

Dr n. med. Radosław Bernard Maksym
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Lek. Hanna Ruta
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Dr Łukasz Konarski
Cooltec sp. z o. o., Wrocław

Prof. CMKP dr hab. med. Michał Rabijewski
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Znaczenie optymalizacji temperatury jąder dla poprawy płodności męskiej

Optimization of testicular temperature for male fertility improvement

Abstrakt:

Wzrost liczby nieplodnych par w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych staje się coraz bardziej nagłym problemem medycznym. Szacuje się, że czynnik męski nieplodności może dotyczyć nawet 8% populacji. Zaburzona produkcja plemników w wielu przypadkach wynika ze wzrostu temperatury moszny i jąder. Nieprawidłowe przegrzewanie ma miejsce z powodu żylaków powrózka nasiennego, sposobu ubierania się i niejednokrotnie stylu życia. Usytuowanie jąder w worku mosznym poza jamą brzuszną jak również układ specyficznych naczyń krwionośnych ma zapewnić optymalną temperaturę, wymaganą do prawidłowej spermatogenezy. Różnica temperatury między jamą brzuszną a jądrem powinna wynosić około 2 °C. Nieprawidłowy wzrost temperatury wywołuje apoptozę (programowana śmierć komórek) i zaburzenia dojrzewania komórek na szlaku spermatogenezy. Do chwili obecnej miało miejsce wiele podejść mających na celu obniżenie temperatury jąder. Chociaż początkowe wyniki tych prób były bardzo obiecujące, metody nie upowszechniły się, a urządzeń nie wprowadzono na rynek ze względu na liczne trudności w ich codziennym użyciu. Prezentujemy założenia dotyczące biologicznych podstaw działania oraz technicznej konstrukcji innowacyjnego urządzenia, które w sposób stabilny zapewni optymalizację temperatury spermatogenezy. Urządzenie powstaje w Polsce i opiera się na nowoczesnych rozwiązaniach elektronicznych i technicznych, niedostępnych w przeszłości. Wykazanie efektywności klinicznej urządzenia i wprowadzenie do szerokiego użycia może przyczynić się do poprawy płodności wielu par, u których męski czynnik nieplodności wiąże się z narażeniem jąder na podwyższoną temperaturę.

Słowa kluczowe: spermatogeneza, stres oksydacyjny, temperatura, płodność

Abstract:

The increasing number of infertile couples in modern societies have now become a pressing medical problem. It is estimated that even 8% of the male population can be affected by infertility. Many cases of impaired spermatogenesis are caused by increased scrotal and testicular temperature. Abnormal overheating can be a result of a scrotal varicocele, the manner of dressing, and everyday habits. The localization of the testicles in the scrotal sac outside the abdominal cavity, as well as the spatial structure of the blood vessels, are key to ensuring an optimal temperature, conducive to proper spermatogenesis. The temperature difference between the abdominal cavity and the testicle should be approx. 2°C. Overheating leads to apoptosis (programmed cell death) and improper cell development

during spermatogenesis. Recently, many attempts have been made to cool down testicles. The preliminary results were highly encouraging, however, due to multiple technical problems, such devices have not been popularized on the market. The biological basis of fertility improvement and the technical solutions applied in such devices will ensure constant temperature optimization. Such a device has been developed in Poland and utilizes innovative electronic and technical solutions that have not been previously available. The clinical effectiveness of the device has been proven and implementation for wide usage can result in the improvement of fertility of many couples with male testicular overheating problems.

