

**Prädiktive Faktoren bei Patienten mit nicht  
obstruktiver Azoospermie vor geplanter  
Hodenbiopsie und anschließender assistierter  
Befruchtung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Kai Erik Finke**

aus Witten

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Stefan Hauser
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.03.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Manuel Ritter

Meiner Frau Anna Finke gewidmet.



<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1 Männliche Infertilität	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Epidemiologie	9
1.1.3 Ätiologie	10
1.1.4 Diagnostik	10
1.1.5 Therapie	12
1.2 Anatomie des Hodens	13
1.3 Spermatogenese	14
1.4 Anatomie des Nebenhodens	14
1.5 Obstruktive Azoospermie (OA)	15
1.6 Nicht obstruktive Azoospermie (NOA)	15
1.7 Hodenbiopsien	16
1.7.1 Testikuläre Spermienextraktion (TESE)	16
1.7.2 Mikrochirurgische Testikuläre Spermienextraktion (mTESE)	17
1.7.3 Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA)	18
1.8 Assistierte Reproduktionstechniken	18
1.8.1 Intrauterine Insemination (IUI)	18
1.8.2 In-vitro-Fertilisation (IVF)	19
1.8.3 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	19
1.9 Wissenschaftliche Zielsetzung der Arbeit	20
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1 Patienten	22
2.2 Analysierte Daten	22

2.3	Technik der Spermengewinnung	22
2.4	Histopathologische Klassifizierung	23
2.5	Statistische Analyse	24
2.6	Ethik	24
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>25</b>
3.1	Untersuchung auf prädiktive Faktoren vor einer Hodenbiopsie	25
3.1.1	Deskriptive Statistiken	25
3.1.2	Einfluss der Hodenbiopsietechnik	25
3.1.3	Prüfung auf Normalverteilung	26
3.1.4	Prüfung auf Signifikanz (Klinische Faktoren – SRR)	26
3.1.5	Prüfung auf Abhängigkeit zwischen den untersuchten Faktoren	27
3.1.6	Prüfung auf Signifikanz (Histopathologie – SRR)	28
3.2	Untersuchung auf prädiktive Faktoren vor einer wiederholten Hodenbiopsie	29
3.2.1	Prüfung auf Signifikanz (Histopathologie – SRR)	29
3.3	Untersuchung auf prädiktive Faktoren vor einer ICSI	29
3.3.1	Deskriptive Statistiken	29
3.3.2	Einfluss der Hodenbiopsietechnik	30
3.3.3	Prüfung auf Normalverteilung	30
3.3.4	Prüfung auf Signifikanz (Klinische Faktoren – PR und BR)	31
3.3.5	Prüfung auf Signifikanz (Histopathologie – PR, Histopathologie – BR)	33
3.4	Bestimmung der Life Birth Rate (LBR)	34
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>42</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>43</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>44</b>

**9. Danksagung****53**

## Abkürzungsverzeichnis

AZF-Gen	Azoospermiefaktor-Gen
BMI	Body Mass Index
BR	Birth Rate
CBAVD	Kongenitale Bilaterale Samenleiteraplasie
CFTR-Gen	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance - Gen
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
HS	Hypospermatogenese
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In Vitro Fertilisation
LBR	Live Birth Rate
LH	Luteinisierendes Hormon
MESA	Microchirurgische Epididymale Spermieninjektion
mTESE	Microchirurgische Testikuläre Spermienextraktion
NOA	Nicht Obstruktive Azoospermie
OA	Obstruktive Azoospermie
OAT	Oligo-Astheno-Teratozoospermie
P.C.	Pearson Correlation
PR	Pregnancy Rate
SCO	Sertoli Cell Only Syndrom
Sign.	Signifikanz
SRR	Sperm Retrieval Rate
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
(m)TESE	Testikuläre Spermienextraktion oder Mikrochirurgische Testikuläre Spermienextraktion



# **1. Einleitung**

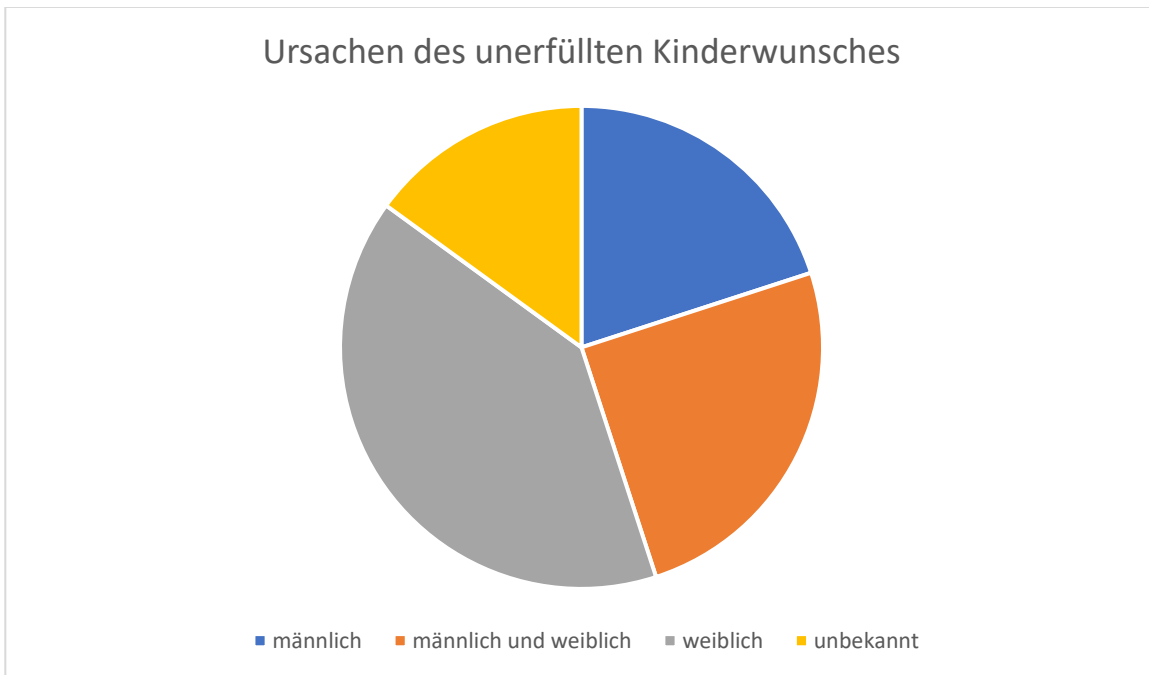
## **1.1 Männliche Infertilität**

### **1.1.1 Definition**

Die männliche Infertilität besteht, wenn trotz ungeschützten und regelmäßigen Geschlechtsverkehrs innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft eingetreten ist. Hier kann zwischen einer primären (auch vorher ist es bisher nicht zu einer Schwangerschaft gekommen) und einer sekundären (die Induktion einer Schwangerschaft in der Vorgeschichte) Infertilität unterschieden werden. (Nieschlag und Behre, 2009; Zegers-Hochschild et al., 2006)

### **1.1.2 Epidemiologie**

Bis zu 15 % der Paare im reproduktionsfähigen Alter leiden unter einem unerfüllten Kinderwunsch. Hiervon sind circa 20 % durch rein männliche und 40 % durch rein weibliche Ursachen bedingt. Bei 25 % liegt eine Kombination aus männlichen und weiblichen Ursachen vor. Bei den verbleibenden 15 % ist die Ursache der Infertilität nicht eruierbar. Also liegt in ca. 45 % eine männliche Infertilität bei einem unerfüllten Kinderwunsch vor (Abbildung 1). Die spezifische männliche Infertilität ergibt sich aus dem Produkt des Anteiles der Paare im reproduktionsfähigen Alter (15 %) mit dem Anteil der Paare, bei denen die männliche Infertilität Ursache des unerfüllten Kinderwunsches ist (45 %), und beträgt somit circa 7 %. Nach Ausschöpfung aller medizinischen Möglichkeiten bleibt bei 3-4 % der der Kinderwunsch weiterhin unerfüllt. (Nieschlag und Behre, 2009)



