

Operative Spermengewinnung bei infertilen Männern mit Azoospermie:
Ergebnisse der assistierten Reproduktion und Identifizierung von Prognosefaktoren
unter besonderer Berücksichtigung der nicht-obstruktiven Azoospermie

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

vorgelegt von Gunnar Gilbert
aus Hamburg

Gießen 2022

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie

Gutachter/in: Prof. Dr. Pilatz
Gutachter/in: Prof. Dr. Meinhardt

Tag der Disputation: 06.12.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Anatomie	1
1.2	Spermatogenese.....	2
1.3	Infertilität	3
1.4	Azoospermie	3
1.5	Assistierte Reproduktion bei Azoospermie	4
1.6	Operative Spermengewinnung	5
1.7	Hodenbiopsie	6
1.8	Erfolgsparemeter TESE	8
1.9	Erfolgsparemeter ICSI.....	8
1.10	Prognosefaktoren TESE-Ergebnis	9
1.10.1	FSH	9
1.10.2	LH.....	10
1.10.3	Testosteron.....	11
1.10.4	Hodenvolumen	11
1.10.5	Anti-Müller-Hormon	12
1.10.6	Inhibin B	12
1.10.7	Ejakulatparemeter α -Glukosidase	13
1.10.8	Histologische Prognosefaktoren.....	13
1.10.9	Alter des Mannes zum Zeitpunkt der TESE	14
1.10.10	TESE oder m-TESE	14
1.10.11	Vorhersagemodelle für positives TESE-Ergebnis.....	15
1.11	Prognosefaktoren ICSI-Erfolg	16
1.11.1	FSH	16
1.11.2	LH.....	17
1.11.3	Testosteron.....	17
1.11.4	Hodenvolumen	17
1.11.5	Alter des Mannes	17
1.11.6	Alter der Frau.....	18
1.11.7	Histologische Prognosefaktoren.....	18
1.11.8	Grund der Azoospermie (OA vs. NOA)	18
1.11.9	Art der Spermien (fresh vs. frozen)	19
1.11.10	Spermienmotilität bei ICSI.....	19
1.12	Ausbleiben des TESE- oder ICSI-Erfolges.....	20

1.12.1	Lebensqualität	20
1.12.2	Alternativen bei ausbleibendem ICSI-Erfolg	20
1.12.3	Retrospektive Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten operativen Spermengewinnung	21
1.13	Zielsetzung	22
2	Material und Methoden	23
2.1	Datenerhebung	23
2.1.1	Erfassung aller operierten Patienten	23
2.1.2	Erstellung von Patienten-Fragebögen	24
2.1.3	Ethikantrag und -votum	26
2.1.4	Versand des Fragebogens und der Einverständniserklärung	26
2.1.5	Datenerhebung an den Kinderwunschzentren	26
2.1.6	Datenauswertung	27
2.2	Verwendete Software	29
2.3	Statistische Analyse	29
2.3.1	Auswertung MESA/TESE	29
2.3.2	Auswertung IVF/ICSI	29
3	Ergebnisse	31
3.1	Operative Spermengewinnung	31
3.1.1	Auswertung der Daten nach TESE-Ergebnis	31
3.1.2	Auswertung der Daten gemäß durchschnittlichem histologischem Spermatogenesecore nach Bergmann und Kliesch	34
3.1.3	Ejakulatparameter	42
3.2	Ergebnisse IVF/ICSI	43
3.2.1	Ergebnisse IVF/ICSI nach NOA und OA sowie in Abhängigkeit des verwendeten Materials	45
3.2.2	Ergebnisse IVF/ICSI und Sexualhormone und Hodenvolumen	47
3.2.3	Ergebnisse IVF/ICSI nach histologischem Spermatogenesecore	50
3.3	Evaluation des weiteren Vorgehens nach operativer Spermengewinnung und der Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten Operation	56
3.3.1	Fragebögen für Patienten mit Spermiennachweis in der Hodenbiopsie	58
3.3.2	Fragebogenauswertung bei Patienten ohne Spermiennachweis im Hodengewebe	65
3.3.3	Retrospektive Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten operativen Spermengewinnung	68

4	Diskussion.....	70
4.1	Prognosefaktoren für eine erfolgreiche operative Spermengewinnung	71
4.1.1	FSH	71
4.1.2	LH.....	72
4.1.3	Testosteron.....	72
4.1.4	Hodenvolumen	73
4.1.5	Ejakulatparameter	74
4.2	Prognosefaktoren für eine erfolgreiche IVF/ICSI	74
4.2.1	IVF/ICSI in Abhängigkeit von der Einteilung und NOA und OA.....	74
4.2.2	IVF/ICSI in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen ...	76
4.2.3	IVF/ICSI in Abhängigkeit vom histologischem Spermatogenescore	76
4.3	Evaluation des weiteren Vorgehens nach operativer Spermengewinnung und der Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten Operation.....	79
4.3.1	Alternativen bei ausbleibendem ICSI-Erfolg	79
4.3.2	Retrospektive Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten operativen Spermengewinnung.....	80
5	Zusammenfassung.....	82
6	Summary.....	84
7	Abkürzungsverzeichnis	86
8	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	87
9	Literaturverzeichnis	92
10	Anhang	101
10.1	Fragebögen.....	101
10.2	Einverständniserklärung der Patienten	104
10.3	Ethikvotum	105
10.4	In Kinderwunschzentrum erhobene Daten.....	106
11	Erklärung zur Dissertation	107
12	Danksagung.....	108

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Anatomie

Das Hodengewebe wird umgeben von einer Bindegewebshülle, der Tunica albuginea, und wird durch die Septula testis in 250-350 Lobuli testis unterteilt. In diesen finden sich die Keimtubuli, die Tubuli seminiferi contorti, die vom Keimepithel ausgekleidet werden. Das Keimepithel setzt sich zusammen aus Sertoli-Zellen und Keimzellen. Die Sertoli-Zellen dienen als Stützzellen, bilden die Blut-Hoden-Schranke aus, besitzen eine Ernährungsfunktion für die Keimzellen und phagozytieren bei der Spermatogenese entstehende Reste. Zwischen den Tubuli liegen die Androgen produzierenden Leydigzellen. An jeden Keimtubulus schließt sich ein Tubulus rectus an, der sich in das Rete testis fortsetzt. Den letzten Teil des Hodens stellen die Ductuli efferentes dar, die in den Nebenhodengang, den Ductus epididymidis münden (Bergmann 2011). Der Nebenhoden besteht aus Kopf, Corpus und Schwanz. Hier findet die posttestikuläre Reifung der Spermatozoen statt, bei der die Spermatozoen die Fähigkeit zur Motilität, Zonabindung und Eizellfusion und somit für die Fertilisation essentielle Eigenschaften erwerben. Im Bereich der Cauda werden die Spermatozoen schließlich bis zur Ejakulation gespeichert. An den Nebenhoden schließt sich der Ductus deferens an, der in die prostatiche Urethra mündet (Meinhardt 2011). Die Anatomie des Hodens ist in Abbildung 1 visualisiert.

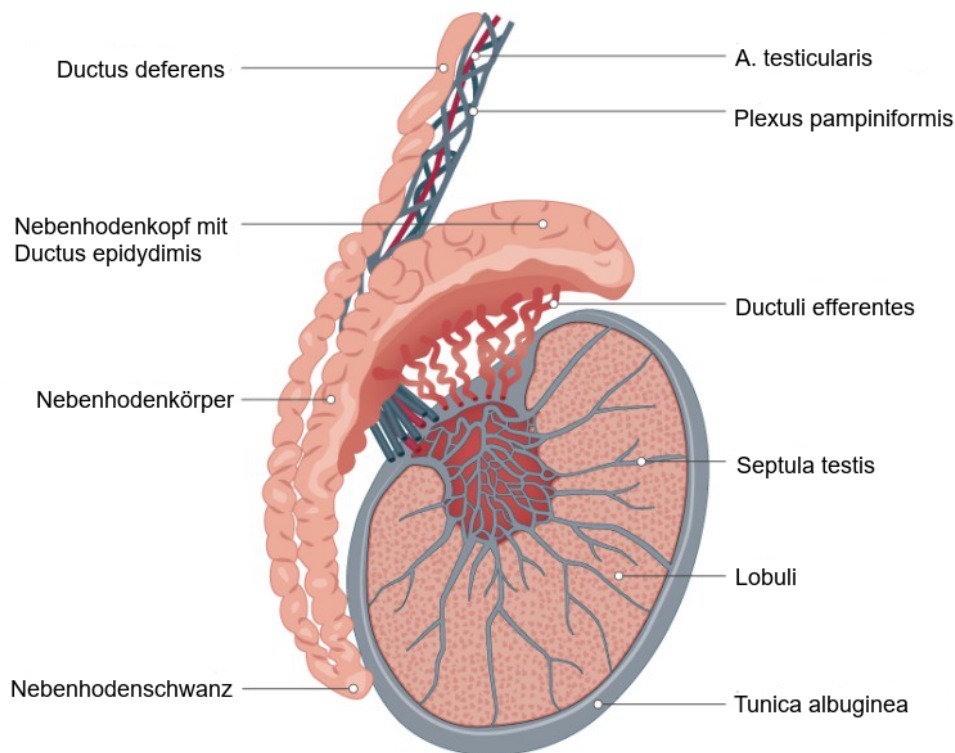


Abbildung 1: Anatomie des Hodens (Manpreet und Stephen 2020)

1.2 Spermatogenese

Die Spermatogenese lässt sich in folgende 4 Phasen unterteilen (Weinbauer et al. 2009):

1. Mitotische Proliferation und Differenzierung der Spermatogonien
2. Meiotische Reifeteilung der Spermatozyten
3. Transformation der runden Spermatiden zu Spermatozoen (Spermiogenese)
4. Freisetzung der Spermien aus dem Keimepithel in das Tubuluslumen

Die diploiden Spermatogonien liegen basal am Keimepithel. Es werden morphologisch Typ-A- und Typ-B-Spermatogonien unterschieden. Die mitotisch aktiven Typ-A-Spermatogonien stellen das Keimzellreservoir dar und ein Teil dieser differenziert sich zu Typ-B-Spermatogonien, die ebenfalls mitotisch aktiv sind, sich von der Basallamina ablösen und in die Meiose eintreten. Mit der Verdopplung der DNA am Beginn der Meiose werden die tetraploiden Zellen nun als primäre Spermatozyten bezeichnet. Durch die erste meiotische Reifeteilung entstehen die diploiden sekundären Spermatozyten, die schon nach kurzer Zeit in die zweite meiotische Reifeteilung eintreten und so zu den haploiden Spermatiden werden (Bergmann 2005). Die frühen Spermatiden sind runde Zellen und transformieren sich durch mehrere parallel ablaufende Vorgänge zu elongierten Spermatiden. Den schematischen Ablauf der Spermatogenese zeigt Abbildung 2. Durch Kondensierung des Zellkerns wird dessen Volumen auf ca. 10% seines ursprünglichen Volumens reduziert. Hieran schließt sich über mehrere Phasen die Akrosombildung an. Das überschüssige Zytoplasma wird als Residualkörper abgeschnürt und von Sertoli-Zellen phagozytiert. Außerdem findet die für die Motilität notwendige Geißelbildung statt. Ist diese Differenzierung abgeschlossen, werden die Spermatozoen in das Tubuluslumen abgegeben (Bergmann 2011).

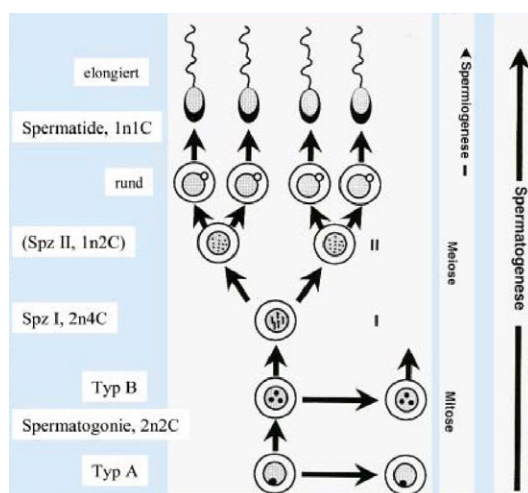


Abbildung 2: Schematischer Ablauf der Spermatogenese (Bergmann 2005)

1.3 Infertilität

Nach Schätzungen liegt die Prävalenz der Infertilität, sowohl der primären als auch der sekundären, bei bis zu 15%. Etwa 4 – 17% aller Paare suchen wegen ihrer Infertilität eine medizinische Betreuung auf. 3 – 4% dieser Paare bleiben bis zum Ende ihrer reproduktiven Lebensphase ungewollt kinderlos. Es wird geschätzt, dass in der Hälfte der Fälle die Ursache der Infertilität beim Mann zu finden ist. Mit einer Störung ihrer Zeugungsfähigkeit werden ca. 7% aller Männer im Verlauf ihres Lebens konfrontiert (Nieschlag 2009).

Die Ursachen der männlichen Infertilität sind vielfältig. So können Störungen im Bereich des Hypothalamus ursächlich sein. Hier sind ein isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus, genetische Erkrankungen wie beispielsweise das Prader-Willi-Syndrom oder die GnRH-Sekretion beeinträchtigende Erkrankungen, etwa Tumoren im Zwischenhirnbereich, zu nennen. Auch eine Hypophyseninsuffizienz stellt eine mögliche Ursache dar. Als häufigste Gründe des Hypopituitarismus sind Tumoren oder Metastasen in Hypophyse und Hypophysenstiel zu erwähnen. Daneben können auch Operationen, Radiatio oder Traumen eine Funktionseinschränkung bedingen (Nieschlag 2009).

Die Hoden als Ort der Spermatogenese können auch für Infertilität verantwortlich sein. Angeborene und erworbene Anorchie sind eine eindeutige Ursache der Infertilität. Aber auch Lageanomalien der Hoden, eine Orchitis oder eine Varikozele können die Spermatogenese behindern und eine Infertilität bedingen. Ein Sertoli Cell-Only-Syndrom oder Spermatogenese-arrest sind hier ebenfalls zu nennen. Darüberhinaus können testikuläre Tumoren die Spermatogenese und damit die Fertilität bis hin zur Infertilität beeinträchtigen (Nieschlag 2009).

Nicht zuletzt stellen insbesondere bei sekundärer Infertilität Urogenitalinfektionen eine wichtige Ursache dar (Pilatz et al. 2016).

1.4 Azoospermie

Eine Ursache für männliche Infertilität stellt die Azoospermie dar, welche als das Fehlen von Spermien im Ejakulat definiert ist (World Health Organization 2010). Die Azoospermie kann in die obstruktive Azoospermie (OA) und die nicht-obstruktive Azoospermie (NOA) unterteilt werden.

Bei der OA besteht eine Obstruktion der ableitenden Samenwege im Nebenhoden, im Ductus deferens oder im Bereich der Prostata bei erhaltener Spermatogenese. Neben

der Sterilisationsvasektomie als häufigste Ursache sind Verschlüsse im Nebenhoden z.B. durch ascendierende bakterielle Infektionen verantwortlich für eine OA (Pilatz et al. 2016). Eine Sonderform des Nebenhodenverschlusses stellt die kongenitale bilaterale Aplasie des Samenleiters (CBAVD) dar, bei der auf Grund verschiedener Mutationen im CFTR-Gen die Nebenhoden wegen fehlender Samenleiter blind enden. Als weitere Ursache ist die zentrale Obstruktion zu nennen, ein Verschluss im Bereich der Prostata, meist durch postinflammatorische Obstruktion mit daraus resultierender Prostatzyste. Sehr selten kann es zu einem Verschluss des Rete testis kommen, bei dem keine Spermien vom Hoden in den Nebenhoden übertreten können (Schwarzer und Sperling 2011).

Im Gegensatz zur OA ist bei NOA eine Störung der Spermatogenese ursächlich für die Infertilität. Vermutlich bis zu 1% aller Männer sind auf Grund einer NOA infertil (Schlegel et al. 1997). Angeborene Störungen wie Anorchie, Maldescensus testis, Hodentumor, Germinalzellaplasie, Chromosomenaberrationen (z.B. Klinefelter-Syndrom), Y-chromosomale Mikrodeletionen, primärer hypogonadotroper Hypogonadismus und Störungen der Testosteron-Synthese oder Mutationen der Gonadotropin- und Androgen-Rezeptoren sowie erworbene Störungen durch Chemotherapie, Radiatio, Orchitis, Trauma oder hochdosierte Testosteron-Zufuhr kommen ursächlich in Betracht. Allerdings ist bei ca. 38% aller Patienten, die eine TESE erhielten, kein Grund zu ermitteln und die Infertilität wird als idiopathisch bezeichnet (Schulze et al. 2011).

1.5 Assistierte Reproduktion bei Azoospermie

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) mit ejakulierten Spermien wurde erstmals 1992 mit klinischem Erfolg realisiert (Palermo et al. 1992). Kurze Zeit später wurde die ICSI auch mit testikulär gewonnenen Spermien azoospermer Männer erfolgreich durchgeführt (Devroey et al. 1995). Somit wurde es auch für Männer mit Azoospermie möglich, eine biologische Vaterschaft zu erzielen. Um Patienten bezüglich des Ausgangs einer TESE und letztlich auch dem Ausgang einer ICSI adäquat beraten zu können, wäre es wünschenswert, den TESE- und ICSI-Erfolg anhand von nichtinvasiven und invasiven Parametern abschätzen zu können. Von Beginn an wurde daher nach Parametern gesucht, die sowohl das Ergebnis der Spermengewinnung als auch das der ICSI abschätzen und vorhersagen können. Verschiedenste Parameter wurden und werden diskutiert und einige Autoren postulieren, dass das Ergebnis der ICSI nicht von den meisten bisher vorgeschlagenen Parametern abhängt, wenn Spermien für eine ICSI zur Verfügung stehen (Abdel Raheem et al. 2013b).

Aus den Daten des Deutschen IVF-Registers von 2019 lässt sich entnehmen, dass 2018 deutschlandweit 2258 TESE-ICSI-Zyklen durchgeführt wurden. Die Fertilisationsrate lag hier bei 94,5%. Bei 27,9% der Zyklen trat eine klinische Schwangerschaft ein und bei 19,2% kam es zu einer Geburt. Außerdem ist ersichtlich, dass eine Azoospermie ca. 5% aller Indikationen für eine assistierte Reproduktion darstellt (Deutsches IVF-Register e.V. 2020).

1.6 Operative Spermengewinnung

Um Spermien für eine ICSI zu gewinnen, wurden verschiedene Methoden entwickelt.

Die einfachste Methode ist die perkutane testikuläre Feinnadelaspiration (TEFNA). Hierzu wird beispielsweise mit einem Butterfly unter Lokalanästhesie Material direkt aus dem Hoden aspiriert oder aber aus dem Nebenhoden als perkutane epididymale Spermienaspiration (PESA) (Pantke et al. 2008). Im Gegensatz zu mikroskopisch gesteuerten Verfahren erfolgt die Punktion nicht zielgerichtet, sondern blind an Hoden oder Nebenhoden. Gemäß aktuellen Leitlinien der EAU wird dieses Vorgehen jedoch gerade im Kontext der NOA nicht mehr empfohlen (Salonia et al. 2021).

Besteht der Verdacht auf eine OA und ist eine Refertilisierungsoperation nicht erfolgreich oder nicht möglich, können durch mikrochirurgische epididymale Spermatozoen-Aspiration (MESA) sehr zuverlässig Spermien für eine anschließende ICSI gewonnen werden. Dabei wird der Nebenhodengang intraoperativ mithilfe eines OP-Mikroskops eröffnet und Nebenhodenflüssigkeit aspiriert. Unter einem Mikroskop kann das gewonnene Aspirat dann hinsichtlich der Spermatozoen-Qualität nach Silber klassifiziert werden (Davis et al. 1991).

Daneben besteht bei NOA oder auch OA die Möglichkeit zu einer testikulären Spermienextraktion (TESE). Die offene TESE ist das zurzeit am häufigsten angewandte Verfahren. Aus einem gefäßfreien Bereich werden mehrere Biopsien entnommen, aus denen dann elongierte Spermatiden teilweise intraoperativ mit mikroskopischem Standby oder aber in einem zweiten Schritt im Kinderwunschzentrum nach histologischer Beurteilung freigesetzt werden. Um die diagnostische Wertigkeit und die Spermienausbeute zu erhöhen, wird meist eine multiple Biopsie an verschiedenen Stellen des Hodens durchgeführt. Auf Grund der Korrelation von Spermatogenese und Tubulusgröße wurde die mikroskopische TESE (m-TESE) entwickelt. Mit Hilfe eines Operationsmikroskops wird versucht, kaliberstarke und somit möglichst keimzellhaltige Tubuli zu ent-

nehmen (Kliesch und Bergmann 2011; Schulze et al. 2011). Eine 2015 von Bernie et al. durchgeführte Meta-Analyse von 15 Studien mit 1890 Patienten lässt darauf schließen, dass die Erfolgsrate bei einer solchen m-TESE 1,5 mal höher ist als die der konventionellen TESE (Bernie et al. 2015). Allerdings zeigte sich diese Tendenz in der größer angelegten Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten von Corona et al. nicht (Corona et al. 2019). Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über verschiedene Möglichkeiten der operativen Spermengewinnung.

Tabelle 1: Methoden zur Spermengewinnung

Testikuläre Spermengewinnung	
TEFNA	Testicular fine needle aspiration
TESE	Testicular sperm extraction
m-TESE	Microscopic TESE
Epididymale Spermengewinnung	
PESA	Percutaneous epididymal sperm aspiration
MESA	Microscopic epididymal sperm aspiration

(modifiziert nach Pantke et al. 2008)

1.7 Hodenbiopsie

Die Beurteilung der gewonnenen testikulären Biopsie sollte stets histologisch erfolgen. In jedem Tubulus im Schnittpräparat wird nach Spermatogonien, Spermatozyten, runden und elongierten Spermatiden und Sertoli-Zellen gesucht. Außerdem werden das Interstitium und die Lamina propria beschrieben. Deskriptiv können folgende, die Spermatogenese betreffende Befunde festgehalten werden (McLachlan et al. 2007):

- Normale Spermatogenese: Volle Spermatogenese in der gesamten Biopsie und normales Interstitium.
- Hypospermatogenese (HS): Es liegt eine verminderte Zahl elongierter Spermatiden und eine unvollständige Zusammensetzung des Keimepithels vor.
- Arrest der Spermatogenese (MA): Auf der Stufe der frühen runden spermatiden, der primären Spermatozyten oder der Spermatogonien ist die Spermatogenese arretiert.
- Sertoli Cell-Only-Syndrom (SCO): Fokal oder total finden sich nur Sertoli-Zellen ohne Keimzellen.
- Tubulusschatten: Durch Hyalinisierung zeigt sich eine Verdickung der Lamina propria. Keimzellen und Sertoli-Zellen sind nicht vorhanden.

Die meisten Biopsien zeigen ein Nebeneinander von erhaltener Spermatogenese, Arrest, SCO und Tubulusschatten. Dies wird als „bunte Atrophie“ bezeichnet. Um die Spermatogenese qualitativ beschreiben zu können, wurde von Johnsen (1970) ein histologischer Spermatogenescore eingeführt. Für jeden Tubulus wird ein Score-Wert vergeben. Hierbei werden alle Score-Werte aufsummiert und durch die Anzahl aller evaluierten Tubuli dividiert. Bei oligozoospermen Patienten korreliert die Höhe des Score-Wertes mit der Anzahl der Spermien sehr gut. Bei Patienten mit NOA kann der Johnsen-Score eventuell aber nicht zwischen Fehlen und Vorhandensein von elongierten Spermatozoen unterscheiden (McLachlan et al. 2007). Daher wurde der Score von Bergmann und Kliesch 1998 modifiziert, um der Tatsache der NOA gerecht zu werden. Dieser modifizierte Score-Wert beschreibt den Prozentsatz der Tubuli, die elongierte Spermatiden aufweisen. Ein Score-Wert von 10 entspricht hier 100% und bedeutet, dass in allen Tubuli elongierte Spermatiden gefunden wurden. Der Score-Wert von 1 entspricht demnach 10% (Bergmann und Kliesch 2009). Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der Klassifikation des histologischen Spermatogenescores nach Bergmann und Kliesch (Bergmann und Kliesch 2009).

Tabelle 2: Histologischer Spermatogenescore nach Bergmann und Kliesch (Bergmann und Kliesch 2009)

Prozentsatz von Tubuli mit elongierten Spermatiden	Score	Klassifikation
100-95	10	Normale Spermatogenese
94-85	9	
84-75	8	
74-65	7	Bunte Atrophie
64-55	6	
54-45	5	
44-35	4	
34-25	3	
24-15	2	
14-10	1	
9-1	0,9-0,1	Überwiegende Atrophie mit vereinzelt elongierten Spermatiden
0	0	SCO, Spermatogenese-arrest, Tubulusschatten

1.8 Erfolgsparameter TESE

Ziel der TESE ist es, elongierte Spermatozoen zu finden, die für eine weitere ICSI verwendet werden können. Die sperm retrieval rate (SRR) beschreibt dabei den Prozentsatz der TESE-Operationen, bei denen erfolgreich elongierte Spermatozoen gefunden werden konnten. Während bei OA die sperm retrieval rate bei nahezu 100% liegt (Tournaye et al. 1997; Vernaëve et al. 2006; Pantke et al. 2008), wird bei Patienten mit NOA eine Rate von ca. 50% beschrieben (Chan und Schlegel 2000; Colpi et al. 2005; Tournaye 2010; Marconi et al. 2012). Allerdings liegt eine große Streuung der Erfolgsraten in der Literatur vor und es wird sogar von einer SRR von bis zu 63% nach m-TESE berichtet (Marconi et al. 2012).

1.9 Erfolgsparameter ICSI

Das Ziel einer ICSI ist die Geburt eines oder mehrerer gesunder Kinder. Daher stellt dies auch den primären Erfolg dar und wird in der Literatur mit live birth rate (LBR) angegeben. Daneben werden die Fertilisationsrate (FR) und die Rate der klinischen Schwangerschaften (SSR) beschrieben, die einen Zwischenerfolg im ICSI-Verfahren darstellen. Außerdem von Interesse sind die Abortrate und die Häufigkeit von extrauterinen Graviditäten.

1.10 Prognosefaktoren TESE-Ergebnis

Bei ca. 90% der Patienten mit Azoospermie kann nach eingehender Anamnese und Diagnostik bereits präoperativ die Ätiologie geklärt werden. Bei den verbleibenden 10% muss eine Hodenbiopsie genauere Informationen liefern (Schwarzer und Sperling 2011). Da bei der OA wie oben beschrieben die sperm retrieval rate bei nahezu 100% liegt, wird bei der Betrachtung von Prognosefaktoren der Fokus auf die NOA gelegt. Nachfolgende Tabelle 3 zeigt eine Übersicht verschiedener in der Literatur diskutierter Prognosefaktoren des TESE-Ergebnisses bei einer vermuteten NOA.

Tabelle 3: Übersicht der Prognosefaktoren des TESE-Ergebnisses bei vermuteter NOA

Prognosefaktor	Beurteilung in der Literatur
FSH	Höhere Werte prognostisch eher schlecht, kontrovers diskutiert, eher ungeeigneter Prognosefaktor
LH	Eher ungeeigneter Prognosefaktor
Testosteron	Eher ungeeigneter Prognosefaktor
Hodenvolumen	Eher ungeeigneter Prognosefaktor
Anti-Müller-Hormon	Eher ungeeigneter Prognosefaktor
Inhibin B	Ungeeigneter Prognosefaktor
Ejakulatparameter α-Glukosidase	Keine Aussage bei NOA
Testikuläre Histologie	Positive Korrelation mit höherwertiger Histologie
Alter des Mannes bei operativer Spermengewinnung	Ungeeignet, außer bei Klinefelter-Syndrom
TESE/m-TESE	Tendenz zur Überlegenheit der m-TESE, aber nach Meta-Analyse nicht nachweisbar
Vorhersagemodelle	Prozentuale Chance oder Unterscheidung zwischen guter/schlechter Chance

1.10.1 FSH

Das Follikel stimulierende Hormon (FSH) ist ein Produkt der Adenohypophyse, wird von dieser pulsatil freigesetzt und stimuliert beim Mann die Spermatogenese. Dementsprechend spiegeln die Serum-FSH-Werte bis zu einem gewissen Grad den Zustand der Spermatogenese wider (Simoni und Nieschlag 2009).

Für die offene Hodenbiopsie (TESE) scheinen niedrige FSH-Werte prädiktiv für erfolgreiche Spermienfindung zu sein und werden daher von Cissen et al. in ihr Vorhersa-

gemodell für einen positiven TESE-Ausgang integriert (Cissen et al. 2016). Passend hierzu gehen hohe FSH-Werte mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für eine Spermienauffindung nach TESE einher (Salehi et al. 2017). Manche Autoren sind gar der Meinung, dass FSH der beste Vorhersageparameter für Spermiendifindung in der TESE und der Histologie überlegen ist (Guler et al. 2016). Eine Studie ermittelte einen Cut-off-Wert für FSH und kam sogar zu dem Schluss, dass erhöhte FSH-Werte über 19,4 mIU/mL das Vorhandensein von Spermatogenese zu 100% ausschließen können (Chen et al. 2010). Allerdings berichten andere Arbeitsgruppen über erfolgreiche Spermiensuche bei FSH-Werten jenseits des vorgeschlagenen Cut-off-Werts (Pantke et al. 2008). Während also ein oberer Cut-off für einen Ausschluss des Vorkommens von Spermatogenese in der Literatur vorgeschlagen wird, existiert kein FSH-Wert, unter dem mit Sicherheit gesagt werden kann, dass auf jeden Fall Spermatogenese vorhanden ist (Mitchell et al. 2011). Auch normale FSH-Werte schließen eine schwerwiegende Störung der Spermatogenese nicht aus (Bergmann et al. 1994).

Wird die m-TESE als Technik zur Spermengewinnung verwendet, ist die Chance Spermien zu finden für Männer möglicherweise sogar unabhängig von den FSH-Werten (Ramasamy et al. 2009). Eine von Li et al. in 2017 durchgeführte Meta-Analyse von 21 Studien mit m-TESE als OP-Technik und 4364 Patienten resümiert, dass bei durchgeführter m-TESE FSH nur von geringer prognostischer Bedeutung für die Spermienauffindung ist (Li et al. 2017). Caroppo et al. versuchten anhand des FSH die Histologie vorherzusagen. Dies gelang in der entsprechenden Studie jedoch nicht (Caroppo et al. 2019). In ihrer Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten konnten Corona et al. keinen Zusammenhang zwischen FSH und dem Ergebnis einer TESE feststellen (Corona et al. 2019).

Die Literatur scheint dazu zu tendieren, dass bei höheren FSH-Werten eine geringere Chance besteht Spermien zu finden. Allerdings findet die prognostische Rolle von FSH bezüglich des TESE-Ergebnisses in der Literatur keine einheitliche Bewertung und wird trotz zahlreicher Studien immer noch kontrovers diskutiert.

1.10.2 LH

Cissen et al. integrieren LH in ihr Vorhersagemodell zum TESE-Ergebnis, welches anhand von 1371 Patientendatensätzen gebildet wurde. Ein niedrigeres LH sei demnach mit einem besseren Ergebnis assoziiert (Cissen et al. 2016). Im Gegensatz dazu konnten Saccà et al. bei ihren 63 Patienten keinen Zusammenhang feststellen (Saccà et al. 2016), ebenso

Eelaminejad bei 50 Patienten (Eelaminejad et al. 2018). Zusammenfassend stellten dies auch Corona et al. in ihrer Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten fest (Corona et al. 2019). LH scheint also als Prognosefaktor für das TESE-Ergebnis ungeeignet zu sein.

1.10.3 Testosteron

Das Gesamttestosteron wird von Tsujimura et al. als positiver Prädiktor in ihre Formel zur Angabe der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen TESE aufgenommen (Tsujimura et al. 2004). Ebenso berücksichtigen auch Cissen et al. Testosteron in ihrem Vorhersagemodell (Cissen et al. 2016). Weitere Studien belegen ebenfalls, dass das Gesamttestosteron ein unabhängiger Prädiktor für die erfolgreiche Spermienfindung ist (Cetinkaya et al. 2015).

Andere Autoren meinen allerdings, dass die erfolgreiche Spermienfindung nach konventioneller und nach m-TESE vom Testosteronspiegel eher unabhängig ist (Saccà et al. 2016; Salehi et al. 2017; Eelaminejad et al. 2018). Ähnliches berichten Boitrelle et al. bei 149 Patienten (Boitrelle et al. 2011). Die große Meta-Analyse von Corona et al. (117 Studien, 21404 Patienten) kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass Testosteron als Prädiktor ungeeignet ist.

