139: S. 853

- 12.) CHEN Z.-W., GU Y.-Q., LIANG X.-W., WU Z.-G., YIN E.-J., LI H. "*Safety and efficacy of percutaneous injection of polyurethane elastomer (MPU) plugs for vas occlusion in man*" Int J androl 1992;15: S. 468

- 13.) CLENNEY T.L., HIGGINS J.C. "*Vasectomy techniques.*" Am Fam Phys 1999;60(1): S. 137

- 14.) COOPER T.G., in: "*The epididymis, sperm maturation and fertilisation.*" Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer; 1986;

- 15.) COS L.R., VALVO J.R., DAVIS R.S., COCKET A.T.K. "*Vaso-vasostomy: Current state of the art.*" Urology 1983;22(6): S. 567

- 16.) DORSEY J.W. "*Anastomosis of the vas deferens to correct post vasectomy sterility.*" J Urol 1953;70: S. 515

- 17.) ENGELMANN U.H., DEINDL F., HERTLE L., WILBERT D.M., SENGE TH. "*Die Refertilisierungssituation in der Bundesrepublik Deutschland - Ergebnisse einer Umfrage*" Urologe B 1989;29: S. 29

- 18.) ENGELMANN U.H., SCHRAMEK P., TOMAMICHEL G., DEINDL F., SENGE TH. "*Vasectomy reversal in central europe: results of a questionnaire of urologists in Austria, Germany, and Switzerland*" J Urol 1990;143: S. 64

- 19.) ERHARDT W. "*Anesthesieverfahren beim Kaninchen*" Tierärztl Prax 1984;12: S. 391

-
- 20.) ERREY B.B., EDWARDS I.S. *"Open-ended vasectomy: an assessment"* Fertil Steril 1986;45(6): S. 843
- 21.) FARLEY T.M.M., MEIRIK O., MEHTA S., WAITES G.M.H. *"The safety of vasectomy: recent concerns."* WHO Bulletin OMS 1993;71: S. 413
- 22.) FITZPATRICK T.J. *"Vaso-vasostomy: the flap technique."* J Urol 1978;120: S. 78
- 23.) FLICKINGER CH.J. *"Alterations in the fine structure of the rat epididymis after vasectomy"* Anat Rec 1972;173: S. 277
- 24.) FLICKINGER CH.J. *"Ultrastructure of the rat testis after vasectomy"* Anat Rec 1972;174: S. 477
- 25.) FLICKINGER CH.J. *"Fine structure of the rabbit epididymis and vas deferens after vasectomy"* Biol Reprod 1975;13: S. 50
- 26.) FLICKINGER CH.J. *"Fine structure of the rabbit testis after vasectomy"* Biol Reprod 1975;13: S. 61
- 27.) FLICKINGER CH.J., HERR J.C., CALORAS D., SISAK J.R., HOWARDS S.S. *"Inflammatory changes in the epididymis after vasectomy in the Lewis Rat"* Biol Reprod 1990;43: S. 34
- 28.) FLICKINGER CH.J., HERR J.C., HOWARDS S.S., CALORAS D., YARBRO E.S., SPELL D.R., GALLIEN TH.N. *"The influence of vasovasostomy on testicular alterations after vasectomy in Lewis-rats."* Anat Rec 1987;217: S. 137
- 29.) FLICKINGER CH.J., HERR J.C., HOWARDS S.S., SISAK J.R., GLEAVY J.L., FUSIA T.J., VAILES L.D., HANDLEY H.H. *"Early testicular changes after vasectomy and vasovasostomy in Lewis-rats."* Anat Rec 1990;227: S. 37
- 30.) FLICKINGER CH.J., HOWARDS S.S., HERR J.C. *"Effects of vasectomy on the epididymis."* Micro Res Tech 1995;30(1): S. 82