**Abb. 1:** Die Ursachen eines unerfüllten Kinderwunsches geschlechterspezifisch aufgetrennt (Nieschlag und Behre, 2009)

### 1.1.3 Ätiologie

Die Ursachen einer männlichen Infertilität kann man in Erkrankungen des Hodens (z. B. Orchitis, Hodentraumata, Varikozele, Hydrozele, Hodentumore, Kryptorchismus) und des Samenleiters (z. B. beidseitige Leistenhernien, entzündliche Stenosen, Aplasien der Ductus deferentes (CBAVD) oder Zustand nach Vasektomie) unterteilen. Von besonderer Bedeutung ist die Spermiodysfunktion, insbesondere die Azoospermie, welche in eine obstruktive (OA) und eine nicht-obstruktive Azoospermie (NOA) eingeteilt wird. Weitere Ursachen sind endokrine Erkrankungen, sexuelle Dysfunktionen (z. B. retrograde Ejakulation, Erektionsstörungen) sowie genetische Syndrome (z. B. Klinefelter-Syndrom). Systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, Schilddrüsenerkrankungen, arterielle Hypertonie, Stress, Drogenkonsum oder psychische Faktoren sind geschlechtsunspezifische Ursachen. (Nieschlag und Behre, 2009; Krause et al., 2011; Gollenberg et al., 2010; Gaur et al., 2010; Cunningham und Beagley, 2008)

### 1.1.4 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese ist von entscheidender Bedeutung. Obligat ist die Laboruntersuchung mit hormonellem Schwerpunkt (Testosteron, LH, FSH, Inhibin B). Die

klinische Untersuchung des Genitals sowie ein Ultraschall zur Bestimmung der Hodengröße und zum Ausschluss von Hodenerkrankungen ist notwendig, ebenso ist die sonographische Untersuchung der Prostata indiziert. Das Ejakulat wird mithilfe des Spermioграмms untersucht.

Hierbei werden standardmäßig bestimmt:

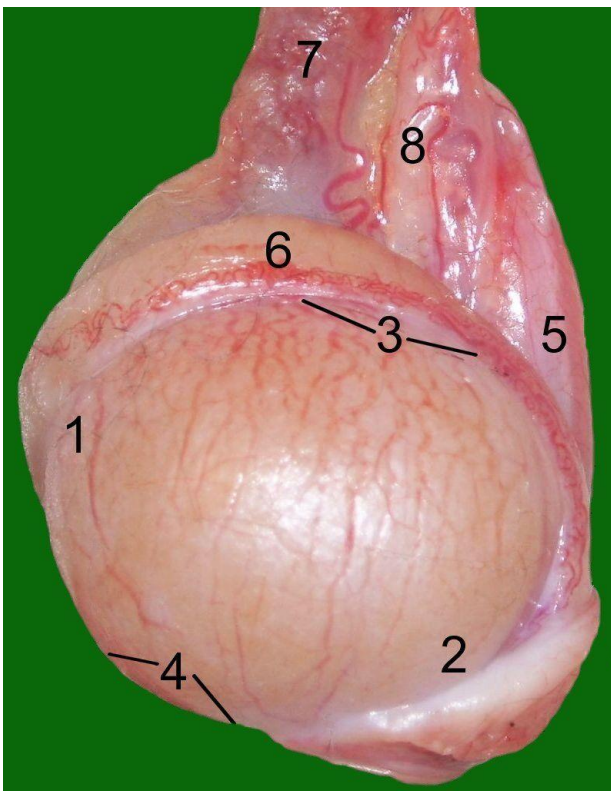
- Ejakulatvolumen
- Konsistenz
- pH-Wert
- Fructose-Gehalt
- Zahl der Spermien
- Motilität
- Vitalität
- Morphologie der Spermien.

Bei Störungen der Spermatogenese liegt häufig eine Oligo-Astheno-Teratozoospermie (OAT-Syndrom) vor. Dies beschreibt eine herabgesetzte Spermienzahl (Oligo-), eine schlechte Motilität (Astheno-) sowie einen erhöhten Anteil abnormer Spermien (Terato-) im Spermioграмm. Zudem können Antikörper gegen Spermien (MAR-Test) erfasst werden. Das genetische Screening und die anschließende genetische Beratung dienen der Ursachenforschung, der Diagnosesicherung und der Risikoabschätzung für Nachkommen. Ein genetisches Screening sollte bei einer Azoospermie oder einer schweren Oligozoospermie durchgeführt werden, da bei etwa 20 % der Patienten eine genetische Ursache der Infertilität vorliegt. So ist die Chromosomenanalyse bei NOA Patienten indiziert, da bei etwa 15 % der Fälle chromosomale Aberrationen, am häufigsten liegt das Klinefeltersyndrom (47, XXY) vor, für die Azoospermie verantwortlich sind. Weiter sind bei NOA Patienten mit Spermienkonzentrationen unter 1.000.000/ml genetische Untersuchungen auf Deletionen des Y-Chromosoms indiziert, um Deletionen in der Azoospermiefaktor (AZF)-Region zu detektieren. Dies ist für den weiteren Therapieverlauf von Bedeutung, da Patienten mit kompletter Deletion der AZFa- oder der AZFb-Region von einer TESE nicht profitieren würden. Eine mTESE als Therapiemaßnahme steht zur Diskussion. Eine Sequenzierung des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance (CFTR)-Gens sollte bei einer durch die kongenitale

bilaterale Samenleiteraplasie (CBAVD) verursachte obstruktive Azoospermie durchgeführt werden. (Krause et al., 2011; Nieschlag und Behre, 2009)

### 1.1.5 Therapie

Bei Männern mit einem subfertilen Spermogramm sollte zuerst das Konzeptionsoptimum, welches zwei Tage vor bis einen Tag nach der Ovulation liegt, bestimmt werden, um die Voraussetzungen einer erfolgreichen Befruchtung mit konservativen Maßnahmen zu optimieren. Bei Männern mit Azoospermie führt dieser Therapieansatz jedoch nicht zum Erfolg. Die weitere Therapie richtet sich nach der Ursache der Infertilität. Falls möglich, sollte immer die vorliegende Grunderkrankung behandelt werden. Dies kann bei einem Zustand nach beidseitiger Vasektomie auch operativ durch eine Vasovasostomie geschehen, um die Durchgängigkeit der Ductus deferentes wiederherzustellen. Schließlich kann bei schlechter Spermienqualität oder komplettem Fehlen von Spermien im Ejakulat eine Nebenhoden- (MESA) oder eine Hodenbiopsie (TESE, mTESE) durchgeführt werden, um geeignete Spermien für eine anschließende künstliche Befruchtung (IVF, ICSI) zu gewinnen. (Krause et al., 2011; Nieschlag und Behre, 2009)



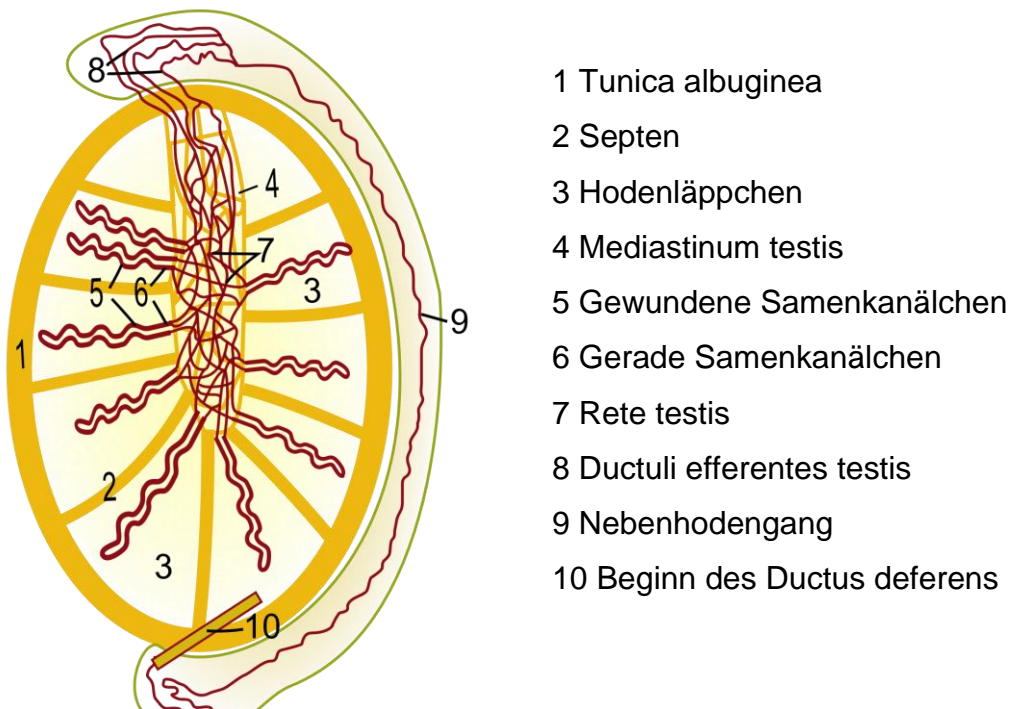
Anatomie des Hodens am Beispiel eines Katers:

- 1 Caput epididymitis
- 2 Cauda epididymitis
- 3 Epididymisrand
- 4 freier Rand
- 5 Hodengekröse
- 6 Epididymis
- 7 Arteria und Vena testicularis
- 8 Ductus deferens

**Abb. 2:** Hoden, Nebenhoden und Samenstrang eines Katers (Gille, 2006a)

## 1.2 Anatomie des Hodens

Der Hoden ist ein 20-25 ml großes, primäres, männliches Geschlechtsorgan, welches paarig angeordnet im Skrotum liegt. Er erfüllt die Funktion einer Drüse, exokrin via Spermatogenese und endokrin vor allem durch die Testosteronsynthese. Umgeben ist er von der Tunica albuginea. Von dieser bilden sich nach innen ziehende Septen, wodurch das Hodengewebe in Lobuli unterteilt wird. Die sich hier befindlichen Tubuli seminiferi contorti münden dorsal in das Rete testis. Histologisch besteht das tubuläre Hodengewebe, welches 60-80 % des testikulären Gesamtvolumens ausmacht, aus Sertoli-Zellen (35-49 %), welche eine Stützfunktion übernehmen, eine Blut-Hoden-Schranke bilden, das umgebende Gewebe ernähren und den Androgen- und FSH-Rezeptor exprimieren, einer Basalmembran, peritubulären Myofibroblasten sowie in verschiedenen Stadien befindlichen Keimzellen. Hier findet die Spermatogenese statt. Intertubulär findet man Leidig-Zellen (10-20 %), welche das Testosteron, Insulin-like Growth Factor 3 und geringe Mengen Östrogen produzieren, Fibroblasten und Immunzellen in einem von Blut- und Lymphgefäßen durchzogenem lockeren Bindegewebe. Über die Ductuli efferentes können die Spermien zum Nebenhoden transportiert werden. (Nieschlag und Behre, 2009; Krause et al., 2011; Gille, 2006a, 2006b)



**Abb. 3:** Schema des inneren Aufbaus des Hodens und des Nebenhodens (Gille, 2006b)

### 1.3 Spermatogenese

Die Reifung der Keimzellen wird Spermatogenese genannt. Sie findet in den Tubuli seminiferi contorti des Hodens statt und dauert circa 74 Tage. Zuzüglich der Zeit der Nebenhodenpassage, ergibt sich eine Dauer von etwa 86 Tagen von Spermatogenesenbeginn bis hin zur Ejakulation des reifen Spermiums. Histologisch verläuft die Entwicklung der Keimzellen in den Tubuli von basal nach luminal. An der Basalmembran befinden sich die Stammzellen ( $46\ xy, 2n, 2C\ DNA$ ), auch Spermatogonien genannt, welche mitotisch aktiv sind. Lösen sie sich von der Basalmembran ab, treten sie in die Meiose ein und beginnen mit der DNA-Reduplikation. Dieses Stadium wird Präleptotän genannt. Sobald die Zellen das Präleptotän abgeschlossen haben, heißen sie primäre Spermatozyten. Ein Spermatozyt erster Ordnung ( $46\ xy, 2n\ 4C\ DNA$ ) durchläuft die Meiose, besitzt am Ende aber noch zwei Chromosomensätze. Dann teilt er sich in zwei Spermatozyten zweiter Ordnung ( $23\ x, 1n\ 2C\ DNA$  oder  $23\ y, 1n\ 2C\ DNA$ ), welche jeweils nur ein Chromatid, aber den doppelten DNA-Gehalt aufweisen. Der Spermatozyt zweiter Ordnung tritt nun in die zweite Reifeteilung ein und bewirkt durch eine mitotische Zellteilung die Trennung der beiden Chromatiden und somit Halbierung der DNA. Es liegt nun ein Spermatid ( $23\ x, 1n\ 1C\ DNA$  oder  $23\ y, 1n\ 1C\ DNA$ ) vor. Dieses entwickelt sich durch Kondensation des Zellkerns, Akrosombildung und Geißelbildung weiter und wird mit Abgabe in das Keimzelltubuluslumen als Spermium, oder auch Spermatozoon, bezeichnet. (Krause et al., 2011; Qi et al., 2021)

### 1.4 Anatomie des Nebenhodens

Makroskopisch liegt der Nebenhoden dem Hoden an und wird in drei Bereiche unterteilt: den Caput-, den Corpus- und die Cauda Epididymidis. Der Caput Epididymidis ist mit dem Rete testis verbunden. Von hier aus bildet der Nebenhoden histologisch einen unverzweigten 5-6 Meter langen Gang, welcher der Speicherung, der Reifung und dem Transport der Spermien dient. Aufgrund seines leicht sauren pH-Wertes ist die Motilität der Spermien stark abgeschwächt. Bei der Ejakulation kommt es zu einer Erhöhung des Natriumgehaltes und damit verbunden auch des pH-Wertes, was sich wiederum motilitätsfördernd auf die Spermien auswirkt. Ein Spermium passiert den Nebenhoden innerhalb von 8 bis 17 Tagen. (Krause et al., 2011)

### **1.5 Obstruktive Azoospermie (OA)**

Eine Azoospermie ist definiert durch das Fehlen sämtlicher Spermien und Spermiovorstufen im Ejakulat. Bei einer obstruktiven Azoospermie liegt die Ursache in einer Transportstörung, zumeist durch den Verschluss der ableitenden Samenwege im Nebenhoden, im Ductus deferens oder im Bereich der Prostata. Die Spermatogenese ist jedoch intakt. Die häufigste Ursache einer OA ist iatrogen durch eine bilaterale Vasektomie bei Patienten mit abgeschlossener Familienplanung verursacht. Die zweithäufigste Ursache ist ein Verschluss im Bereich des Nebenhodens, zumeist verursacht durch eine Epididymitis. Eine Sonderform des Nebenhodenverschlusses ist die kongenitale bilaterale Samenleiteraplasie (CBAVD), bei der keine Ductus deferentes gebildet werden und somit der Nebenhodengang blind im Gewebe endet, dies ist meist mit genetischen Veränderungen im Rahmen des zystischen Fibrosekomplexes vergesellschaftet. Diagnostisch wegweisend bei der obstruktiven Azoospermie ist ein normales Hodenvolumen ( $> 15$  ml) bei normalem FSH ( $< 10$  mIU/ml). Wegweisend für die Diagnose ist das Spermogramm, so kann ein niedriger pH-Wert ( $< 7$ ) mit einem erniedrigten Fructose- und  $\alpha$ -Glucosidase-Gehalt ein Hinweis auf eine Samenleiteraplasie/-verschluss sein. Therapeutisch steht die operative Refertilisierung im Vordergrund. Alternativ kann eine MESA oder (m)TESE zur Spermengewinnung erfolgen. Die Sperm Retrieval Rate (SRR), welche die Rate erfolgreicher Extraktionen von Spermien beschreibt, ist hier nahezu 100 %. (Krause et al., 2011; Bernie et al., 2013)