Wenngleich Autoren vorschlagen, Testosteron zur Vorhersage des TESE-Ergebnisses mit zu verwenden, tendiert die Literatur eher dazu, dass Testosteron hierfür nicht geeignet ist.

1.10.4 Hodenvolumen

Obwohl das Hodenvolumen klinisch mit der Spermatogenese korreliert, eignet es sich nicht als guter Prognosefaktor. Als Erklärung wird angeführt, dass sich etwaige erhaltene Spermatogeneseherde unabhängig vom Hodenvolumen im gesamten Hoden befinden können (Tsujimura et al. 2004).

Weder bei konventioneller TESE noch bei m-TESE scheint das Hodenvolumen von prognostischer Relevanz zu sein (Colpi et al. 2009). Cetinkaya et al. stellten fest, dass das Hodenvolumen in der Gruppe der erfolgreichen TESE-Patienten zwar höher war, es allerdings kein unabhängiger prädiktiver Faktor für ein positives TESE-Ergebnis war (Cetinkaya et al. 2015).

Auch andere Studien kommen zu dem Schluss, dass das Hodenvolumen nicht vorhersagen kann, ob Spermien zu finden sind (Ramasamy et al. 2009).

So konnten Li et al. in ihrer Meta-Analyse von 2017 bei der Auswertung von 21 Studien mit 4606 Patienten zeigen, dass das Hodenvolumen für die Spermienauffindung nach m-TESE nur von geringer prognostischer Relevanz ist und sich daher nicht als prädiktiver Faktor in der Klinik eignet (Li et al. 2017).

Corona et al. konnten in ihrer Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten feststellen, dass ab einem durchschnittlichen Hodenvolumen von 12 ml die sperm retrieval rate signifikant höher liegt. Allerdings merken sie an, dass auch bei Hodenvolumina kleiner als 8 ml noch Spermien gefunden wurden und ein niedrigeres Hodenvolumen daher nicht als Ausschlussgrund für eine TESE bei Patienten mit NOA sein sollte (Corona et al. 2019).

1.10.5 Anti-Müller-Hormon

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist ein Produkt der Sertoli-Zellen. In der Entwicklung der Gonaden bewirkt es die Rückbildung der Müller-Gänge, aus denen sich ohne die hemmende AMH-Wirkung die weiblichen Genitalien bilden würden. Im adulten Hoden beeinflusst AMH die Entwicklung und Funktion der Leydigzellen (Teixeira et al. 2001).

AMH und die Kombination mit Inhibin B waren FSH im Vorhersagewert der Spermienfindung bei Feinnadelaspiration (FNA) nicht überlegen, sodass Goulis et al. nach Auswertung ihrer Studie mit 82 Patienten eine Prognose anhand des AMH-Werts nicht empfehlen konnten (Goulis et al. 2009).

Mitchell et al. schlussfolgerten bei 149 Patienten, dass AMH im Seminalplasma bei NOA als prädikativer Faktor für eine Spermengewinnung bei TESE eher ungeeignet ist (Mitchell et al. 2010).

1.10.6 Inhibin B

Inhibin B ist ein Produkt der Sertoli-Zellen und hemmt die Freisetzung von FSH in der Hypophyse. Es spiegelt die Spermatogeneseaktivität wider. Wird die Spermatogenese unterbrochen, fallen die Inhibin-B-Werte rasch ab. Wird Serum-Inhibin-B mit FSH kombiniert, so ergibt sich ein sensitiverer Marker für eine gestörte Spermatogenese als es für FSH oder Inhibin B alleine der Fall wäre (Eckardstein et al. 1999). Trotz der höheren Sensitivität für die Vorhersage zur Spermienfindung bei TESE scheint es nicht geeignet, die Anwesenheit von Spermien bei einer Azoospermie vorherzusagen (Eckardstein et al. 1999). Ob es sinnvoll ist, eine TESE durchzuführen oder nicht, sollte nicht in

Abhängigkeit von Inhibin B allein oder in Zusammenhang mit FSH entschieden werden (Meachem et al. 2001).

Die Produktion von Inhibin B im Seminalplasma findet hauptsächlich in den Sertoli-Zellen statt. Die apikale Sekretion wird möglicherweise über alternative Wege gesteuert, sodass diese unabhängig von der Spermatogenese ist. Daher eignet sich Inhibin B im Seminalplasma bei NOA nicht als prädikativer Faktor für eine Spermengewinnung bei TESE (Mitchell et al. 2010).

1.10.7 Ejakulatparameter α -Glukosidase

Tüttelmann et al. schlagen in ihrer Studie eine Kombination von Grenzwerten des FSH, des Hodenvolumens und der α -Glukosidase vor, mit der eine Unterscheidung zwischen hoher und niedriger Chance einhergeht, Spermien in einer Biopsie zu finden (Tüttelmann et al. 2011). Allerdings wurden diese Grenzwerte anhand der Daten von Männern mit OA aufgestellt. Auf Grund der fehlenden Möglichkeit einer klinischen Unterscheidung zwischen NOA und OA argumentieren Tüttelmann et al., dass diese Grenzwerte dennoch allgemein auf Azoospermie zu übertragen sei und geben eine Spezifität von 97% bei gleichzeitig geringer Sensitivität an. Eine Aussage für Patienten mit NOA sollte daher nicht getroffen werden.

1.10.8 Histologische Prognosefaktoren

Bereits 1997 zeigten Tournaye et al., dass über die Gesamtheit der Azoospermiepatienten die Histologie ein sehr guter Prädiktor für Spermienfindung bei TESE ist (Tournaye et al. 1997). Allerdings muss für verlässliche Aussagen auch genauer zwischen den verschiedenen Formen der NOA unterschieden werden. Eine neuere Meta-Analyse von 21 Studien mit 4606 Patienten belegte, dass das Vorliegen einer Hypospermatogenese einen hohen prädiktiven Wert für die erfolgreiche Spermienfindung, SCO dagegen einen niedrigen und ein Spermatogenese-arrest sogar gar keinen prädiktiven Wert für die Spermienfindung hatte (Li et al. 2017). Andere Studien bestätigten dies und zeigten, dass bei Hypospermatogenese die Rate an gefundenen Spermien höher als bei überwiegendem SCO und Spermatogenese-arrest ist (Salehi et al. 2017).

Passend dazu ergab sich, dass von den Variablen Alter, Hodengröße, FSH, histologische Diagnose, mittlerer Johnsen-Score, höchster Johnsen-Score und Tubuli mit einem Johnsen-Score ≥ 8 der beste prognostische Parameter für eine Spermienauffindung ein Johnsen-Score ≥ 8 war (Abdel Raheem et al. 2013a).

Wenn eine erste TESE negativ ausgefallen sein sollte, ist eine zweite TESE nur bei einer entsprechenden Histologie sinnvoll. Daher wird eine Re-TESE empfohlen, wenn mindestens 2% der betrachteten Tubuli einen Johnsen-Score ≥ 8 aufweisen (Abdel Raheem et al. 2013a).

1.10.9 Alter des Mannes zum Zeitpunkt der TESE

Das Alter scheint die Spermienfindung sowohl nach konventioneller TESE als auch nach m-TESE nicht signifikant zu beeinflussen (Salehi et al. 2017). Auch bei durchgeführter m-TESE kann das Alter des Mannes zum TESE-Zeitpunkt nicht vorhersagen, ob Spermien zu finden sind (Ramasamy et al. 2009).

Andererseits wird ein höheres Alter auch als positiver Faktor, um zwischen guter und schlechter Prognose unterscheiden zu können, vorgeschlagen und in ein Vorhersagemodell für das TESE-Ergebnis integriert (Cissen et al. 2016).

Beim Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms (KS) ist das Alter ein prognostischer Faktor für eine Spermienauffindung (Aksglaede und Juul 2013). Ein Alter von 15 – 25 Jahren geht mit einer besseren Prognose als ein Alter >25 Jahren einher (Rohayem et al. 2015).

1.10.10 TESE oder m-TESE

Salehi et al. konnten zeigen, dass nach m-TESE eine 8-fach höhere Chance für eine Auffindung von Spermien als nach konventioneller TESE bestand (Salehi et al. 2017). Marconi et al. kommen zu dem Schluss, dass zwar die m-TESE allein der TESE nicht überlegen ist, die m-TESE in Kombination mit einer trifokalen TESE allerdings signifikant bessere Erfolgsraten der Spermienfindung aufweist (Marconi et al. 2012). In der Literatur besteht eine Tendenz zu höheren sperm retrieval rates nach m-TESE im Vergleich zu konventioneller TESE. Bei inhomogenerem Vorkommen von Spermatogenesearealen im Hoden, wie z.B. bunter Atrophie, scheint die Rate an gefundenen Spermien mit m-TESE sogar noch höher zu liegen. Bei homogenerer Einschränkung der Spermatogenese wie bei Arrest ist das Ergebnis der m-TESE hingegen nicht besser (Deruyver et al. 2014). Diese Tendenz wurde in einer Meta-Analyse von Corona et al. untersucht. Unter Einbeziehung von 117 Studien mit 21404 Patienten wurde zwischen TESE und m-TESE kein Unterschied hinsichtlich der sperm retrieval rate gesehen (Corona et al. 2019).

1.10.11 Vorhersagemodelle für positives TESE-Ergebnis

Da die alleinige Betrachtung eines Parameters für die Einschätzung des TESE-Erfolges schwierig bzw. nicht praktikabel erscheint, schlagen einige Autoren Modelle vor, die mehrere Faktoren berücksichtigen und die Erfolgswahrscheinlichkeit einzuschätzen versuchen.

Eine Formel, die die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche TESE angibt, integriert FSH, totales Testosteron (TT) und Inhibin B. Die Formel lautet:

$$P = [1 + \exp(5,201 - 0,045 * \text{FSH} - 0,449 * \text{TT} - 0,021 * \text{Inhibin B})]^{-1}.$$

Ein Cut-off-Wert wurde bei einer Wahrscheinlichkeit von 15,7% festgelegt (Tsujimura et al. 2004).

Cissen et al. schlagen nach multivariabler logistischer Regressionsanalyse von 1371 durchgeführten TESEn bei Männern mit NOA ein Modell für die Einschätzung einer Prognose vor. Als prädiktive Faktoren des Modells für erfolgreiche Spermienfindung werden höheres männliches Alter, höheres Testosteron im Serum, niedrigeres FSH und LH, die Diagnose „idiopathische NOA“ und AZFc-Deletion angeführt (Cissen et al. 2016). Die Formel des Modells für die Wahrscheinlichkeit Spermien zu finden lautet wie folgt:

$$P = 1 / [1 + \exp(-\beta)].$$

Dabei gilt: $\beta = -1,009 + (\text{männl. Alter} * 0,058) + (\text{LH} * -0,115) + (\text{LH}^2 * 0,001) + (\text{Testosteron} * 0,034) + (\text{AZFc-Deletion} - 1,48) + (\text{idiopath. NOA} - 0,885).$

Eine genaue Prognose kann dieses Modell jedoch nicht liefern, sondern kann allenfalls zwischen guter und schlechter Chance dafür, dass Spermien für eine ICSI gefunden werden, unterscheiden.

1.11 Prognosefaktoren ICSI-Erfolg

Auch hinsichtlich einer weiteren Kinderwunschbehandlung mittels TESE/ICSI werden verschiedenste Prognoseparameter diskutiert. Die nachfolgende Tabelle 4 stellt einige dieser Parameter dar und im Folgenden wird genauer darauf eingegangen.

Tabelle 4: Übersicht der Prognosefaktoren des ICSI-Erfolgs

Prognosefaktor	Beurteilung in der Literatur
FSH	Unterschiedlich, eher indirekt über Vorhandensein von Spermatogenese und somit über TESE-Ergebnis
LH	Eher ungeeigneter Prognosefaktor
Testosteron	Eher ungeeigneter Prognosefaktor
Alter Mann	Ungeeigneter Prognosefaktor
Alter Frau	Negative Korrelation
Testikuläre Histologie	Keine eindeutige Aussage
Grund der Azoospermie (OA vs. NOA)	Unterschiedliche Aussagen
Art der Spermien (fresh vs. frozen)	Kein Einfluss auf ICSI-Ausgang
Spermienmotilität bei ICSI	Positive Korrelation

1.11.1 FSH

Einige Autoren meinen, dass das Serum FSH des Mannes keinen Einfluss auf das Auftreten einer Schwangerschaft und die Geburt eines Kindes hat (Zorn et al. 2009). Ramasamy et al. untersuchten das ICSI-Ergebnis nach m-TESE bei 792 Männern mit NOA. Dabei wurde das Patientenkollektiv anhand des FSH des Mannes in vier verschiedene Gruppen eingeteilt: <15, 15 – 30, 31 – 45 und >45 IU/ml. Wenn Spermien in der m-TESE gefunden wurden, waren klinische Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtenraten in allen vier Gruppen nahezu gleich (Ramasamy et al. 2009). Corona et al. werteten im Rahmen ihrer Meta-Analyse 14 Studien mit berichtetem ICSI-Ergebnis aus und kamen zum Schluss, dass weder klinische Faktoren noch biochemische Faktoren Einfluss auf die Lebendgeburtenrate haben (Corona et al. 2019). Dem entgegen steht die Beobachtung, dass der FSH-Wert als Indikator für die Höhe einer verbliebenen Spermatogenese und somit des TESE-Erfolgs die Wahrscheinlichkeit einer Geburt nach TESE-ICSI signifikant beeinflusst (Zitzmann et al. 2006). Dies wurde von anderen Autoren bestätigt, die ein niedrigeres FSH mit einem besseren Ergebnis assoziieren (Meijerink et al. 2016).

Die widersprüchlichen Aussagen könnten so gewertet werden, dass das FSH nicht direkt mit dem ICSI-Ergebnis korreliert, sondern indirekt über das Vorhandensein von Spermatogenese im Hoden und somit über das TESE-Ergebnis. Wird gar eine m-TESE durchgeführt, scheint der prädiktive Wert von FSH in den Hintergrund zu rücken, da hier gezielt nach einzelnen Foci mit erhaltener Spermatogenese gesucht wird und FSH eher eine Abschätzung zur Gesamtsituation der Spermatogenese ermöglichen kann.

1.11.2 LH

Ein niedrigeres LH im Serum des Mannes scheint von prädiktivem Wert für eine höhere Lebendgeburtenrate zu sein und wird von manchen Autoren in ein Modell zum ICSI-Ausgang integriert (Meijerink et al. 2016). Während Meijerink et al. dabei NOA- und OA-Patienten einschlossen, sehen Guler et al. keinen signifikanten Unterschied im ICSI-Ergebnis bei Patienten mit NOA (Guler et al. 2016). Corona et al. konnten in ihrer Meta-Analyse von 14 Studien keinen Einfluss von LH auf die Lebendgeburtenrate nachweisen (Corona et al. 2019).

1.11.3 Testosteron

Bei Meijerink et al. fließt Testosteron in das Vorhersagemodell für Lebendgeburt nach ICSI mit testikulär extrahierten Spermien mit ein und ist dort mit einer höheren Rate an Lebendgeburten assoziiert (Meijerink et al. 2016). Allerdings schloss die zu Grunde liegende Studie sowohl Patienten mit NOA als auch solche mit vermuteter OA ein, bei denen eine TESE wegen zuvor negativer MESA/PESA durchgeführt wurde. So sehen Guler et al. keinen signifikanten Unterschied im ICSI-Ausgang bei Patienten mit NOA (Guler et al. 2016). Ebenfalls keinen Einfluss auf die Lebendgeburtenrate sehen Corona et al. in ihrer Meta-Analyse von 14 Studien (Corona et al. 2019).

1.11.4 Hodenvolumen

In der Meta-Analyse von 14 Studien sahen Corona et al. keinen Einfluss des Hodenvolumens auf die Lebendgeburtenrate (Corona et al. 2019).

1.11.5 Alter des Mannes

Zahlreiche Studien belegen, dass das ICSI-Ergebnis unabhängig vom Alter des Mannes ist (Friedler 2002; Zorn et al. 2009; Abdel Raheem et al. 2013b).

1.11.6 Alter der Frau

Je höher das Alter der Frau und somit niedriger die ovarielle Reserve ist, umso schlechter ist das Ergebnis der ICSI (Silber et al. 1997; Friedler 2002; Deutsches IVF-Register e.V. 2020). Ein Vorhersagemodell des ICSI-Ergebnisses beinhaltet u.a. ein niedrigeres maternales Alter für einen positiven ICSI-Ausgang (Meijerink et al. 2016).

1.11.7 Histologische Prognosefaktoren

Der Prozentsatz an Tubuli mit elongierten Spermatiden, der das Ausmaß der komplett erhaltenen Spermatogenese widerspiegelt, ist mit dem Auftreten einer klinischen Schwangerschaft und Lebendgeburt positiv assoziiert (Zitzmann et al. 2006). In Übereinstimmung damit fanden Zorn et al., dass ein Johnsen-Score >9 die Fertilisationsrate positiv beeinflusst und der Johnsen-Score somit einen prädiktiven Wert besitzt (Zorn et al. 2009). Einige Autoren zeigen auf, dass sowohl die Fertilisationsrate als auch die Schwangerschaftsrate bei NOA und darüber hinaus auch in den Subgruppen der NOA geringer ausfallen (Vernaeeve et al. 2003). Die sperm retrieval rate und die Fertilisationsrate fielen je nach Histologie unterschiedlich aus und waren bei Hypospermatogenese im Vergleich zu den anderen histologischen Befunden signifikant höher.

Allerdings konnten andere Autoren aufzeigen, dass sich Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate verschiedener histologischer Subgruppen der NOA nicht voneinander unterscheiden, wenn im TESE-Material Spermien gefunden wurden (Guler et al. 2016). Weitere Autoren bestätigen, dass die verschiedenen histologischen Subtypen der NOA keinen signifikanten Einfluss auf das ICSI-Ergebnis haben (Abdel Raheem et al. 2013b; Aydin et al. 2015). Wenn eine m-TESE stattfand, waren die Fertilisationsrate und Schwangerschaftsraten bei NOA und OA gleich (Aydin et al. 2016).

Wie oben beschrieben, ist der Johnsen-Score bei NOA eher ungeeignet. Der in Deutschland propagierte modifizierte Score nach Bergmann und Kliesch ist jedoch international nicht verbreitet.

1.11.8 Grund der Azoospermie (OA vs. NOA)

Während einige Autoren belegen, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen OA und NOA in Bezug auf Fertilisationsrate und Schwangerschaftsrate gibt (Devroey et al. 1996; Silber et al. 1997; Ghazzawi et al. 1998; Ubaldi et al. 1999; Friedler 2002; Windt et al. 2002; Abdel Raheem et al. 2013b), sind andere der Meinung, dass die Fertilisationsrate bei OA größer ist als bei NOA, die Schwangerschaftsrate jedoch bei

beiden Gruppen gleich (Palermo 1999; Croo et al. 2000; Nicopoullos et al. 2004b; Ghanem et al. 2005; Celikten et al. 2013).

Wiederum andere Autoren meinen, dass sowohl die Fertilisationsrate als auch die Schwangerschaftsrate bei OA größer ist als bei NOA (Kahraman et al. 1996; Mansour et al. 1997; Monzó et al. 2001; Vernaev et al. 2003). Eine Meta-Analyse von neun Studien mit insgesamt 1103 durchgeführten ICSI-Zyklen und 998 Embryotransfers bestätigt diese Aussage und gibt eine 18% geringere Fertilisationsrate und eine 36% geringere Schwangerschaftsrate bei NOA an (Nicolopoulos et al. 2004a). Sechs von 12 Studien wiesen eine höhere Schwangerschaftsrate bei OA aus, während bei der anderen Hälfte keine Unterschiede zwischen OA und NOA feststellen werden konnten (Esteves und Agarwal 2013). Allerdings war in diesen Studien das maternale Alter nicht durchgehend erfasst worden, sodass dieser wichtige Einflussfaktor ein mögliches Bias darstellt. Bocca et al. berücksichtigten daher das maternale Alter und kamen zu dem Schluss, dass bei einem maternalen Alter <35 Jahren die Fertilisationsrate und die Schwangerschaftsrate bei OA signifikant höher sind als bei NOA. Lag das Alter der Frau jedoch über 35 Jahren, waren die Fertilisationsraten und die Schwangerschaftsraten gleich (Bocca et al. 2017).

Desai et al. und Abdel Raheem et al. konnten jeweils keinen signifikanten Unterschied der Geburtenrate zwischen OA und NOA feststellen (Desai et al. 2009; Abdel Raheem et al. 2013b).

1.11.9 Art der Spermien (fresh vs. frozen)

Weder, ob frische Spermien oder kryokonservierte und aufgetaute Spermien verwendet wurden, noch die Dauer der Kryokonservierung offenbarten signifikante Unterschiede bezogen auf das ICSI-Ergebnis (Friedler 2002; Abdel Raheem et al. 2013b). Auch andere Autoren stimmen darin überein, dass die Dauer der Kryokonservierung keinen Einfluss auf das ICSI-Ergebnis hat (Zorn et al. 2009).

1.11.10 Spermienmotilität bei ICSI

Meijerink et al. zeigten, dass die Lebendgeburtenrate beim Gebrauch von motilen Spermien positiv mit dem ICSI-Ergebnis assoziiert ist (Meijerink et al. 2016).

1.12 Ausbleiben des TESE- oder ICSI-Erfolges

Ist eine operative Spermengewinnung oder bei erfolgreicher Spermengewinnung eine sich anschließende ICSI ohne Erfolg, ergeben sich für das betroffene Paar alternative Möglichkeiten, mit dem unerfüllten Kinderwunsch umzugehen.

Folgende Optionen kommen generell als Alternativen in Betracht:

- Fremdsamenspende
- Adoption eines oder mehrerer Kinder
- Akzeptanz der Kinderlosigkeit
- Trennung der Partnerschaft

Wie die assistierte Reproduktion selbst werden die verschiedenen Optionen kontrovers betrachtet und sind Gegenstand ethischer Diskussionen. So lehnt etwa die katholische Kirche die künstliche Befruchtung, sowohl homolog als auch heterolog, grundsätzlich ab (Kongregation für die Glaubenslehre 1987).

1.12.1 Lebensqualität

Shindel et al. zeigten 2008, dass die mentale Gesundheit von infertilen Männern im Vergleich zu fertilen Männern geringer ist (Shindel et al. 2008). Untersuchungen zur Lebensqualität (QoL) vor und nach TESE bei Patienten mit NOA sind selten. Taniguchi et al. untersuchten die QoL vor einer TESE bei 52 Paaren mit Infertilität aufgrund von NOA und 37 Paaren mit Infertilität aufgrund von OA sowie bei 40 Paaren mit Infertilität aufgrund weiblicher Faktoren vor Eizellpunktion. Die QoL war bei Männern mit NOA signifikant niedriger als bei solchen mit OA. Analog dazu war die QoL bei den Frauen von Partnern mit NOA im Vergleich zu solchen von Partnern mit OA niedriger (Taniguchi et al. 2018).

Im Widerspruch dazu stellten Rashidi et al. bei 514 Paaren fest, dass weder die Dauer der Infertilität noch die Ursache – beim Mann, bei der Frau oder bei beiden – einen Einfluss auf die QoL haben (Rashidi et al. 2008).

1.12.2 Alternativen bei ausbleibendem ICSI-Erfolg

Für die meisten infertilen Patienten ist es von enormer Wichtigkeit, ihr genetisch eigenes Kind zu bekommen (Hendriks et al. 2017), was vermutlich auch Einfluss auf die Alternativen bei einem ausbleibenden ICSI-Erfolg hat.

Hendriks et al. untersuchten, ob Patienten mit NOA als Alternative zu TESE-ICSI eine Behandlung mit künstlichen Gameten in Betracht ziehen würden. Hierzu wurden Paare mit NOA, die sich einer TESE-ICSI unterzogen, retrospektiv befragt. 54% (494 Patienten) beantworteten den Fragebogen. Im Rahmen der Studie wurden u.a. bisher unternommene Versuche nach Scheitern einer TESE-ICSI eruiert, worauf 296 Patienten antworteten. Hier eingeschlossen waren sowohl Patienten, bei denen keine Spermien durch TESE gewonnen werden konnten, als auch solche, bei denen die Kinderwunschbehandlung erfolglos blieb. Den Kinderwunsch gaben 20% auf, eine Fremdsamenspende begannen 26% und 29% wurden durch eine solche Eltern. 11% der Befragten beantragten eine Adoption oder Pflegekindschaft oder waren bereits Adoptiveltern/Pflegeeltern. 13% waren noch unentschieden bzw. noch nicht bereit für einen weiteren Schritt (Hendriks et al. 2016).

Die Mehrheit der Patienten bereute eine TESE-ICSI-Behandlung nicht, wenngleich sie Alternativen bevorzugen würde. Gründe hierfür könnten sein, dass die Patienten jede Chance nutzen würden, Eltern zu werden (Busch 2001). So bereuen nur etwa 3% von 494 befragten Paaren, eine TESE-ICSI durchgeführt zu haben (Hendriks et al. 2016).

1.12.3 Retrospektive Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten operativen Spermengewinnung

Wood et al. untersuchten die Zufriedenheit mit der operativen Spermengewinnung in Abhängigkeit des TESE-Ergebnisses. Bei 21 Patienten mit NOA hatte das Ergebnis der TESE keinen Einfluss auf die Zufriedenheit mit der Operation. Die Autoren vermuten als Erklärung, dass dies durch die zum Zeitpunkt der Studie recht neue Behandlungsmöglichkeit bedingt ist. Es stellt als Alternative zur Fremdsamenspende eine Möglichkeit dar, Vater eines genetisch eigenen Kindes zu werden (Wood et al. 2003). Ähnliches konnten Dancet et al. in einer telefonischen Befragung von 15 Patienten feststellen (Dancet et al. 2010).

Wenngleich das TESE-Ergebnis keinen Einfluss zu haben scheint, ist von einer positiven Beeinflussung der Bewertung einer Kinderwunschbehandlung durch einen positiven Schwangerschaftstest oder eine Geburt berichtet worden (Schmidt et al. 2003; Wood et al. 2003).

1.13 Zielsetzung

Die operative Spermengewinnung mit dem Ziel einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (IVF/ICSI) stellt ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der männlichen Infertilität – insbesondere bei der Azoospermie – dar. Während die Spermengewinnung bei obstruktiver Azoospermie bei nahezu 100% liegt, werden bei nicht-obstruktiver Azoospermie lediglich ca. 50% erreicht. Non-invasive Methoden oder Parameter, mit denen die Chance auf eine erfolgreiche operative Spermengewinnung prognostiziert werden kann, sind daher von großem Interesse. Jedoch ist aktuell kein Parameter verfügbar, der uneingeschränkt akzeptiert ist. Eine alleinige Betrachtung eines Parameters scheint der gleichzeitigen Betrachtung mehrerer Variablen jedoch unterlegen zu sein, weshalb einige Autoren komplexere Modelle vorschlagen.

Neben der erfolgreichen Spermengewinnung sind bei der IVF/ICSI als Ergebnis die Fertilisationsrate, Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate von wesentlicher Relevanz. Wenngleich verschiedene Studien zu dem Thema existieren, sind die Aussagen sehr heterogen. Daher hat die vorliegende Arbeit folgende Ziele:

- Untersuchung von Prognosefaktoren für eine erfolgreiche operative Spermengewinnung (TESE/m-TESE) in einem eigenen Patientenkollektiv mit Azoospermie
- Erfassung von Prognosefaktoren für eine erfolgreiche IVF/ICSI (Eizellenbefruchtung, Schwangerschaft, Geburt) des o.g. Patientenkollektivs
- Evaluation weiterer reproduktionsmedizinischer Maßnahmen nach durchgeführter TESE/m-TESE in Abhängigkeit des Erfolgs der operativen Spermengewinnung (positiv, negativ) und der Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten Operation.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Erfassung aller operierten Patienten

Zunächst wurden in dem Zeitraum 2002 bis 2014 alle Patienten, die auf Grund einer Azoospermie in der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie operiert wurden, anhand des elektronischen KAOS-Systems und der entsprechenden OP-Kodierung identifiziert.

Die genaue OP-Technik (TESE, m-TESE oder MESA) wurde aus den OP-Berichten und Arztbriefen dokumentiert. Im Rahmen der operativen Spermengewinnung wurden zum einen Biopsien für therapeutische Zwecke kryokonserviert und zum anderen Biopsien zur Erfassung einer Histologie fixiert. Anhand der fixierten Biopsien wurde in dem o.g. Zeitraum durch Prof. Bergmann, Institut für Veterinäranatomie, -histologie und -embryologie, JLU Gießen, im Rahmen der Routinediagnostik die Hodenhistologie erfasst. Darüber hinaus wurden bei unerfülltem Kinderwunsch wesentliche Vorerkrankungen, Ejakulatbefunde, Hormonstatus und genetische Befunde aus dem elektronischen KAOS-System oder der Patientenakte entnommen. Zusätzlich wurde festgehalten, in welches Kinderwunschzentrum die Proben nach der Kryokonservierung versendet wurden. Schließlich wurde eine Excel-Tabelle zur operativen Spermengewinnung mit den unten aufgeführten Parametern erstellt. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns sind nicht zu jedem Patienten alle der genannten Parameter vorhanden.

- Art der OP: TESE, m-TESE, MESA
- Alter des Mannes zum Zeitpunkt der Operation
- Vorerkrankungen:
 - Varikozele
 - Hodenhochstand
 - Hodentumor
 - Mumps-Orchitis
 - Hodentrauma
 - Hodentorsion
 - Einzelhoden
- Genetische Befunde:
 - AZF-Deletionen
 - Klinefelter-Syndrom
 - CFTR-Mutation

- Z.n. Vasektomie
- Klinische Parameter:
 - Sonographisches Hodenvolumen rechts (ml)
 - Sonographisches Hodenvolumen links (ml)
 - FSH (IU/ml) im Serum
 - LH (IU/ml) im Serum
 - Testosteron (ng/dl) im Serum
- Ejakulatparameter
 - Ejakulatvolumen
 - pH-Wert
 - Leukozyten-Peroxidase
 - Fruktose
 - α -Glukosidase
 - Zink
- Histologischer Spermatogenescore nach Bergmann und Kliesch
- Weiterbehandelndes Kinderwunschzentrum

2.1.2 Erstellung von Patienten-Fragebögen

Für die Erfassung des Ergebnisses der IVF/ICSI wurde ein systematischer Fragebogen erstellt. Um Patienten mit erfolgloser Spermengewinnung nicht unnötig zu belasten, gab es zwei unterschiedliche Varianten: einen für Patienten mit erfolgreicher Spermengewinnung und einen für Patienten ohne Nachweis von Spermien.

Fragebogen für Patienten mit erfolgreicher TESE:

Vor dem Hintergrund, dass manche Patienten mehrere Kinderwunschzentren aufsuchten, wurde zunächst gefragt, an welches Kinderwunschzentrum bzw. welche Kinderwunschzentren sich die Patienten gewandt haben.

Weiter wurde abgefragt, ob es zu einer Schwangerschaft und einer Geburt kam. Wenn es zu einer Geburt kam, wurden folgende Optionen bzgl. des weiteren Procedere eruiert und in den Fragebogen aufgenommen:

- Kinderwunsch erfolgreich abgeschlossen
- Geburt von ___ Kind(ern) durch erneute künstliche Befruchtung
- Geburt von ___ Kind(ern) auf natürlichem Wege
- Erneute künstliche Befruchtung war nicht erfolgreich

Bei Nichteintreten einer Geburt trotz erfolgreicher operativer Spermengewinnung bestehen im Fragebogen verschiedene Optionen:

- Kinderwunsch aufgegeben
- Adoption von ___ Kind(ern)
- Trennung der Partnerschaft
- Fremdsamenspende
- Erneute Hodenbiopsie

Zuletzt wurde gefragt, ob die Patienten retrospektiv betrachtet nochmals eine operative Spermengewinnung durchführen lassen würden.

Fragebogen für Patienten ohne Nachweis von Spermien:

Auch hier wurde zunächst gefragt, in welchem Kinderwunschzentrum die Patienten betreut wurden.