-
- 31.) FLICKINGER CH.J., HOWARDS S.S., HERR J.C., CAREY P.O., YARBRO E.S., SISAK J.R. *"Factors that influence fertility after vasovasostomy in rats"* Fertil Steril 1991;56(3): S. 555
- 32.) FLICKINGER CH.J., YARBRO E.S., HOWARDS S.S., HERR J.C., CALORAS D., GALLIEN TH.N., SPELL D.R. *"The incidence of spermatic granulomas and their relation to testis weight after vasectomy and vasovasostomy in Lewis Rats"* J Androl 1986;7: S. 285
- 33.) FORSTE R., TANFER K., TEDROW L. *"Sterilization among currently married men in the United States."* Fam Plan Persp 1995;27(3): S. 100
- 34.) FOX M. *"Vasectomy-reversal - microsurgery for best results"* Brit J Urol 1994;73: S. 449
- 35.) FRITZ P., WEISKE W.-H. *"Histomorphological findings of the vas tissue after vasectomy."* Akt Urol 1996;27(3): S. 128
- 36.) HAIDL G. *"Möglichkeiten der männlichen Kontrazeption"* Dermatol Monatsschr 1992;178: S. 481
- 37.) HAWS J.M., MORGAN G.T., POLLACK A.E., KOONIN L.M., MAGNANI R.J., GARGIULLO P.M. *"Clinical aspects of vasectomies performed in the United States in 1995."* Urology 1998;52(4): S. 685
- 38.) HEE Y.L. *"Experimental studies on reversible vas occlusion by intravasal thread"* Fertil Steril 1969;20(5): S. 735
- 39.) HENDRY W.F. *"Vasectomy and vasectomy reversal"* Brit J Urol 1994;73: S. 337
- 40.) HOLT B.A., HIGGINS A.F. *"Minimally invasive vasectomy."* Brit J Urol 1996;77(4): S. 585

-
- 41.) HOOKER R.H. "*Restoration of fertility after non-obstructive vasectomy in the rabbit*" Contraception 1979;19(6): S. 533
- 42.) HOOKER R.H. "*Changes in the testes and epididymis of rabbits following long term vasectomy or vasocystostomy: correlation with results of vasovasostomy*" Biol Reprod 1980;22: S. 297
- 43.) HOWARDS S.S. "*Vasovasostomy.*" Urol Clin North Am 1980;7: S. 165
- 44.) HOWARDS S.S., JESSEE S., JOHNSON A. "*Micropuncture and microanalytic studies of the effect of vasectomy on the rat testis and epididymis.*" Fertil Steril 1975;26: S. 20
- 45.) JAROW J.P., BUDIN R.E., DYM M., ZIRKIN B.R., NOREN S., MARSHALL F.F. "*Quantitative pathological changes in the human testis after vasectomy - a controlled study*" N Engl J Med 1985;313: S. 1252
- 46.) JAROW J.P., COLLEY B.C., MARSHALL F.F. "*Laser assisted vasal anastomosis in the rat and man.*" J Urol 1986;136: S. 1132
- 47.) JAROW J.P., SANZONE J.J. "*Risk factors for male partner antisperm antibodies*" J Urol 1992;148: S. 1805
- 48.) JONES R. "*Epididymal function in the vasectomized rabbit*" J Reprod Fert 1973;36: S. 199
- 49.) KLIESCH S., HERTLE L., ROTH S. "*Methoden, Komplikationen und kontrazeptiver Schutz der Vasektomie*" Urologe B 1998;38: S. 19
- 50.) KWART A.M., COFFEY D.S. "*Sperm granulomas: an adverse effect of vasectomy*" J Urol 1973;110: S. 416