### **1.6 Nicht obstruktive Azoospermie (NOA)**

Eine nicht obstruktive Azoospermie liegt bei einer Bildungsstörung der Spermien und Spermiovorstufen aufgrund einer Störung in der Spermatogenese ohne Beeinträchtigung des Transportes vor. Diese tritt mit einer Prävalenz von circa 1 % aller Männer auf. Bei 10-15 % der Männer mit unerfülltem Kinderwunsch ist eine nichtobstruktive Azoospermie die Ursache für die Infertilität. Die Ätiologie hierfür ist heterogen: Es gibt angeborene Faktoren wie eine Anorchie, einen Maldescensus testis oder Chromosomenaberrationen wie das Klinefelter-Syndrom oder Y-chromosomale Mikrodeletionen, aber auch erworbene durch zum Beispiel eine erfolgte Radiatio, Chemotherapie, Hodentraumata oder hochdosierte Testosteroneinnahmen. In 38 % der Fälle ist die Ursache idiopathisch. Eine kausale Therapie ist selten möglich. Bei Vorliegen

einer NOA ist die Spermengewinnung durch ein Hodenbiopsieverfahren wie TESE oder mTESE indiziert, um geeignete Spermien für eine anschließende künstliche Befruchtung zu identifizieren. Diese Foki mit spermatogenetischer Aktivität sind bei circa 50-60 % aller Patienten mit NOA zu finden. Erfolgreich gewonnene Spermien können schließlich sowohl direkt als auch nach Kryokonservierung für eine assistierte Befruchtung aufbereitet und verwendet werden. (Krause et al., 2011; Weidner et al., 2008)

## **1.7 Hodenbiopsien**

Die Hodenbiopsie ist ein invasives Verfahren zur Diagnostik einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) oder zur Unterscheidung zwischen einer OA und einer NOA, falls bei normwertigem Hodenvolumen und FSH-Wert in der vorangegangenen Diagnostik keine Ursache für eine bestehende Infertilität festgestellt werden konnte. Während die diagnostische Hodenbiopsie zum Ausschluss einer TIN zum Beispiel bei einem kontralateralen Hodentumor regelmäßig durchgeführt wird, ist die diagnostische Hodenbiopsie zur Ursachenerforschung einer Infertilität kritisch gesehen und daher selten. Eine wichtige Indikation der Hodenbiopsie ist die Gewinnung von aktiven Spermien für die assistierte Befruchtung bei Patienten mit Azoospermie. Die rein diagnostische Hodenbiopsie ist hier nur selten indiziert und wird in der Regel mit MESA oder (m)TESE kombiniert. Die Spermienextraktion erfolgt über die mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA), die testikuläre Spermienextraktion (TESE) oder die mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion (mTESE). (Eckardstein et al., 2001; Gouveia Brazao et al., 2004; Krege et al., 2008; Dohle et al., 2005; Krause et al., 2011)

### **1.7.1 Testikuläre Spermienextraktion (TESE)**

Die Indikation zur TESE ist die Gewinnung und Konservierung von Spermien bei einer OA, wenn eine chirurgische Rekonstruktion unmöglich ist und bei der MESA keine Spermien gefunden wurden. Weiter ist die TESE die einzige Therapiemöglichkeit bei Patienten mit NOA, bei denen fokal eine qualitativ intakte Spermatogenese vorliegt. Es werden Spermien für eine künstliche Befruchtung extrahiert und gegebenenfalls kryokonserviert. So ist diese Methode beim Klinefelter-Syndrom die einzige Möglichkeit, dem Patienten einen Kinderwunsch zu realisieren. (Krause et al., 2011; Bergmann et al., 1994; Zitzmann et al., 2006; Lanfranco et al., 2004; Schiff et al., 2005)



Prädiktive Marker, die vorhersagen könnten, ob Spermien erfolgreich extrahiert werden können, werden in der aktuellen Literatur diskutiert und sind Thema dieser Studie. (Cito et al., 2018; Yücel et al., 2018; Amer et al., 2019; Gnessi et al., 2018; Yumusak et al., 2019; Pavan-Jukic et al., 2020)

Durchführung: (Es wird das Vorgehen am Universitätsklinikum Bonn beschrieben, es gibt verschiedene Varianten des Eingriffs.) Nach Prüfen der Indikation, Aufklärung und Einholung des Patienteneinverständnisses wird der Hoden unter sterilen Bedingungen biopsiert. Hierbei wird der Hoden durch einen medialen Skrotalschnitt freigelegt, die Tunica albuginea mit einer Länge von circa 3mm inzidiert und Gewebe entnommen. Nun wird an zwei weiteren Stellen (insgesamt drei pro Seite) unter Berücksichtigung der testikulären Blutversorgung analog vorgegangen, wodurch sich die Chance auf eine erfolgreiche Spermengewinnung beziehungsweise die Detektionsrate einer möglichen TIN verbessert. Dieses Vorgehen wird am kontralateralen Hoden wiederholt. Je zwei der drei Gewebeproben pro Hoden werden kryokonserviert, während die dritte Gewebeprobe fixiert und histopathologisch untersucht wird. Anschließend werden die Hodenhüllen wieder verschlossen. (Hauser et al., 1998; Amer et al., 2000; Silber, 2000; McLachlan et al., 2007; Kliesch et al., 1998; van Casteren et al., 2008; Dieckmann et al., 2007; Nieschlag und Behre, 2009; Krause et al., 2011)

### **1.7.2 Mikrochirurgische Testikuläre Spermienextraktion (mTESE)**

Bei der mTESE wird analog zur TESE vorgegangen. Allerdings wird die Tunica albuginea langflächiger in Form eines „L“ inzidiert. Unter Sicht durch ein Operationsmikroskop (15-25-fache Vergrößerung) können nun gezielt aussichtsreich erscheinende Stellen biopsiert werden. Es werden entfaltete Ductuli entnommen. Gewebe mit intakter Spermatogenese weist eine Ocker-Färbung auf. Die Gewebeproben werden auf qualitativ gute Spermien untersucht und entweder zur Kryokonservierung oder zur Histopathologie eingeschickt. Beim kontralateralen Hoden wird analog vorgegangen. Die Technik der mTESE dient dazu, bei Patienten mit NOA einzelne Foki mit intakter Spermatogenese besser zu detektieren und somit die Chancen auf eine Extraktion für eine assistierte Befruchtung geeigneter Spermien im Vergleich zur TESE zu erhöhen. Außerdem ist der Gewebsverlust im Vergleich zur TESE geringer. Nachteilig ist die größere und damit

traumatischere Inzision der Tunica albuginea. (Krause et al., 2011; Nieschlag und Behre, 2009; Schlegel und Li, 1998; Amer et al., 2000; Silber, 2000; Ramasamy et al., 2005; Colpi et al., 2009)

### **1.7.3 Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA)**

Die Indikation zur MESA besteht in einer Spermengewinnung bei Männern mit OA, bei denen eine chirurgische Rekonstruktion nicht möglich ist (zum Beispiel bei einer CBAVD) oder frustan verlief. Die Durchführung der MESA ähnelt einer Tubulovasostomie ohne Anastomose. Der eröffnete Nebenhoden wird nach erfolgreicher Aspiration der Spermien mikrochirurgisch wieder verschlossen. Die aus dem Nebenhoden extrahierten Spermien können nun mikroskopisch untersucht und für eine assistierte Reproduktion eingesetzt oder kryokonserviert werden. (Krause et al., 2011)

## **1.8 Assistierte Reproduktionstechniken**

Durch assistierte Reproduktionstechniken haben Paare mit Azoospermie die Möglichkeit, Kinder mit eigenen Keimzellen zu bekommen. Es ist eine symptomatische Therapie, da die Ursache der Infertilität nicht behoben wird. Sollte eine Schwangerschaft nicht eintreten, muss die assistierte Reproduktionstechnik wiederholt werden. Da jedoch viele Ursachen der Infertilität bislang nicht kausal behandelt werden können, ist die assistierte Reproduktion für Patienten häufig die einzige Möglichkeit, genetisch eigene Kinder zu bekommen, insbesondere bei der männlichen Infertilität. Assistierte Reproduktionstechniken sind die intrauterine Insemination (IUI), die in-vitro-Fertilisation (IVF) und die intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). (Krause et al., 2011; Nieschlag und Behre, 2009)

### **1.8.1 Intrauterine Insemination (IUI)**

Durchführung: Unter hormoneller Stimulation wird die Ovulation gezielt ausgelöst. Frisch gewonnene Spermien werden von der Spermienflüssigkeit getrennt und unter Anwendung eines Katheters in den Uterus appliziert.