Die Erstellung der Hodenhistologie erfolgt nicht aus den zur Kryokonservierung entnommenen Gewebeanteilen, sondern aus den unmittelbar benachbarten Biopsien. Daher könnte es sein, dass trotz negativer Histologie etwaige Kryo-Aliquots in ein Kinderwunschzentrum transportiert wurden. Deshalb wurde die Möglichkeit erfragt, ob dort in diesen Gewebeproben evtl. trotzdem Spermien gefunden wurden und eine Schwangerschaft erzielt werden konnte. Ferner, ob es zu einer Geburt kam und wie die Patienten in diesem Fall bezüglich des Kinderwunsches weiter verfahren sind. Hier wurden folgende mögliche Optionen abgefragt:

- Kinderwunsch erfolgreich abgeschlossen
- Geburt von ___ Kind(ern) durch erneute künstliche Befruchtung
- Geburt von ___ Kind(ern) auf natürlichem Wege
- Erneute künstliche Befruchtung war nicht erfolgreich

Es wurde schließlich versucht, alle möglichen Szenarien des weiteren Procedere bei erfolgloser operativer Spermengewinnung zu erfassen, und folgende Optionen wurden in den Fragebogen integriert:

- Kinderwunsch aufgegeben
- Adoption von ___ Kind(ern)
- Trennung der Partnerschaft
- Fremdsamenspende
- Erneute Hodenbiopsie

Schlussendlich wurde gefragt, ob die Patienten sich rückblickend nochmals für eine operative Spermengewinnung entscheiden würden.

Im Zuge der Fragebogenkonzeption wurden die Fragebögen 3 Patienten vorgelegt, die den Tag zuvor eine TESE erhalten hatten, um ein Bild über Verständlichkeit und Beurteilbarkeit zu erhalten, und anschließend für die finale Version entsprechend revidiert. Die beiden Versionen des Fragebogens sind im Anhang aufgeführt.

2.1.3 Ethikantrag und -votum

Für eine direkte Auskunft über Verlauf und Ergebnisse der reproduktionsmedizinischen Behandlung in den kooperierenden Kinderwunschzentren wurden die Patienten um eine schriftliche Genehmigung und Freigabe ihrer Daten in pseudonymisierter Form gebeten. Die Einverständniserklärung ist im Anhang zu finden. Dieses Vorgehen wurde zuvor durch die Ethikkommission (Ethikvotum 26/11, Amendment 09.02.2015) genehmigt. Das Votum findet sich ebenfalls im Anhang.

2.1.4 Versand des Fragebogens und der Einverständniserklärung

Die für den Versand notwendigen Anschriften wurden entweder aus dem elektronischen KAOS-System oder aus den Akten der Kryobank der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie entnommen. Bei Rückläufern wurden zunächst die Adressen beider Quellen miteinander verglichen und die Unterlagen ggf. erneut versandt. Konnte hierdurch keine andere Adresse ausfindig gemacht werden, wurden die Patienten anhand der in den Patienteninformationen hinterlegten Daten mit der Bitte um eine aktuelle Adresse telefonisch kontaktiert. Patienten mit einer Adresse im Ausland wurden nicht berücksichtigt.

Patienten ohne initiale Rückmeldung wurden ebenfalls telefonisch kontaktiert und gebeten, Fragebogen und Einverständniserklärung ausgefüllt zurückzusenden. In einigen Fällen wurden Fragebogen und Einverständniserklärung erneut an die Patienten versendet.

2.1.5 Datenerhebung an den Kinderwunschzentren

Das Universitätsklinikum Gießen und Marburg betreibt am Standort Gießen kein eigenes Kinderwunschzentrum. Daher wurde Herr Prof. Dr. Ziller vom Standort Marburg aus dem dortigen Kinderwunschzentrum kontaktiert und durch seine Mithilfe wurden für das Ergebnis der Kinderwunschbehandlung sinnvolle Parameter in einem Datensatz erfasst. Ebenfalls bei Herrn Prof. Dr. Ziller wurde mit Hilfe des Programmes MedITex IVF, welches viele Kinderwunschzentren zur Speicherung ihrer Behandlungsdaten nutzen, ein Abfragealgorithmus erstellt. Die darin abgefragten Parameter wurden zur weiteren statistischen Analyse als Excel-Tabelle ausgegeben. Die einzelnen Felder sind im Anhang aufgeführt. Hiernach wurden zunächst die Kinderwunschzentren mit den meisten dort behandelten

Patienten von Herrn Prof. Dr. Schuppe, Leiter Sektion Konservative Andrologie, kontaktiert und um Einverständnis zu einer solchen Datenabfrage gebeten. Sofern die Zentren einverstanden waren, wurden sie besucht und die Datenerhebung erfolgte direkt mit dem Algorithmus. Die Namen der Patienten wurden anschließend in der ausgegebenen Excel-Tabelle mit einer zuvor vergebenen Studiennummer pseudonymisiert. Einige geografisch weit entfernte Zentren, die nur wenige Patienten aus Gießen behandelten, wurden nicht persönlich aufgesucht. Hier wurde der Algorithmus per Mail versandt und die Namen wurden mit Studiennummern per Fax verschickt. Per Mail kamen schließlich die entsprechenden Daten in pseudonymisierter Form zurück.

Den Kinderwunschzentren, die nicht mit MedITex arbeiten, wurde die Excel-Tabelle mit den vorgegebenen Parametern zugemailt und von diesen manuell ausgefüllt.

Vor Zurücksenden der Daten wurden die Namen der Patienten ebenfalls pseudonymisiert.

2.1.6 Datenauswertung

Initial konnten 362 Patienten, die sich im oben genannten Zeitraum einer operativen Spermengewinnung unterzogen, ausfindig gemacht werden. Bei 16 Patienten wurde eine onkologische Behandlung vorgenommen oder es lagen keine klinischen Daten vor. Diese Patienten wurden daher nicht berücksichtigt. Von den verbleibenden 346 Patienten konnten in den fixierten Hodenbiopsien bei 85 (24,6%) Patienten keine Spermien gefunden werden. Bei 261 (75,4%) Patienten konnten hingegen Spermien gefunden werden.

Die 346 ausgewerteten Patienten wurden anhand der Histologie gemäß dem modifizierten Score nach Bergmann und Kliesch (Bergmann und Kliesch 2009) in vier verschiedene histopathologische Kategorien eingeteilt.

Eine Beschreibung dieses Scores findet sich in [Kap. 1.7](#) dieser Arbeit. Um einen Patienten einer Kategorie zuzuordnen, mussten bis zu acht verschiedene Biopsien einbezogen werden. Zwei verschiedene Methoden wurden angewandt:

Maximaler Punktwert: Unter klinischen Gesichtspunkten ergibt es Sinn, den höchsten Punktwert aus den zu jeder TESE entnommenen Biopsien, der in dieser TESE gefunden wurde, zu verwenden. Denn es wird vermutlich die Biopsie mit dem höchsten Punktwert für eine anschließende IVF/ICSI verwendet werden.

Durchschnittlicher Punktwert: Andererseits würde so die Realität mancher Patienten verzerrt dargestellt. Ein Patient, der z.B. in einer von acht Biopsien auf einen Punktwert von 10 kommt in den anderen jedoch stets <1 liegt, würde als OA gewertet werden, obwohl klinisch eine bunte Atrophie vorliegt. Ein durchschnittlicher Punktwert, errechnet als arithmetisches Mittel, bildet die Realität daher besser ab.

Die Kategorisierung wurde für die Auswertung des TESE-Ergebnisses anhand des durchschnittlichen histologischen Spermatogenescores vorgenommen. Bei der Auswertung des IVF/ICSI-Ergebnisses wurde zusätzlich noch nach dem maximalen histologischen Spermatogenescore kategorisiert. Folgende histopathologische Kategorien wurden gebildet:

- Sertoli Cell-Only-Syndrom (Score: 0)
- Überwiegende Atrophie des Keimepithels mit vereinzelter Ausbildung elongierter Spermatiden (Score: 0,1 – 0,9)
- Sog. Bunte Atrophie mit unterschiedlichen Schädigungsmustern der Tubuli seminiferi (Score: 1 – 7,9)
- Obstruktive Azoospermie (Score: 8 – 10)

Da ein homogener Arrest der Spermatogenese einen Sonderfall darstellt und auf verschiedenen Stufen der Spermatogenese auftreten kann, wurden Patienten mit einem Arrest der Spermatogenese von der Untersuchung ausgeschlossen. Insgesamt zeigte sich bei 15 Patienten ein Spermatogenese-arrest. Die genauere Zusammenstellung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 3 visualisiert.

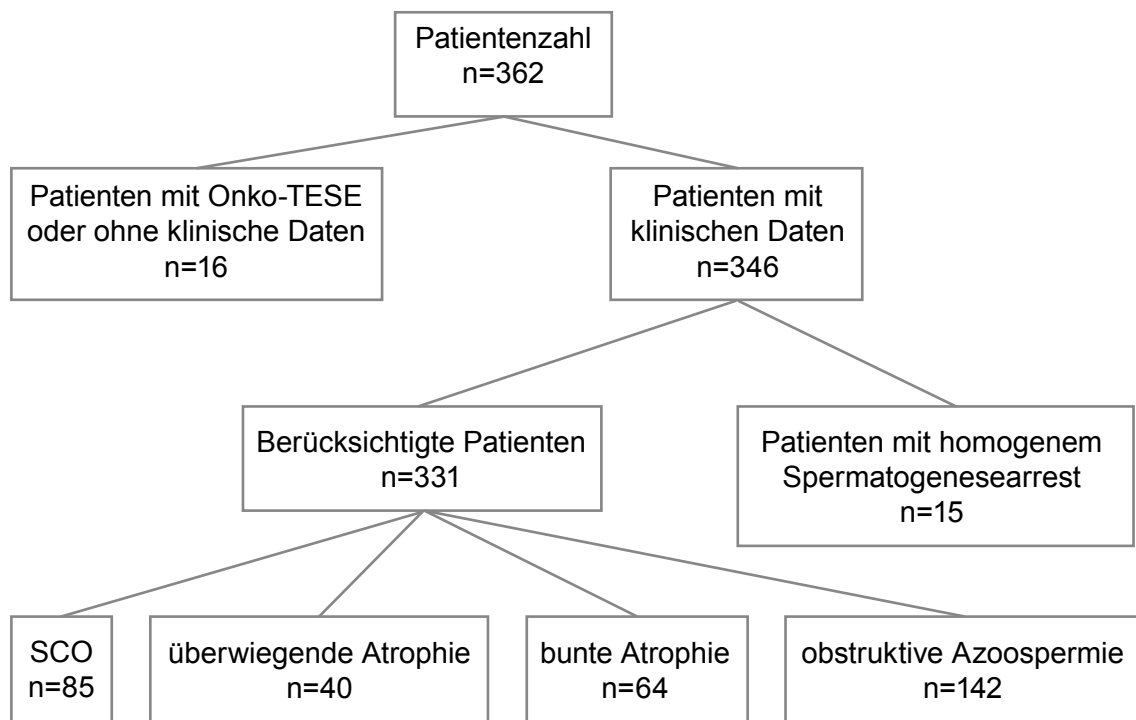


Abbildung 3: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

2.2 Verwendete Software

Bei der Erstellung der Excel-Tabellen wurde Microsoft Excel Version 14.0 (Microsoft, Redmond USA) verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 24 (SPSS Inc., Version 24). Zur Verschriftlichung dieser Arbeit wurde Microsoft Word Version 2019 (Microsoft, Redmond USA) benutzt.

Die Erstellung eines Literaturverzeichnisses geschah mit Hilfe von Citavi (Version 5.7.1.0).

Die Datenerhebung an den Kinderwunschzentren erfolgte mit der Software MedITex IVF (CRITEX GmbH, Regensburg). Nutzten die befragten Kinderwunschzentren diese Software nicht, wurde die Datenerhebung mit Microsoft Excel Version 14.0 (Microsoft, Redmond USA) durchgeführt.

2.3 Statistische Analyse

2.3.1 Auswertung MESA/TESE

Zunächst erfolgte eine Testung auf Normalverteilung der Daten anhand des Shapiro-Wilk-Tests.

Das Patientenalter war normalverteilt, sodass die Darstellung anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung erfolgte. Mittels t-Test wurde die statistische Datenanalyse durchgeführt.

Nicht normalverteilte Parameter waren die Sexualhormone, die Hodenvolumina und die α -Glukosidase. Als Lage- und Streuungsmaße wurden der Median, die Quartile und der Interquartilenabstand berechnet. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Der Vergleich der Mediane erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Die univariate Analyse erfolgte hier mittels Mann-Whitney-U-Test. Die multivariate Analyse der Parameter erfolgte mittels binär logistischer Regression (Methode: enter). Als statistisch signifikant wurde $p < 0,05$ gewählt. In der Analyse auf Grundlage des histologischen Spermatogenesescores wurde bei Gruppenvergleichen von mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Beim direkten Vergleich zweier Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

2.3.2 Auswertung IVF/ICSI

Zur Feststellung etwaiger Unterschiede wurden Patienten mit NOA und OA getrennt betrachtet. Die Eingruppierung des TESE-Materials in NOA bzw. OA für eine IVF/ICSI erfolgte anhand des berechneten durchschnittlichen Spermatogenesescores.

Auch hier wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt. Mittels Chi-Quadrat-Test wurden Unterschiede zwischen MESA- und TESE-Material bei OA und darüber hinaus

zwischen NOA und OA hinsichtlich Fertilisations-, Schwangerschafts- oder Geburtenrate untersucht.

Ein statistischer Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen sowie dem Hodenvolumen und dem Ergebnis der Kinderwunschbehandlung wurde univariat anhand des Mann-Whitney-U-Test und multivariat mittels binär logistischer Regression (Methode: enter) untersucht.

Bei der statistischen Auswertung nach histologischem Spermatogenesecore wurden zur besseren Vergleichbarkeit Zyklen unter Verwendung von MESA-Material ausgeschlossen, da bei überwiegender und auch bei bunter Atrophie meist keine klinische Obstruktion besteht und somit kein MESA-Material zur Verfügung steht. An dieser Stelle erfolgte die Auswertung unter Berücksichtigung sowohl des durchschnittlichen als auch des maximalen histologischen Spermatogenesecores. Zur statistischen Auswertung wurde der Kruskal-Wallis-Test angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Operative Spermengewinnung

3.1.1 Auswertung der Daten nach TESE-Ergebnis

Wenngleich „TESE“ im strikten Sinne die Aufbereitung frischer oder kryokonservierter Proben zur Isolierung von Spermien beschreibt, wurden die Daten für diese Arbeit anhand fixierter Biopsien gewonnen ([vgl. Kap. 2.1.1](#)). Von 331 Patienten mit Azoospermie konnten bei 246 Patienten elongierte Spermatozoen gefunden werden. Diese Gruppe wird in dieser Arbeit als „TESE-positiv“ bezeichnet. Bei 85 Patienten hingegen konnten keine elongierten Spermatozoen in der Histologie gefunden werden. Hier handelt es sich somit um ein SCO und das Ergebnis der TESE ist negativ. Einschränkend ist anzumerken, dass zwar Patienten mit einem homogenen kompletten Arrest der Spermatogenese ausgeschlossen wurden, Patienten mit einem vollständigen Untergang der Tubuli (Tubulusschatten) jedoch nicht, sodass diese in der Kategorie SCO enthalten sind.

Alter

Das Alter der Patienten bei TESE betrug $36,8 \pm 7,4$ Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). In der Gruppe mit negativem TESE-Ergebnis betrug das Alter $33,8 \pm 5,3$ Jahre. War die TESE erfolgreich, lag das Alter mit $37,8 \pm 7,7$ Jahren signifikant höher ($p < 0,05$). Das Patientenalter nach TESE-Ergebnis ist in Tabelle 5 veranschaulicht.

Tabelle 5: Patientenalter nach TESE-Ergebnis

Patientenalter (Jahre)				
TESE-Ergebnis	n	Mittelwert	Minimum	Maximum
TESE-negativ	85	33,8 ($\pm 5,3$)	19	45
TESE-positiv	246	37,8 ($\pm 7,7$)	18	66
Insgesamt	331	36,8 ($\pm 7,4$)	18	66

Genetische Befunde

In der Gruppe mit negativem TESE-Ergebnis (85 Patienten) wiesen 4 (4,7%) eine AZFc-Deletion und 12 Patienten (14,1%) ein Klinefelter-Syndrom auf.

Bei den Patienten mit positivem TESE-Ergebnis (246 Patienten) zeigte sich bei einem Patienten (0,4%) eine AZFc-Deletion und bei 5 (2%) ein Klinefelter-Syndrom. Bei 32 Patienten konnte eine CFTR-Mutation festgestellt werden, wovon 26 Patienten (16%) eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD), 4 Patienten (2,5%) eine

kongenitale unilaterale Aplasie des Vas deferens (CUAVD) und 2 Patienten (1,25%) eine zystische Fibrose aufwiesen.

Vorerkrankungen

Erhobene andrologische Komorbiditäten von TESE-negativen und TESE-positiven Patienten sind in Tabelle 6 visualisiert.

Tabelle 6: Andrologische Komorbiditäten TESE-negativer und -positiver Patienten

	TESE-negativ n=85	TESE-positiv n=246
Z.n. Vasektomie	0	58 (23,6%)
Varikozele	7 (8,2%)	24 (9,8%)
Z.n. Hodenhochstand	16 (18,8%)	44 (17,9%)
Einzelhoden	8 (9,4%)	22 (8,9%)
Z.n. Hodentumor	8 (9,4%)	7 (2,8%)
Z.n. Chemotherapie	5 (5,9%)	4 (1,6%)
Z.n. Mumps-Orchitis	1 (1,2%)	3 (1,2%)
Z.n. Hodentrauma	0	3 (1,2%)
Z.n. Hodentorsion	1 (1,2%)	6 (2,4%)

Sexualhormone und Hodenvolumen

Sowohl die Laborparameter FSH, LH und Testosteron als auch das sonografisch gemessene Hodenvolumen sind statistisch nicht normalverteilt. Daher wurden als Lage- und Streuungsmaße der Median, die Quartile und der Interquartilenabstand der Parameter berechnet. Diese sind in Tabelle 7 dargestellt. Zudem sind zur Visualisierung die Boxplots der Parameter angeführt (Abb. 4-7).

Bei den TESEn mit negativem Ergebnis liegt der Median des FSH deutlich höher als bei solchen mit positivem Ergebnis (23,2 IU/l vs. 6,8 IU/l, $p<0,05$). Auch bei LH liegt der Median in der Gruppe mit negativem Ergebnis höher als in der Gruppe mit positivem Ergebnis (7,7 U/l vs. 4,1 U/l, $p<0,05$). Der Median vom Testosteron liegt in der TESE-positiven Gruppe höher als in der TESE-negativen Gruppe (402 ng/dl vs. 319 ng/dl, $p<0,05$). Betrachtet man das Gesamthodenvolumen, liegt der Median bei einem positiven TESE-Ergebnis höher (19,85 ml vs. 13,34 ml, $p<0,05$).

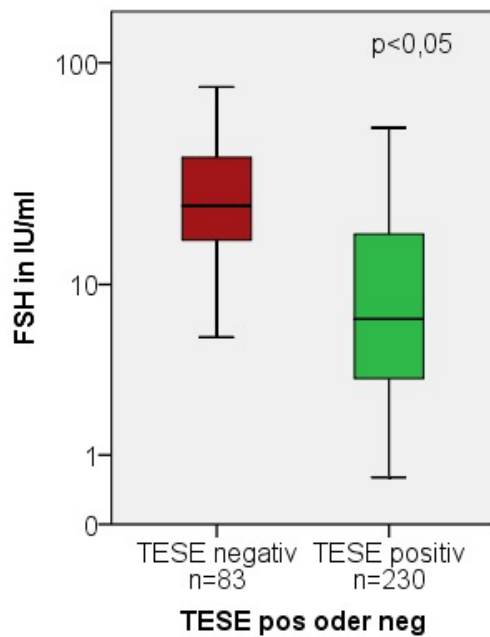


Abbildung 4: FSH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=230) und negativen TESE-Ergebnisses (n=83). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. $p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test.

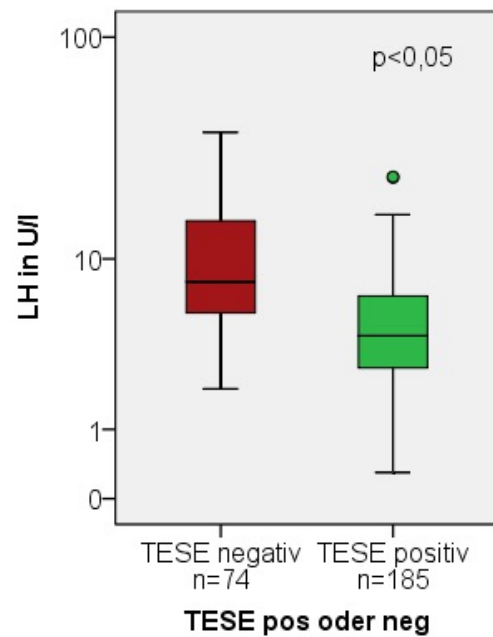


Abbildung 5: LH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=185) und negativen TESE-Ergebnisses (n=74). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. $p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test.

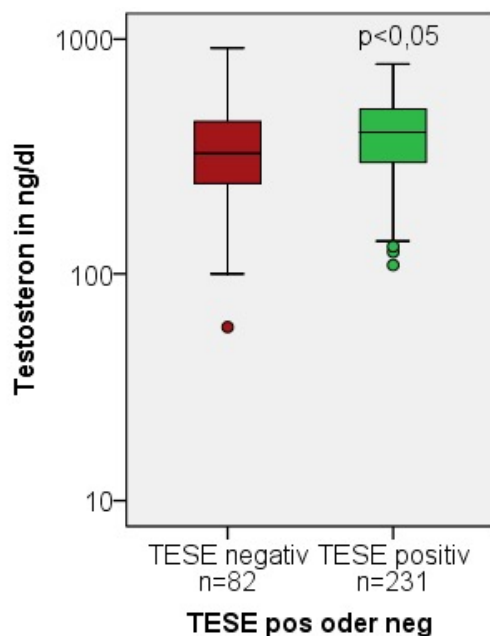


Abbildung 6: Testosteron in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=231) und negativen TESE-Ergebnisses (n=82). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. $p = 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test.

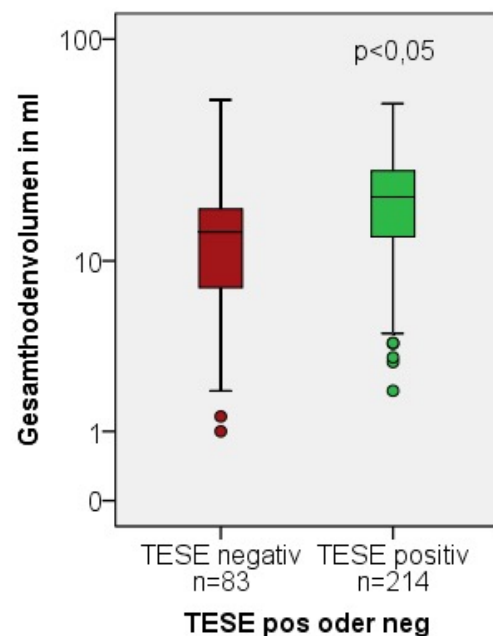


Abbildung 7: Gesamthodenvolumen in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=214) und negativen TESE-Ergebnisses (n=83). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. $p < 0,001$ im Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 7: Einfluss von Sexualhormonen und Hodenvolumen auf das TESE-Ergebnis

	FSH (UI/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
TESE-negativ	23,2 (14,7-38,6) n=84	7,7 (5,1-15,1) n=75	319 (242-434) n=83	13,3 (7,0-17,8) n=84
TESE-positiv	6,8 (3,3-17,2) n=230	4,1 (2,7-6,7) n=185	402 (295-501) n=231	19,9 (13,0-26,1) n=214
p univariat	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
p multivariat (n=244)	<0,001	0,139	0,009	0,336

Die univariate Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Hier zeigte sich, dass jeder der vier Parameter signifikant mit dem TESE-Ergebnis assoziiert war.

Mittels binär logistischer Regression wurde eine multivariate Analyse (Methode: enter, n=244) durchgeführt. Diese ergab, dass FSH und Testosteron unabhängig signifikant mit dem TESE-Ergebnis assoziiert sind ($p < 0,01$).

Die Gruppe „TESE-positiv“ ist wie oben beschrieben jedoch durch Auffinden eines einzelnen Tubulus mit elongierten Spermatiden definiert und umfasst ein weites Spektrum an Spermatogeneseaktivität. Daher wird die Gruppe „TESE-positiv“ nachfolgend anhand des histologischen Spermatogenesescores nach Bergmann und Kliesch (Bergmann und Kliesch 2009) in histopathologische Kategorien weiter unterteilt und die Ergebnisse entsprechend aufgeschlüsselt.

3.1.2 Auswertung der Daten gemäß durchschnittlichem histologischem Spermatogenesescore nach Bergmann und Kliesch

Die Auswertung der Daten hinsichtlich der Histologie erfolgte hier anhand des durchschnittlichen Spermatogenesescores. Aus den jeweils entnommenen Biopsien eines Patienten wurde ein Mittelwert gebildet. Anhand dieses Mittelwertes erfolgte die Zuordnung zur entsprechenden histopathologischen Kategorie ([vgl. Kap. 2.1.6](#)).

Von 331 Patienten mit Azoospermie zeigten in der Histologie 85 (25,7%) ein SCO, 40 (12,1%) eine überwiegende Atrophie des Keimepithels und 64 (19,3%) eine bunte Atrophie der Tubuli seminiferi. Eine obstruktive Azoospermie konnte bei 142 (42,9%) Patienten festgestellt werden. Die Zahlen sind in Abbildung 8 dargestellt.

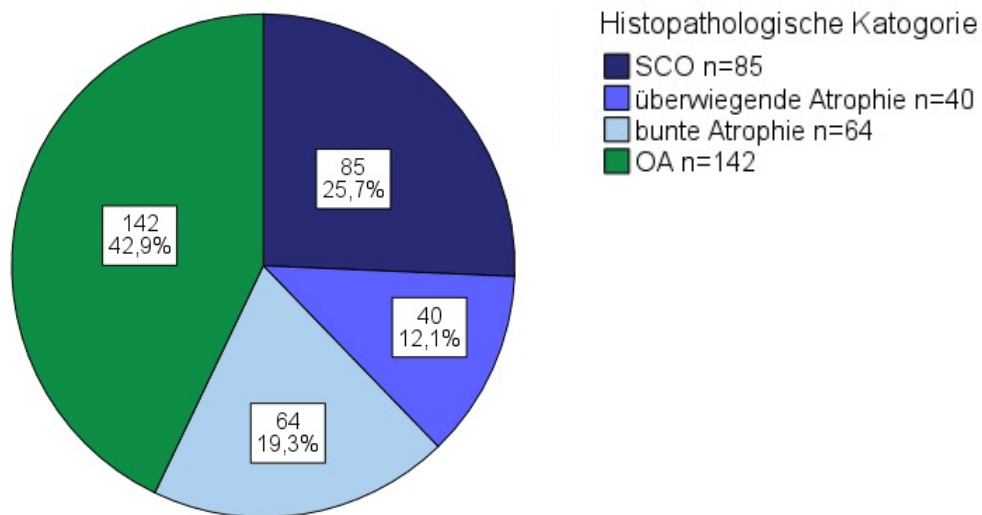


Abbildung 8: Absoluter und prozentualer Anteil von Patienten in den histopathologischen Kategorien nach durchschnittlichem Spermatogenesescore

Alter

Zum Zeitpunkt der operativen Spermengewinnung betrug das Patientenalter $36,8 \pm 7,4$ Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Mit zunehmend höherem histologischen Spermatogenesescore nimmt auch das Durchschnittsalter zu. Hier ist allerdings anzumerken, dass Patienten mit Z.n. Vasektomie in der OA-Kategorie zu finden sind und diese Personen vermutlich auch ein höheres Alter bei der operativen Spermengewinnung hatten. Das Alter der verschiedenen Kategorien ist in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Assoziation von Patientenalter und Hodenhistologie

Histopathologische Kategorie (Spermatogenesescore)*	n	Mittelwert	Minimum	Maximum
SCO (0)	85	33,8 ($\pm 5,3$)	19	45
Überwiegende Atrophie (0,1-0,9)	40	34,0 ($\pm 5,5$)	18	49
Bunte Atrophie (1-7,9)	64	36,5 ($\pm 6,1$)	25	53
OA (8-10)	142	39,4 ($\pm 4,8$)	23	66
Insgesamt	331	36,8 ($\pm 7,4$)	18	66

* Kategorisierung der Patienten anhand des mittleren Score-Wertes der jeweils entnommenen Biopsien

Genetische Befunde

Bei 31 Patienten (21,8%) der OA-Kategorie konnte eine CFTR-Mutation festgestellt werden, wovon 25 Patienten (17,6%) eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD), 4 Patienten (2,8%) eine kongenitale unilaterale Aplasie des Vas deferens (CUAVD) und 2 Patienten (1,4%) eine zystische Fibrose aufwiesen.

Bei den 40 Patienten mit überwiegender Atrophie wurde bei einem Patienten (2,5%) eine AZFc-Deletion und bei 5 Patienten (12,5%) ein Klinefelter-Syndrom festgestellt. Ein Patient (1,6%) von 64 Männern mit bunter Atrophie wies eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) auf.

Von 85 Patienten mit SCO zeigte sich bei 4 Patienten (4,7%) eine AZFc-Deletion und bei 12 Patienten (14,1%) ein Klinefelter-Syndrom.

Vorerkrankungen

58 Patienten (17,5%) hatten eine vorherige Vasektomie. Bei 31 Patienten (9,4%) wurde anamnestisch eine Varikozele festgestellt. Einen Hodenhochstand in ihrer Vorgeschichte wiesen 60 Patienten (18,1%) auf und 30 Patienten (9%) einen Einzelhoden. Bei 15 Patienten (4,5%) wurde in der Vergangenheit ein Hodentumor diagnostiziert.

9 Patienten (2,7%) wurden mit einer Chemotherapie behandelt. Eine Mumps-Orchitis berichteten anamnestisch 4 Patienten (1,2%). Ein Hodentrauma hatte sich bei 3 Patienten (0,9%) und eine Hodentorsion bei 7 Patienten (2,1%) ereignet.

Die genauere Verteilung innerhalb der histopathologischen Kategorien zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Andrologische Komorbiditäten der Patienten in verschiedenen histopathologischen Kategorien

	Histopathologische Kategorie*			
	SCO n=85	Überwiegende Atrophie n=40	Bunte Atrophie n=64	Obstruktive Azoospermie n=142
Z.n. Vasektomie	0	0	7 (10,9%)	51 (35,9%)
Varikozele	7 (8,2%)	3 (7,5%)	14 (21,9%)	7 (4,9%)
Z.n. Hodenhochstand	16 (18,8%)	10 (25,0%)	22 (34,4%)	12 (8,5%)
Einzelhoden	8 (9,4%)	1 (2,5%)	7 (10,9%)	14 (9,8%)
Z.n. Hodentumor	8 (9,4%)	1 (2,5%)	4 (6,3%)	2 (1,4%)
Z.n. Chemotherapie	5 (5,9%)	0	2 (3,1%)	2 (1,4%)
Z.n. Mumps-Orchitis	1 (1,2%)	1 (2,5%)	1 (1,6%)	1 (0,7%)
Z.n. Hodentrauma	0	0	0	3 (2,1%)
Z.n. Hodentorsion	1 (1,2%)	1 (2,5%)	2 (3,1%)	3 (2,1%)

*Kategorisierung der Patienten anhand des mittleren Score-Wertes der jeweils entnommenen Biopsien

Sexualhormone und Hodenvolumen

Für FSH beträgt der Median bei SCO 23,2 IU/ml, bei überwiegender Atrophie 18,6 IU/ml, bei bunter Atrophie 16,8 IU/ml und für OA 3,9 IU/ml.

Der Median von LH liegt am höchsten bei SCO (7,7 U/l) und nimmt mit zunehmendem histologischen Spermatogenesecore ab und erreicht bei OA (3,9 U/l) den kleinsten Wert.

Während der Median von Testosteron bei SCO und überwiegender Atrophie annähernd gleich ist (319 ng/dl und 313 ng/dl), liegt er bei bunter Atrophie höher (396 ng/dl) und erreicht bei OA den höchsten Wert mit 423 ng/dl.

Beim Parameter Hodenvolumen wurde der durchschnittliche histologische Spermatogenesecore für den rechten und linken Hoden getrennt berechnet, da das Hodenvolumen ebenfalls für rechts und links gemessen wurde und so Datenwertausreißer z.B. durch Einzelhoden nach Trauma vermieden wurden.

Der Median des linken Hodenvolumens ist bei OA am größten (12 ml) und liegt in den anderen Kategorien niedriger. Auch auf der rechten Seite ist der Median des Hodenvolumens bei OA am höchsten (13,3 ml) während er in den anderen Kategorien bei ca. 7 ml liegt.