-
- 51.) LARA S., BARRERA J.L.G., ONO A.H., ALCAZAR O.M., PEREZ J.E. "*No-scalpel vasectomy: Review of the first 1.000 cases in a family medicine unit.*" Arch Med Res 1997;28(4): S. 517
- 52.) LEE H.Y. "*A 20-year experience with vasovasostomy*" J Urol 1986;136: S. 413
- 53.) LI S., GOLDSTEIN M., ZHU J., HUBER D. "*The no-scalpel vasectomy.*" J Urol 1991;145: S. 341
- 54.) LINNET L., HJORT T., FOGH-ANDERSON P. "*Association between failure to impregnate after vasovasostomy and sperm agglutinins in semen.*" Lancet 1981;1: S. 117
- 55.) LISKIN L., WHARTON CH., BLACKBURN R., KESTELMANN P. "*Condoms - now more than ever.*" Population Reports 1990;18(3): S. 87
- 56.) LYNNE C.M., ET AL. "*Laser assisted vas anastomosis: a preliminary report.*" Lasers Surg Med 1983;3: S. 261
- 57.) MARINI R.P., AVISON D.L., CORNING B.F., LIPMAN N.L. "*Keta-mine/Xylazine/Butorphanol: A new anesthetic combination for rabbits*" Lab Animal Science 1992;42(1): S. 57
- 58.) MCCLURE R.D. "*Microsurgery of the male reproductive system.*" World J Urol 1986;4: S. 105
- 59.) MEINERTZ H., LINNET L., FOGH-ANDERSON P., HJORT T. "*Antisperm antibodies and fertility after vasovasostomy: a follow-up study of 216 men*" Fertil Steril 1990;54(2): S. 315
- 60.) MOORE H.D.M., BEDFORD J.M. "*Fate of spermatozoa in the male: 1. quantitation of sperm accumulation after vasectomy in the rabbit*" Biol Reprod 1978;17: S. 784

-
- 61.) NAEVES W.B. "*The rat testis after vasectomy*" J Reprod Fert 1974;40:39
- 62.) NAEVES W.B. "*The effect of vasectomy on the testis of inbred Lewis-rats.*" J Reprod Fert 1978;54: S. 405
- 63.) NIESCHLAG E. "*Vasektomie - pro und contra*" Deutsche Medizinische Wochenschrift 1987;112(28/29): S. 1107
- 64.) NOLDUS J., OTTO U., SALAMON J., SCHULZE W., KLOSTERHALFEN H. "*Vasovasostomie nach Vasektomie; Operationsergebnisse 1986-1989*" Urologe A 1992;31: S. 103
- 65.) O'CONOR V.J. "*Anastomosis of vas deferens after purposeful division for sterility.*" JAMA 1948;136: S. 162
- 66.) PARSLOW J.M., POULTON T.A., BESSER G.M., HENDRY W.F. "*The clinical relevance of classes of immunoglobulins on spermatozoa from infertile and vasovasostomized males*" Fertil Steril 1985;43(4): S. 621
- 67.) PAUFLER S.K. "*Die künstliche Besamung beim Kaninchen.*", in: "*Künstliche Besamung und Eitransplantation bei Tier und Mensch.*" Hannover: Schaper M.H. 1974; S. 211
- 68.) PEETERS M.E., GIL D., TESKE E., EYZENBACH V., V.D.BROM W.E., LUMEIJ J.T., DE VRIES H.W. "*Four methods for general anesthesia in the rabbit: a comparative study*" Lab Animals 1988;22: S. 355
- 69.) PHADKE G.M., PHADKE A.G. "*Experience in the re-anastomosis of the vas deferens.*" J Urol 1967;97: S. 888
- 70.) PHILP T., GUILLEBAUD J., BUDD D. "*Complications of vasectomy: review of 16.000 patients*" Brit J Urol 1984;56: S. 745