Sie kann homolog mit Spermien des Partners erfolgen oder heterolog mit Spermien eines Samenspenders. Die Indikation zur homologen Insemination ist ein unerwünschter Kinderwunsch bei einem Paar mit nicht möglichem Coitus, einer minimalen Subfertilität des Mannes oder einer zervikalen Sterilität der Frau. (Krause et al., 2011)

### **1.8.2 In-vitro-Fertilisation (IVF)**

Die In-vitro-Fertilisation wurde zum ersten Mal von Steptoe und Edwards 1978 angewandt. Die Indikationen sind eine nicht korrigierbare tubare Sterilität, eine unklare Infertilität, eine milde Subfertilität des Mannes oder ein fortgeschrittenes Alter der Frau.

Durchführung: Nach kontrollierter ovarieller Stimulation werden Eizellen gewonnen und extrakorporal durch frisch gewonnene und aufbereitete Spermien befruchtet. Nach 16-18 Stunden wird der Erfolg durch den Nachweis von Pronukleusstadien verifiziert. Der Embyontentransfer erfolgt transvaginal-transzervikal mithilfe einer Katheterspritze. Abschließend wird Progesteron intravaginal zum Lutealphasensupport appliziert. (Krause et al., 2011)

### **1.8.3 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**

Die ICSI ist die assistierte Reproduktionstechnik mit der höchsten Schwangerschaftsrate und der weitesten Indikation. Dadurch haben auch Patienten mit einer nicht operativ behandelbaren OA, verschiedenen Formen der NOA sowie Patienten mit kryokonservierten Spermien die Möglichkeit, genetisch eigene Kinder zu bekommen.

Durchführung: Bei einer ICSI werden aufbereitete Spermien mit Hilfe einer Mikropipette in das Zytoplasma einer nach einer ovariellen Hyperstimulation gewonnenen, reifen Eizelle injiziert. Dabei befindet sich der Zellkern der Eizelle, herbeigeführt durch enzymatische Denotation des Kumulus-Korona-Komplexes, in der Metaphase II der Meiose. Durch diesen Schritt wird sowohl die Zona pellucida als auch die Vitellinmembran der Eizelle umgangen. Diese Penetration der Eizelle, die bei der natürlichen Befruchtung durch das Spermium erfolgt, erleichtert dem Spermium die Befruchtung und erhöht die Chancen auf eine Schwangerschaft. Der Embyontentransfer erfolgt transvaginal-transzervikal mithilfe einer Katheterspritze. Der Erfolg einer ICSI wird vor allem durch die weibliche Fertilität bestimmt, da sich die therapeutische Wirkung einer ICSI auf die Befruchtung, nicht aber auf die Entwicklung der befruchteten Eizelle und die dadurch entstehende Schwangerschaft erstreckt. So ist die Schwangerschaftsrate laut aktueller Datenlage abhängig von dem Alter der Frau, dem ovariellen Ansprechen auf eine

hormonelle Stimulation und dem Zustand der Eizellen während des Injektionsvorgangs. (Nieschlag und Behre, 2009; Krause et al., 2011; Abdelmassih et al., 1996)

### **1.9 Wissenschaftliche Zielsetzung der Arbeit**

Wie zuvor ausgeführt betrifft der unerfüllte Kinderwunsch eine relevante Zahl von Paaren. Bei Patienten mit einer nicht obstruktiven Azoospermie ist die Hodenbiopsie (TESE, mTESE) die einzige Möglichkeit zur Gewinnung von Spermien für eine ICSI. (Schlegel, 1999; Devroey et al., 1995)

In mehreren Studien wurde versucht, prädiktive Faktoren für einen positiven Ausgang der Spermengewinnung durch (m)TESE zu definieren. FSH wurde als prädiktiver Faktor beschrieben, der Effekt zeigte sich jedoch in mehreren Studien als nicht signifikant. In einigen Studien zeigten auch andere Faktoren wie Alter, Inhibin B, Hodenvolumen oder Histologie eine signifikante Korrelation mit einer erfolgreichen Spermengewinnung. Jedoch herrscht immer noch Uneinigkeit in der aktuellen Literatur und es gibt bislang keinen Biomarker und keine klinische Konstellation, die den Erfolg der (m)TESE sicher vorhersagen kann. Auch nach einer bereits durchgeführten frustrierten Hodenbiopsie gibt es keinen verlässlichen Marker, der die Erfolgsaussichten einer Spermienextraktion vor erneutem Durchführen einer Biopsie voraussagen kann. (Devroey et al., 1995; Cito et al., 2018; Yücel et al., 2018; Kızılay et al., 2019; Amer et al., 2019; Gnessi et al., 2018; Modarresi et al., 2015; Bernie et al., 2013; Mulhall et al., 1997; Seo und Ko, 2001; Yumusak et al., 2019; Busch et al., 2019; Pavan-Jukic et al., 2020)

Schließlich soll auch die zur Schwangerschaft führende, anschließende ICSI mit betrachtet werden. Hier wurden als mögliche prädiktive Faktoren einer erfolgreichen Schwangerschaft und einer erfolgreichen Geburt bisher nur die Spermienmotilität sowie das Alter der Frau in der Literatur beschrieben. (Almekaty et al., 2019; Friedler et al., 2002; Dafopoulos et al., 2005)

Ziel dieser Studie ist die Identifikation prädiktiver Faktoren mit besonderem Schwerpunkt auf die Hormone und die Histopathologie, sowohl vor einer Hodenbiopsie (untersucht wurden das Alter des Patienten, der BMI und die Hormone LH, FSH, Testosteron und Inhibin B), als auch vor einer wiederholten Hodenbiopsie (untersucht wurde die durch einen vorherigen Versuch gewonnene Histopathologie) und vor einer künstlichen Befruchtung durch ICSI (erfasst wurden das Alter der Frau, das Alter des Patienten, der

BMI, die Hormone LH, FSH, Testosteron und Inhibin B sowie die Histopathologie), um männliche infertile Patienten mit einer nicht obstruktiven Azoospermie vor der zu erfolgenden Therapie zu selektieren und den Therapieerfolg, die Zeugung eines genetisch eigenen Kindes, angemessen vorhersagen zu können.

Außerdem wurde untersucht, ob bei einer TESE ohne Spermengewinnung die SRR durch eine Ausweitung der Operation auf eine mTESE erhöht werden kann.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die von 2004 bis 2014 in der Universitätsklinik Bonn mit einer Hodenbiopsie behandelt wurden und bei denen die Indikation für die operative Spermengewinnung ein unerfüllter Kinderwunsch und eine bestätigte Azoospermie oder eine Oligoasthenoazoospermie in wiederholten Spermogrammen vorlag.

Die gewonnenen (m)TESE-Gewebsproben wurden auf das Vorhandensein von Spermien und Spermiovorstufen untersucht und sowohl zur pathologischen Untersuchung eingesandt als auch für eine potenzielle ICSI aufgearbeitet und kryokonserviert.

Bei Patientinnen, bei denen (m)TESE-Material verwendet wurde, wurde die Schwangerschaftsrate (PR) und die Geburtenrate (BR) nach ICSI erfasst und analysiert. Paare, bei denen eine Infertilitätsursache der Frau nachgewiesen werden konnte, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

### **2.2 Analyisierte Daten**

Folgende Daten wurden analysiert: Das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation, der Body-Mass-Index (BMI), Hormone (Testosteron, FSH, LH, Inhibin B), die Histopathologie, die SRR sowie das aktuelle Alter der Partnerin vor begonnener ICSI, die PR und die BR.

### **2.3 Technik der Spermengewinnung**

Der Hoden wird durch einen medianen Skrotalschnitt freigelegt, gefolgt von einer 3 mm langen Inzision der Tunica albuginea; für die Mikroskopie wird kleinstes Gewebe verwendet. Sind Spermien identifiziert, werden zwei weitere Inzisionen durchgeführt, Hodengewebe entnommen und in Konservierungslösung überführt. Wurden keine Spermien entdeckt, wird die Operation auf eine mTESE ausgeweitet. Dazu wird die Tunica albuginea L-förmig eingeschnitten, um mehr Hodengewebe freizulegen. Das offen liegende Gewebe wird unter dem Operationsmikroskop untersucht. Nur das Gewebe, bei dem eine Spermatogenese wahrscheinlich ist, wird entnommen und zur Kryokonservierung eingeschickt.