Nachfolgend finden sich diese Daten in Tabelle 10 und 11. Zudem sind diese zur besseren Visualisierung in den Abbildungen 9-13 dargestellt.

Tabelle 10: Assoziation zwischen Sexualhormonen und Hodenhistologie bei Azoospermie

Histopathologische Kategorie (Spermatogenesecore)*	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)
SCO (0)	23,2 (15,7-38,9) n=83	7,8 (5,3-15,3) n=74	327 (242,8-447,5) n=82
Überwiegende Atrophie (0,1-0,9)	18,6 (14,9-25,0) n=39	7,3 (4,4-12,7) n=36	316 (205-415) n=39
Bunte Atrophie (1-7,9)	16,8 (7,2-21,8) n=62	5,5 (4,0-8,3) n=55	402 (293,5-499,5) n=61
OA (8-10)	3,9 (2,4-6,4) n=129	3,2 (2,2-4,1) n=94	423 (323-517) n=131

* Kategorisierung der Patienten anhand des mittleren Score-Wertes der jeweils entnommenen Biopsien

Tabelle 11: Assoziation zwischen Hodenvolumen und Hodenhistologie bei Azoospermie

Histopathologische Kategorie (Spermatogenescore)*	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen rechts (ml)
SCO (0)	7,0 (4,0-9,0) n=98	7,0 (3,8-9,1) n=89
Überwiegende Atrophie (0,1-0,9)	5,7 (4,3-7,9) n=26	7,0 (3,7-8,0) n=32
Bunte Atrophie (1-7,9)	7,1 (5,0-10,0) n=44	7,3 (5,9-10,3) n=50
OA (8-10)	12,0 (10,0-15,2) n=101	13,3 (10,5-17,0) n=109

* Kategorisierung der Patienten anhand des mittleren Score-Wertes der jeweils entnommenen Biopsien

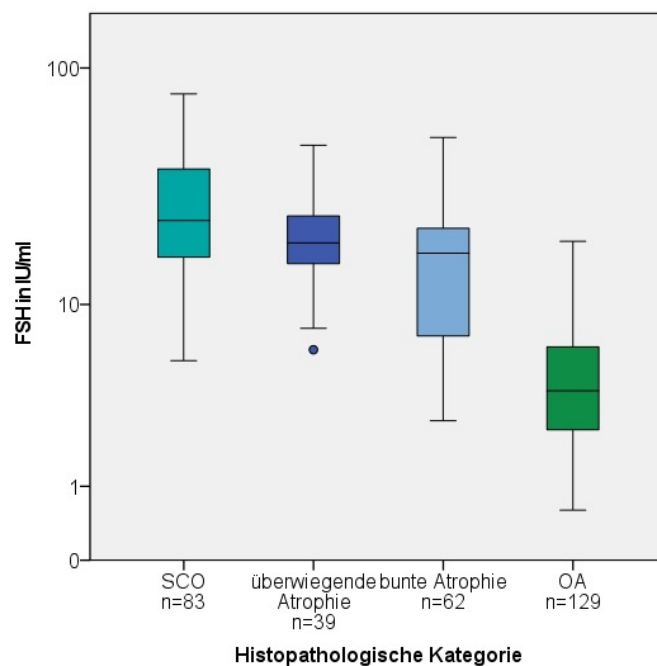


Abbildung 9: FSH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenescore (SCO n=83, überwiegende Atrophie n=39, bunte Atrophie n=62, OA n=129). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.

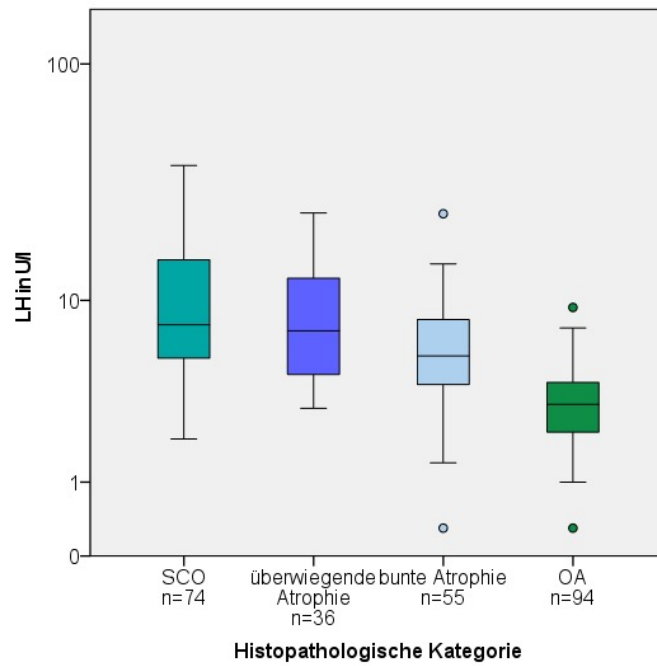


Abbildung 10: LH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=74, überwiegende Atrophie n=36, bunte Atrophie n=55, OA n=94). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.

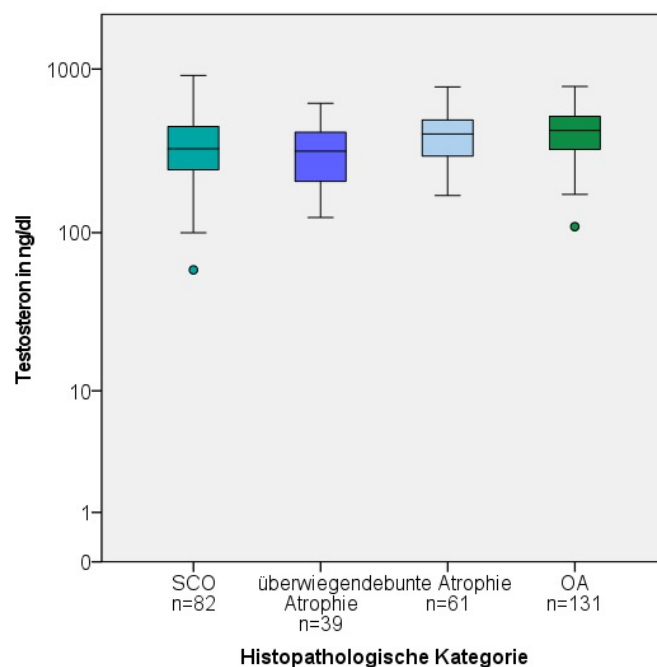


Abbildung 11: Testosteron in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=82, überwiegende Atrophie n=39, bunte Atrophie n=61, OA n=131). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.

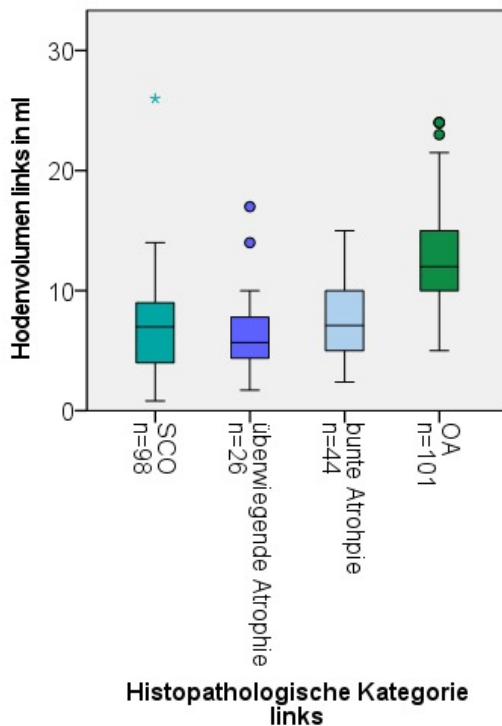


Abbildung 12: Hodenvolumen links in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesecore (SCO n=98, überwiegende Atrophie n=26, bunte Atrophie n=44, OA n=101). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.

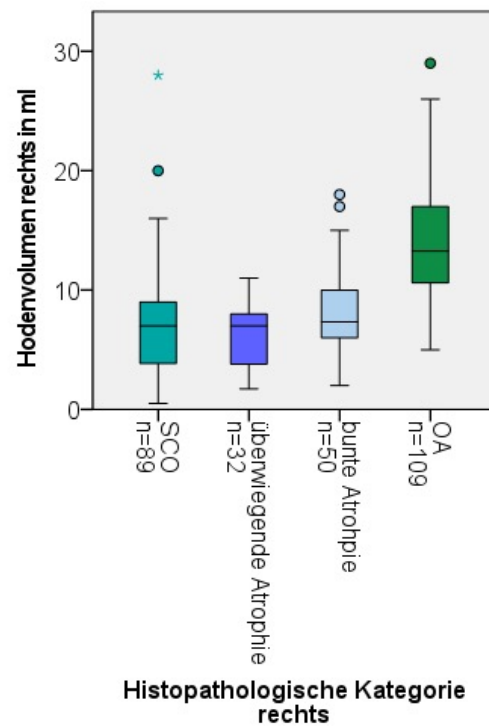


Abbildung 13: Hodenvolumen rechts in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesecore (SCO n=89, überwiegende Atrophie n=32, bunte Atrophie n=50, OA n=109). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.

Mittels Kruskal-Wallis-Test errechnete sich für die Sexualhormone und das rechte bzw. linke Hodenvolumen ein statistisch signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test, p stets $<0,001$). Für FSH zeigte sich ein signifikanter Unterschied der OA-Kategorie gegenüber den restlichen Kategorien (Mann-Whitney-U-Test, p stets $<0,001$). Ebenfalls signifikant unterschiedlich waren die Kategorien SCO und bunte Atrophie (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$), sowie die Kategorien überwiegende Atrophie und bunte Atrophie (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,026$). Kein signifikanter Unterschied konnte hingegen zwischen SCO und überwiegender Atrophie festgestellt werden.

Auch für LH wurde ein signifikanter Unterschied der OA-Kategorie im Vergleich zu den restlichen Kategorien errechnet (Mann-Whitney-U-Test, p stets $\leq 0,002$). Die Kategorien SCO und bunte Atrophie, sowie die Kategorien überwiegende Atrophie und bunte Atrophie unterschieden sich ebenfalls signifikant voneinander (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,002$ bzw. $p = 0,026$). Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen SCO und überwiegender Atrophie gezeigt werden.

Während sich bei Testosteron die Kategorie OA von den Kategorien SCO und überwiegende Atrophie signifikant unterscheidet (Mann-Whitney-U-Test, p jeweils $<0,001$), ist der Unterschied zwischen der Kategorie OA und der Kategorie bunte Atrophie nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,34$).

Dagegen unterscheidet sich die Kategorie bunte Atrophie signifikant von den Kategorien SCO und überwiegende Atrophie (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,011$ bzw. $p=0,009$).

Sowohl das Hodenvolumen rechts als auch links sind im Falle einer OA gegenüber allen anderen Kategorien signifikant unterschiedlich (Mann-Whitney-U-Test, p stets $\leq 0,001$). Das Hodenvolumen rechts unterscheidet sich zwischen überwiegender und bunter Atrophie ebenfalls signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,015$).

Nachfolgende Tabelle 12 stellt die p -Werte der Mann-Whitney-U-Tests zusammenfassend dar.

Tabelle 12: p -Werte der Mann-Whitney-U-Tests in Bezug auf Sexualhormone und Hodenvolumen

	FSH	LH	Testosteron	Hodenvolumen rechts	Hodenvolumen links
OA-SCO	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
OA-überwiegende Atrophie	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
OA-bunte Atrophie	<0,001	<0,001	0,344	<0,001	<0,001
SCO-überwiegende Atrophie	0,073	0,506	0,465	0,485	0,323
SCO-bunte Atrophie	<0,001	0,002	0,011	0,068	0,264
Überwiegende Atrophie-bunte Atrophie	0,026	0,026	0,009	0,015	0,065

3.1.3 Ejakulatparameter

Ebenso wie die Sexualhormone und Hodenvolumina sind auch die Ejakulatparameter nicht normalverteilt, weshalb auch hier die Darstellung als Median mit Interquartilsbereich erfolgt. Tabelle 13 zeigt die Assoziation zwischen den Ejakulatparametern und der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem histologischen Spermatogenescore.

Bis auf die α -Glukosidase spiegeln alle Ejakulatparameter nicht den Zustand von Hoden und Nebenhoden, sondern anderer Drüsen (Zink: Prostata, Fruktose: Bläschen-drüsen) wider oder geben Hinweis auf eine Urogenitalinfektion (Peroxidase-positive Leukozyten und Elastase). Auf eine statistische Auswertung wurde daher verzichtet. Die α -Glukosidase als Parameter des Nebenhodens wurde jedoch untersucht. Als Visualisierung zeigt Abbildung 14 ein Boxplotdiagramm der α -Glukosidase in Abhängigkeit der Hodenhistologie.

Tabelle 13: Assoziation zwischen Ejakulatparametern und Hodenhistologie

	SCO	Überwiegende Atrophie	Bunte Atrophie	OA
Ejakulatvolumen (ml)	2,8 (2,0-3,6) n=79	2,7 (1,5-4,0) n=34	3,0 (1,9-5,0) n=57	1,8 (0,6-3,0) n=99
pH	7,7 (7,5-8,0) n=72	7,6 (7,3-7,9) n=29	7,7 (7,5-8,1) n=53	7,7 (6,6-8,3) n=84
Peroxidase- positive Leukozyten (10-6 Zellen/ml)	0,1 (0-0,2) n=75	0,1 (0-0,1) n=30	0,1 (0-0,2) n=53	0,0 (0-0,6) n=85
Fruktose (μ mol/ml)	14,7 (10,7-22,4) n=65	16,3 (10,3-22,1) n=28	16,2 (10,3-22,9) n=50	8,6 (1,7-14,4) n=89
α -Glukosidase (mU/ml)	11,8 (7,0-18,7) n=69	11,0 (8,0-13,8) n=32	9,7 (6,8-13,9) n=51	7,8 (4,6-12,9) n=84
Elastase (ng/ml)	67,0 (17,0-190,0) n=65	45,0 (24,7-137,2) n=25	47,0 (19,6-159,4) n=33	84,1 (24,1-406,0) n=70
Zink (μ mol/ml)	3,8 (2,6-5,9) n=49	5,5 (2,4-7,1) n=26	4,9 (3,4-8,2) n=44	4,3 (1,8-9,8) n=72

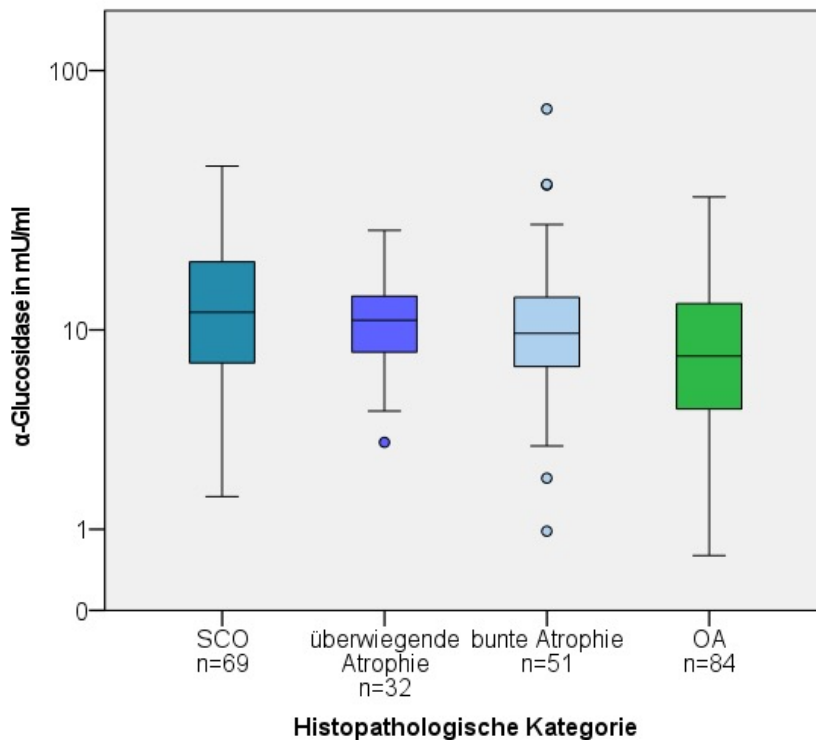


Abbildung 14: α -Glukosidase in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenescore (SCO n=69, überwiegende Atrophie n=32, bunte Atrophie n=51, OA n=84). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. $p < 0,05$ im Kruskal-Wallis Test.

Im Kruskal-Wallis-Test waren die Kategorien signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test, $p = 0,004$). Mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte sich der Unterschied von OA gegenüber SCO und gegenüber überwiegender Atrophie signifikant verschieden ($p < 0,01$ und $p = 0,021$). Gerade nicht statistisch signifikant war der Unterschied zwischen OA und bunter Atrophie ($p = 0,064$).

3.2 Ergebnisse IVF/ICSI

Von 346 Patienten mit operativer Spermengewinnung wurde bei 85 Patienten ein SCO festgestellt und bei 15 ein Spermatogenesearerest. Damit war bei diesen Patienten eine IVF/ICSI nicht möglich, so dass diese Patienten hier nicht weiter beachtet werden können. 60 Patienten mit Nachweis elongierter Spermatozoen in der Histologie holten ihre Proben nicht aus der Kryokonservierung ab, z.B. weil die TESE im Rahmen einer Refertilisierungsoperation entnommen wurde und anschließend nicht mehr von Nöten war. Zu 42 Patienten liegen keine Daten aus weiterbehandelnden Kinderwunschzentren vor, weil die Zentren entweder keine Daten zur Verfügung stellen wollten oder im Ausland liegen. Somit verbleiben 144 Patienten, zu denen dem Verfasser Daten aus behandelnden Kinderwunschzentren vorliegen. Zu diesen 144 Patienten gibt es insgesamt 465 ICSI-Zyklen.

Bei 152 Zyklen lagen entweder keine Daten vor (59) oder es wurde Spendersperma (51) bzw. homologes Ejakulat verwendet (33). Zudem konnten bei fünf Zyklen keine Spermien und bei drei Zyklen keine Eizellen gefunden werden. Somit verbleiben von 465 Zyklen 314, die zur weiteren Datenverwertung genutzt werden konnten. Von diesen 314 Zyklen wurden bei fünf Zyklen aufgetaute Eizellen verwendet. 142 Zyklen stammen von Patienten mit NOA und 172 von Patienten mit OA. Bei 44 der 172 Zyklen von OA-Patienten wurde MESA-Material verwendet. Bei den restlichen Zyklen kam TESE-Material zum Einsatz.

In nachfolgender Abbildung 15 ist dies nochmals veranschaulicht:

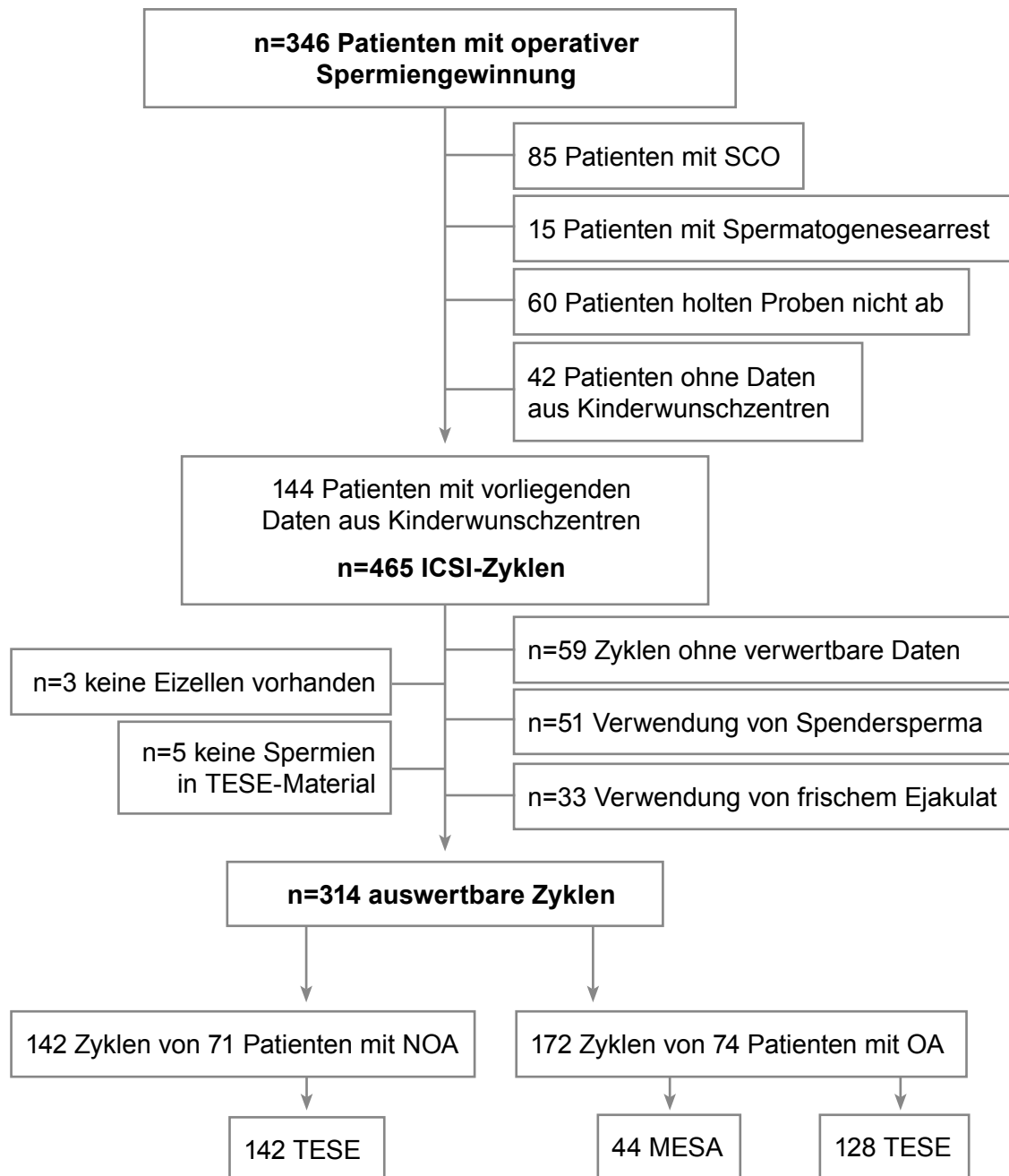


Abbildung 15: Flussdiagramm zur Auswertung der IVF/ICSI

3.2.1 Ergebnisse IVF/ICSI nach NOA und OA sowie in Abhängigkeit des verwendeten Materials

Die Kategorisierung der Zyklen in NOA und OA erfolgte anhand des durchschnittlichen histologischen Spermatogenescores.

Fertilisationsrate

Die erfolgreiche Fertilisation ist hier analog zum deutschen IVF-Register als erfolgreiche Fertilisation von mindestens einer Eizelle pro Zyklus festgelegt. Die Fertilisationsrate ist definiert als erfolgreiche Fertilisationen / Gesamtzahl der Zyklen.

In der Gruppe NOA (71 Patienten) lag die Fertilisationsrate nach TESE bei 90,1% (128/142 Zyklen). In der Gruppe OA (74 Patienten) lag die Fertilisationsrate nach TESE bei 93,8% (120/128 Zyklen), nach MESA bei 97,7% (43/44 Zyklen). Die Daten sind in Tabelle 14 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Fertilisationsrate hinsichtlich TESE-Material oder MESA-Material bei OA festgestellt werden (Chi-Quadrat Test, $p=0,307$).

Tabelle 14: Fertilisationsraten bei Patienten mit NOA und OA

Patienten (n)	TESE (Zyklen)	MESA (Zyklen)
NOA (71)	90,1% (128)	--
OA (74)	93,8% (120)	97,7% (43)

Klinische Schwangerschaften/Schwangerschaftsrate

Die klinische Schwangerschaft wurde im Datensatz durch das Vorhandensein einer intrauterinen Fruchthöhle definiert.

Von 314 Zyklen lagen zu 301 Zyklen (95,9%) Daten bezüglich einer intrauterinen Fruchthöhle vor (133 Zyklen bei NOA, 168 bei OA). Bei 62 Zyklen konnte eine intrauterine Fruchthöhle festgestellt werden (21 Zyklen bei NOA, 41 bei OA). Bei 8 Zyklen konnten zwei intrauterine Fruchthöhlen nachgewiesen werden (3 Zyklen bei NOA, 5 bei OA). Tabelle 15 stellt die Anzahl der intrauterinen Fruchthöhlen in Abhängigkeit von NOA und TESE sowie des verwendeten Fertilisationsmaterials genauer dar.

Tabelle 15: Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen bei Patienten mit NOA und OA

Intrauterine Fruchthöhlen	NOA (133 Zyklen)	OA (168 Zyklen)	
	TESE	TESE	MESA
0	109	94	28
1	21	28	13
2	3	4	1

Da in der weiteren Betrachtung die genaue Anzahl der intrauterinen Fruchthöhlen keine Rolle spielt, sondern nur, ob es eine klinische Schwangerschaft gab, wird dies in der nachfolgenden Tabelle 16 nochmals vereinfacht dargestellt.

Tabelle 16: Klinische Schwangerschaften in Abhängigkeit von der Hodenhistologie und des verwendeten Materials (TESE/MESA)

Schwangerschaft	NOA (133 Zyklen)	OA (168 Zyklen)	
	TESE	TESE	MESA
Nein	109	94	28
Ja	24	32	14

Bei NOA konnten nach TESE 24 klinische Schwangerschaften festgestellt werden, was einer Schwangerschaftsrate von 18,0% (24/133 Zyklen) entspricht.

Bei OA wurden nach TESE 32 klinische Schwangerschaften beobachtet, woraus sich eine Schwangerschaftsrate von 25,4% (32/126 Zyklen) errechnet. Nach MESA lag diese mit 14 klinischen Schwangerschaften bei 33,3% (14/42 Zyklen).

Die nachstehende Tabelle 17 veranschaulicht diese Zahlen nochmals:

Tabelle 17: Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Hodenhistologie

Patienten (n)	TESE (Zyklen)	MESA (Zyklen)
NOA (71)	18,0% (24)	--
OA (74)	25,4% (32)	33,3% (14)

Der Unterschied der Schwangerschaftsraten bei OA hinsichtlich der Verwendung des Fertilisationsmaterials ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat Test, $p=0,318$).

Geburtenrate

Bei insgesamt 70 Schwangerschaften kam es in 8 Fällen zu einem Abort (11,4%). Hin- gegen wurden während 62 Geburten 70 Kinder geboren (8 Mehrlingsschwangerschaften).

Bei NOA und TESE endeten 3 von 24 Schwangerschaften mit Abort. Die Geburtenrate erreichte 15,8% (21/133 Zyklen).

Im Falle OA und TESE ereignete sich bei 2 von 32 Schwangerschaften ein Abort; die Geburtenrate lag bei 23,8% (30/126 Zyklen). Wurde MESA-Material verwendet, kam es zu 3 Aborten bei 14 Schwangerschaften und die Geburtenrate erreichte 26,2% (11/42 Zyklen). In Tabelle 18 ist die Geburtenrate in Abhängigkeit der Hodenhistologie dargestellt. Die Geburtenraten bei OA bezüglich der Verwendung des Fertilisationsmaterials sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat Test, $p=0,756$).

Tabelle 18: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Hodenhistologie

Patienten (n)	TESE (Zyklen)	MESA (Zyklen)
NOA (71)	15,8% (21)	--
OA (74)	23,8% (30)	26,2% (11)

Die nachfolgende Tabelle 19 stellt die Erfolgsraten der IVF/ICSI bei NOA und OA nochmals vergleichend dar:

Tabelle 19: Übersicht der Erfolgsraten bei NOA und OA in Abhängigkeit von dem für IVF/ICSI verwendeten Material

Probenart	Fertilisationsrate		Schwangerschaftsrate		Geburtenrate	
	TESE	MESA	TESE	MESA	TESE	MESA
NOA	90,1%		18,0%		15,8%	
OA	93,8%	97,7%	25,4%	33,3%	23,8%	26,2%

In der statistischen Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede der Fertilisations-, Schwangerschafts- und Geburtenrate zwischen NOA und OA nicht signifikant waren ($p=0,117$; $p=0,057$; $p=0,066$).

3.2.2 Ergebnisse IVF/ICSI nach Sexualhormonen und Hodenvolumen

Anschließend wurde untersucht, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen sowie dem Hodenvolumen und dem Ergebnis der Kinderwunschbehandlung existiert, weil dies für die Beratung von Patienten von Interesse wäre. Bei der statistischen Auswertung wurde bei univariater Analyse der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die multivariate Analyse erfolgte mittels binär logistischer Regression. Dabei wurden Patienten mit NOA und OA getrennt betrachtet, um eventuelle Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen zu können.

NOA

Wie Tabelle 20 zeigt, konnte in der statistischen Auswertung dieser Daten weder uni- noch multivariat ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen bzw. des Hodenvolumens und erfolgreicher Fertilisation bei NOA gefunden werden (stets $p > 0,05$).

Tabelle 20: Fertilisation in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA

	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
Nicht erfolgreiche Fertilisation	17,2 (15,3-19,1) n=14	6,7 (4,6-10,8) n=12	365,5 (259-392) n=14	13,0 (10,3-14,1) n=14
Erfolgreiche Fertilisation	17,3 (9,9-21,5) n=128	5,8 (4,0-8,3) n=123	379 (272-480) n=126	15,0 (10,0-20,0) n=126
p univariat	0,740	0,334	0,137	0,079
p multivariat (n=131)	0,953	0,816	0,097	0,191

Tabelle 21 legt dar, dass weder uni- noch multivariat ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Sexualhormonen bzw. dem Hodenvolumen und klinischer Schwangerschaft bei NOA besteht. Dennoch ist anzumerken, dass der Median des FSH bei Eintritt einer klinischen Schwangerschaft unerwartet höher liegt.

Tabelle 21: Klinische Schwangerschaft in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA

	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
Keine Schwangerschaft	17,3 (9,9-20,1) n=109	5,8 (4,0-8,3) n=102	402,0 (274-481) n=109	14,4 (10,0-18,0) n=107
Schwangerschaft	19,5 (16,1-25,7) n=24	5,8 (4,2-10,0) n=24	359,5 (292-471) n=22	12,5 (8,6-18,3) n=24
p univariat	0,057	0,484	0,707	0,181
p multivariat (n=122)	0,594	0,744	0,546	0,776

Tabelle 22 zeigt die Geburt in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA. Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen stattgefundener und nicht stattgefundener Geburt konnte lediglich für FSH in der univariaten Analyse festgestellt werden. Ein höheres FSH ist demnach mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine

Geburt bei NOA assoziiert. Wie auch bei klinischer Schwangerschaft liegt der Median des FSH bei Geburt höher, wenn auch nicht statistisch signifikant. Es wäre zu erwarten, dass dies bei Nichteintreten einer Geburt der Fall ist. Für LH und Testosteron sowie für alle Parameter in der multivariaten Analyse konnte kein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden.

Tabelle 22: Geburt in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA

	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
Keine Geburt	17,2 (9,9-20,1) n=112	5,8 (4,0-8,3) n=105	397 (272-485) n=112	14,4 (10,3-18,0) n=110
Geburt	20,0 (17,3-26,4) n=21	5,9 (4,1-10,7) n=21	379 (292-471) n=19	10,0 (8,2-16,8) n=21
p univariat	0,010	0,357	0,990	0,068
p multivariat (n=122)	0,362	0,804	0,756	0,701

OA

Bei der statistischen Auswertung zeigte sich, dass sowohl univariat als auch multivariat bei den betrachteten Sexualhormonen und des Hodenvolumens im Falle einer OA keine der Unterschiede zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher Fertilisation signifikant waren (vgl. Tab. 23).

Tabelle 23: Fertilisation in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei OA

	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
Nicht erfolgreiche Fertilisation	2,6 (1,7-3,8) n=9	2,9 (2,1-4,3) n=8	452 (343-608) n=9	27,0 (20,0-30,0) n=9
Erfolgreiche Fertilisation	3,8 (2,7-5,9) n=160	3,4 (2,3-4,2) n=131	423 (323-525,5) n=160	24,0 (20,0-30,0) n=153
p univariat	0,597	0,321	0,597	0,534
p multivariat (n=131)	0,313	0,710	0,382	0,549

In der univariaten Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigerem FSH und klinischer Schwangerschaft bei OA gezeigt werden ($p=0,035$). Die multivariate Analyse

war jedoch nicht statistisch signifikant. Auch alle anderen Parameter waren sowohl uni- als auch multivariat nicht signifikant unterschiedlich (vgl. Tab. 24).