-
- 71.) PIERPAOLI S., MULHALL J.P. "Vasectomy reversal in the age of intracytoplasmatic sperm injection." Current Opinion in Urology 1998;8: S. 531
- 72.) PUGH R.C.B., PATH F.C., HANLEY H.G. "Spontaneous recanalization of the divided vas deferens" Brit J Urol 1969;41: S. 340
- 73.) REYNOLDS J.L. "Trends in vasectomy - analysis of one teaching practice." Can Fam Phys 1998;44: S. 552
- 74.) REYNOLDS R.D. "Vas deferens occlusion during no-scalpel vasectomy." J Fam Pract 1994;39(6): S. 577
- 75.) ROSEMBERG S.K. "Clinical use of carbon dioxide (CO₂) laser in microsurgical vasovasostomy." Urology 1987;29: S. 372
- 76.) ROSEMBERG S.K., ELSON L., NATHAN JR.L.E. "Carbon dioxide laser microsurgical vasovasostomy." Urology 1986;25: S. 53
- 77.) SCHILL W.B. "Zur Problematik der männlichen Antikonception. Teil 1: Physiologische Grundlagen, Antikonception beim Mann (mechanische Verfahren, medikamentöse Antikonception)." Fortschr Med 1978;96: S. 1447
- 78.) SCHIRREN C. "Vasektomie - pro und contra." TW Urologie Nephrologie 1990;2: S. 247
- 79.) SCHMIDT S.S., MORRIS R.R. "Spermatic granuloma: the complication of vasectomy" Fertil Steril 1973;24(12): S. 941
- 80.) SCHWAB M., SPARWASSER H.H. "Spätrekanalisation nach Vasoresektion." Urologe B 1991;31: S. 12
- 81.) SCHWEIGART G. "Narkose- und Sedationsverfahren bei Nagetieren und Kaninchen" VET impulse 1996;5(3): S. 16

-
- 82.) SEAMAN E.K. *"The application of laser techniques to vasaectomy reversal surgery."* J Clin Laser Med Surg 1998;16(1): S. 45
- 83.) SHAPIRO E.I., SILBER S.J. *"Open-ended vasectomy, sperm granuloma, and post-vasectomy orchialgia."* Fertil Steril 1979;32: S. 546
- 84.) SHARLIP I.D. *"Microsurgical Vasovasostomy: Modified One-Layer Technique."*, in: *"Surgery of male infertility."*, Hrsg. Goldstein M, 1. Auflage, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 7: S. 67
- 85.) SILBER S.J. *"Sperm granuloma and reversibility of vasectomy"* Lancet 1977;2: S. 588
- 86.) SILBER S.J. *"Vasectomy and vasectomy reversal"* Fertil Steril 1978;29(2): S. 125
- 87.) SILBER S.J. *"Epididymal extravasation following vasectomy as a cause for failure of vasectomy reversal"* Fertil Steril 1979;31(3): S. 309
- 88.) SILBER S.J., GALLE J., FRIEND D. *"Microscopic vasovasostomy and spermatogenesis"* J Urol 1977;117: S. 299
- 89.) SOEBADI D.M., GARDJITO W., MENSINK H.J.A. *"Intravasl injection of formed-in-place medical grade silicone rubber for vas occlusion"* Int J Androl 1995;18(1): S. 45
- 90.) TEMPLE-SMITH P.D., BEDFORD J.M. *"Fate of spermatozoa in the male: II. Absence of a specific sperm disposal mechanism in the androgen-deficient hamster and rabbit"* Biol Reprod 1978;17: S. 791
- 91.) VAZQUEZ-LEVIN M.H., DRESSLER K.P., NAGLER H.M. *"Urine contamination of seminal fluid after transurethral resection of the ejaculatory ducts"*. J Urol 1994;152: S. 2049