Der Erfolg einer Hodenbiopsie wird als SRR positiv definiert, wenn Spermien oder Spermatiden in der entnommenen Gewebprobe für die Kryokonservierung identifiziert werden konnten.

## **2.4 Histopathologische Klassifizierung**

Zur Differenzierung der NOA wurde bei allen Patienten eine histopathologische Untersuchung der entnommenen Gewebeproben durchgeführt und nach der Schwere der Histopathologie klassifiziert:

### **1. Milde Pathologie:**

Die milde Histopathologie beinhaltet Krankheitsbilder mit teilweise noch vollständig erhaltener Spermatogenese. Hierzu zählen die Hypospermie (wenig Spermien in der Gewebprobe bei nicht abgeschlossenem Aufbau des Keimepithels), die bunte Atrophie (es liegen Tubuli mit qualitativ intakter Spermatogenese, mit Spermatogenese-arrest, mit SCO und mit Tubulusatrophie parallel vor) sowie der exfoliative Hodenschaden.

### **2. Mittlere Pathologie:**

In der mittelschweren Histopathologie gibt es zahlreiche Spermiovorstufen, vollständigen Spermien sind nicht vorhanden. Zu nennen ist der Spermienzellarrest (Arrest der Spermatogenese auf Stufe eines frühen Spermatids, eines primären Spermatozyts oder eines Spermatogoniums).

### **3. Schwere Pathologie:**

Zur schweren Histopathologie zählen Krankheitsbilder mit nur minimalen Chancen auf eine intakte Spermiovorstufe oder ein Spermium. Hierzu gehört das Sertoli Cell Only-Syndrom (es sind nur Sertoli-Zellen zu erkennen, ein Anzeichen einer Spermatogenese ist nicht vorhanden) und die Tubulusatrophie (die Lamina propria ist aufgrund des Fehlens von Sertolizellen und Spermien mit amorphem Material verdickt).

## **2.5 Statistische Analyse**

Die im Folgenden beschriebene Vorgehensweise wurde nach Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie der Universität Bonn festgelegt. Für die gesamte statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25 verwendet.

Prädiktive Faktoren wurden durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Normalverteilte Werte wurden durch ein t-Test analysiert, nicht normalverteilte Werte durch einen Mann-Whitney-U-Test. Der  $\alpha$ -Fehler betrug 0,05. Ordinale Werte wie die Histopathologie wurden mit einer Kreuztabelle und einem  $\chi^2$ -Test ( $\alpha$ -Fehler = 0,05) ausgewertet. Durch bivariate Korrelation wurden alle Faktoren auf Abhängigkeit untereinander analysiert.

## **2.6 Ethik**

Die Studie wurde vollumfänglich von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Lfd. Nr. 155/17).



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Untersuchung auf prädiktive Faktoren vor einer Hodenbiopsie

##### 3.1.1 Deskriptive Statistiken

Die deskriptiven Statistiken sind in Tabelle 1 aufgeführt. Insgesamt wurden die Daten von 265 Patienten aus den Jahren 2004-2014 ausgewertet. 144 Patienten wurden mit einer TESE behandelt, 121 mit einer mTESE. 203 der Patienten hatten eine NOA, 62 Patienten eine OA. Die SRR betrug 98,4 % bei Patienten mit einer OA, während die SRR bei Patienten mit NOA 64,5 % betrug.

**Tab. 1:** Übersicht der deskriptiven Statistiken

	Insgesamt	SRR (%)
Patientenanzahl	265	
TESE	144	
mTESE	121	
Patienten mit OA	62	61 (98.4)
Patienten mit NOA	203	131 (64.5)

Im Folgenden wurden nur die Daten von Patienten mit einer durch die Histopathologie bestätigten NOA weiter analysiert.

##### 3.1.2 Einfluss der Hodenbiopsietechnik

Wie bei Turunc et al. wurde der Einfluss der verwendeten Hodenbiopsietechnik auf die SRR untersucht (Turunc et al., 2010). Die SRR konnte bei einer TESE ohne Spermengewinnung durch eine Ausweitung der Operation auf eine mTESE erhöht werden.

**Tab. 2:** Einfluss der Hodenbiopsietechnik auf die SRR

	Patienten	SRR in %
TESE ohne mTESE	203	39.9 (81/203)
TESE kombiniert mit mTESE	203	64.5 (131/203)

### 3.1.3 Prüfung auf Normalverteilung

Die Überprüfung der untersuchten Faktoren auf Normalverteilung erfolgte durch einen Shapiro-Wilk-Test. Dieser ergab, dass nur Testosteron normalverteilt war.

**Tab. 3:** Test auf Normalverteilung von möglichen prädiktiven Faktoren

	n	Schiefe	Kurtosis	Shapiro-Wilk
Alter	203	0.354	0.059	0.018
BMI	106	1.936	4.840	0.000
LH (0.8-7.6 U/l)	87	1.821	3.695	0.000
FSH (0.7-11.1 U/l)	87	1.256	1.343	0.000
Testosteron (3-10 ng/ml)	86	-0.038	-0.230	0.421
Inhibin B (80-325 pg/ml)	142	2.564	6.624	0.000

### 3.1.4 Prüfung auf Signifikanz (Klinische Faktoren – SRR)

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine signifikante Abhängigkeit zwischen den untersuchten Faktoren Alter, BMI, LH, FSH, Inhibin B und Testosteron und der erfolgreichen Spermengewinnung (SRR) bestand. Aufgrund des oben durchgeführten Shapiro-Wilk-Tests wurde der p-Wert bei Alter, BMI, LH und FSH mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt, während bei dem normalverteilten Testosteron ein t-Test durchgeführt wurde. Hier erwiesen sich LH und FSH als signifikante prädiktive Faktoren. Die anderen untersuchten Faktoren zeigten keine signifikante Abhängigkeit zur SRR. Inhibin B hatte eine Korrelation zur SRR, diese war jedoch nicht signifikant.

**Tab. 4:** Deskriptive Statistiken mit Mann-Whitney-U-Test  
\* getestet durch t-Test

Mittelwert	38.03	37.39	38.39	
Range	20-57	20-57	22-57	
<b>BMI</b>	n=106			0.262
Mittelwert	24.80	24.43	25.05	
Range	15.83-46.67	17.42-46.67	15.83-45.45	
<b>LH (0.8-7.6 U/l)</b>	n=87			0.023
Mittelwert	7.61	10.13	6.28	
Range	0.2-34.4	0.2-34.4	0.2-22.3	
<b>FSH (0.7-11.1 U/l)</b>	n=87			0.037
Mittelwert	20.38	26.55	17.14	
Range	0.7-72.9	1.8-72.9	0.7-59.3	
<b>Testosteron (3-10 ng/ml)</b>	n=86			0.746*
Mittelwert	3.40	3.33	3.45	
Range	0.2-6.9	0.5-6.3	0.2-6.9	
<b>Inhibin B (80-325 pg/ml)</b>	n=142			0.267
Mittelwert	32.04	28.13	34.44	
Range	0.0-283.0	0.0-232.0	0.0-283.0	

### 3.1.5 Prüfung auf Abhängigkeit zwischen den untersuchten Faktoren

Die möglichen prädiktiven Faktoren wurden durch bivariate Korrelation auf Abhängigkeit untereinander untersucht. Wie aufgrund der Physiologie (Inhibin B-Ausschüttung wird durch FSH stimuliert und hemmt die FSH-Freisetzung) zu erwarten zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Inhibin B und FSH. Es lagen ebenfalls eine signifikante negative Korrelation zwischen Inhibin B und LH und signifikante positive Korrelationen zwischen FSH und LH, zwischen FSH und dem Alter des Patienten sowie zwischen LH und dem Alter des Patienten vor.