Key words: spermatogenesis, oxidative stress, temperature, fertility

1. Męski czynnik niepłodności

Niepłodność małżeńska staje się jednym z ważniejszych problemów medycznych w krajach wysoko rozwiniętych. Szacuje się, że problem może dotyczyć nawet 15% populacji, a pomimo intencji posiadania potomstwa i podjętego leczenia około 2% populacji pozostanie trwale bezdzietna (Mascarenhas, et al., 2012). Przyjmuje się, że w około 20-30% przypadków za przyczynę niepowodzeń w rozrodzie odpowiedzialny jest wyłącznie czynnik męski, a zaburzenia u mężczyzn wraz z problemami u kobiet odpowiadają za około 50% przypadków niepłodności, wynika z tego że zaburzenia męskiej płodności mogą dotyczyć nawet 8% populacji męskiej (Agarwal, et al., 2015). Główną przesłanką świadczącą o zaburzeniach płodności męskiej jest niska jakość nasienia: zmniejszona koncentracja plemników, obniżenie ich ruchliwości lub zmiany w ich mikrostrukturze – morfologii plemników. Wiadomo, że produkcja plemnika jest złożonym i wieloetapowym procesem, na który wpływ może mieć wiele czynników zdrowotnych. Wśród wielu czynników wpływających niekorzystnie na jakość biologiczną nasienia ważnymi elementami są czynniki środowiskowe i styl życia współczesnych mężczyzn co szczegółowo zostało omówione w zeszłorocznym numerze Czasopisma (Maksym, et al., 2018b).

2. Wpływ temperatury na płodność męską

Istnieje silna zależność pomiędzy temperaturą spermatogenezy, jakością plemników i płodnością. Przegrzewanie jąder jest istotną przyczyną obniżonej płodności. Wzrost temperatury jąder już o 1°C prowadzi do zaburzeń w produkcji nasienia, obniżając koncentrację plemników nawet o około 40%. Niepłodni mężczyźni, niezależnie od przyczyny niepłodności mają temperaturę jąder o 0,5 °C wyższą od mężczyzn płodnych. Wiadomo, że zmiana temperatury powietrza związana ze zmianami pór roku również wpływa negatywnie na parametry nasienia - po upalnym lecie wyniki nasienia w populacji

ogólnej są zdecydowanie gorsze¹. Ciekawych informacji dostarczył eksperyment przeprowadzony niedawno na pięciu zdrowych i płodnych ochotnikach we Francji. Badano wpływ łagodnego podwyższenia temperatury (o 2°C), uzyskiwanego poprzez nieustanne noszenie specjalnie do tego celu skonstruowanego suspensorium. Jądra ochotników przemieszczone w ten sposób zostały do kanałów pachwinowych i ich temperatura zbliżyła się do wewnętrznej temperatury ciała.

Po 3 miesiącach obserwowano spadek koncentracji plemników po poziomie cryptozoospermi i czterokrotne obniżenie ruchliwości plemników pozostałych w nasieniu. Wraz z parametrami badania ogólnego nasienia drastycznym zmianom ulegała również molekularna integralność genomu plemników (Ahmad, et al., 2012). Wiadomo, że efekty te widoczne na poziomie badania nasienia i badań molekularnych mają również wpływ na płodność jak i jakość zarodków powstałych z uszkodzonych plemników (Jannes, et al., 1998).

Właściwa temperatura do przebiegu procesu spermatogenezy jest niższa od wewnętrznej temperatury ciała i wynosi 34,5-35,5°C. Powstało wiele naturalnych mechanizmów zapewniających właściwą temperaturę jąder, są nimi: mięsień dźwigacz jądra, mięśniowa błona sprężysta, system przeciwprądowego wymiennika ciepła oraz brak tkanki tłuszczowej w tkance podskórnej moszny. System przeciwprądowego wymiennika ciepła jest zapewniony dzięki, odpowiedniemu ułożeniu naczyń w powrózku nasiennym. Naczynia tętnicze biegną bocznie w stosunku do żylnych, dochodzi transferu ciepła z tętnic do żył. Dzięki temu krew płynąca tętnicą ulega ochłodzeniu przed dotarciem do jądra (Morgentaler, et al., 1999). Elementy strukturalne zapewniające odpowiednią termoregulację, to mięsień dźwigacz jądra oraz mięśniowa błona sprężysta. Skurcz tego mięśnia powoduje przesunięcie jąder do wnętrza ciała, a rozkurcz ich opuszczenie. Błona sprężysta, stanowi wewnętrzną warstwę moszny. Poprzez marszczenie skóry moszny, zmniejsza jej powierzchnię i utratę ciepła, zaś przez rozkurczenie, jej wygładzenie, zwiększenie powierzchni i ucieczkę ciepła. Ponadto proces wydzielania i parowania potu z powierzchni moszny powoduje znaczącą utratę energii cieplnej (Waites, 1991). Dla rozważań dotyczących znaczenia temperatury w procesie spermatogenezy istotny jest również fakt, że paradoksalnie sam proces wiąże się z produkcją istotnej ilości ciepła, która ma znaczenie dla bilansu energetycznego całego organizmu (Skandhan, Rajahariprasad, 2007).