Tabelle 24: Klinische Schwangerschaft in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei OA

	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
Keine Schwangerschaft	3,9 (2,6-6,0) n=119	3,4 (2,3-4,2) n=104	407,0 (323-521) n=119	24,0 (18,4-30,0) n=114
Schwangerschaft	3,5 (2,5-4,5) n=46	3,2 (2,6-3,5) n=33	430,0 (302-527) n=46	23,0 (22,0-30,0) n=44
p univariat	0,035	0,842	0,777	0,313
p multivariat (n=129)	0,054	0,106	0,394	0,872

Weder in einer univariaten noch multivariaten Analyse konnte bei den Sexualhormonen bzw. dem Hodenvolumen ein signifikanter Unterschied zwischen stattgefundener und nicht stattgefundener Geburt festgestellt werden (vgl. Tab. 25).

Tabelle 25: Geburt in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei OA

	FSH (IU/ml)	LH (U/l)	Testosteron (ng/dl)	Gesamthodenvolumen (ml)
Keine Geburt	3,8 (2,6-6,0) n=124	3,3 (2,2-4,2) n=108	408,5 (325-533,5) n=124	24,0 (18,5-30,0) n=119
Geburt	3,6 (2,5-4,5) n=41	3,4 (2,7-4,2) n=29	430 (283-524) n=41	23,0 (22,0-30,0) n=39
p univariat	0,110	0,316	0,905	0,464
p multivariat (n=129)	0,062	0,052	0,263	0,591

3.2.3 Ergebnisse IVF/ICSI nach histologischem Spermatogenesecore

Weil sowohl bei überwiegender als auch bei bunter Atrophie in der Regel keine klinische Obstruktion besteht und damit kein MESA-Material zur Verfügung steht, wurden in der Auswertung nur Zyklen berücksichtigt, bei denen TESE-Material verwendet wurde. Damit wurde eine Gesamtzahl von 270 Zyklen betrachtet. Zudem wurde untersucht, ob Ergebnisunterschiede in Abhängigkeit der Berechnungsmethode (durchschnittlich bzw. maximal) des histologischen Spermatogenesecores wie in [Kap. 2.2](#) beschrieben

bestehen. Je nachdem ob der durchschnittliche histologische Spermatogenesecore, errechnet als arithmetisches Mittel ($\bar{x}$) aus allen entnommenen fixierten Biopsien oder der maximale histologische Spermatogenesecore aller entnommenen fixierten Biopsien für die Kategorisierung eines Patienten zu Grunde gelegt wurde, ergeben sich unterschiedliche Patientenzahlen und konsekutiv ICSI-Zyklen in den jeweiligen histopathologischen Kategorien. Tab. 26 zeigt die unterschiedliche Anzahl der Zyklen in den jeweiligen Kategorien. Es zeigt sich, dass bei Berechnung nach dem max. Spermatogenesecore tendenziell mehr Zyklen in Kategorien mit besser erhaltener Spermatogenese (Anteil Tubuli mit elongierten Spermatiden) zu finden sind.

Tabelle 26: Anzahl der ICSI-Zyklen nach histopathologischer Kategorie in Abhängigkeit der zu Grunde liegenden Berechnungsmethode des Spermatogenesecores (durchschnittliche vs. maximal)

Histopathologische Kategorie	Berechnungsgrundlage für Kategorisierung	
	Durchschnittlicher histologischer Spermatogenesecore	Maximaler histologischer Spermatogenesecore
Überwiegende Atrophie	36 (13,3%)	9 (3,3%)
Bunte Atrophie	106 (39,3%)	101 (37,4%)
OA	128 (47,4%)	160 (59,3%)
Gesamt	270	270

Fertilisationsrate

Die erfolgreiche Fertilisation ist in [Kap. 3.2.1](#) definiert. Insgesamt wurden 270 Zyklen ausgewertet. Nach Berechnung des durchschnittlichen Spermatogenesecores lag bei überwiegender Atrophie die Fertilisationsrate bei 86,1% (31/36 Zyklen). In der Kategorie bunte Atrophie wurde eine Fertilisationsrate von 91,5% (97/106 Zyklen) erreicht. Bei OA-Patienten lag sie bei 93,8% (120/128 Zyklen).

Wurde der max. Spermatogenesecore berechnet, lag die Fertilisationsrate im Falle überwiegender Atrophie bei 77,8% (7/9 Zyklen), im Falle bunter Atrophie bei 89,1% (90/101 Zyklen) und in der Kategorie OA bei 94,4% (151/160 Zyklen).

Tabelle 27 zeigt die erfolgreichen Fertilisationen und die Fertilisationsrate in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesecore. Tabelle 28 zeigt dies für die histopathologischen Kategorien nach maximalem Spermatogenesecore.

Tabelle 27: Erfolgreiche Fertilisation in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenescore

Erfolgreiche Fertilisation*			
Histopathologische Kategorie nach Ø Spermatogenescore	Nein	Ja	Gesamt
Überwiegende Atrophie	5	31 (86,1%)	36
Bunte Atrophie	9	97 (91,5%)	108
OA	8	120 (93,8%)	128
Gesamt	22	248	270

* Anzahl der Zyklen

Tabelle 28: Erfolgreiche Fertilisation in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenescore

Erfolgreiche Fertilisation*			
Histopathologische Kategorie nach max. Spermatogenescore	Nein	Ja	Gesamt
Überwiegende Atrophie	2	7 (77,8%)	9
Bunte Atrophie	11	90 (89,1%)	101
OA	9	151 (94,4%)	160
Gesamt	22	248	270

* Anzahl der Zyklen

Schwangerschaftsrate

Von den 270 Zyklen lagen hinsichtlich einer Schwangerschaft zu 259 Zyklen Daten vor. Tabelle 29 und 30 zeigen die Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem bzw. maximalem Spermatogenescore. Da auch hier in der weiteren Betrachtung die genaue Anzahl der intrauterinen Fruchthöhlen keine Rolle spielt, sondern lediglich, ob eine klinische Schwangerschaft vorlag, sind im Folgenden die Schwangerschaften und die Schwangerschaftsraten aufgeführt und dies in Tabelle 30 und 31 in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem bzw. maximalem Spermatogenescore nochmals dargestellt.

Bestand nach durchschnittlichem Spermatogenescore eine überwiegende Atrophie, kam in 6 Fällen eine Schwangerschaft zustande; die Schwangerschaftsrate betrug 17,1% (6/35 Zyklen). Bei der Berechnung nach max. Spermatogenescore kam es bei überwiegender Atrophie zu keiner Schwangerschaft. Die Schwangerschaftsrate bei

bunter Atrophie betrug nach durchschnittlichem Spermatogenesescore 18,4% (18/98 Zyklen) bzw. 18,8% (18/96 Zyklen) nach max. Spermatogenesescore. Im Falle einer OA erreichte die Schwangerschaftsrate nach durchschnittlichem Spermatogenesescore 25,4% (32/126 Zyklen) bzw. 24,7% (38/154 Zyklen) nach max. Spermatogenesescore.

Tabelle 29: Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore

	Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen		
	0	1	2
Überwiegende Atrophie	29	6	0
Bunte Atrophie	80	15	3
OA	94	28	4
Gesamt	203	49	7

Tabelle 30: Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesescore

	Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen		
	0	1	2
Überwiegende Atrophie	9	0	0
Bunte Atrophie	78	16	2
OA	116	33	5
Gesamt	203	49	7

Tabelle 31: Schwangerschaften in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore

Klinische Schwangerschaften			
Histopathologische Kategorie nach Ø Spermatogenesescore	Nein	Ja	Gesamt
Überwiegende Atrophie	29	6 (17,1%)	35
Bunte Atrophie	80	18 (18,4%)	98
OA	94	32 (25,4%)	126
Gesamt	203	56	259

Tabelle 32: Schwangerschaften in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesecore

Klinische Schwangerschaften			
Histopathologische Kategorie nach max. Spermatogenesecore	Nein	Ja	Gesamt
Überwiegende Atrophie	9	0 (0%)	9
Bunte Atrophie	78	18 (18,8%)	96
OA	116	38 (24,7%)	154
Gesamt	203	56	259

Geburtenrate

Von insgesamt 270 Zyklen lagen zu 259 Zyklen Daten hinsichtlich einer Geburt vor. Nach Berechnung des durchschnittlichen Spermatogenesecores endeten im Falle einer überwiegenden Atrophie 2 von 6 Schwangerschaften mit einem Abort. Somit ergibt sich eine Geburtenrate von 11,4% (4/35 Zyklen). Bei bunter Atrophie ereignete sich in 1 von 18 Schwangerschaften ein Abort. Die Geburtenrate betrug demnach 17,5% (17/97 Zyklen). Lag eine OA zu Grunde, kam es bei 2 von 32 Schwangerschaften zum Abort und die Geburtenrate betrug 23,8% (30/126 Zyklen).

Wurde der max. Spermatogenesecore errechnet, ereignete sich bei bunter Atrophie in 3 von 18 Schwangerschaften ein Abort. Die Geburtenrate betrug folglich 15,8% (15/95 Zyklen). Bestand eine OA, kam es bei 2 von 38 Schwangerschaften zum Abort und die Geburtenrate betrug 23,4% (36/154 Zyklen).

Tabellen 33 und 34 zeigen eine Übersicht der Anzahl an Aborten in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem bzw. maximalem Spermatogenesecore. Die Tabellen 35 und 36 stellen eine Übersicht der Anzahl an Geburten in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem bzw. maximalem Spermatogenesecore dar.

Tabelle 33: Anzahl Aborte in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesesscore

Histopathologische Kategorie nach Ø Spermatogenesesscore	Anzahl Aborte
Überwiegende Atrophie	2
Bunte Atrophie	1
OA	2
Gesamt	5

Tabelle 34: Anzahl Aborte in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesesscore

Histopathologische Kategorie nach max. Spermatogenesesscore	Anzahl Aborte
Bunte Atrophie	3
OA	2
Gesamt	5

Tabelle 35: Geburten in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesesscore

Geburten			
Histopathologische Kategorie nach Ø Spermatogenesesscore	Nein	Ja	Gesamt
Überwiegende Atrophie	31	4 (11,4%)	35
Bunte Atrophie	81	17 (17,5%)	98
OA	96	30 (23,8%)	126
Gesamt	208	51	259

Tabelle 36: Geburten in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesesscore

Geburten			
Histopathologische Kategorie nach max. Spermatogenesesscore	Nein	Ja	Gesamt
Überwiegende Atrophie	9	0 (0%)	9
Bunte Atrophie	81	15 (15,8%)	96
OA	118	36 (23,4%)	154
Gesamt	208	51	259

Zusammenfassend finden sich in Tabelle 37 die Erfolgsraten der ICSI bei Verwendung von TESE-Material in den histopathologischen Kategorien nach durchschnittlichem ($\emptyset$) und maximalem (max.) histologischen Spermatogenesecore.

Tabelle 37: Erfolgsraten der ICSI in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorien nach durchschnittlichem ($\emptyset$) bzw. maximalem (max.) Spermatogenesecore

	Fertilisationsrate		Schwangerschaftsrate		Geburtenrate	
Histopathologische Kategorie	$\emptyset$	max.	$\emptyset$	max.	$\emptyset$	max.
Überwiegende Atrophie	86,1%	77,8%	17,1%	0%	11,4%	0%
Bunte Atrophie	91,5%	89,1%	18,6%	18,9%	17,5%	15,8%
OA	93,8%	94,4%	25,4%	24,7%	23,8%	23,4%
<i>p-Wert</i>	<i>0,331</i>	<i>0,093</i>	<i>0,354</i>	<i>0,151</i>	<i>0,203</i>	<i>0,105</i>

Bei der statistischen Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test zeigte sich, dass der Unterschied aller betrachteten Raten nicht signifikant ist (stets $p > 0,05$). Nach Berechnung des maximalen Spermatogenesecores bei überwiegender Atrophie war keine Schwangerschaft oder Geburt nachweisbar. Dennoch zeigte die unterschiedliche Berechnungsmethode des histologischen Spermatogenesecores gerade auch in diesem Fall keine signifikanten Unterschiede. Dies könnte jedoch auch auf die geringe Fallzahl ($n=9$) der überwiegenden Atrophie nach Berechnung des maximalen Spermatogenesecores zurückzuführen sein.

3.3 Evaluation des weiteren Vorgehens nach operativer Spermiengewinnung und der Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten Operation

Im Rahmen der Patientenbefragung wurden 346 Patienten ermittelt, an die ein Fragebogen versandt werden konnte. An 11 im Ausland residierende Patienten wurde kein Fragebogen versendet, da hier nur unvollständige Adressen vorlagen. Von den 335 versendeten Fragebögen kamen 141 Fragebögen (42,1%) ausgefüllt zurück. 25 Patienten (7,5%) wollten den Fragebogen nicht beantworten, wobei hiervon 12 Patienten TESE-negativ und 13 Patienten TESE-positiv waren. Der Prozentanteil der TESE-negativen Patienten, die nicht antworten wollten, ist somit doppelt so hoch wie in der TESE-positiven Gruppe (13,2% vs. 5,3%). Für 12 Personen ergab die Beantwortung des Fragebogens keinen Sinn, da die TESE im Rahmen einer Refertilisierungs-OP stattfand, die Proben nicht mehr benötigt und schließlich auch nicht abgeholt wurden.

Somit wurden 129 Fragebögen (38,5%) beantwortet. 99 von 244 Patienten mit erfolgreicher TESE sendeten den Fragebogen ausgefüllt zurück (Rücklaufquote 40,6%). Von den 91 Patienten, bei denen eine TESE erfolglos geblieben war, beantworteten 30 den Fragebogen (Rücklaufquote 33,0%). Die folgende Abbildung veranschaulicht diese Zahlen auch im Hinblick auf das Ergebnis der TESE noch einmal:

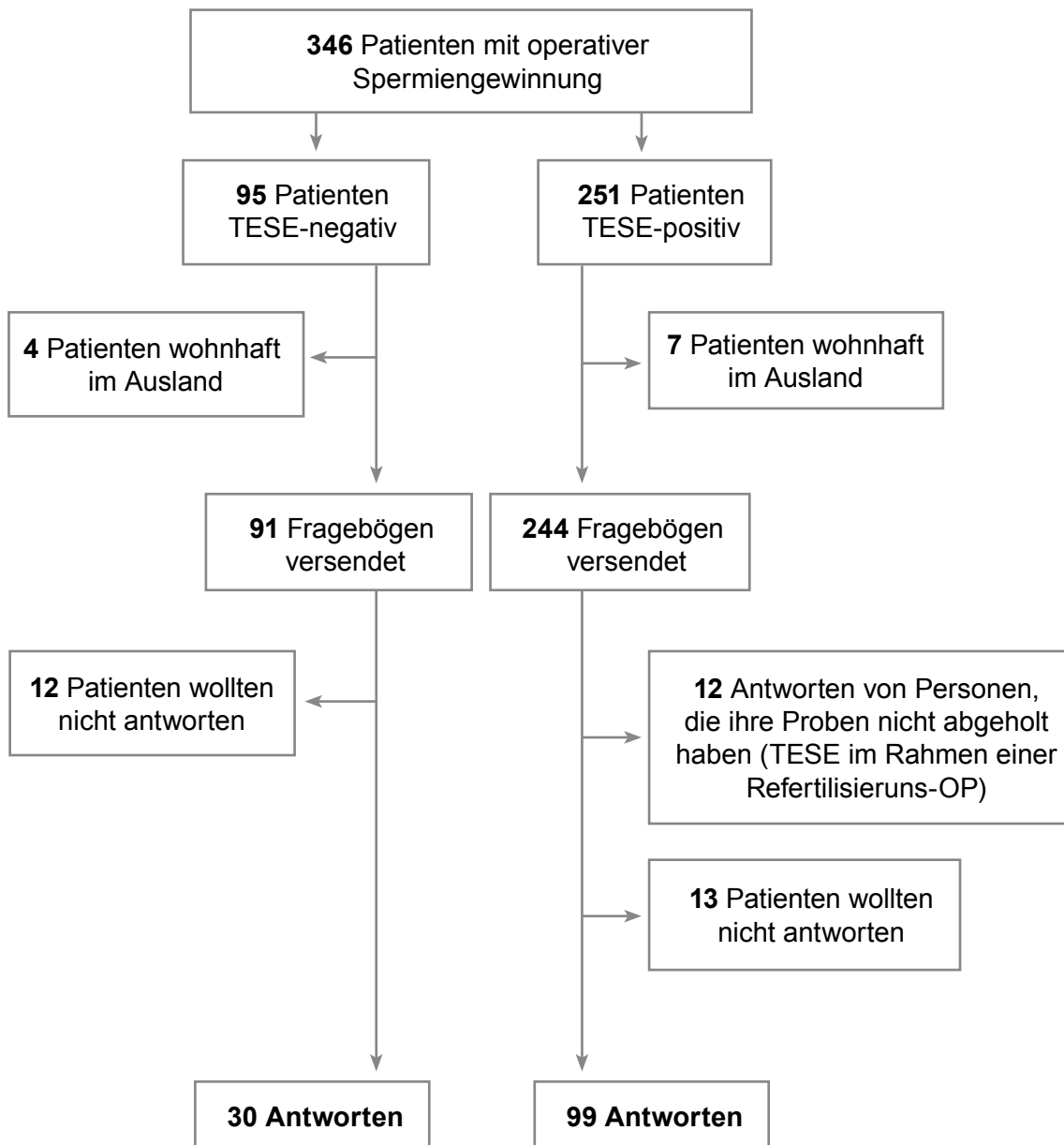


Abbildung 16: Überblick zur Auswertung der Fragebögen

3.3.1 Fragebögen für Patienten mit Spermiennachweis in der Hodenbiopsie

Von 251 Patienten mit Spermiennachweis in der Hodenbiopsie wollten 13 (5,2%) den Fragebogen nicht beantworten. 7 Personen waren im Ausland wohnhaft und wurden daher von der Befragung ausgeschlossen. Von den verbliebenen 231 Patienten antworteten 111 (48,1%), wovon 12 Patienten ihre Proben nicht abgeholt haben, weil diese ihm Rahmen einer Refertilisierungsoperation entnommen worden waren.

Frage 1 – In welche/s Kinderwunschzentrum/Kinderwunschzentren wurden Ihre Hoden-/Samenzell-Proben transportiert?

Aus den Antworten zu dieser Frage lässt sich rückschließen auf die Anzahl der von den Patienten aufgesuchten Kinderwunschzentren. Dies ist in Abbildung 17 graphisch dargestellt.

74 Personen (76,3%) suchten nur ein Kinderwunschzentrum auf. 19 Personen (19,6%) wendeten sich an ein zweites Kinderwunschzentrum. Jeweils 2 Personen (2,1%) suchten drei bzw. vier Kinderwunschzentren mit ihren Proben auf.

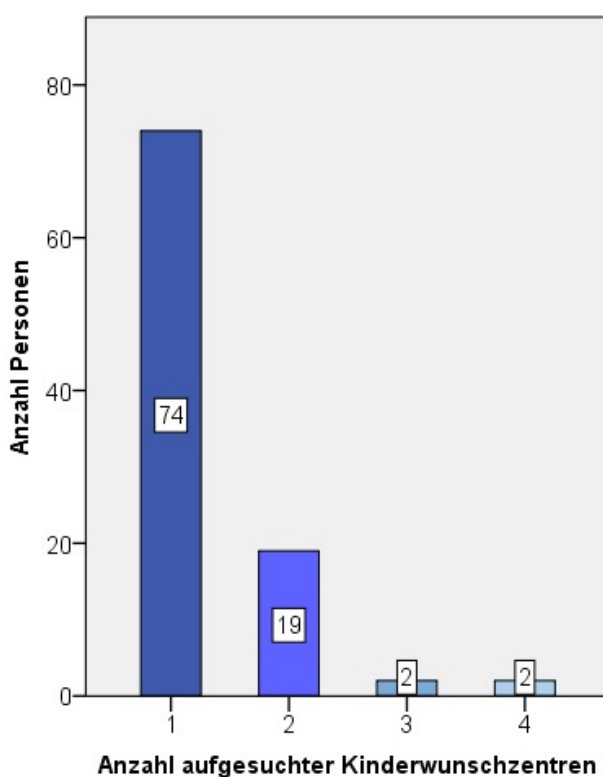


Abbildung 17: Anzahl der aufgesuchten Kinderwunschzentren. Darstellung von n=97 Antworten.

Frage 2 – Konnten im Kinderwunschzentrum in den Proben Spermien für eine Befruchtung gefunden werden?

Bei 90 Patienten (90,9%) konnten Spermien für eine Befruchtung in den Proben gefunden werden. In 7 Fällen (7,1%) gelang dies nicht. 2 Befragte (2%) machten keine Angabe (vgl. Abb. 18).

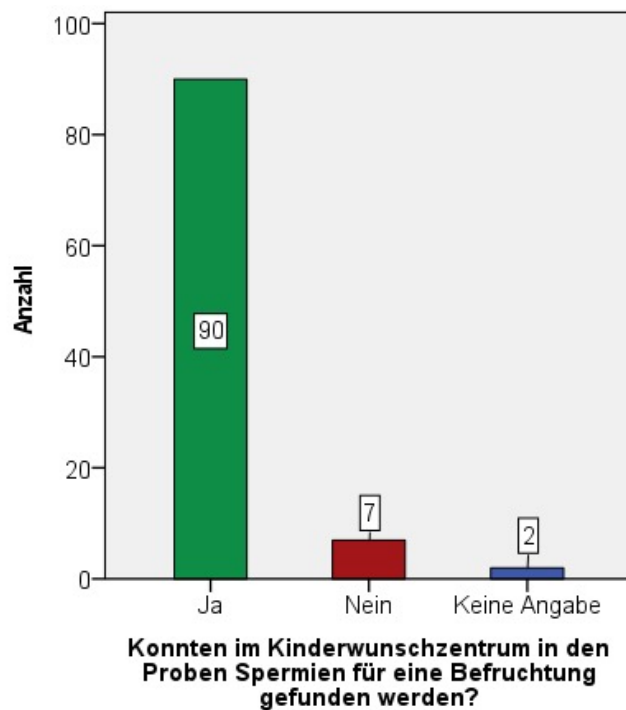


Abbildung 18: Konnten im Kinderwunschzentrum in den Proben Spermien für eine Befruchtung gefunden werden? Darstellung von n=99 Antworten.

Frage 3 – Konnte eine Schwangerschaft mit Ihren Proben erzielt werden?

Auf diese Frage antworteten insgesamt 94 Personen. Davon wurde in 52 Fällen (55,3%) eine Schwangerschaft erzielt. Bei 41 Patienten (43,6%) kam es zu keiner Schwangerschaft und in einem Fall (1,1%) wurde keine Befruchtung durchgeführt (vgl. Abb. 19).

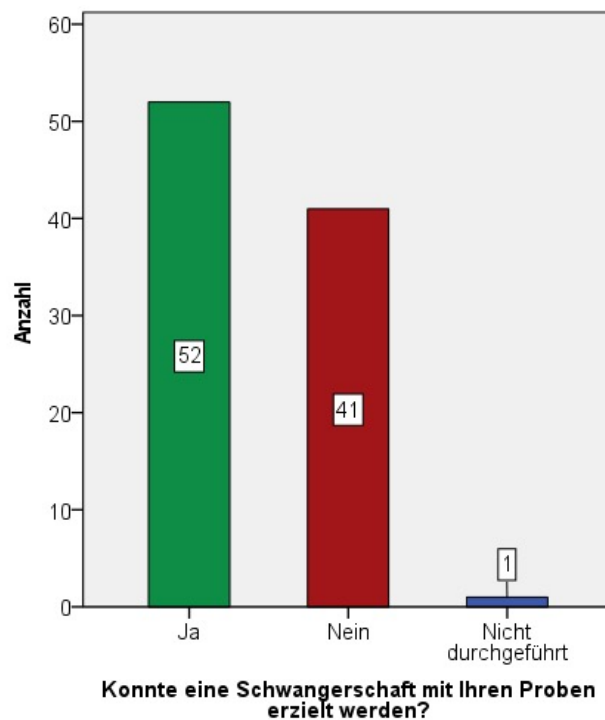


Abbildung 19: Konnte eine Schwangerschaft mit Ihren Proben erzielt werden? Darstellung von n=94 Antworten.

Frage 4 – Kam es zur Geburt eines/mehrerer Kinder?

Zu dieser Frage gab es insgesamt 56 Antworten. Es kam zu 45 Geburten (80,4%), wovon 38 Einlingsgeburten und 7 Zwillingsgeburten waren. In 8 Fällen (14,3%) kam es zu keiner Geburt. In einem Fall ereignete sich eine Totgeburt. Ebenfalls in je einem Fall war die Kinderwunschbehandlung zum Zeitpunkt der Beantwortung noch nicht abgeschlossen oder wurde noch nicht begonnen (vgl. Abb. 20).

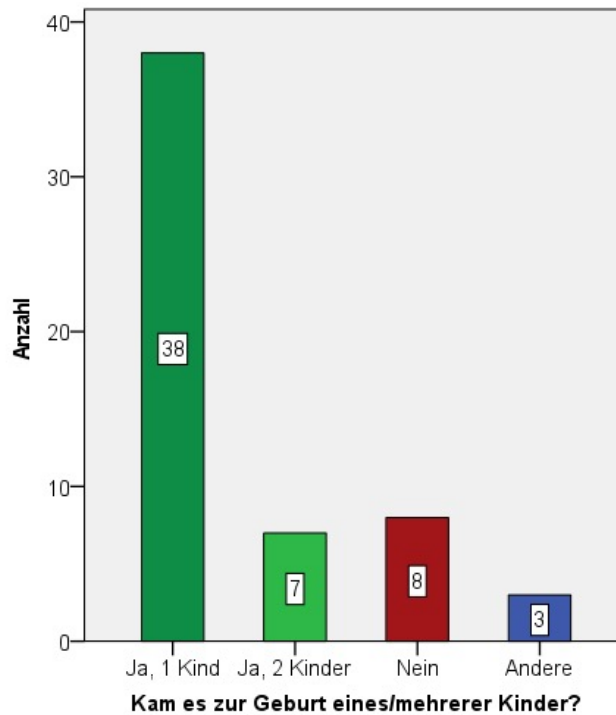


Abbildung 20: Kam es zur Geburt eines/mehrerer Kinder? Darstellung von n=56 Antworten.

Frage 5 – Wie ging es für Sie weiter, nachdem es zur Geburt eines Kindes kam?

Es beantworteten insgesamt 45 Personen diese Frage. Die meisten gaben an, dass der Kinderwunsch erfolgreich abgeschlossen sei (20 Personen; 44,4%). Bei 8 Personen (17,8%) wurden durch künstliche Befruchtung erneut ein oder mehrere Kinder geboren, davon bei 5 Personen ein Kind, bei 2 Personen zwei Kinder und bei einer Person vier Kinder. In 8 Fällen (17,8%) war eine erneute künstliche Befruchtung nicht erfolgreich. 2 Personen (4,4%) gaben an, dass durch eine erneute künstliche Befruchtung zum Zeitpunkt der Befragung eine Schwangerschaft bestand. Bei den restlichen 7 Personen (15,6%) fand entweder eine weitere künstliche Befruchtung statt oder diese war bereits geplant (vgl. Abb. 21).

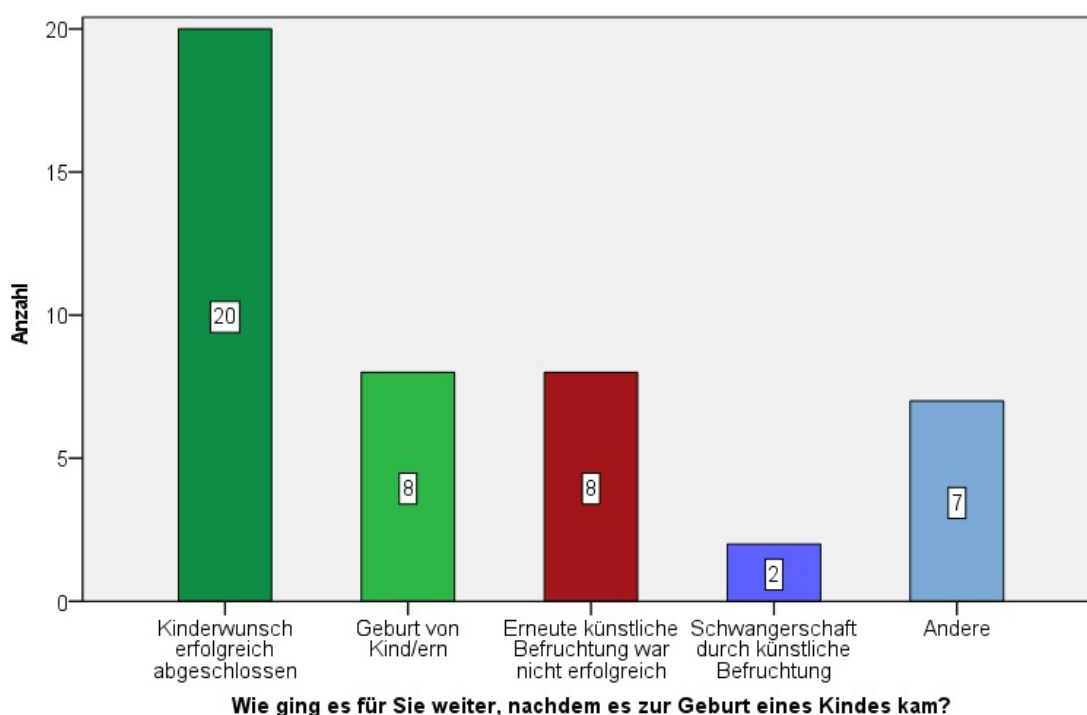


Abbildung 21: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es zur Geburt eines Kindes kam?
Darstellung von n=45 Antworten.

Frage 6 – Wie ging es für Sie weiter, nachdem es nicht zur Geburt eines Kindes kam?

Es wurden 58 Antworten auf diese Frage gegeben.

Etwa ein Viertel der Befragten (15 Personen; 25,9%) gab den Kinderwunsch demnach auf. Bei einem der Befragten handelte es sich allerdings um den Zweitkinderwunsch, d.h. ein Kind wurde bereits durch IVF/ICSI geboren.

Ebenfalls fast ein Viertel (13 Personen; 22,4%) entschied sich anschließend für eine Fremdsamenspende. Von diesen 13 Personen wurden bei 5 je ein Kind und bei 3 Personen zwei Kinder geboren. In einem Fall bestand zum Zeitpunkt der Befragung eine Schwangerschaft durch eine Fremdsamenspende und 2 Personen überlegten hinsichtlich einer solchen. Bei ebenfalls 2 Personen war eine Fremdsamenspende nicht erfolgreich.

Bei 10 Befragten (17,2%) wurde entweder eine erneute ICSI durchgeführt (7 Personen) oder eine ICSI war zum Zeitpunkt der Befragung geplant (3 Personen).

Für eine Adoption oder die Aufnahme eines Pflegekindes entschieden sich 6 Befragte (10,3%). In einem Fall wurde ein Kind adoptiert und in zwei Fällen zwei Kinder. Es wurden einmal ein Pflegekind und einmal zwei Pflegekinder aufgenommen. Ein Befragter gab an, entweder adoptieren oder ein Pflegekind aufnehmen zu wollen.

Über eine erneute Hodenbiopsie in einem anderen Zentrum berichteten vier Befragte (6,9%). In zwei Fällen (3,4%) trennten sich die Paare. 3 Männer (5,2%) gaben nicht nur den Kinderwunsch auf, sondern trennten sich zudem auch von ihren Partnerinnen.

Zum Zeitpunkt der Befragung war noch eine ICSI in der Durchführung.

Abbildung 22 stellt die eingeschlagenen Wege nach erfolgloser Kinderwunschbehandlung dar.