**Tab. 5:** Bivariate Korrelation möglicher prädiktiver Faktoren für eine positive SRR\* Die Korrelation ist signifikant mit  $p < 0,05$ \*\* Die Korrelation ist signifikant mit  $p < 0,01$ 

P.C. = Pearson Correlation, Sign. = Signifikanz

		Alter	BMI	LH	FSH	Testosteron	Inhibin B
Alter	P.C.	1	0.021	0.220*	0.240*	-0.211	-0.056
	Sign.		0.832	0.041	0.025	0.051	0.509
BMI	P.C.	0.021	1	0.159	0.046	-0.305	-0.141
	Sign.	0.832		0.320	0.776	0.056	0.234
LH	P.C.	0.220*	0.159	1	0.829**	-0.107	-0.319**
	Sign.	0.041	0.320		0.000	0.337	0.008
FSH	P.C.	0.240*	0.046	0.829**	1	-0.101	-0.357**
	Sign.	0.025	0.776	0.000		0.365	0.003
Testosteron	P.C.	-0.211	-0.305	-0.107	-.0101	1	-0.073
	Sign.	0.051	0.056	0.337	0.365		0.556
Inhibin B	P.C.	-0.056	-0.141	-0.319**	-0.357**	-0.073	1
	Sign.	0.509	0.234	0.008	0.003	0.556	

### 3.1.6 Prüfung auf Signifikanz (Histopathologie – SRR)

In Tabelle 6 wurde die Abhängigkeit der Histopathologie zur SRR analysiert. Aufgrund der ordinalen Wertigkeit der Histopathologie wurde ein  $\chi^2$ -Test verwendet. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, bestand eine signifikante Korrelation ( $\chi^2=0,000$ ) zwischen der Histopathologie und der SRR.

**Tab. 6:** Kreuztabelle mit  $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und SRR

	SRR -	SRR +	Insgesamt	$\chi^2$ Wert
<b>Histopathologie (n)</b>				0.000
<b>Milde Pathologie</b>	4	44	48	
Hypospermatogenese (HS)	1	22	23	
Bunte Atrophie	3	15	18	
Exfoliativer Hodenschaden	0	7	7	
<b>Mittlere Pathologie</b>	19	35	54	
(=Spermienzellarrest)				
<b>Schwere Pathologie</b>	49	52	101	
Sertoly-Cell-only Syndrom (SCO)	41	40	81	
Tubuläre Atrophie	8	12	20	

### 3.2 Untersuchung auf prädiktive Faktoren vor einer wiederholten Hodenbiopsie

#### 3.2.1 Prüfung auf Signifikanz (Histopathologie – SRR)

Im Folgenden wurden die Daten der 42 Patienten mit mehrfachen Hodenbiopsien analysiert. Als Erfolg galt eine positive SRR, unabhängig von der Versuchsanzahl. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen den gewonnenen Histopathologien des ersten Eingriffs und der SRR ( $\chi^2=0,145$ ).

**Tab. 7:** Kreuztabelle mit  $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und SRR bei wiederholten Hodenbiopsien

	SRR -	SRR +	Insgesamt	$\chi^2$ Wert
Histopathologie (n)				0.145
Milde Pathologie [in %]	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (100)	
Mittlere Pathologie [in %] (=Spermzellarrest)	6 (31.6)	13 (68.4)	19 (100)	
Schwere Pathologie [in %]	8 (53.3)	7 (46.7)	15 (100)	

### 3.3 Untersuchung auf prädiktive Faktoren vor einer ICSI

Weiterführend wurden mögliche prädiktive Faktoren für die PR und BR nach einer ICSI mit chirurgisch gewonnenen Spermien von NOA Patienten betrachtet.

#### 3.3.1 Deskriptive Statistiken

Daten von 71 Patientinnen mit ICSI unter Verwendung von durch (m)TESE gewonnenen Spermien wurden analysiert. In 29 Fällen kam es zur Schwangerschaft, in 23 Fällen kam es zur Geburt. 14 Patientinnen wurden nicht weiter analysiert: Bei 3 Patientinnen wurden führende weibliche Ursachen für die Infertilität identifiziert, 11 Patientinnen konnten nicht nachverfolgt werden und wurden wegen eines unklaren Schwangerschaftsstatus aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

**Tab. 8:** Übersicht der PR und BR bei NOA Patienten

	Insgesamt	Negativ	Positiv	Unklar	weibliche Hauptindikation
PR	85	42 (49.4)	29 (34.1)	11 (12.9)	3 (3.5)
BR	85	48 (56.5)	23 (27.1)	11 (12.9)	3 (3.5)

### 3.3.2 Einfluss der Hodenbiopsietechnik

Wie bei Turunc et al. wurde der Einfluss der verwendeten Hodenbiopsietechnik auf die PR und BR untersucht (Turunc et al., 2010). Bei annähernd gleicher PR und BR konnte kein signifikanter Einfluss der Hodenbiopsietechnik postuliert werden, jedoch war die Anzahl der Proben, die für eine ICSI geeignete Spermien enthielten und für eine ICSI verwendet wurden, nach einer durchgeführten mTESE höher als nach alleiniger TESE.

**Tab. 9:** Hodenbiopsietechnik im Vergleich zur PR und BR

	Patienten	PR	BR
TESE ohne mTESE	40	40.0 (16/40)	30.0 (12/40)
TESE kombiniert mit mTESE	71	40.8 (29/71)	32.4 (23/71)

### 3.3.3 Prüfung auf Normalverteilung

Die möglichen prädiktiven Faktoren wurden durch den Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Es zeigte sich eine Normalverteilung für das Alter (männlich und weiblich), FSH und Testosteron. BMI, LH und Inhibin B waren nicht normalverteilt.

**Tab. 10:** Test auf Normalverteilung von möglichen prädiktiven Faktoren für PR und BR

	n	Schiefe	kurtosis	Shapiro-Wilk
Alter m	71	0.322	-0.391	0.295
Alter w	71	0.089	-0.982	0.052
BMI	41	2.105	9.185	0.000
LH (0.8-7.6 U/l)	30	1.371	2.172	0.005
FSH (0.7-11.1 U/l)	30	0.593	-0.682	0.053
Testosteron (3-10 ng/ml)	30	0.364	0.656	0.436
Inhibin B (80-325 pg/ml)	39	2.325	4.941	0.000

### 3.3.4 Prüfung auf Signifikanz (Klinische Faktoren – PR und BR)

Die Analyse der signifikanten Abhängigkeit zwischen den möglichen prädiktiven Faktoren und der PR und BR erfolgte bei den nicht normalverteilten Faktoren durch den Mann-Whitney-U-Test und bei den normalverteilten Faktoren durch den t-Test. Keiner der untersuchten Faktoren zeigte eine signifikante Abhängigkeit zur PR oder BR.

**Tab. 11:** Deskriptive Statistiken von möglichen prädiktiven Faktoren von NOA-Patienten vor einer ICSI verglichen mit der PR. Signifikanz getestet durch Mann-Whitney-U-Test

\* Signifikanz getestet durch t-Test

	Insgesamt	PR -	PR +	p Wert
<b>Alter m</b>	n=71			0.410*
Mittelwert	38.28	37.74	39.07	
Range	26-55	27-53	26-55	
<b>Alter w</b>	n=71			0.475*
Mittelwert	33.94	34.26	33.48	
Range	26-43	27-42	26-43	
<b>BMI</b>	n=41			0.204
Mittelwert	24.71	23.74	26.07	
Range	15.83-45.45	15.83-30.27	21.02-45.45	
<b>LH (0.8-7.6 U/l)</b>	n=30			0.835
Mittelwert	5.93	5.84	6.01	
Range	0.2-18.0	0.2-18.0	1.3-15.4	
<b>FSH (0.7-11.1 U/l)</b>	n=30			0.770*
Mittelwert	15.89	16.55	15.32	
Range	1.3-40.8	2.7-40.8	1.3-36.8	
<b>Testosteron (3-10 ng/ml)</b>	n=30			0.324*
Mittelwert	3.73	3.98	3.51	
Range	0.8-6.9	1.8-6.9	0.8-5.9	
<b>Inhibin B (80-325 pg/ml)</b>	n=39			0.370
Mittelwert	39.01	33.94	47.13	
Range	0.0-283.0	0.0-283.0	0.0-217.0	

**Tab. 12:** Deskriptive Statistiken von möglichen prädiktiven Faktoren von NOA-Patienten vor einer ICSI verglichen mit der BR. Signifikanz getestet durch Mann-Whitney-U-Test