Opisano liczne mechanizmy molekularne, które upośledzają produkcję plemników w sytuacji przegrzewania jąder. Stres termiczny poprzez indukcję specyficznych czynników prowadzi do zmiany ekspresji wielu genów wpływających na proces dojrzewania komórek na szlaku spermatogenezy. Poprzez różne przekaźniki, wolne rodniki oraz bezpośrednio poprzez działanie temperatury dochodzi o uszkodzeń materiału genetycznego

¹ Zjawisko to było już zaobserwowane w czasach przedhistorycznych. w niektórych kręgach kulturowych intencjonalne podgrzewanie jąder poprzez gorące kąpiele bywa traktowane jako forma antykoncepcji męskiej (Nikolopoulos, et al., 2013).

przekazywanego potomstwu oraz do zaburzenia mechanizmów naprawy genomu. Temperatura może być ponadto czynnikiem aktywującym autofagię komórkową oraz mechanizm programowanej „samobójczej” śmierci komórek spermatogenezy zwany apoptozą. w procesie udział bierze zarówno wewnątrzpochodna jak i zewnątrzpochodna droga indukcji apoptozy (Durairajanayagam, et al., 2015). w ostatnich latach opublikowano wiele prac, w których wykazano, że występowanie reaktywnych form tlenu w zwiększonej ilości zaburza czynność plemników. Istnieje wiele doniesień wykazujących, że wzrost poziomu reaktywnych form tlenu i/lub obniżenie poziomu antyoksydantów w nasieniu korelują z zaburzeniem ruchliwości plemników, nieprawidłową morfologią (Benedetti, et al., 2012) czy oligozoospermią (Guz, et al., 2013). Nowe dane wskazują na fakt, że nawet 80% zaburzeń fragmentacji DNA jest spowodowana działaniem wolnych rodników tlenowych. Wiadomo, że niewielkie stężenie reaktywnych form tlenu jest niezbędne do prawidłowej funkcji plemników, ale ich wysokie stężenie zaburza funkcje plemników. z badań wynika, że u 25% nieplodnych mężczyzn występuje w nasieniu podwyższony poziom reaktywnych form tlenu. Wydaje się, że podstawowymi przyczynami powstawania reaktywnych form tlenu w jądrze i drogach wyprowadzających nasienie są procesy zapalne i przegrzanie jąder w wyniku występowania żylaków powrózka nasiennego.

Upośledzona produkcja nasienia spowodowana ekspozycją na podwyższoną temperaturę może wynikać z występowania żylaków powrózka nasiennego, noszenia obcisłej bielizny, częstego korzystania z sauny, spędzania wielu godzin w samochodzie lub korzystania z komputera. Według badań 64% zawodowych kierowców wykazuje obniżoną jakość nasienia (Sas, Szollosi, 1979). Wykazano, że siedzenie w fotelu samochodowym w trakcie kierowania przez 2 godziny powoduje znaczny wzrost temperatury jąder, który może zaburzać spermatogenezę (Bujan, et al., 2000). Obecnie częstym narzędziem pracy są komputery, w tym przenośne laptopy (ang „lap” – oznacza okolicę łonowo-udową). Już godzina pracy z komputerem znajdującym się w bliskiej odległości jąder („na kolanach”) może spowodować wzrost temperatury o 2,6-2,8 °C i znaczne przekroczenie wartości optymalnej do prawidłowej spermatogenezy (Sheynkin, et al., 2005).