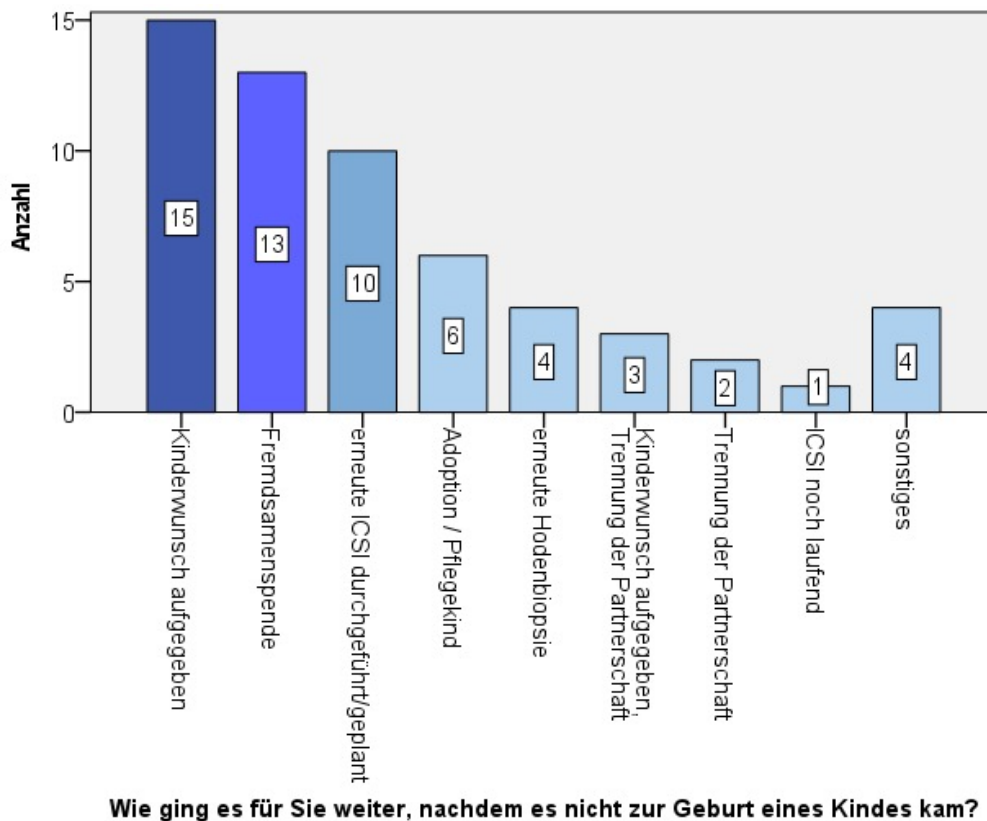


Abbildung 22: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es nicht zur Geburt eines Kindes kam? Darstellung von n=58 Antworten.

Frage 7 – Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?

Mit „Ja“ antworteten 84 Personen (84,8%) und 15 Personen (15,2%) mit „Nein“ (vgl. Abb. 23).

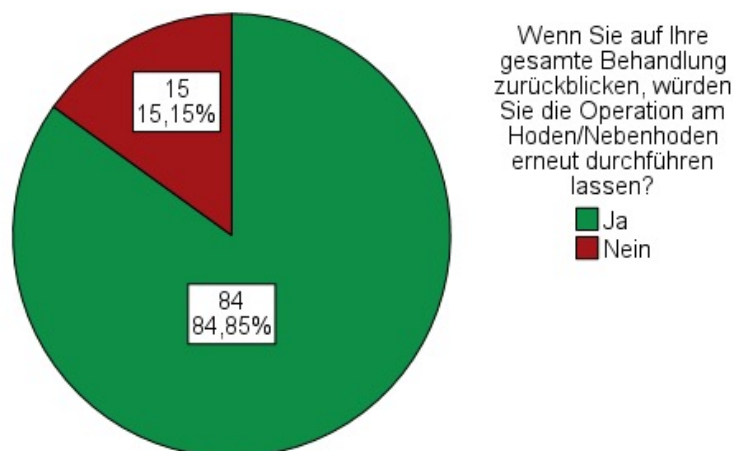


Abbildung 23: Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen? Darstellung von n=99 Antworten.

3.3.2 Fragebogenauswertung bei Patienten ohne Spermiennachweis im Hodengewebe

Von 95 Patienten ohne Spermiennachweis in der Biopsie wollten 12 Personen (12,6%) den Fragebogen nicht beantworten. 4 Patienten waren im Ausland wohnhaft und wurden daher von der Befragung ausgeschlossen. 30 (37,9%) der verbleibenden 79 Patienten beantworteten den Fragebogen.

Frage 1 – In welchem Kinderwunschzentrum sind Sie betreut worden?

Die überwiegende Mehrheit der Patienten beantwortete diese Frage nicht. Eventuell gegebene Antworten werden aus Datenschutzgründen hier nicht erwähnt.

Frage 2 – Sind Ihre Hodengewebsproben in ein Kinderwunschzentrum transportiert worden?

Es wurden 3 Proben (10%) in ein Kinderwunschzentrum transportiert. 27 Proben (90%) wurden nicht weiter transportiert (vgl. Abb. 24), da initial histologisch keine Spermien nachgewiesen werden konnten.

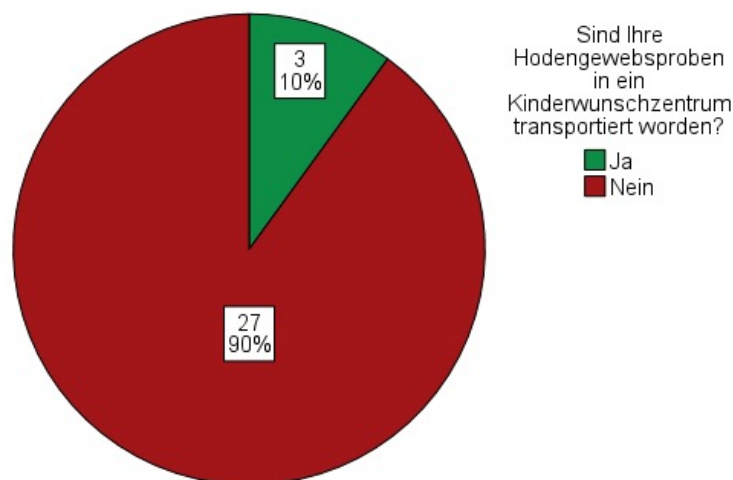


Abbildung 24: Sind ihre Hodengewebsproben in ein Kinderwunschzentrum transportiert worden? Darstellung von n=30 Antworten.

Frage 3 – Konnten im Kinderwunschzentrum in den Proben Spermien für eine Befruchtung gefunden werden?

Diese Frage wurde von den 3 Personen, die Frage 2 bejaht hatten, beantwortet. In keinem Fall konnten Spermien für eine Befruchtung gefunden werden.

Frage 4 – Konnte eine Schwangerschaft mit Ihren Proben erzielt werden?

Da der Fragebogen bei Verneinung von Frage 2 oder Frage 3 mit Frage 7 fortgesetzt werden sollte, wurden zu den Fragen 4 – 6 auch keine Antworten gegeben.

Frage 5 – Kam es zur Geburt eines/mehrerer Kinder?

Siehe Frage 4.

Frage 6 – Wie ging es für Sie weiter, nachdem es zur Geburt eines Kindes kam?

Siehe Frage 4.

Frage 7 – Wie ging es für Sie weiter, nachdem Ihre Hodengewebsproben nicht verwendet werden konnten?

Mehr als ein Drittel der Befragten entschloss sich für eine Fremdsamenspende (13 Befragte; 43,3%). In 5 Fällen wurde je ein Kind geboren, in 3 Fällen zwei Kinder und in einem Fall drei Kinder. Zum Zeitpunkt der Befragung war die Kinderwunschbehandlung mittels Fremdsamenspende noch bei 3 Paaren nicht abgeschlossen oder es bestand eine Schwangerschaft. In einem weiteren Fall war eine Fremdsamenspende nicht erfolgreich.

Ein Drittel der Befragten (10 Patienten) gab den Kinderwunsch auf. Eine Person ließ erneut eine Hodenbiopsie durchführen und ein Mann gab an, sich zusätzlich von der Partnerin getrennt zu haben.

2 Befragte (6,7%) entschlossen sich für eine Adoption und 2 Befragte (6,7%) waren bezüglich ihres weiteren Vorgehens noch unentschlossen. Die verschiedenen eingeschlagenen Wege der Patienten werden in Abbildung 25 graphisch dargestellt.

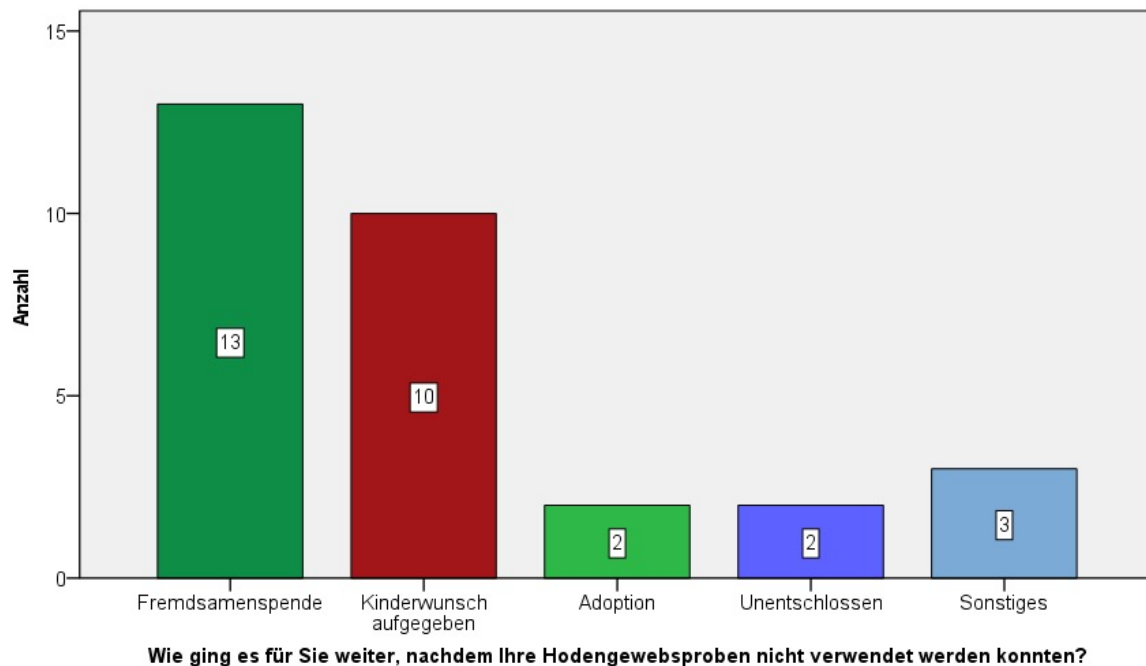


Abbildung 25: Wie ging es für Sie weiter, nachdem Ihre Hodengewebssproben nicht verwendet werden konnten? Darstellung von n=30 Antworten.

Frage 8 – Wenn Sie auf die gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?

Zu dieser Frage gaben 28 von 30 Befragten eine Antwort.

Mehr als drei Viertel der Befragten (22 Personen) würden eine Operation erneut durchführen lassen. 6 Männer (21,4%) würden dies nicht (vgl. Abb. 26).

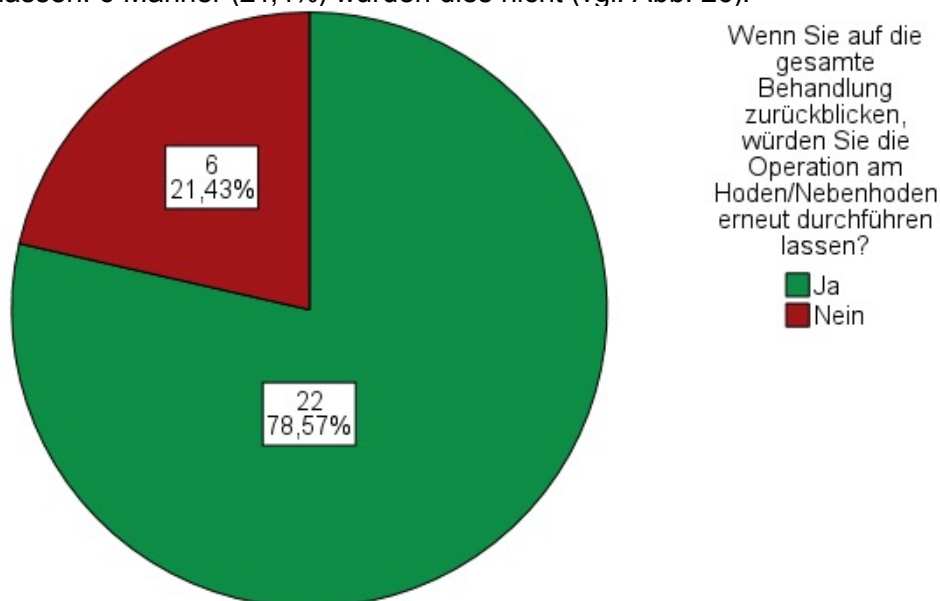


Abbildung 26: Wenn Sie auf die gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen? Darstellung von n=28 Antworten.

3.3.3 Retrospektive Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten operativen Spermengewinnung

Für 70,3% (26/37) der Befragten, bei denen keine Spermien für eine Kinderwunschbehandlung in den Biopsien gefunden wurden, käme eine operative Spermengewinnung wieder in Betracht. Im Vergleich dazu sind sogar 88,9% (80/90) der Patienten mit Spermienfindung retrospektiv dazu bereit (vgl. Tab. 38). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,01$; Chi-Quadrat-Test). Ob Spermien für eine weitere Kinderwunschbehandlung gefunden wurden, beeinflusst somit die retrospektive Beurteilung der operativen Spermienfindung.

Tabelle 38: Bereitschaft zur erneuten operativen Spermengewinnung in Abhängigkeit von Spermienauffindung im Kinderwunschzentrum

		Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?		
		Nein	Ja	Gesamt
Spermiennachweis im Hodengewebe	Nein	11	26 (70,3%)	37
	Ja	10	80 (88,9%)	90
	Gesamt	21	106	127

Konnte mit Hilfe der TESE-Biopsien eine Schwangerschaft erzielt werden, würden sich 94,2% (49/52) retrospektiv für eine operative Spermengewinnung entscheiden. Hingegen würden dies nur 75,7% (56/74) der Patienten tun, bei denen keine Schwangerschaft erzielt werden konnte (vgl. Tab. 39). Auch hier ist der Unterschied statistisch signifikant ($p < 0,006$; Chi-Quadrat-Test) und somit die retrospektive Beurteilung der Operation vom Eintreten einer Schwangerschaft beeinflusst.

Tabelle 39: Bereitschaft zur erneuten operativen Spermengewinnung in Abhängigkeit von Eintritt einer Schwangerschaft

		Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?		
		Nein	Ja	Gesamt
Schwangerschaft	Nein	18	56 (75,7%)	74
	Ja	3	49 (94,2%)	52
	Gesamt	21	105	126

Kam es zu einer Geburt, würden 100% (46/46) eine erneute Operation durchführen lassen. Im Gegensatz dazu würden sich nur 73,8% (59/80) der Befragten, bei denen es zu keiner Geburt kam, für die operative Spermengewinnung entscheiden (vgl. Tab. 40). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$, Chi-Quadrat-Test). Ob es zu einer Geburt kam oder nicht, scheint somit die retrospektive Beurteilung der operativen Spermengewinnung zu beeinflussen.

Tabelle 40: Bereitschaft zur erneuten operativen Spermengewinnung in Abhängigkeit vom Ereignis einer Geburt

		Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?		
		Nein	ja	Gesamt
Geburt	Nein	21	59 (73,8%)	80
	Ja	0	46 (100%)	46
	Gesamt	21	105	126

4 Diskussion

Ein Ziel dieser Arbeit war es, klinische Prognosefaktoren (Sexualhormone, Hodenvolumen, Ejakulatparameter) für eine erfolgreiche operative Spermengewinnung bei Patienten mit Azoospermie zu identifizieren. In der Literatur wird oftmals eine diagnostische Biopsie oder eine in Rahmen der eigentlichen TESE entnommene Histologie als Prognoseparameter für das Auffinden von Spermien diskutiert. McLachlan et al. weisen jedoch auf divergierende Aussagen hierzu hin. Dies sei auf ungenaue Identifizierung von Keimzellen und verwirrende Kategorisierung von Biopsien zurückzuführen (McLachlan et al. 2007).

Da eine erfolgreiche Spermengewinnung nicht automatisch mit der Geburt eines oder mehrerer Kinder einhergeht, stellte die Erfassung von präoperativen Prognosefaktoren für eine erfolgreiche IVF/ICSI (Fertilität, Schwangerschaft, Geburt) von Patienten mit Azoospermie ein weiteres Ziel dar. Abschließend wurden die weiteren reproduktionsmedizinischen Maßnahmen nach durchgeführter operativer Spermengewinnung und die retrospektive Beurteilung der gesamten operativen Prozeduren in Abhängigkeit vom Erfolg der Spermengewinnung betrachtet.

Die hier untersuchten Fallzahlen ($n=331$ Patienten, $n=314$ ICSI-Zyklen) stellen im Vergleich zu anderen Studien eine relativ große Anzahl dar. So haben von den 127 angeführten Studien der Meta-Analyse von Corona et al. 106 Studien ein kleineres Patientenkollektiv ($n<300$), sechs Studien ein ähnlich großes Kollektiv ($300\leq n\leq 365$) und lediglich 15 Studien ein größeres Patientenkollektiv ($n>365$) (Corona et al. 2019).

In dieser Arbeit sind sowohl die Fertilisationsrate, Schwangerschaftsrate als auch Geburtenrate bei NOA (90,1%; 18%; 15,8%) niedriger als bei OA (93,8%; 25,4%; 23,8%). Die hier errechneten Zahlen unterscheiden sich von den Zahlen des Deutschen IVF-Registers 2019 (Fertilisation 94,5%; Schwangerschaft 27,9%; Geburt 19,2%) (Deutsches IVF-Register e.V. 2020). Es ist daher anzunehmen, dass in den dortigen Daten bezüglich TESE-ICSI OA und NOA zusammengefasst wurden.

4.1 Prognosefaktoren für eine erfolgreiche operative Spermengewinnung

4.1.1 FSH

Die hier ermittelten Daten spiegeln die Tendenz der Literatur wider, dass ein höheres FSH mit einem schlechteren Ergebnis assoziiert ist (Cissen et al. 2016; Salehi et al. 2017; Guler et al. 2016). Bei alleiniger Betrachtung nach TESE-Ergebnis (positiv oder negativ) ist ein niedrigeres FSH mit einem erfolgreicherem TESE Ergebnis verbunden. Sowohl in der univariaten Analyse als auch in der multivariaten Analyse ist der Unterschied hochsignifikant. Diese Beobachtung würde Cissens Vorhersagemodell und andere Autoren bestätigen (Cissen et al. 2016; Salehi et al. 2017; Guler et al. 2016). Allerdings ist die Gruppe „TESE-positiv“ keine homogene Gruppe. Bei genauerer histologischer Betrachtung dieser Gruppe werden große Unterschiede deutlich. In dieser Gruppe sind sowohl Patienten mit einer OA als auch Patienten mit einer überwiegen- den tubulären Atrophie vertreten, was demnach fast den gesamten histologischen Spermatogenesecore von 0,1-10 abbildet. Daher wurde eine genauere Analyse anhand des histologischen Spermatogenesecores durchgeführt.

Hier zeigt sich zunächst, dass das FSH im Falle einer OA signifikant niedriger liegt als bei den anderen Gruppen. Dies erscheint auch schlüssig, da FSH in einem gewissen Grad den Zustand der Spermatogenese widerspiegelt (Simoni und Nieschlag 2009). Weiter wurde untersucht, wie sich das FSH im Falle einer NOA (bunte Atrophie und überwiegende Atrophie) im Unterschied zu SCO und OA verhält. Das FSH liegt bei bunter Atrophie signifikant niedriger als bei SCO. Ebenfalls signifikant unterscheiden sich bunte Atrophie und überwiegende Atrophie. Kein signifikant unterschiedliches FSH liegt zwischen SCO und überwiegender Atrophie vor. Allerdings ist hier anzumerken, dass im Falle einer überwiegenden Atrophie viele SCO-Tubuli in den Biopsien enthalten sind und daher ein partielles SCO vorliegt. Zusammenfassend sind mit höherem Spermatogenesecore auch die FSH-Werte signifikant unterschiedlich.

Dennoch scheint FSH als Prädiktor bei der genaueren Betrachtung bzw. Berücksichtigung einer NOA unter Einbeziehung der Histologie eher nicht geeignet zu sein. Zwar lassen sich Unterschiede zwischen dem kompletten Fehlen von Spermien – entsprechend eines SCO – und einem histologischen Spermatogenesecore >1 – entsprechend einer bunten Atrophie oder einer OA – feststellen, allerdings nicht gegenüber einer überwiegenden Atrophie. Die Höhe des FSH kann nicht vorhersagen, ob Spermien für eine anschließende Kinderwunschbehandlung gefunden werden. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass bei m-TESE die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis bei hohen FSH-Werten genauso hoch ist wie bei niedrigen FSH-Werten, was in einer Meta-Analyse von 21 Studien mit m-TESE als OP-Technik und 4364 Patienten auch

gezeigt wird (Li et al. 2017). Ebenso werden diese Ergebnisse von Autoren bestätigt, die auch bei sehr hohen FSH-Werten noch eine Auffindung von Spermien beschreiben (Pantke et al. 2008). Die Ergebnisse dieser Arbeit ordnen sich gut in die Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten ein, die keinen Zusammenhang zwischen FSH und dem Ergebnis einer testikulären Spermengewinnung sieht (Corona et al. 2019). FSH kann somit allenfalls eine Tendenz liefern, jedoch das Auffinden von Spermien weder sicher vorhersagen noch gänzlich ausschließen (Zitzmann et al. 2006).

4.1.2 LH

In der univariaten Analyse zeigt sich bei positivem TESE-Ergebnis ein signifikant niedrigerer Wert für LH, was mit den Ergebnissen von Cissen et al. übereinstimmt (Cissen et al. 2016). Allerdings kann dieser Zusammenhang in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden.

In der genaueren Betrachtung anhand der Histologie kann gezeigt werden, dass ein niedrigeres LH für OA im Unterschied zu bunter und überwiegender Atrophie sowie SCO signifikant ist. Auch dies ist übereinstimmend mit Cissen et al. (Cissen et al. 2016). Genauso wie im Falle des FSH ist auch beim LH der Unterschied zwischen SCO und überwiegender Atrophie nicht signifikant, während sich die restlichen Gruppen signifikant unterscheiden. Auch hier kann LH lediglich eine Tendenz liefern, nicht jedoch auf das TESE-Ergebnis schließen lassen.

Diese Daten zeigen große Übereinstimmung mit den Ergebnissen verschiedenster Autoren (Saccà et al. 2016; Eelaminejad et al. 2018) und einer großen Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten (Corona et al. 2019). Es lässt sich somit folgern, dass LH als Prädiktor für das TESE-Ergebnis eher ungeeignet scheint.

4.1.3 Testosteron

Bei den hier untersuchten Daten liegt bei einem positiven TESE-Ergebnis ein höheres Gesamttestosteron vor. Dieser Unterschied kann sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Analyse gezeigt werden und stützt somit zahlreiche Studien, die darauf hinweisen, dass Testosteron ein guter Prädiktor für ein positives TESE-Ergebnis ist (Tsujimura et al. 2004; Cissen et al. 2016; Cetinkaya et al. 2015).

Histologisch betrachtet liegt jedoch lediglich ein signifikanter Unterschied zwischen OA und überwiegender Atrophie bzw. SCO vor. Kein signifikanter Unterschied liegt hingegen zwischen OA und bunter Atrophie vor. Hingegen unterscheiden sich die Subgruppen bis auf SCO und überwiegende Atrophie voneinander. Dies bestätigt andere

Autoren, die eine Abhängigkeit der erfolgreichen Spermienfindung nach konventioneller und nach m-TESE vom Testosteronspiegel beschreiben (Saccà et al. 2016; Aydin et al. 2016; Salehi et al. 2017; Eelaminejad et al. 2018).

Obwohl die alleinige Betrachtung nach TESE-Ergebnis suggerieren würde, dass Testosteron ein geeigneter prognostischer Marker für eine erfolgreiche Spermienauffindung sei, legt die Betrachtung nach Histologie nahe, dass dies nicht der Fall ist. Gerade vor dem Hintergrund einer NOA erscheint Testosteron als prognostischer Marker nicht sinnvoll zu sein. So zeigen Boitrelle et al. bei ihren 149 Patienten, dass keine Assoziation zwischen Testosteron und TESE-Ergebnis bei NOA besteht (Boitrelle et al. 2011). Keinen Zusammenhang zwischen Testosteron und TESE-Ergebnis beschreiben auch Corona et al. in ihrer Meta-Analyse von 117 Studien mit 21404 Patienten (Corona et al. 2019).

Ein niedrigeres Testosteron scheint somit eine Auffindung von Spermien weder ausschließen zu können, noch scheint eine Spermienfindung durch höheres Testosteron vorhersagbar zu sein. Zu beachten ist, dass einige Andrologen Patienten mit niedrigen Testosteronwerten mit Aromatase-Inhibitoren, Antiöstrogenen oder auch HCG behandeln, um die Spermatogenese zu stimulieren, sodass verzerrt hohe Testosteronspiegel im Sinne eines Bias vorliegen (Schlegel 2012; Cohen et al. 2019).

4.1.4 Hodenvolumen

In der Gruppe „TESE-positiv“ ist das Gesamthodenvolumen höher. In der univariaten Analyse ist dieser Unterschied signifikant, nicht jedoch in der multivariaten Analyse. Die histologische Betrachtung des Hodenvolumens erfolgte zur genaueren Analyse nach linker und rechter Seite getrennt. Hier kann gezeigt werden, dass das Hodenvolumen rechts sowie auch links im Falle OA signifikant höher liegt als in den übrigen Gruppen. Zwischen den restlichen Gruppen liegt rechts und auch links kein signifikanter Unterschied vor. Dies ist im Einklang mit der Literatur, die sowohl in Einzelstudien (Tsuji-mura et al. 2004; Colpi et al. 2009; Cetinkaya et al. 2015) als auch in der Meta-Analyse (Li et al. 2017) relativ eindeutig dafür plädiert, dass das Hodenvolumen kein guter Prognosemarker für das TESE-Ergebnis ist. Zwar stellen Corona et al. fest, dass ein Hodenvolumen von mehr als 12 ml mit einer besseren sperm retrieval rate assoziiert ist, allerdings merken sie auch an, dass ein niedrigeres Hodenvolumen kein Grund sein sollte, eine TESE nicht durchzuführen (Corona et al. 2019).

4.1.5 Ejakulatparameter

Tüttelmann et al. verwenden die α -Glukosidase bei OA für die Vorhersage des TESE-Ergebnisses. Werte unter einem Grenzwert von ≤ 18 mU zusammen mit FSH und dem Hodenvolumen sollen prädiktiv sein (Tüttelmann et al. 2011). In den hier aufgeführten Daten, bei denen auch die NOA berücksichtigt ist, sind signifikante Unterschiede lediglich zwischen OA und SCO zu erkennen. Unterschiede zwischen den restlichen Gruppen sind hier nicht signifikant. Bei einer Reduktion der α -Glukosidase durch einen Verschluss der Nebenhoden lässt sich eine OA vermuten. NOA Patienten weisen unabhängig von der Spermatogenese keinen Verschluss auf, so dass vergleichbare Werte resultieren. Krause et. al berichten zudem über eine Reduktion der α -Glukosidase bei Testisschäden (Krause und Bohring 1999). Somit scheint die α -Glukosidase als Prädiktor für einen positiven TESE-Ausgang insbesondere bei NOA nicht geeignet zu sein.

4.2 Prognosefaktoren für eine erfolgreiche IVF/ICSI

4.2.1 IVF/ICSI in Abhängigkeit von der Einteilung und NOA und OA

Grundsätzlich sind sowohl die Fertilisationsrate, Schwangerschaftsrate als auch Geburtenrate bei NOA (90,1%; 18%; 15,8%) niedriger als bei OA (93,8%; 25,4%; 23,8%) (siehe Tab. 18). Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant. Dies liegt vermutlich an der geringen Fallzahl von Lebendgeburten in den Gruppen. So zeigt etwa eine Studie von Rogenhofer et al., dass die Integrität der Spermien für den IVF/ICSI-Erfolg von großer Bedeutung ist (Rogenhofer et al. 2017). Zwar sind die prozentualen Zahlen hinsichtlich des Fertilisationsmaterials bei OA (TESE oder MESA) bei Verwendung von MESA-Material stets höher, dennoch konnte kein signifikanter Unterschied bei Fertilisation ($p=0,308$), Schwangerschaft ($p=0,319$) oder Geburt ($p=0,756$) festgestellt werden. Es scheint daher keine Rolle für die Geburtenrate zu spielen, ob im Falle einer OA TESE- oder MESA-Material für eine ICSI verwendet wird. Dennoch empfehlen Stalf et al. die Verwendung von MESA-Material bzw. zumindest eine Präinkubation von TESE-Material. Darüber hinaus berichten sie über Vorteile der Motilität von Spermien hinsichtlich der Fertilisation (Stalf et al. 2005). Auch weil in einer MESA die Spermien schon vereinzelt sind, während sie bei TESE erst aus dem Gewebe herausgelöst werden müssen, ist es sinnvoller primär eine MESA im Rahmen einer Refertilisierungsoperation vorzunehmen, statt direkt eine TESE durchzuführen (Würfel 2007).

Fertilisationsrate

Einige Autoren beschreiben eine niedrigere Fertilisationsrate bei NOA (Palermo 1999; Croo et al. 2000; Nicopoulos et al. 2004b; Ghanem et al. 2005; Celikten et al. 2013). Andere Studien geben zwar eine niedrigere Fertilisationsrate bei NOA an ohne jedoch einen signifikanten Unterschied der Fertilisationsrate zwischen OA und NOA nachweisen zu können (Devroey et al. 1996; Silber et al. 1997; Ghazzawi et al. 1998; Ubaldi et al. 1999; Friedler 2002; Windt et al. 2002; Abdel Raheem et al. 2013b). Auch in dieser Arbeit liegt die Fertilisationsrate bei NOA zwar niedriger, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,279$), sodass die hier gezeigten Ergebnisse mit 314 ICSI-Zyklen vergleichbar mit den oben genannten Studien sind.

Im Gegensatz dazu berichten wiederum andere Autoren signifikante Unterschiede der Fertilisationsraten (Kahraman et al. 1996; Mansour et al. 1997; Monzó et al. 2001; Vernaeeve et al. 2003). In ihrer Meta-Analyse von 9 Studien mit 1103 ICSI-Zyklen können Nicopoulos et al. die Berichte dieser Autoren stützen (Nicopoulos et al. 2004a).

Schwangerschaftsrate

Auch die Schwangerschaftsrate liegt bei NOA niedriger als bei OA. Dennoch ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,151$). So können auch andere Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen OA und NOA hinsichtlich der Schwangerschaftsrate aufzeigen (Devroey et al. 1995; Silber et al. 1997; Ghazzawi et al. 1998; Ubaldi et al. 1999; Windt et al. 2002; Friedler 2002; Abdel Raheem et al. 2013b). Hingegen beschreiben analog zur Fertilisationsrate andere Autoren signifikante Unterschiede mit besseren Ergebnissen bei OA (Kahraman et al. 1996; Mansour et al. 1997; Monzó et al. 2001; Vernaeeve et al. 2003), so auch Nicopoulos et al. in ihrer Meta-Analyse von 9 Studien mit 1103 ICSI-Zyklen, die eine gesamt gesehen 36% geringere Schwangerschaftsrate im Falle einer NOA angeben (Nicopoulos et al. 2004a).

Geburtenrate

Zwar liegt die Geburtenrate in den hier gezeigten Ergebnissen bei NOA niedriger, jedoch ist auch dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0,105$). Dies berichten auch Desai et al. bei der retrospektiven Betrachtung von 156 ICSI-Zyklen und Abdel Raheem et al. von ihren 137 ICSI-Zyklen (Desai et al. 2009; Abdel Raheem et al. 2013b).

Die Ergebnisse aus den 314 Zyklen in dieser Arbeit stützen die in der Literatur vorherrschende Meinung, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Geburtenrate

zwischen NOA und OA gebe. Dies liegt vermutlich an der Spermien Selektion für die IVF/ICSI, wo Qualität und nicht Quantität entscheidend sind. So haben Spermienmotilität und -herkunft (Stalf et al. 2005) und auch ein Schaden der Spermien-DNA (Simon et al. 2017) einen Einfluss auf das reproduktionsmedizinische Ergebnis.

4.2.2 IVF/ICSI in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen

In dieser Arbeit wurde ein eventueller Einfluss der Sexualhormone und des Hodenvolumens auf Fertilisation, Schwangerschaftsrate und Geburtenrate untersucht. Dies erfolgte für NOA und OA getrennt. Im Falle einer NOA kann lediglich für FSH in der univariaten Analyse ein statistischer Zusammenhang zwischen höherem FSH und Geburt errechnet werden. Dies könnte als Hinweis gewertet werden, dass FSH ein prognostischer Marker für den Eintritt einer Geburt bei NOA ist. Allerdings kann die multivariate Analyse dies nicht bestätigen. Liegt eine OA zu Grunde, ist der Eintritt einer Schwangerschaft einzig in der univariaten Analyse mit einem höheren FSH assoziiert.