-
- 92.) VERHULST A.P.M., HOEKSTRA J.W. "*Paternity after bilateral vasectomy.*" Brit J Urol 1999;83(3): S. 280
- 93.) VESSEY M., LAWLESS M., YEATES D. "*Efficacy of different contraceptive methods.*" Lancet 1982;1: S. 841
- 94.) WAGENKNECHT L.V. "*Ambulante mikrochirurgische Rekonstruktion der Samenwege*" Fertilität 1990;6: S. 150
- 95.) WALLER J.I., TURNER T.A. "*Anastomosis of the vas after vasectomy.*" J Urol 1962;88: S. 409
- 96.) WEIDNER W., SCHROEDER-PRINTZEN I., WEISKE W.-H., HAIDL G. "*Microsurgical aspects of the treatment of azoospermia. The BMFT Study Group for Microsurgery.*" Int J Androl 1995;18(Suppl 2): S. 63
- 97.) WEIDNER W., WEISSBACH L. "*Freiwillige Vasektomie in der Familienplanung - Gedanken zur Nutzen-Risiko-Analyse*" Akt Urol 1992;23: S. 328
- 98.) WEININGER R.B., FISHER S., RIFKIN J., BEDFORD J.M. "*Experimental studies on the passage of specific IgG to the lumen of the rabbit epididymis*" J Reprod Fert 1982;66: S. 251
- 99.) WEISKE W.-H. "*Vasektomie - Techniken und Nebenwirkungen, Aktuelle Übersicht*" Niere Blase Prostata aktuell 1995;(3): S. 57
- 100.) WEISKE W.-H., KRAUSE W., LENK S., SPERLING H., WEIDNER W. "*Leitlinie "Antikonzeption" des Arbeitskreises Andrologie.*" Urologe A 2000;im Druck
- 101.) WITT M.A., HERON S., LIPSHULTZ L.I. "*The post-vasectomy length of the testicular vasal remnant: a predictor of surgical outcome in microscopic vasectomy reversal*" J Urol 1994;151: S. 892

-
- 102.) WYATT J.D., SCOTT R.A.W., RICHARDSON M.E. *"The effects of prolonged Ketamine-Xylazine intravenous infusion on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure, heart and respiratory rates, rectal temperature and reflexes in the rabbit"* Laboratory Animal Science 1989;39(5): S. 411
- 103.) ZHAO S.-C., LIAN Y.-H., YU R.-C., ZHANG S.-P. *"Recovery of fertility after removal of polyurethane plugs from the human vas deferens occluded for up to 5 years"* Int J Androl 1992;15: S. 465
- 104.) ZHAO S.-C., ZHANG S.-P., YU R.-C. *"Intravasal injection of formed-in-place silicone rubber as a method of vas occlusion"* Int J Androl 1992;15: S. 460

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: künstliche Vagina nach Bredderman im Schemaquerschnitt	26
Abb. 2: Arbeitsplatz zur Vasektomie	32
Abb. 3: Schema Standard-Vasektomie.....	33
Abb. 4: Schema open-end Vasektomie.....	33
Abb. 5: Mikrochirurgischer Arbeitsplatz.....	36
Abb. 6: Zugang bei Vasovasostomie.....	36
Abb. 7: Darstellung der Samenstränge, re. oben Pexienahrt durchschimmernd.....	37
Abb. 8: Eröffnung des Samenstranges, 1. Seite schon wieder verschlossen.....	37
Abb. 9: Pexierter Ductus in der Tiefe sichtbar.....	38
Abb. 10: Mobilisierte Ductusenden.....	38
Abb. 11: Entleerung von Nebenhodensekret bei Eröffnung des Stumpfes.....	39
Abb. 12: Präparierte Ductusenden	39
Abb. 13: End-zu-End Anastomose auf Hintergrundpapier.....	40
Abb. 14: fertige Anastomose, Situs vor Samenstrangverschluß	40
Abb. 15: Aufwachphase mit angepasster Halskrause.....	41
Abb. 16: Prozentsatz motiler Spermatozoen nach Transport	43

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Normwerte des Kaninchenspermiogramms	27
Tabelle 2: Unterschiedliche Motilitätswerte von 10 Spermaproben.....	42
Tabelle 3: Spermiogrammdaten und Anpaarungsergebnisse 1. Altersgruppe.....	46
Tabelle 4: Spermiogrammdaten und Anpaarungsergebnisse 2. Altersgruppe.....	47
Tabelle 5: Verteilung der Stauung auf die Vasektomiemethoden.....	49
Tabelle 6: Durchgängigkeit, "standard" vs. "open-end" $p = 1,0$	52
Tabelle 7: Spermiogrammergebnisse/Fertilität nach VV open-end Gruppe	53
Tabelle 8: Spermiogrammergebnisse/Fertilität nach VV standard Gruppe.....	54
Tabelle 9: Überblick Spermiogrammwerte	55
Tabelle 10: Schwangerschaftsrate nach Vasovasostomie, "standard" vs. "open-end"	56