Badania dotyczące rodzajów bielizny są niejednoznaczne. Część badań wykazała różnicę w temperaturze moszny mężczyzn, którzy nosili luźną bieliznę, do tych noszących obcisłą rzędu 0,6 °C. Jednak nie wykazano, że noszenie luźnej bielizny jako samodzielne działanie wpływa istotnie na polepszenie płodności (Jung, et al., 2005; Munkelwitz, Gilbert, 1998). Udowodniony niekorzystny wpływ na spermatogenezę, liczbę plemników i płodność ma regularne, a nawet incydentalne korzystanie z sauny. Ekspozycja tego typu odzwierciedla się w spadku liczby plemników w nasieniu (Brown-Woodman, et al., 1984).

3. Chłodzenie jąder jako strategia terapeutyczna

Wiele publikacji wskazuje na związek między obniżeniem temperatury jąder a poprawą płodności męskiej. Dane z literatury dowodzą, że może to być efektywna strategia terapeutyczna. Negatywny wpływ wysokiej temperatury jest w pewnej mierze odwracalny. w wspomnianym wyżej badaniu eksperymentalnym, pokazującym znaczny spadek parametrów płodności u mężczyzn w sposób sztuczny przegrzewających jądra, po zdjęciu suspensoriów i powrocie do naturalnych mechanizmów chłodzenia jąder dochodziło do stopniowej poprawy. Po 2-3 miesiącach od normalizacji temperatury parametry nasienia wracały do wyjściowych, prawidłowych poziomów (Ahmad, et al., 2012). Klasyczną publikacją wykazującą wpływ wysokiej temperatury na zahamowanie spermatogenezy oraz wpływ ochłodzenia jąder na powrót spermatogenezy jest praca wykonana na zwierzęcym modelu wnętrstwa w latach 70-tych. Wykorzystano osobniki knurów, u których spontanicznie doszło do wnętrstwa, azoospermii i niepłodności. Knurom wszczepiano eksperymentalne układy chłodzące nieprawidłowo zlokalizowane jądra brzuszne. Poprzez przywrócenie prawidłowej temperatury udało się uzyskać produkcję plemników oraz potwierdzić odtworzenie prawidłowej spermatogenezy w preparatach histopatologicznych (Frankenhuis, Wensing, 1979). u mężczyzn wykazano, że zmiana sposobu ubierania i stylu życia, prowadząca do redukcji temperatury jąder, powoduje poprawę parametrów nasienia i płodności (Jung, Schuppe, 2007). Ponad to udowodniono, że leczenie operacyjne żyłaków powrózka, które są jedną z głównych przyczyn przegrzewania jąder, powoduje następcze obniżenie temperatury o ponad 1 °C i poprawę spermatogenezy (Wright, et al., 1997). Udowodniono, że po leczeniu operacyjnym żyłaków zmniejsza się fragmentacja DNA plemników (Wang, et al., 2012) oraz wzrasta efektywność zapłodnienia i liczba porodów, przy zmniejszeniu odsetka poronień (Esteves, et al., 2010).

Na przestrzeni lat bazując na powyższych dowodach oraz ogólnym przekonaniu o znaczeniu hipertermii jąder dla płodności przeprowadzono wiele prób obniżania temperatury jąder. Stosowano różne rozwiązania techniczne wykorzystujące wkłady mrożące, parującą ciecz lub mechaniczny ruch czynnika chłodzącego. Jedną z najbardziej udanych i opisanych prób terapeutycznych jest urządzenie kierujące strumień chłodnego powietrza na skórę moszny. Ze względu na rozmiary urządzenia leczenie było możliwe jedynie przez 6 do 8 godzin w trakcie spoczynku nocnego. Pomimo jedynie okresowego chłodzenia po 8 lub 12 tygodniach uzyskano znaczącą poprawę koncentracji, ruchliwości i morfologii plemników. Pomimo, że nie było to celem badania, odnotowano również wzrost płodności u badanych par. Badana grupa była złożona z par z długotrwałą niepłodnością, a w ciągu 12 tygodniowego okresu chłodzenia lub bezpośrednio po nim ciążę uzyskano w ok 1/3 przypadków (Jung, et al., 2001).