Der Einfluss von FSH auf den Behandlungserfolg wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren verneinen einen signifikanten Einfluss auf das ICSI-Ergebnis (Zorn et al. 2009; Ramasamy et al. 2009). Dies untersuchen beispielsweise Guler et al. anhand der genaueren Differenzierung zwischen NOA-Ausprägungen und können lediglich bei überwiegendem Spermatogenese-arrest einen höheren FSH-Wert mit einer niedrigeren Schwangerschaftsrate korrelieren (Guler et al. 2016). Hingegen sind andere Autoren der Meinung, dass FSH dennoch das Ergebnis beeinflusst (Zitzmann et al. 2006). Beispielsweise integrieren Meijerink et al. FSH in ihr Vorhersagemodell zum ICSI-Ergebnis (Meijerink et al. 2016).

Die hier gezeigten Ergebnisse widersprechen den zuletzt genannten Autoren und ergänzen die Literatur um die Tatsache, dass sich auch bei separater Betrachtung nach OA und NOA klinische Parameter nicht zur Vorhersage des ICSI-Ergebnisses eignen. Wenngleich der Eindruck entstehen kann, dass bei einer höheren Fallzahl der Patienten signifikante Unterschiede entstanden wären, sei auf die Meta-Analyse von 14 Studien von Corona et al. hingewiesen, die weder für klinische Faktoren noch für biochemische Faktoren einen signifikanten Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang zeigen können (Corona et al. 2019).

4.2.3 IVF/ICSI in Abhängigkeit vom histologischen Spermatogenesescore

In der Literatur existiert kein Konsens über die Definition bzw. Kategorisierung der Histologie (McLachlan et al. 2007). Bei der Frage nach einer Korrelation zwischen

Histologie und ICSI-Ergebnis werden unterschiedliche Methoden zur Beschreibung der Histologie angewandt. So wird beispielsweise von Zorn et al. der Johnsen-Score verwendet (Zorn et al. 2009). Abdel Raheem et al. untergliedern die Histologie in normale Spermatogenese, Hypospermatogenese, MA und SCO (Abdel Raheem et al. 2013b) und Guler et al. untergliedern zusätzlich dazu noch in eine Tubulusatrophie (Guler et al. 2016). Zitzmann et al. bewerten die Histologie anhand des Prozentsatzes an Tubuli mit elongierten Spermatozyten (Zitzmann et al. 2006), was dem hier angewandten Spermatogenesecore nach Bergmann und Kliesch entspricht (Bergmann 2005). Im Folgenden wird ersichtlich, dass die Ergebnisse dieser Arbeit von Zitzmann et al. bei den Kategorien Schwangerschaft und Geburt abweichen, obwohl die gleiche histologische Einteilung vorgenommen wurde.

Fertilisation

Bei normaler Histologie finden Guler et al. eine signifikant höhere Fertilisationsrate als bei MA und SCO (Guler et al. 2016). Zorn et al. korrelieren die Fertilisationsrate mit der Höhe des Johnsen-Scores (Zorn et al. 2009), wobei sich dieser, wie oben erwähnt, nicht zur Beschreibung einer NOA eignet. Möglicherweise ist das der Grund, weswegen Vernaev et al. dem widersprechen, indem sie zeigen, dass die Fertilisationsraten auch in den Subgruppen der NOA geringer ausfallen (Vernaev et al. 2003). Abdel Raheem et al. und Aydin et al. können ebenfalls keinen signifikanten Unterschied nachweisen (Abdel Raheem et al. 2013b; Aydin et al. 2015).

Anhand der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen histologischem Spermatogenesecore und Fertilisationsrate nachweisen. Dies fügt sich gut zu den in der Literatur vorherrschenden Meinungen ein. Der histologische Spermatogenesecore scheint daher als prädiktiver Parameter für die Vorhersage einer erfolgreichen Fertilisation ungeeignet zu sein.

Klinische Schwangerschaft

Zitzmann et al. betrachten 209 ICSI-Zyklen und sehen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Tubuli mit elongierten Spermatozyten und dem Eintreten einer klinischen Schwangerschaft (Zitzmann et al. 2006), wohingegen Zorn et al. dies nicht nachweisen können (Zorn et al. 2009). Auch nach histologischer Differenzierung der NOA berichten verschiedene Autoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen klinischer Schwangerschaft und der Histologie (Vernaev et al. 2003; Abdel Raheem et al. 2013b; Aydin et al. 2015; Guler et al. 2016). Diese Arbeit schließt sich

dem Fazit vieler anderer Autoren an, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Spermatogenesescore und dem Eintreten einer klinischen Schwangerschaft besteht.

Geburt

Auch hier finden Zitzmann et al. bei der Untersuchung der 209 ICSI-Zyklen eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Tubuli mit elongierten Spermatiden und der Geburtenrate (Zitzmann et al. 2006). Dem widersprechen Zorn et al. (107 Patienten, 220 ICSI-Zyklen), bei denen die Beurteilung der Histologie anhand des Johnsen-Scores erfolgt (Zorn et al. 2009), Abdel Raheem et. al, die die Histologie in normale Spermatogenese, Hypospermatogenese, MA und SCO unterteilen (103 Patienten, 137 ICSI-Zyklen) (Abdel Raheem et al. 2013b) und Guler et al., die zwischen normaler Spermatogenese, Hypospermatogenese, MA, SCO und Tubulusatrophie differenzieren (271 Patienten) (Guler et al. 2016).

Analog zur Betrachtung der klinischen Schwangerschaften stehen die hier gezeigten Ergebnisse auch in direktem Widerspruch zu den Ergebnissen von Zitzmann et al. und passen daher zu den Ergebnissen der übrigen zitierten Autoren, dass die Histologie als Prädiktor für eine Geburt nach TESE-ICSI eher ungeeignet zu sein scheint.

Die Auswertung der vorliegenden Daten stützt die These von Abdel Raheem et al., dass bei dem Vorhandensein von elongierten Spermatiden die Histologie unabhängig vom ICSI-Ergebnis ist (Abdel Raheem et al. 2013b). Außerdem stimmt sie mit Aydin et al. überein, die keinen Unterschied zwischen NOA und OA in Bezug auf Fertilisationsrate und Schwangerschaftsrate sehen, wenn eine m-TESE durchgeführt wird (Aydin et al. 2015). Die Tatsache, dass manche Autoren auch bei SCO Spermatiden für eine ICSI vorfinden (Gul et al. 2013) und verwenden, zeigt auf, dass die Hodenhistologie nur für die entnommene Biopsie gültig ist, aber keine sichere Aussage über das direkte Nachbargewebe zulässt, was für die IVF/ICSI angedacht ist.

Wenngleich in dieser Arbeit Patienten mit OA tendenziell besser als Patienten mit NOA hinsichtlich einer erfolgreichen Kinderwunschbehandlung abschneiden, ist eine sichere Vorhersage nicht möglich, da insbesondere Patienten mit NOA eine ausgesprochen heterogene Hodenhistologie aufweisen können.

4.3 Evaluation des weiteren Vorgehens nach operativer Spermengewinnung und der Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten Operation

Zunächst ist festzuhalten, dass die Rücklaufquote der für die Arbeit versandten Fragebögen 42,1% beträgt. Allerdings liegt die Rücklaufquote bei erfolgreicher TESE höher als bei erfolgloser TESE (40,6% vs. 33%). Die relativ wenigen Antworten (TESE-negativ n=30; TESE-positiv n=99) können in der Beurteilung der Daten ein mögliches Bias darstellen. Der Anteil der Patienten, die nicht antworten wollten, liegt bei TESE-negativen Patienten mit 13,2% mehr als doppelt so hoch als bei TESE-positiven (5,3%). Bei der Evaluation der psychischen Belastung einer MESA/TESE und konsekutiver IVF/ICSI berichteten auch Beutel et al. eine höhere Antwortrate von Paaren mit eingetretener Schwangerschaft (Beutel et al. 2000).

4.3.1 Alternativen bei ausbleibendem ICSI-Erfolg

Für die meisten Personen, die mit Infertilität konfrontiert sind, ist eine genetische Elternschaft enorm wichtig (Hendriks et al. 2017), was vermutlich auch Einfluss auf die Alternativen bei einem ausbleibenden ICSI-Erfolg hat.

Dass fast ein Viertel der Befragten ein weiteres Kinderwunschzentrum aufsuchten, könnte im Zusammenhang mit dem Wunsch nach einem genetisch eigenen Kind stehen. Weitere Gründe für das Aufsuchen eines weiteren Kinderwunschzentrums könnten sein, dass im anfänglich aufgesuchten Zentrum keine Spermien im TESE-Material gefunden wurden oder es nicht zu einer Geburt eines Kindes kam. Schließlich muss hierfür auch eine Unzufriedenheit mit der Kinderwunschbehandlung oder auch ein eingeschränktes Angebot (z.B. keine heterologe IVF/ICSI) in Betracht gezogen werden.

Obwohl in dem histologisch untersuchten Anteil der Biopsie keine Spermien gefunden werden konnten und somit ein SCO vorlag, wurden die Biopsien von drei Patienten zur weiteren Behandlung in ein Kinderwunschzentrum überführt. In keinem Fall konnten in den Biopsien Spermien für eine weitere Behandlung gefunden werden. Trotz negativer Histologie mit dem gewonnenen Material eine Kinderwunschbehandlung zu versuchen, spiegelt den starken Kinderwunsch der Befragten wider.

In der Studie von Hendricks et al. gaben von 296 Patienten, bei denen die TESE-negativ war oder die ICSI erfolglos verlief, ca. 20% den Kinderwunsch auf, 26% waren im Begriff eine Fremdsamenspende durchzuführen, 29% bekamen bereits durch eine solche ein Kind und ca. 11% wählten den Weg einer Adoption oder Pflegekindschaft.

Ca. 13% waren bezüglich des weiteren Vorgehens unschlüssig (Hendriks et al. 2016). In der Gruppe von Patienten mit Spermiennachweis nach TESE beantworteten in dieser Arbeit 58 Patienten die Frage bezüglich des weiteren Vorgehens nach erfolgloser Kinderwunschbehandlung. 26% gaben den Kinderwunsch auf, 28% entschieden sich für eine Fremdsamenspende, bei 17% wurde eine erneute ICSI durchgeführt bzw. geplant und 10% entschlossen sich für eine Adoption/Pflegekindschaft. Damit unterstreichen die vorliegenden Daten hervorragend die von Hendriks et al. (Hendriks et al. 2016).

Demgegenüber gaben in der Gruppe von Patienten ohne Spermiennachweis nach TESE 30 Patienten über das anschließende Vorgehen Auskunft. 33% gaben den Kinderwunsch auf, 43% entschlossen sich für eine Fremdsamenspende, 7% entschieden sich für eine Adoption.

Wenngleich sich für eine Adoption oder Pflegekindschaft lediglich ein geringer Teil der Patienten entscheidet, fällt ein großer Unterschied hinsichtlich der Fremdsamenspende auf. Während bei Hendriks et al. mehr als die Hälfte der Patienten einen solchen Weg einschlug, waren es in der vorliegenden Arbeit bei TESE-positiven Patienten ein Viertel bzw. bei TESE-negativen weniger als die Hälfte. Dass Hendriks et al. sowohl Patienten mit negativer TESE als auch mit erfolgloser ICSI einschließen, könnte eine Erklärung für diese Diskrepanz sein. Dennoch bleibt die Fremdsamenspende eine oft gewählte Option, sowohl nach erfolgloser TESE als auch nach erfolgloser ICSI. Auch dies könnte den Wunsch nach einem zumindest zum Teil genetisch eigenen Kind widerspiegeln.

4.3.2 Retrospektive Bereitschaft hinsichtlich einer erneuten operativen Spermiengewinnung

Verschiedene Autoren konnten aufzeigen, dass das Resultat der operativen Spermien-gewinnung nicht die Zufriedenheit beeinflusst (Wood et al. 2003; Dancet et al. 2010). Allerdings handelt es sich bei den verfügbaren Studien um kleinere Fallserien. So war die Fallzahl bei Wood et al. n=85, wovon bei 21 eine NOA, bei 37 eine vorangegangene Vasektomie und bei 27 eine andere Obstruktion vorlag. Die Fallzahl bei Dancet et al. betrug n=15. Dies stellt ein mögliches Bias dar. Im Gegensatz zu den o.g. Studien zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass die Zufriedenheit mit einer operativen Spermien-gewinnung sehr wohl durch das Ergebnis (Spermien gefunden Ja/Nein) beeinflusst ist (88,9% vs. 70,3%). Ebenso würden 94% der Patienten mit erfolgreicher Schwangerschaft und alle Patienten mit Geburt eines oder mehrerer Kinder die operative Prozedur

retrospektiv betrachtet erneut so wählen, während Patienten mit anhaltender Kinderlosigkeit trotz IVF/ICSI dies nur in 75% so wiederholen würden. Dies stimmt mit der o.g. Studie von Wood et al. und darüber hinaus mit einer größeren Studie von Schmidt et al. (n= 886) überein (Wood et al. 2003; Schmidt et al. 2003). Der prozentuale Anteil von 75%, der trotz erfolgloser MESA/TESE eine Operation erneut durchführen lassen würde, überrascht. Die Gründe hierfür wurden nicht evaluiert, sodass nur vermutet werden kann, dass das Wissen um die eigene Infertilität eine Möglichkeit bietet, diese Diagnose verarbeiten zu können oder andere Methoden zur Behandlung des Kinderwunsches wahrzunehmen.

Hintergrund: Bei Männern mit Azoospermie stellt die operative Spermengewinnung eine Möglichkeit dar, Spermien für eine in-vitro Fertilisation (IVF) durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) zu gewinnen und so eine biologische Vaterschaft zu ermöglichen. Sowohl Prognosefaktoren für eine erfolgreiche operative Spermengewinnung, als auch solche für eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung (Fertilisation, Schwangerschaft, Geburt) stehen im Interesse der Forschung.

Fragestellung: Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand eines eigenen Patientenkollektivs Männern mit obstruktiver (OA) und nicht-obstruktiver (NOA) Azoospermie verschiedene Prognosefaktoren (Sexualhormone, Hodenvolumen, Ejakulatparameter, Hodenhistologie) hinsichtlich des operativen und reproduktionsmedizinischen Ergebnisses zu untersuchen. Außerdem sollte mit einer Fragebogenanalyse evaluiert werden, wie das weitere reproduktionsmedizinische Prozedere verlief und wie die Patienten retrospektiv die operative Spermengewinnung beurteilten.

Methoden: Im Zeitraum von 2002 bis 2014 wurden in der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie in Gießen 331 Patienten einer operativen Spermengewinnung unterzogen. Alle relevanten klinischen Parameter (Sexualhormone, Hodenvolumen, Ejakulatparameter, Hodenhistologie) wurden aus dem Krankenhausinformationssystem extrahiert. Zur Erfassung der nachfolgenden reproduktionsmedizinischen Therapie wurden die Therapiedaten aus den beteiligten Kinderwunschzentren von 145 Patienten mit erfolgreicher Spermengewinnung abgefragt. Als Erfolgsparameter der IVF/ICSI wurden eine erfolgreiche Fertilisation, der Eintritt einer Schwangerschaft und die Lebendgeburt herangezogen. Alle Patienten erhielten in Abhängigkeit des Ergebnisses der operativen Spermengewinnung (positiv/negativ) postalisch einen spezifischen Fragebogen zur Erfassung der nachfolgenden Therapieverfahren.

Ergebnisse: Die Ergebnisse an 331 Patienten zeigen, dass weder die Sexualhormone (FSH, LH, Testosteron) noch das Hodenvolumen oder die α -Glukosidase-Aktivität im Ejakulat signifikant mit der erfolgreichen Spermengewinnung assoziiert sind (stets $p > 0,05$), wenngleich Trends erkennbar sind. Auch für die Prognose der erfolgreichen IVF/ICSI und zusätzlicher Berücksichtigung der Hodenhistologie zeigt sich dieser Sachverhalt (stets $p > 0,05$), obwohl Patienten mit OA tendenziell ein besseres Ergebnis aufweisen als Patienten mit NOA.

Nach erfolgreicher Geburt entschieden sich mehr als 50% der Paare für eine erneute Kinderwunschbehandlung. Kam es nicht zu einer Geburt, entschieden sich jeweils 25% zur Aufgabe des Kinderwunsches oder zu einer Fertilisation mittels Fremdsamenspende sowie 10% zur Adoption oder Pflegekindschaft. Lag ein negatives TESE-Ergebnis vor, entschieden sich 43% der Patienten für eine Fremdsamenspende und ein Drittel gab den Kinderwunsch auf und etwa 6% adoptierten ein Kind. Unabhängig vom TESE-Ergebnis würden >75% der Befragten in retrospektiver Betrachtung erneut eine TESE durchführen lassen. Während für die retrospektive Beurteilung der TESE das TESE-Ergebnis selbst nicht relevant ist, haben ein Schwangerschaftseintritt oder eine Geburt durchaus einen Einfluss hierauf.

Diskussion: Von den in der klinischen Routine erhobenen Parametern (Sexualhormone, Hodenvolumen, Ejakulatparameter) lassen sich weder die erfolgreiche Spermengewinnung noch das Ergebnis der IVF/ICSI (Fertilisation, Schwangerschaft, Geburt) unter zusätzlicher Betrachtung der Hodenhistologie erfolgreich vorhersagen. Aus therapeutischer Sicht sollte somit keinem Patienten eine operative Spermengewinnung verwehrt werden und die Patienten hinsichtlich der Erfolgsraten adäquat informiert werden. Trotz der niedrigen Geburtenrate von ca. 20% würden 83% der Männer (OA und NOA) den reproduktionsmedizinischen Weg erneut wählen. Dies betont die Wichtigkeit der Frage nach der eigenen Fertilität und den Stellenwert der biologischen Vaterschaft.

6 Summary

Background: In men with azoospermia, surgical sperm retrieval is an option to obtain sperm for in vitro fertilization (IVF) by intracytoplasmic sperm injection (ICSI), thus enabling biological fatherhood. Prognostic factors for successful surgical sperm retrieval, as well as those for successful fertility treatment (fertilization, pregnancy, birth) are of interest to researchers.

Question: The aim of this study was to investigate different prognostic parameters (sex hormones, testicular volume, ejaculate parameters, testicular histology) with regard to the surgical and fertility treatment outcome based on an own patient collective of men with obstructive (OA) and non-obstructive (NOA) azoospermia. In addition, a questionnaire analysis was designed to investigate how the further reproductive medical procedure proceeded and how the patients retrospectively evaluated the surgical sperm retrieval.

Methods: In the period from 2002 to 2014, 331 patients underwent surgical sperm retrieval at the Clinic for Urology, Paediatric Urology and Andrology in Giessen. All relevant clinical parameters (sex hormones, testicular volume, ejaculate parameters, testicular histology) were extracted from the hospital information system. To record the subsequent reproductive medical therapy, the therapy data from the participating fertility centres of 145 patients with successful sperm retrieval were queried. Successful fertilisation, the occurrence of pregnancy and live birth were used as success parameters of IVF/ICSI. Depending on the result of the surgical sperm retrieval (positive/negative), all patients received a specific questionnaire by post to record the subsequent therapy procedures.

Results: The results on 331 patients show that neither sex hormones (FSH, LH, testosterone) nor testicular volume or α -glucosidase activity in the ejaculate are significantly associated with successful sperm retrieval (always $p > 0.05$), although trends can be identified. This is also evident for the prognosis of successful IVF/ICSI and additional consideration of testicular histology (always $p > 0.05$), although patients with OA tend to have a better outcome than patients with NOA. After a successful birth, more than 50% returned to fertility treatment. If a birth did not occur, 25% each decided to give up the desire to have a child or to undergo fertilisation through sperm donation. About 10% decided to adopt or foster a child. If the TESE outcome was negative, 43% of the

patients opted for fertilisation by sperm donation, one third gave up their desire to have a child and about 6% adopted a child. Regardless of the TESE outcome, >75% of the respondents would have a TESE performed again in retrospective assessment. While the TESE outcome itself is not relevant for the retrospective assessment of TESE, the start of a pregnancy or a birth certainly have an influence on it.

Discussion: From the parameters collected in clinical routine (sexual hormones, testicular volume, ejaculate parameters) neither a successful sperm retrieval nor the outcome of IVF/ICSI (fertilisation, pregnancy, birth) can be predicted with additional consideration of testicular histology. Thus, from a therapeutic point of view, no patient should be denied surgical sperm retrieval. Despite the low birth rate of approx. 20%, 83% of men (OA and NOA) would choose the reproductive treatment again. This emphasizes the importance of the question of one's own fertility and the significance of biological paternity.

7 Abkürzungsverzeichnis

AMH	Anti-Müller-Hormon
FNA	Feinnadelaspiration
FR	Fertilisationsrate
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
HS	Hypospermatogenese
HV	Hodenvolumen
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	in-vitro-Fertilisation
LBR	live birth rate
LH	Luteinisierendes Hormon
m-TESE	mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion
MA	Arrest der Spermatogenese
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermatozoen-Aspiration
NOA	nicht-obstruktive Azoospermie
OA	obstruktive Azoospermie
PESA	Perkutane epididymale Spermienaspiration
QoL	Quality of life, Lebensqualität
SCO	Sertoli Cell-Only-Syndrom
SRR	sperm retrieval rate
SSR	Schwangerschaftsrate
TESE	testikuläre Spermienextraktion

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Hodens (Manpreet und Stephen 2020).....	1
Abbildung 2: Schematischer Ablauf der Spermatogenese (Bergmann 2005)	2
Abbildung 3: Zusammensetzung des Patientenkollektivs	28
Abbildung 4: FSH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=230) und negativen TESE-Ergebnisses (n=83). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. p<0,001 im Mann-Whitney-U-Test.	33
Abbildung 5: LH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=185) und negativen TESE-Ergebnisses (n=74). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. p<0,001 im Mann-Whitney-U-Test.	33
Abbildung 6: Testosteron in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=231) und negativen TESE-Ergebnisses (n=82). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. p=0,001 im Mann-Whitney-U-Test.	33
Abbildung 7: Gesamthodenvolumen in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit eines positiven TESE-Ergebnisses (n=214) und negativen TESE-Ergebnisses (n=83). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. p<0,001 im Mann-Whitney-U-Test.	33
Abbildung 8: Absoluter und prozentualer Anteil von Patienten in den histopathologischen Kategorien nach durchschnittlichem Spermatogenesescore.....	35
Abbildung 9: FSH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=83, überwiegende Atrophie n=39, bunte Atrophie n=62, OA n=129). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.	38
Abbildung 10: LH in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=74, überwiegende Atrophie n=36, bunte Atrophie n=55, OA n=94). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.	39

Abbildung 11: Testosteron in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=82, überwiegende Atrophie n=39, bunte Atrophie n=61, OA n=131). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.	39
Abbildung 12: Hodenvolumen links in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=98, überwiegende Atrophie n=26, bunte Atrophie n=44, OA n=101). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.....	40
Abbildung 13: Hodenvolumen rechts in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=89, überwiegende Atrophie n=82, bunte Atrophie n=50, OA n=109). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand.	40
Abbildung 14: α -Glukosidase in logarithmischer Darstellung in Abhängigkeit der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore (SCO n=69, überwiegende Atrophie n=32, bunte Atrophie n=51, OA n=84). Einfacher Boxplot mit Median und Interquartilenabstand. $p<0,05$ im Kruskal-Wallis Test.	43
Abbildung 15: Flussdiagramm zur Auswertung der IVF/ICSI.....	44
Abbildung 16: Überblick zur Auswertung der Fragebögen.....	57
Abbildung 17: Anzahl der aufgesuchten Kinderwunschzentren. Darstellung von n=97 Antworten.....	58
Abbildung 18: Konnten im Kinderwunschzentrum in den Proben Spermien für eine Befruchtung gefunden werden? Darstellung von n=99 Antworten.....	59
Abbildung 19: Konnte eine Schwangerschaft mit Ihren Proben erzielt werden? Darstellung von n=94 Antworten.....	60
Abbildung 20: Kam es zur Geburt eines/mehrerer Kinder? Darstellung von n=56 Antworten.....	61
Abbildung 21: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es zur Geburt eines Kindes kam? Darstellung von n=45 Antworten.	62
Abbildung 22: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es nicht zur Geburt eines Kindes kam? Darstellung von n=58 Antworten.	64

Abbildung 23: Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen? Darstellung von n=99 Antworten.....	64
Abbildung 24: Sind ihre Hodengewebsproben in ein Kinderwunschzentrum transportiert worden? Darstellung von n=30 Antworten.....	65
Abbildung 25: Wie ging es für Sie weiter, nachdem Ihre Hodengewebsproben nicht verwendet werden konnten? Darstellung von n=30 Antworten.....	67
Abbildung 26: Wenn Sie auf die gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen? Darstellung von n=28 Antworten.	67

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Methoden zur Spermengewinnung	6
Tabelle 2: Histologischer Spermatogenescore nach Bergmann und Kliesch (Bergmann und Kliesch 2009)	7
Tabelle 3: Übersicht der Prognosefaktoren des TESE-Ergebnisses bei vermuteter NOA	9
Tabelle 4: Übersicht der Prognosefaktoren des ICSI-Erfolgs.....	6
Tabelle 5: Patientenalter nach TESE-Ergebnis	31
Tabelle 6: Andrologische Komorbiditäten TESE-negativer und -positiver Patienten	32
Tabelle 7: Einfluss von Sexualhormonen und Hodenvolumen auf das TESE-Ergebnis	34
Tabelle 8: Assoziation von Patientenalter und Hodenhistologie	35
Tabelle 9: Andrologische Komorbiditäten der Patienten in verschiedenen histopathologischen Kategorien.....	36
Tabelle 10: Assoziation zwischen Sexualhormonen und Hodenhistologie bei Azoospermie	37
Tabelle 11: Assoziation zwischen Hodenvolumen und Hodenhistologie bei Azoospermie	38
Tabelle 12: p-Werte der Mann-Whitney-U-Tests in Bezug auf Sexualhormone und Hodenvolumen	41
Tabelle 14: Fertilisationsraten bei Patienten mit NOA und OA	45
Tabelle 15: Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen bei Patienten mit NOA und OA	46

Tabelle 16:	Klinische Schwangerschaften in Abhängigkeit von der Hodenhistologie und des verwendeten Materials (TESE/MESA)	46
Tabelle 17:	Schwangerschaftsraten in Abhängigkeit von der Hodenhistologie	46
Tabelle 18:	Geburtenrate in Abhängigkeit von der Hodenhistologie.....	47
Tabelle 19:	Übersicht der Erfolgsraten bei NOA und OA in Abhängigkeit von dem für IVF/ICSI verwendeten Material	47
Tabelle 20:	Fertilisation in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA	48
Tabelle 21:	Klinische Schwangerschaft in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA	48
Tabelle 22:	Geburt in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei NOA	49
Tabelle 23:	Fertilisation in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei OA	49
Tabelle 24:	Klinische Schwangerschaft in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei OA.....	50
Tabelle 25:	Geburt in Abhängigkeit von Sexualhormonen und Hodenvolumen bei OA	50
Tabelle 26:	Anzahl der ICSI-Zyklen nach histopathologischer Kategorie in Abhängigkeit der zu Grunde liegenden Berechnungsmethode des Spermatogenesescores (durchschnittliche vs. maximal)	51
Tabelle 27:	Erfolgreiche Fertilisation in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore.....	52
Tabelle 28:	Erfolgreiche Fertilisation in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesescore	52
Tabelle 29:	Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore.....	53
Tabelle 30:	Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesescore.....	53
Tabelle 31:	Schwangerschaften in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesescore.....	53
Tabelle 32:	Schwangerschaften in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesescore	54

Tabelle 33:	Anzahl Aborte in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesecore	55
Tabelle 34:	Anzahl Aborte in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesecore.....	55
Tabelle 35:	Geburten in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach durchschnittlichem Spermatogenesecore	55
Tabelle 36:	Geburten in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorie nach maximalem Spermatogenesecore	55
Tabelle 37:	Erfolgsraten der ICSI in Abhängigkeit von der histopathologischen Kategorien nach durchschnittlichem (Ø) bzw. maximalem (max.) Spermatogenesecore.....	56
Tabelle 38:	Bereitschaft zur erneuten operativen Spermiengewinnung in Abhängigkeit von Spermienauffindung im Kinderwunschzentrum.....	68
Tabelle 39:	Bereitschaft zur erneuten operativen Spermiengewinnung in Abhängigkeit von Eintritt einer Schwangerschaft.....	68
Tabelle 40:	Bereitschaft zur erneuten operativen Spermiengewinnung in Abhängigkeit vom Ereignis einer Geburt.....	69

- Abdel Raheem, A.; Garaffa, G.; Rushwan, N.; Luca, F. de; Zacharakis, E.; Abdel Raheem, T. et al. (2013a): Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. In: *BJU international* 111 (3), S. 492–499. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11203.x.
- Abdel Raheem, A.; Rushwan, N.; Garaffa, G.; Zacharakis, E.; Doshi, A.; Heath, C. et al. (2013b): Factors influencing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome in men with azoospermia. In: *BJU international* 112 (2), S. 258–264. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11714.x.
- Aksglaede, L.; Juul, A. (2013): Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review. In: *European journal of endocrinology* 168 (4), R67-76. DOI: 10.1530/EJE-12-0934.
- Aydin, T.; Sofikerim, M.; Yucel, B.; Karadag, M.; Tokat, F. (2015): Effects of testicular histopathology on sperm retrieval rates and ICSI results in non-obstructive azoospermia. In: *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 35 (8), S. 829–831. DOI: 10.3109/01443615.2015.1009879.
- Aydin, T.; Yücel, B.; Sofikerim, M.; Karadag, M.; Tokat, F. (2016): Azoospermia Type Does Not Affect Intracytoplasmic Sperm Injection Results When Microdissection Testicular Sperm Extraction Is Performed. In: *The Journal of reproductive medicine* 61 (11-12), S. 581–584.
- Bergmann, M. (2005): Spermatogenese. Physiologie und Pathophysiologie. In: *Der Urologe. Ausg. A* 44 (10), 1131-2, 1134-8. DOI: 10.1007/s00120-005-0909-2.
- Bergmann, M. (2011): Spermatogenese. In: Walter Krause, Wolfgang Weidner, Herbert Sperling und Thorsten Diemer (Hg.): *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 9–14.
- Bergmann, M.; Behre, H. M.; Nieschlag, E. (1994): Serum FSH and testicular morphology in male infertility. In: *Clin Endocrinol* 40 (1), S. 133–136. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02455.x.
- Bergmann, M.; Kliesch, S. (2009): Biopsie und Histologie der Hoden. In: E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag (Hg.): *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3., [vollständig überarb.] Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, S. 162–172.
- Bernie, A. M.; Mata, D. A.; Ramasamy, R.; Schlegel, P. N. (2015): Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia. A systematic review and meta-analysis. In: *Fertility and Sterility* 104 (5), 1099-103.e1-3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1136.
- Beutel, M.; Kirchmeyer, P.; Weidner, W.; Schroeder-Printzen, I.; Herrero, J. G.; Köhn, F.-M. et al. (2000): Psychische Belastung bei MESA/TESE-Teilnehmern im Vergleich zu den Partnern von ICSI- und IVF-Teilnehmerinnen. In: *Reproduktionsmedizin* 16 (5), S. 354–361. DOI: 10.1007/s004440000209.

Bocca, S.; Moussavi, V.; Brugh, V.; Morshedi, M.; Stadtmauer, L.; Oehninger, S. (2017): ICSI outcomes in men undergoing TESE for azoospermia and impact of maternal age. In: *Andrologia* 49 (2). DOI: 10.1111/and.12617.

Boitrelle, F.; Robin, G.; Marcelli, F.; Albert, M.; Leroy-Martin, B.; Dewailly, D. et al. (2011): A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. In: *Human reproduction* (Oxford, England) 26 (12), S. 3215–3221. DOI: 10.1093/humrep/der314.

Busch, S. (2001): Chasing a miracle. Why infertile women continue to stay in treatment. In: *The ABNF journal : official journal of the Association of Black Nursing Faculty in Higher Education, Inc* 12 (6), S. 116–120.

Caroppo, E.; Colpi, E. M.; D'Amato, G.; Gazzano, G.; Colpi, G. M. (2019): Prediction model for testis histology in men with non-obstructive azoospermia. Evidence for a limited predictive role of serum follicle-stimulating hormone. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 36 (12), S. 2575–2582. DOI: 10.1007/s10815-019-01613-8.