10 Danksagung und Lebenslauf

Name: Matthias Hecht
Geburtsdatum: 12. März 1968 in Hagen / NRW
Anschrift: Salzburgweg 5
97616 Bad Neustadt / Saale
Familienstand: ledig

Jetzige Tätigkeit:

seit 01.11.1999 Arzt im Praktikum, Klinik für Handchirurgie,
Prof. Dr. U. Lanz, Bad Neustadt/Saale

Hochschulbildung:

1989 - 1991 Universität Hamburg:
Studiengang **Holzwirtschaft**
1991 Vordiplom Holzwirtschaft
1992 - 1998 Justus-Liebig-Universität Gießen: Studiengang
Medizin
1994 Physikum
Famulatur Urologie / Chirurgie GKH Herdecke
1995 I. Staatsexamen
Famulatur Chirurgie Klinikum Neustadt/i. H.
1996 Famulatur Urologie Dr. Rudnick, Gießen
Famulatur Orthopädie Drs. Moll / Leutheuser,
Lich
1997 II. Staatsexamen
1997 - 1998 PJ Uniklinik Gießen
11.Mai.1998 III. Staatsexamen

Zivildienst:

1987 - 1989 ZDL beim Diakonischen Werk Hagen

Schulbildung:

1974 - 1978 Grundschule Eilpe in Hagen
1978 - 1987 Fichte-Gymnasium in Hagen, Abschluß Abitur

Bad Neustadt, 01.01.2000

Danksagung

Das Projekt Promotion hat von der Entwicklung des Themas bis zur Abgabe der fertigen Arbeit viele helfende Hände erfahren, denen ich meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

Zunächst danke ich Herrn Professor Dr. W. Weidner für die Überlassung des Themas und die engagierte Leitung des Projektes. Seine wertvolle wissenschaftliche Beratung und auch die großzügige logistische Ausstattung haben ein Gelingen der Arbeit erst möglich gemacht.

Auch Herrn Dr. I. Schroeder-Printzen danke ich für seine kompetente Betreuung, vor allem als mikrochirurgischer Lehrer war er mit Geduld und Sorgfalt wesentlich am Gelingen der Arbeit beteiligt.

Die engagierte Mitarbeit der MTAs Tania Schneider und Kerstin Schmidt war bei der Erstellung der Spermioogramme unersetzlich, und ich danke ihnen hierfür ganz besonders, ebenso für die Assistenz bei den Vasektomien.

Der hessischen Landesanstalt für Tierzucht Neu-Ulrichstein unter Leitung von Herrn Dr. H. Alps danke ich für die kompetente Zusammenarbeit und Bereitstellung ihrer Einrichtung. Mein besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang Herrn Ing. K. Lange, Abteilungsleiter für Kleintierzucht, der mit großem Interesse und wertvollem Sachverstand ein wichtiger Berater und vor allem auch Befürworter des Projektes war, und Herrn R. Haussmann, der mit großem Einsatz die praktische Versuchsdurchführung unterstützte.

Herrn Dr. H. Müller, Institut für medizinische Biometrie Marburg, danke ich für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt möchte ich all denen danken, die mir durch kleine, aber wichtige Beiträge in vielfältiger Form geholfen haben; weiteren Mitarbeitern der Urologischen Klinik und der Landesanstalt für Tierzucht.

Meinem guten Freund Frank Busse danke ich für die Geduld beim Korrekturlesen und sein unermüdliches Antreiben in der schwierigen Phase des "Zusammenschreibens".