Nowatorskim urządzeniem wykorzystującym chłodzenie do poprawy płodności jest CoolMen wytworzony w firmie CoolTec, sp z o.o. Jest to urządzenie elektroniczne, które stale rejestruje i aktywnie reguluje temperaturę moszny, optymalizując warunki spermatogenezy. Niewielki rozmiar i wygoda pozwala na efektywne chłodzenie przez całą dobę, również ambulatoryjnie. Urządzenie jest przeznaczone dla kierowców, osób prowadzących siedzący tryb życia i pacjentów z żyłakami powróżka, ale może być stosowane jako leczenie wspomagające przez wszystkich pacjentów. Chłodzenie realizowane jest z zastosowaniem półprzewodnikowego efektu Peltiera, który bez użycia płynu chłodzącego i zawodnych elementów mechanicznych pozwala na efektywny transfer energii cieplnej. Dotychczas pozyskano środki publiczne na rozwój urządzenia, uzyskano ochronę patentową i zgodę na przeprowadzenie badania klinicznego – nr uchwały KB CMKP 61/PB/2018. Obecnie prowadzone jest badanie kliniczne pozwalające na ocenę użyteczności i efektywności leczenia przy użyciu urządzenia. Kryteria włączenia pacjentów do badania klinicznego obejmują: nieprawidłowy wynik badania nasienia, stwierdzoną niepłodność oraz brak istotnych przyczyn niepłodności po stronie partnerki. Punktami końcowymi badania poza zmianą parametrów nasienia w badaniu ogólnym i fragmentacji DNA, będzie ocena dolegliwości u uczestników oraz poprawa płodności (Maksym, et al., 2018a).

Podsumowanie

Przegrzewanie jąder jest istotnym czynnikiem obniżającym płodność u mężczyzn i może być jednym z decydujących przyczyn niepłodności. Zmniejszenie ekspozycji jąder na temperaturę poprzez chłodzenie moszny jest działaniem poprawiającym parametry nasienia i płodność o udowodnionej skuteczności. Potwierdzono, że unikanie źródeł ciepła, zmiana sposobu ubierania i stylu życia jest ważnym czynnikiem wspierającym płodność. Podjęto próby zastosowania rozwiązań technicznych obniżających temperaturę moszny, a wyniki były obiecujące. Urządzenia nie rozpowszechniły się ze względu na brak możliwości wygodnego i przenośnego stosowania na co dzień. Trwają prace nad wdrożeniem wygodnych do zastosowania i przenośnych urządzeń, których powstanie jest możliwe dzięki postępowi technicznemu. Udowodnienie skuteczności nowych urządzeń może przynieść istotną zmianę w postępowaniu z niepłodnymi pacjentami².

Bibliografia:

Agarwal, A., Mulgund, A., Hamada, A., Chyatte, M.R. (2015). a unique view on male infertility around the globe, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 37.

² Publikacja powstała przy wsparciu Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, numer grantu POIR.01.01.01-00-0966/16.