Celikten, A.; Batioglu, S.; Gungor, A. N. C.; Ozdemir, E. (2013): Intracytoplasmic sperm injection outcomes of obstructive and nonobstructive azoospermic men. In: *Archives of gynecology and obstetrics* 288 (3), S. 683–686. DOI: 10.1007/s00404-013-2799-7.

Cetinkaya, M.; Onem, K.; Zorba, O. U.; Ozkara, H.; Alici, B. (2015): Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. In: *Urology journal* 12 (6), S. 2436–2443.

Chan, P. T.K.; Schlegel, P. N. (2000): Nonobstructive azoospermia. In: *Current Opinion in Urology* 10 (6), S. 617–624. DOI: 10.1097/00042307-200011000-00015.

Chen, S-C; Hsieh, J-T; Yu, H-J; Chang, H-C (2010): Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. In: *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 8, S. 108. DOI: 10.1186/1477-7827-8-108.

Cissen, M.; Meijerink, A. M.; D'Hauwers, K. W.; Meissner, A.; van der Weide, N.; Mochtar, M. H. et al. (2016): Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. In: *Human reproduction* (Oxford, England) 31 (9), S. 1934–1941. DOI: 10.1093/humrep/dew147.

Colpi, G. M.; Colpi, E. M.; Piediferro, G.; Giacchetta, D.; Gazzano, G.; Castiglioni, F. M. et al. (2009): Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia. A randomized controlled study. In: *Reproductive BioMedicine Online* 18 (3), S. 315–319. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60087-9.

Colpi, G. M.; Piediferro, G.; Nerva, F.; Giacchetta, D.; Colpi, E. M.; Piatti, E. (2005): Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. In: *Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology* 57 (2), S. 99–107.

Corona, G.; Minhas, S.; Giwercman, A.; Bettocchi, C.; Dinkelman-Smit, M.; Dohle, G. et al. (2019): Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia. A systematic review and meta-analysis. In: *Human Reproduction Update* 25 (6), S. 733–757. DOI: 10.1093/humup/dmz028.

- Croo, I. de; van der Elst, J.; Everaert, K.; Sutter, P. de; Dhont, M. (2000): Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. In: *Human Reproduction* 15 (6), S. 1383–1388. DOI: 10.1093/humrep/15.6.1383.
- Dancet, E.A.F.; Spiessens, C.; Blocquiaux, L.; Sermeus, W.; Vanderschueren, D.; D’Hooghe, T. M. (2010): Testicular biopsy before ART. The patients’ perspective on the quality of care. In: *Hum Reprod* 25 (12), S. 3072–3082. DOI: 10.1093/humrep/deq262.
- Davis, R. O.; Overstreet, J. W.; Asch, R. H.; Ord, T.; Silber, S. J. (1991): Movement characteristics of human epididymal sperm used for fertilization of human oocytes in vitro. In: *Fertility and Sterility* 56 (6), S. 1128–1135. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)54728-1.
- Deruyver, Y.; Vanderschueren, D.; van der Aa, F. (2014): Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. In: *Andrology* 2 (1), S. 20–24. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00148.x.
- Desai, N.; AbdelHafez, F.; Sabanegh, E.; Goldfarb, J. (2009): Paternal effect on genomic activation, clinical pregnancy and live birth rate after ICSI with cryopreserved epididymal versus testicular spermatozoa. In: *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 7, S. 142. DOI: 10.1186/1477-7827-7-142.
- Deutsches IVF-Register e.V. (2020): Deutsches IVF Register Jahrbuch 2019. In: *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 17. Jahrgang (Nummer 5), S. 199–239.
- Devroey, P.; Liu, J.; Nagy, Z.; Goossens, A.; Tournaye, H.; Camus, M. et al. (1995): Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. In: *Human Reproduction* 10 (6), S. 1457–1460. DOI: 10.1093/HUMREP/10.6.1457.
- Devroey, P.; Nagy, P.; Tournaye, H.; Liu, J.; Silber, S.; van Steirteghem, A. (1996): Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 11 (5), S. 1015–1018. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019288.
- Eckardstein, S. von; Simoni, M.; Bergmann, M.; Weinbauer, G. F.; Gassner, P.; Schepers, A. G.; Nieschlag, E. (1999): Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 84 (7), S. 2496–2501. DOI: 10.1210/jcem.84.7.5855.
- Eelaminejad, Z.; Favaedi, R.; Modarresi, T.; Sabbaghian, M.; Sadighi Gilani, M. A.; Shahhoseini, M. (2018): Association between JMJD1A Expression and Sperm Retrieval in Non-Obstructive Azoospermic Patients. In: *Cell Journal (Yakhteh)* 19 (4), S. 660–665. DOI: 10.22074/cellj.2018.4409.
- Esteves, S. C.; Agarwal, A. (2013): Reproductive outcomes, including neonatal data, following sperm injection in men with obstructive and nonobstructive azoospermia. Case series and systematic review. In: *Clinics* 68 (S1), S. 141–149. DOI: 10.6061/clinics/2013(Sup01)16.

Friedler, S. (2002): Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. A comparative study. In: *Human Reproduction* 17 (12), S. 3114–3121. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3114.

Ghanem, M.; Bakr, N. I.; Elgayaar, M. A.; El Mongy, S.; Fathy, H.; Ibrahim, A-H. A. (2005): Comparison of the outcome of intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia in the first cycle: a report of case series and meta-analysis. In: *International journal of andrology* 28 (1), S. 16–21. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00491.x.

Ghazzawi, I. M.; Sarraf, M. G.; Taher, M. R.; Khalifa, F. A. (1998): Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 13 (2), S. 348–352. DOI: 10.1093/humrep/13.2.348.

Goulis, D. G.; Tsametis, C.; Iliadou, P. K.; Polychronou, P.; Kantartzi, P-D; Tarlatzis, B. C. et al. (2009): Serum inhibin B and anti-Müllerian hormone are not superior to follicle-stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine-needle aspiration in men with azoospermia. In: *Fertility and Sterility* 91 (4), S. 1279–1284. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.010.

Gul, U.; Turunc, T.; Haydardedeoglu, B.; Yaycioglu, O.; Kuzgunbay, B.; Ozkardes, H. (2013): Sperm retrieval and live birth rates in presumed Sertoli-cell-only syndrome in testis biopsy: a single centre experience. In: *Andrology* 1 (1), S. 47–51. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00003.x.

Guler, I.; Erdem, M.; Erdem, A.; Demirdağ, E.; Tunc, L.; Bozkurt, N. et al. (2016): Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. In: *Andrologia* 48 (7), S. 765–773. DOI: 10.1111/and.12510.

Hendriks, S.; Hessel, M.; Mochtar, M. H.; Meissner, A.; van der Veen, F.; Repping, S.; Dancet, E.A.F. (2016): Couples with non-obstructive azoospermia are interested in future treatments with artificial gametes. In: *Hum Reprod* 31 (8), S. 1738–1748. DOI: 10.1093/humrep/dew095.

Hendriks, S.; Peeraer, K.; Bos, H.; Repping, S.; Dancet, E.A.F. (2017): The importance of genetic parenthood for infertile men and women. In: *Hum Reprod* 32 (10), S. 2076–2087. DOI: 10.1093/humrep/dex256.

Kahraman, S.; Ozgur, S.; Alatas, C.; Aksoy, S.; Balaban, B.; Evrenkaya, T. et al. (1996): High implantation and pregnancy rates with testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 11 (3), S. 673–676. DOI: 10.1093/HUMREP/11.3.673.

Kliesch, S.; Bergmann, M. (2011): Männliche Infertilität. Hodenbiopsie. In: Walter Krause, Wolfgang Weidner, Herbert Sperling und Thorsten Diemer (Hg.): *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 150–160.

Kongregation für die Glaubenslehre (1987): Donum Vitae - Instruktion über die Achtung vor dem beginnenden menschlichen Leben und die Würde der Fortpflanzung. Internet Office of the Holy See. Online verfügbar unter http://www.vatican.va/roman_curia/congregations/cfaith/documents/rc_con_cfaith_doc_19870222_respect-for%20human-life_ge.html, zuletzt geprüft am 31.01.2018.

Krause, W.; Bohring, C. (1999): Why do we determine alpha-glucosidase activity in human semen during infertility work-up? In: *Andrologia* 31 (5), S. 289–294. DOI: 10.1046/j.1439-0272.1999.00285.x.

Li, H.; Chen, L-P; Yang, J.; Li, M-C; Chen, R-B; Lan, R-Z et al. (2017): Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. In: *Asian journal of andrology*. DOI: 10.4103/aja.aja_5_17.

Manpreet, S. T.; Stephen, W. L. (2020): Anatomy, Abdomen and Pelvis, Testicle. In: Manpreet S. Tiwana und Stephen W. Leslie (Hg.): *StatPearls* [Internet]: StatPearls Publishing. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470201/>.

Mansour, R. T.; Kamal, A.; Fahmy, I.; Tawab, N.; Serour, G. I.; Aboulghar, M. A. (1997): Intracytoplasmic sperm injection in obstructive and non-obstructive azoospermia. In: *Human reproduction* (Oxford, England) 12 (9), S. 1974–1979. DOI: 10.1093/humrep/12.9.1974.

Marconi, M.; Keudel, A.; Diemer, Th; Bergmann, M.; Steger, K.; Schuppe, H-C; Weidner, W. (2012): Combined trifocal and microsurgical testicular sperm extraction is the best technique for testicular sperm retrieval in „low-chance“ nonobstructive azoospermia. In: *European urology* 62 (4), S. 713–719. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.004.

McLachlan, R. I.; Rajpert-De Meyts, E.; Hoei-Hansen, C. E.; Kretser, D. M. de; Skakkebaek, N. E. (2007): Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. In: *Hum Reprod* 22 (1), S. 2–16. DOI: 10.1093/humrep/del279.

Meachem, S. J.; Nieschlag, E.; Simoni, M. (2001): Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. In: *European journal of endocrinology* 145 (5), S. 561–571.

Meijerink, A. M.; Cissen, M.; Mochtar, M. H.; Fleischer, K.; Thoonen, I.; Melker, A. A. de et al. (2016): Prediction model for live birth in ICSI using testicular extracted sperm. In: *Human reproduction* (Oxford, England) 31 (9), S. 1942–1951. DOI: 10.1093/humrep/dew146.

Meinhardt, A. (2011): Nebenhoden und Samenleiter. In: Walter Krause, Wolfgang Weidner, Herbert Sperling und Thorsten Diemer (Hg.): *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 15–16.

Mitchell, V.; Boitrelle, F.; Pigny, P.; Robin, G.; Marchetti, C.; Marcelli, F.; Rigot, J-M (2010): Seminal plasma levels of anti-Müllerian hormone and inhibin B are not predictive of testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: a study of 139 men. In: *Fertility and Sterility* 94 (6), S. 2147–2150. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.046.

Mitchell, V.; Robin, G.; Boitrelle, F.; Massart, P.; Marchetti, C.; Marcelli, F.; Rigot, J-M (2011): Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH levels. In: *International journal of andrology* 34 (4), S. 299–305.
DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01094.x.

Monzó, A.; Kondylis, F.; Lynch, D.; Mayer, J.; Jones, E.; Nehchiri, F. et al. (2001): Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients. Stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. In: *Urology* 58 (1), S. 69–75. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)01012-3.

Nicopoullos, J. D. M.; Gilling-Smith, C.; Almeida, P. A.; Norman-Taylor, J.; Grace, I.; Ramsay, J. W. A. (2004a): Use of surgical sperm retrieval in azoospermic men: a meta-analysis. In: *Fertility and Sterility* 82 (3), S. 691–701.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.116.

Nicopoullos, J. D. M.; Gilling-Smith, C.; Almeida, P. A.; Ramsay, J. W. A. (2004b): The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 19 (3), S. 579–585.
DOI: 10.1093/humrep/deh092.

Nieschlag, E. (2009): Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag (Hg.): *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3., [vollständig überarb.] Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, S. 3–12.
Palermo, G. D. (1999): Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. In: *Human Reproduction* 14 (3), S. 741–748.
DOI: 10.1093/humrep/14.3.741.

Palermo, G. D.; Joris, H.; Devroey, P.; van Steirteghem, A. (1992): Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. In: *The Lancet* 340 (8810), S. 17–18. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92425-F.

Pantke, P.; Diemer, Th; Marconi, M.; Bergmann, M.; Steger, K.; Schuppe, H-C; Weidner, W. (2008): Testicular sperm retrieval in azoospermic men. In: *European Urology Supplements* (7), S. 703–714.

Pilatz, A.; Boecker, M.; Schuppe, H-C; Diemer, Th; Wagenlehner, F. (2016): Infektionen und Infertilität. In: *Der Urologe. Ausg. A* 55 (7), S. 883–889.
DOI: 10.1007/s00120-016-0151-0.

Ramasamy, R.; Lin, K.; Gosden, L. V.; Rosenwaks, Z.; Palermo, G. D.; Schlegel, P. N. (2009): High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. In: *Fertility and Sterility* 92 (2), S. 590–593. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1703.

Rashidi, B.; Montazeri, A.; Ramezanzadeh, F.; Shariat, M.; Abedinia, N.; Ashrafi, M. (2008): Health-related quality of life in infertile couples receiving IVF or ICSI treatment. In: *BMC health services research* 8, S. 186. DOI: 10.1186/1472-6963-8-186.

Rogenhofer, N.; Ott, J.; Pilatz, A.; Wolf, J.; Thaler, C. J.; Windischbauer, L. et al. (2017): Unexplained recurrent miscarriages are associated with an aberrant sperm protamine mRNA content. In: *Human Reproduction* 32 (8), S. 1574–1582.
DOI: 10.1093/humrep/dex224.

- Rohayem, J.; Fricke, R.; Czeloth, K.; Mallidis, C.; Wistuba, J.; Krallmann, C. et al. (2015): Age and markers of Leydig cell function, but not of Sertoli cell function predict the success of sperm retrieval in adolescents and adults with Klinefelter's syndrome. In: *Andrology* 3 (5), S. 868–875. DOI: 10.1111/andr.12067.
- Saccà, A.; Pastore, A. L.; Roscigno, M.; Naspro, Pellucchi, F.; Fuschi, A.; Maruccia, S. et al. (2016): Conventional testicular sperm extraction (TESE) and non-obstructive azoospermia. Is there still a chance in the era of microdissection TESE? Results from a single non-academic community hospital. In: *Andrology* 4 (3), S. 425–429. DOI: 10.1111/andr.12159.
- Salehi, P.; Derakhshan-Horeh, M.; Nadeali, Z.; Hosseinzadeh, M.; Sadeghi, E.; Izadpanahi, M. H.; Salehi, M. (2017): Factors influencing sperm retrieval following testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia patients. In: *Clinical and experimental reproductive medicine* 44 (1), S. 22–27. DOI: 10.5653/cerm.2017.44.1.22.
- Salonia, A.; Bettocchi, C.; Carvalho, J.; Corona, G.; Jones, T. H.; Kadioglu, A. et al. (2021): EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. Unter Mitarbeit von L. Boeri, P. Capogrosso, A. Cocci, K. Dimitropoulos, M. Gül, G. Hatzichristodoulou, A. Kalkanli, V. Modgil, U. Milenkovic, G. Russo, T. Tharakan. Hg. v. European Association of Urology.
- Schlegel, P. N. (2012): Aromatase inhibitors for male infertility. In: *Fertility and Sterility* 98 (6), S. 1359–1362. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.023.
- Schlegel, P. N.; Palermo, G. D.; Goldstein, M.; Menendez, S.; Zaninovic, N.; Veeck, L. L.; Rosenwaks, Z. (1997): Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. In: *Urology* 49 (3), S. 435–440. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00032-0.
- Schmidt, L.; Holstein, B. E.; Boivin, J.; Tjørnhøj-Thomsen, T.; Blaabjerg, J.; Hald, F. et al. (2003): High ratings of satisfaction with fertility treatment are common. Findings from the Copenhagen Multi-centre Psychosocial Infertility (COMPI) Research Programme. In: *Hum Reprod* 18 (12), S. 2638–2646. DOI: 10.1093/humrep/deg505.
- Schulze, W.; Kirchhoff, C.; Spiess, A.-N.; Salzbrunn, A.; Baukloh, V.; Diemer, T. (2011): Männliche Infertilität. Nichtobstruktive Azoospermie. In: Walter Krause, Wolfgang Weidner, Herbert Sperling und Thorsten Diemer (Hg.): *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 210–216.
- Schwarzer, J. U.; Sperling, H. (2011): Männliche Infertilität. Obstruktive Azoospermie und zentraler Verschluss. In: Walter Krause, Wolfgang Weidner, Herbert Sperling und Thorsten Diemer (Hg.): *Andrologie. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, S. 217–226.
- Shindel, A. W.; Nelson, C. J.; Naughton, C. K.; Ohebshalom, M.; Mulhall, J. P. (2008): Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: prevalence and correlates of dysfunction. In: *The Journal of Urology* 179 (3), S. 1056–1059. DOI: 10.1016/j.juro.2007.10.069.

Silber, S. J.; Nagy, Z.; Devroey, P.; Camus, M.; van Steirteghem, A. C. (1997): The effect of female age and ovarian reserve on pregnancy rate in male infertility. Treatment of azoospermia with sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection. In: *Human reproduction* (Oxford, England) 12 (12), S. 2693–2700. DOI: 10.1093/humrep/12.12.2693.

Simon, L.; Zini, A.; Dyachenko, A.; Ciampi, A.; Carrell, D. T. (2017): A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. In: *Asian journal of andrology* 19 (1), S. 80–90. DOI: 10.4103/1008-682X.182822.

Simoni, M.; Nieschlag, E. (2009): Endokrine Labordiagnostik. In: E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag (Hg.): *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3., [vollständig überarb.] Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, S. 116–124.

Stalf, T.; Mehnert, C.; Hajimohammad, A.; Manolopoulos, K.; Shen, Y.; Schuppe, H-C et al. (2005): Influence of motility and vitality in intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. In: *Andrologia* 37 (4), S. 125–130. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2005.00665.x.

Taniguchi, H.; Matsuda, T.; Nakaoka, Y.; Morimoto, Y. (2018): Health-related quality of life in infertile couples receiving testicular sperm extraction treatment. In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 25 (2), S. 164–165. DOI: 10.1111/iju.13484.

Teixeira, J.; Maheswaran, S.; Donahoe, P. K. (2001): Müllerian Inhibiting Substance. An Instructive Developmental Hormone with Diagnostic and Possible Therapeutic Applications. In: *Endocrine Reviews* 22 (5), S. 657–674. DOI: 10.1210/edrv.22.5.0445.

Tournaye, H. (2010): Update on surgical sperm recovery--the European view. In: *Human fertility* (Cambridge, England) 13 (4), S. 242–246. DOI: 10.3109/14647273.2010.522677.

Tournaye, H.; Verheyen, G.; Nagy, P.; Ubaldi, F.; Goossens, A.; Silber, S. et al. (1997): Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? In: *Human Reproduction* 12 (1), S. 80–86. DOI: 10.1093/humrep/12.1.80.

Tsujimura, A.; MATSUMIYA, KIYOMI; MIYAGAWA, Tsujimura, Akira; Tsujimura, Akira; MIYAGAWA, YASUSHI; TAKAO, TETSUYA et al. (2004): Prediction of successful outcome of microdissection testicular sperm extraction in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. Tsujimura. In: *The Journal of Urology* 172 (5), S. 1944–1947. DOI: 10.1097/01.ju.0000142885.20116.60.

Tüttelmann, F.; Werny, F.; Cooper, T. G.; Kliesch, S.; Simoni, M.; Nieschlag, E. (2011): Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. In: *International journal of andrology* 34 (4), S. 291–298. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01087.x.

Ubaldi, F.; Nagy, Z. P.; Rienzi, L.; Tesarik, J.; Anniballo, R.; Franco, G. et al. (1999): Reproductive capacity of spermatozoa from men with testicular failure. In: *Human reproduction* (Oxford, England) 14 (11), S. 2796–2800. DOI: 10.1093/humrep/14.11.2796.

Vernaeve, V.; Tournaye, H.; Osmanagaoglu, K.; Verheyen, G.; van Steirteghem, A.; Devroey, P. (2003): Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. In: *Fertility and Sterility* 79 (3), S. 529–533.
DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04809-4.

Vernaeve, V.; Verheyen, G.; Goossens, A.; van Steirteghem, A.; Devroey, P.; Tournaye, H. (2006): How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? In: *Human reproduction* (Oxford, England) 21 (6), S. 1551–1554.
DOI: 10.1093/humrep/del012.

Weinbauer, G. F.; Luetjens, C. M.; Simoni, M.; Nieschlag, E. (2009): Physiologie der Hodenfunktion. In: E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag (Hg.): *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3., [vollständig überarb.] Aufl. Heidelberg: Springer Medizin, S. 16–61.

Windt, M.-L.; Coetzee, K.; Kruger, T. F.; Menkveld, R.; van der Merwe, J. P. (2002): Intracytoplasmic Sperm Injection with Testicular Spermatozoa in Men with Azoospermia. In: *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 19 (2), S. 53–59.
DOI: 10.1023/A:1014487412975.

Wood, S.; Thomas, K.; Sephton, V.; Troup, S.; Kingsland, C.; Lewis-Jones, I. (2003): Postoperative pain, complications, and satisfaction rates in patients who undergo surgical sperm retrieval. In: *Fertility and Sterility* 79 (1), S. 56–62.
DOI: 10.1016/S0015-0282(02)04553-3.

World Health Organization (2010): *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. Geneva: World Health Organization (Nonserial Publications). Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=684674>.

Würfel, W. (2007): Methoden der assistierten Reproduktion bei andrologischen Indikationen. In: *Blickpunkt der Mann* 5 (1), S. 4–11.

Zitzmann, M.; Nordhoff, V.; Schönfeld, V. von; Nordsiek-Mengede, A.; Kliesch, S.; Schüring, A. N. et al. (2006): Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. In: *Fertility and Sterility* 86 (2), S. 339–347.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.058.

Zorn, B.; Virant-Klun, I.; Drobni, S.; Šinkovec, J.; Meden-Vrtovec, H. (2009): Male and female factors that influence ICSI outcome in azoospermia or aspermia. In: *Reproductive BioMedicine Online* 18 (2), S. 168–176. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60252-0.

10 Anhang

10.1 Fragebögen

Form. POS

Ihre Kinderwunschbehandlung

Frage 1: In welche/s Kinderwunschzentrum/Kinderwunschzentren wurden Ihre Hodengewebs-/Samenzell-Proben transportiert?

- a. _____
b. _____
c. _____

Frage 2: Konnten im Kinderwunschzentrum in den Proben Spermien für eine Befruchtung gefunden werden?

- ☐ Nein → **weiter mit Frage 6**
☐ Ja

Frage 3: Konnte eine Schwangerschaft mit Ihren Proben erzielt werden?

- ☐ Nein → **weiter mit Frage 6**
☐ Ja, durchgeführt in Kinderwunschzentrum: _____
☐ Sonstiges: _____

Frage 4: Kam es zur Geburt eines/mehrerer Kinder?

- ☐ Nein, weil: _____
☐ Ja, Geburt von ____ Kind/Kindern am ____ . ____ . ____ , in SSW* ____
Evtl. Erkrankungen des/der Neugeborenen? _____
(*Schwangerschaftswoche)

Frage 5: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es zur Geburt eines Kindes kam?

- ☐ Kinderwunsch erfolgreich abgeschlossen
☐ Geburt von ____ Kind(ern) durch erneute künstliche Befruchtung
☐ Geburt von ____ Kind(ern) auf natürlichem Wege
☐ Erneute künstliche Befruchtung war nicht erfolgreich → **weiter mit Frage 6**
☐ Sonstiges: _____

Frage 6: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es nicht zur Geburt eines Kindes kam?

- ☐ Kinderwunsch aufgegeben
☐ Adoption von ____ Kind(ern)

- ☐ Trennung der Partnerschaft
- ☐ Fremdsamenspende:
- ☐ Nicht erfolgreich, weil: _____
- ☐ Geburt von ____ Kind(ern)
- ☐ Erneute Hodenbiopsie am ____ . ____ . ____ in _____
- ☐ Sonstiges: _____

Frage 7: Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?

- ☐ Nein
- ☐ Ja

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Ihre Kinderwunschbehandlung

Form. SCO

Frage 1: In welchem Kinderwunschzentrum sind Sie betreut worden?

Frage 2: Sind Ihre Hodengewebsproben in ein Kinderwunschzentrum transportiert worden?

- ☐ Nein → **weiter mit Frage 7**
☐ Ja

Frage 3: Konnten im Kinderwunschzentrum in den Proben Spermien für eine Befruchtung gefunden werden?

- ☐ Nein → **weiter mit Frage 7**
☐ Ja

Frage 4: Konnte eine Schwangerschaft mit Ihren Proben erzielt werden?

- ☐ Nein → **weiter mit Frage 7**
☐ Ja, durchgeführt in Kinderwunschzentrum: _____
☐ Sonstiges: _____

Frage 5: Kam es zur Geburt eines/mehrerer Kinder?

- ☐ Nein, weil: _____
☐ Ja, Geburt von ____ Kind/Kindern am ____ . ____ . ____ , in SSW* ____
Evtl. Erkrankungen des/der Neugeborenen? _____
(*Schwangerschaftswoche)

Frage 6: Wie ging es für Sie weiter, nachdem es zur Geburt eines Kindes kam?

- ☐ Kinderwunsch erfolgreich abgeschlossen
☐ Geburt von ____ Kind(ern) durch erneute künstliche Befruchtung
☐ Geburt von ____ Kind(ern) auf natürlichem Wege
☐ Erneute künstliche Befruchtung war nicht erfolgreich → **weiter mit Frage 7**
☐ Sonstiges: _____

Frage 7: Wie ging es für Sie weiter, nachdem Ihre Hodengewebsproben nicht verwendet werden konnten?

- ☐ Kinderwunsch aufgegeben
☐ Adoption von ____ Kind(ern)
☐ Trennung der Partnerschaft
☐ Fremdsamenspende:
☐ Nicht erfolgreich, weil: _____
☐ Geburt von ____ Kind(ern)
☐ Erneute Hodenbiopsie am ____ . ____ . ____ in _____
☐ Sonstiges: _____

Frage 8: Wenn Sie auf Ihre gesamte Behandlung zurückblicken, würden Sie die Operation am Hoden/Nebenhoden erneut durchführen lassen?

- ☐ Nein
☐ Ja

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

10.2 Einverständniserklärung der Patienten



UKGM GmbH • Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
Rudolf-Buchheim-Str. 7 • 35392 Giessen

Standort Giessen

**Klinik und Poliklinik für Urologie,
Kinderurologie und Andrologie**

Europäisches Ausbildungszentrum
für Urologie und Kinderurologie
des European Board of Urology (EBU)
Ausbildungszentrum der
European Academy of Andrology (EAA)
Hessisches Zentrum für Reproduktionsmedizin

Direktor: Prof. Dr. F. Wagenlehner

Sektion Andrologie - Studienkoordination

35392 Giessen, Rudolf-Buchheim-Str. 7
Tel.: 0641-985-44504 / -58642
Fax: 0641-985-44519

E-Mail: Julia.Wolf@chiru.med.uni-giessen.de
<http://www.ukgm.de>

Datum:

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, «Titel» «Vorname» «Name» (geb. «GebDat»), zusammen mit meiner Partnerin/Ehefrau, _____ (geb. _____), mein Einverständnis mit der Einholung medizinischer Daten über unsere Kinderwunschbehandlung in dem/den behandelnden Kinderwunschzentrum/en zwecks Übermittlung in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form an die Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Giessen.

Ich erkläre mich ferner damit einverstanden, dass die Behandlungsdaten verschlüsselt (pseudonymisiert) in der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie elektronisch gespeichert, wissenschaftlich ausgewertet und die Ergebnisse in Fachzeitschriften in anonymisierter Form veröffentlicht werden.

Ort, Datum

Eigenhändige Unterschrift Patient

Eigenhändige Unterschrift Partnerin/Ehefrau

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Sitz der Gesellschaft: Gießen
Amtsgericht Gießen HRB 6384
www.ukgm.de

Geschäftsführung
Martin Menger (Vors.)
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)
Dr. Christiane Hinck-Kneip
Dr. Gunther Weiß
Prof. Dr. Jochen A. Werner

Aufsichtsratsvorsitzender
Dr. Dr. Martin Siebert



FACHBEREICH 11

MEDIZIN



Ethik-Kommission, Gaffkystr. 11c, D-35385 Gießen

Prof. Dr. W. Weidner
Klinik und Poliklinik für Urologie
Kinderurologie und Andrologie
Rudolf-Buchheim-Str. 7
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION
am Fachbereich Medizin
Vorsitz: Prof. H. Tillmanns**

Gaffkystr. 11c
D-35385 Gießen
Tel.: (0641)99-42470 / 47660
ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 16. Juni 2015
Dr. Kr./erb

AZ.: 26/11

Titel: *Erreger- und Entzündungsnachweis sowie vaskuläre Faktoren als möglicher Prognosefaktor für TESE/ICSI-Behandlungen bei nicht-obstruktiver Azoospermie.*

Amendment vom 09.02.2015, Eingang 15.06.2015

Sehr geehrter Herr Professor Weidner, *lieber Herr Weidner*

nach Durchsicht Ihres Ergänzungsantrages zusammen mit einem weiteren Mitglied der Kommission, Herrn Apotheker Brumhard, am 15.06.2015 bestehen keine Einwände gegen den Einsatz eines Fragebogens im Rahmen des o.g. Projektes. Die Patientenaufklärung muss nicht geändert werden.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

10.4 In Kinderwunschzentrum erhobene Daten

Personen.Geburtsdatum

Personen.Nachname,Vorname

Partner.Geburtsdatum

Therapie.Abbruch vor Behandlung

Therapie.Abbruch vor Behandlung – Datum

Therapie.Abbruch vor Behandlung - Grund 1

Therapie.Abbruch vor Behandlung - Grund 2

Therapie.Abbruch vor Transfer – Datum

Therapie.Datum der Punktion

Therapie.Erster HCG Wert

Therapie.Erster HCG Wert Datum

Therapie.Geplante Spermagewinnung

Therapie.Grund für nicht durchgeführten ET

Therapie.Hauptindikation

Therapie.Stimulation - Gesamtdosis FSH [IU]

Therapie.Summe fertilisierter Eizellen

Therapie.Summe gewonnener Eizellen

Therapie.Summe inseminierter Eizellen

Therapie.Summe transferierter Zellen

Therapie.Summe verworfener/atr. Zellen

Transfer.Anzahl Transferversuche

Transfer.Datum 2. Transfer

Transfer.Datum Transfer

Kultur.Embryonen transferiert morph. ideal/ICSI

Kultur.Embryonen transferiert nicht ideal/ICSI

Kultur.Transferierte Embryonen: Anzahl

Kultur.Transfertag Kulturtag

Schwangerschaft.Anzahl extrauteriner Fruchthöhlen

Schwangerschaft.Anzahl intrauteriner Fruchthöhlen

Schwangerschaft.Extrauterine Fruchthöhlen daher Schwangerschaft beendet

Schwangerschaft.Positiver Schwangerschaftstest

Schwangerschaft.Zyklusausgang

Embryoentwicklung in Schwangerschaft.Datum Geburt

Embryoentwicklung in Schwangerschaft.Datum des Aborts

Embryoentwicklung in Schwangerschaft.Geburtswoche

11 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Zu allererst danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Adrian Pilatz für die Überlassung des Themas. Insbesondere bedanke ich mich sehr herzlich für seine exzellente Begleitung, die vielen konstruktiven Gespräche und die Korrektur meiner Dissertation. Außerdem danke ich ihm für die Hilfe bei statistischen Fragen.

Auch meinem Betreuer Prof. Dr. med. Hans-Christian Schuppe danke ich für die wertvollen Ratschläge und Anmerkungen sowie die Durchsicht und Korrektur meiner Arbeit.

Bei Prof. Dr. Ziller bedanke ich mich für die Anregungen bei der Erstellung eines Datensatzes zur Abfrage der ICSI-Ergebnisse in den verschiedenen Kinderwunschzentren.

Des Weiteren danke ich Christina Drechsel für die grammatikalische und orthografische Korrektur. Christian Märtens danke ich für den professionellen Satz dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Meiner lieben Frau Patricia und meinen Kindern, die mich zahlreiche Stunden entbehrt haben und mir den Freiraum zum Verfassen dieser Arbeit gegeben haben. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, die es mir ermöglicht haben, im Stande zu sein eine solche Arbeit zu verfassen und die mich auf meinem Weg zu dieser Arbeit und währenddessen in mancherlei Weise unterstützt haben. Insbesondere meinem Vater danke ich für die wertvollen Anregungen medizinischer Natur.