- Ahmad, G., Moinard, N., Esquerre-Lamare, C., Mieusset, R., Bujan, L. (2012). Mild induced testicular and epididymal hyperthermia alters sperm chromatin integrity in men, *Fertility and Sterility*, 97, 546-553.
- Benedetti, S., Tagliamonte, M. C., Catalani, S., Primiterra, M., Canestrari, F., De Stefani, S., Palini, S., Bulletti, C. (2012). Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality, *Reproductive BioMedicine Online*, 25, 300-306.
- Brown-Woodman, P.D., Post, E.J., Gass, G.C. & White, I.G. (1984). The effect of a single sauna exposure on spermatozoa, *Archives of Andrology*, 12, 9-15.
- Bujan, L., Daudin, M., Charlet, J.P., Thonneau, P., Mieusset, R. (2000). Increase in scrotal temperature in car drivers, *Human Reproduction*, 15, 1355-1357.
- Durairajanayagam, D., Agarwal, A., Ong, C. (2015). Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress, *Reproductive BioMedicine Online*, 30, 14-27.
- Esteves, S.C., Oliveira, F.V., Bertolla, R.P. (2010). Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele, *Journal of Urology*, 184, 1442-1446.
- Frankenhuis, M.T., Wensing, C.J. (1979), Induction of spermatogenesis in the naturally cryptorchid pig. *Fertility and Sterility*, 31, 428-33.
- Guz, J., Gackowski, D., Foksinski, M., Rozalski, R., Zarakowska, E., Siomek, A., Szpila, A., Kotzbach, M., Kotzbach, R., Olinski, R. (2013). Comparison of oxidative stress/DNA damage in semen and blood of fertile and infertile men, *PLOS ONE*, 8, e68490.
- Jannes, P., Spiessens, C., Van Der Auwera, I., D'hooghe, T., Verhoeven, G., Vanderschueren, D. (1998). Male subfertility induced by acute scrotal heating affects embryo quality in normal female mice, *Human Reproduction*, 13, 372-375.
- Jung, A., Eberl, M., Schill, W.B. (2001). Improvement of semen quality by nocturnal scrotal cooling and moderate behavioural change to reduce genital heat stress in men with oligoasthenoteratozoospermia, *Reproduction*, 121, 595-603.
- Jung, A., Leonhardt, F., Schill, W.B., Schuppe, H.C. (2005). Influence of the type of undertrousers and physical activity on scrotal temperature, *Human Reproduction*, 20, 1022-7.
- Jung, A., Schuppe, H.C. (2007). Influence of genital heat stress on semen quality in humans, *Andrologia*, 39, 203-15.
- Maksym, R., Konarski, Ł., Partyka, D., Rabijewski, M. (2018a). Optimization of spermatogenesis temperature for fertility improvement, *Advances in Andrology Online*, 5, 13.
- Maksym, R., Kuźmińska, I., Rabijewski, M. (2018b). Environmental factors of male infertility. Fertility potential optimization possibilities, *Kwartalnik Naukowy Fides et Ratio*, 3, 207-232.

- Mascarenhas, M.N., Flaxman, S.R., Boerma, T., Vanderpoel, S., Stevens, G.A. (2012). National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys, *PLOS Medicine*, 9, e1001356.
- Morgentaler, A., Stahl, B.C., Yin, Y. (1999). Testis and temperature: an historical, clinical, and research perspective, *Journal of Andrology*, 20, 189-195.
- Munkelwitz, R., Gilbert, B.R. (1998). Are boxer shorts really better? a critical analysis of the role of underwear type in male subfertility, *Journal of Urology*, 160, 1329-1333.
- Nikolopoulos, I., Osman, W., Haoula Z., Jayaprakasan, K., Atiomo, W. (2013). Scrotal cooling and its benefits to male fertility: a systematic review, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33, 338-342.
- Sas, M., Szollosi, J. (1979). Impaired spermiogenesis as a common finding among professional drivers, *Archives of Andrology*, 3, 57-60.
- Sheynkin, Y., Jung, M., Yoo, P., Schulsinger, D., Komaroff, E. (2005). Increase in scrotal temperature in laptop computer users, *Human Reproduction*, 20, 452-5.
- Skandhan, K.P., Rajahariprasad, A. (2007). The process of spermatogenesis liberates significant heat and the scrotum has a role in body thermoregulation, *Medical Hypotheses*, 68, 303-7.
- Waites, G.M. (1991). Thermoregulation of the scrotum and testis: studies in animals and significance for man, *Advances in Experimental Medicine Biology*, 286, 9-17.
- Wang, Y.J., Zhang, R.Q., Lin, Y.J., Zhang, R.G., Zhang, W.L. (2012). Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis, *Reproductive BioMedicine Online*, 25, 307-314.
- Wright, E.J., Young, G.P., Goldstein, M. (1997). Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men, *Urology*, 50, 257-259.