\* Signifikanz getestet durch t-Test

	Insgesamt	BR -	BR +	p Wert
<b>Alter m</b>	n=71			0.069*
Mittelwert	38.28	37.29	40.35	
Range	26-55	27-53	26-55	
<b>Alter w</b>	n=71			0.683*
Mittelwert	33.94	33.79	34.26	
Range	26-43	27-42	26-43	
<b>BMI</b>	n=41			0.700
Mittelwert	24.71	24.15	25.79	
Range	15.83-45.45	15.83-30.27	21.02-45.45	
<b>LH (0.8-7.6 U/l)</b>	n=30			0.735
Mittelwert	5.93	5.72	6.26	
Range	0.2-18.0	0.2-18.0	1.3-15.4	
<b>FSH (0.7-11.1 U/l)</b>	n=30			0.582*
Mittelwert	15.89	16.83	14.48	
Range	1.3-40.8	1.3-40.8	1.3-36.8	
<b>Testosteron (3-10 ng/ml)</b>	n=30			0.217*
Mittelwert	3.73	3.96	3.37	
Range	0.8-6.9	1.8-6.9	0.8-5.1	
<b>Inhibin B (80-325 pg/ml)</b>	n=39			0.259
Mittelwert	39.01	32.70	50.29	
Range	0.0-283.0	0.0-283.0	0.0-217.0	



### 3.3.5 Prüfung auf Signifikanz (Histopathologie – PR, Histopathologie – BR)

Aufgrund der ordinalen Wertigkeit der Histopathologie wurde ein  $\chi^2$ -Test zur Prüfung einer signifikanten Abhängigkeit zwischen Histopathologie und PR sowie Histopathologie und BR durchgeführt. Wie in Tabelle 12 zu lesen, zeigte sich eine signifikante Korrelation zur PR ( $\chi^2=0,027$ ).

**Tab. 13:** Kreuztabelle mit  $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und PR

	PR -	PR +	Insgesamt	$\chi^2$ Wert
<b>Histopathologie (n)</b>				0.027
<b>Milde Pathologie</b>	10	16	26	
Hypospermatogenese (HS)	6	8	14	
Bunte Atrophie	2	7	9	
Exfoliativer Hodenschaden	2	1	3	
<b>Mittlere Pathologie</b> (=Spermienzellarrest)	16	6	22	
<b>Schwere Pathologie</b>	16	7	23	
Sertoly-Cell-only Syndrom (SCO)	12	5	17	
Tubuläre Atrophie	4	2	6	

Auch die Geburtenrate zeigte eine signifikante Abhängigkeit von der Histopathologie ( $\chi^2=0,015$ ).

**Tab. 14:** Kreuztabelle mit  $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und BR

<b>Histopathologie (n)</b>				0.015
<b>Milde Pathologie</b>	12	14	26	
Hypospermatogenese (HS)	7	7	14	
Bunte Atrophie	3	6	9	
Exfoliativer Hodenschaden	2	1	3	
<b>Mittlere Pathologie</b> (=Spermienzellarrest)	18	4	22	
<b>Schwere Pathologie</b>	18	5	23	
Sertoly-Cell-only Syndrom	13	4	18	
Tubuläre Atrophie	5	1	6	

### 3.4 Bestimmung der Life Birth Rate (LBR)

Um die Wahrscheinlichkeit einer Geburt (LBR = Life Birth Rate) bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch und Patienten mit NOA nach durchgeführter Hodenbiopsie und gegebenenfalls anschließender ICSI zu berechnen, wird die SRR mit der BR multipliziert. (Nieschlag und Behre, 2009; Ramasamy et al., 2009; Krause et al., 2011)

Bei der erhobenen SRR von 64,5 % und einer BR von 27,1 % ergab sich eine LBR von 17,5 %.

$$0,645 \cdot 0,271 = 0,175$$

#### 4. Diskussion

Vor der Etablierung der TESE-ICSI-Sequenz im klinischen Alltag war es für Patienten mit NOA nicht möglich, ein genetisch eigenes Kind zu zeugen. 25 Jahre nach Einführung dieser Techniken sind prädiktive Faktoren für einen gesicherten Erfolg immer noch unklar und werden in der Literatur diskutiert. Sowohl für Patienten als auch für behandelnde Ärzte ist eine genaue Einschätzung der Erfolgsaussichten von großer Bedeutung.

Aufgrund der hohen SRR bei OA-Patienten nach Hodenbiopsie (fast 100 %, vergleiche auch Bernie et al.), wurde der Fokus auf mögliche prädiktive Parameter vor einer operativen Spermengewinnung bei NOA-Patienten gelegt. (Bernie et al., 2013)

Eine Ursache für die hohe SRR von 64,5 % bei NOA-Patienten kann der chirurgische Ansatz sein (wenn bei der primären kleinen Inzision keine Spermien gefunden wurden, wurde das Verfahren zur mTESE erweitert). Diese Methode wurde erstmals von Turunc beschrieben, der in seiner Kohorte eine Verbesserung der SRR auf 50,8 % im Vergleich zu 33,7 % SRR bei der konventionellen TESE nachwies. (Turunc et al., 2010)

**Tab. 15:** SRR dieser Studie im Vergleich zur Studie von Turunc

	Patienten	SRR in %	SRR in % Turunc
TESE ohne mTESE	203	39.9 (81/203)	33.7
TESE kombiniert mit mTESE	203	64.5 (131/203)	50.8

Eine signifikante negative Korrelation zwischen FSH und SRR ( $p=0,037$ ) wurde von uns beobachtet. Dies ist in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Yumusak et al., Modarresi et al., Yücel et al. und Salehi et al. In der aktuellen EAU-Leitlinie wird die Bestimmung des FSH ebenfalls empfohlen (Yücel et al., 2018; Modarresi et al., 2015; Yumusak et al., 2019; Salehi et al., 2017; Boeri et al., 2021; Guler et al., 2016)

Ramasamy et al. zeigten, dass das FSH nicht ausreichend prädiktiv ist, um das Vorhandensein isolierter Spermatogenesebereiche vorherzusagen. (Ramasamy et al., 2009)

Seo und Mitarbeiter beschrieben, dass selbst bei Patienten mit hohen FSH-Werten Spermatozoen gefunden werden können und ein erhöhter FSH-Wert kein Ausschlusskriterium für eine (m)TESE ist. Amer et al. bestätigten diese Aussage. (Seo und Ko, 2001; Amer et al., 2019)

In der von uns untersuchten Kohorte besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen LH und SRR ( $p=0,023$ ). Anzumerken ist, dass in der bivariaten Korrelation eine Abhängigkeit zwischen FSH und LH beobachtet wurde.

Bei unseren Patienten zeigte Inhibin B eine geringe, nicht signifikante positive Korrelation mit der SRR ( $p=0,267$ ).

Testosteron ( $p = 0,746$ ), Alter ( $p = 0,302$ ) und BMI ( $p = 0,262$ ) der Patienten zeigten keine signifikante Korrelation mit der SRR. Zu diesem Ergebnis kommen auch andere Autoren: So konnten beispielsweise weder Modarresi et al. noch Salehi et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Testosteron ( $p = 0,84$ ) oder dem Alter des Patienten ( $p = 0,64$ ) und der SRR feststellen. Auch Yücel et al. konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI oder dem Alter des Patienten und der SRR beschreiben. Yumusak et al. bestätigte den nicht signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter des Patienten und der SRR. (Yücel et al., 2018; Modarresi et al., 2015; Yumusak et al., 2019; Salehi et al., 2017)

Die Histopathologie erwies sich als der wichtigste prädiktive Faktor ( $p=0,00001$ ) für eine erfolgreiche Hodenbiopsie. Mit einer positiven SRR von 91,7 % für milde, 64,8 % für mittlere und 51,5 % für schwere Histopathologie stimmen die Ergebnisse mit der Literatur überein. (Seo und Ko, 2001; Eken und Gulec, 2018; Su et al., 1999; Salehi et al., 2017)

**Tab. 16:** SRR in Abhängigkeit zur Histopathologie. Unsere Studie im Vergleich zur Literatur

<b>Histopathologie</b>	Su (1999)	Seo (2001)	Salehi (2017)	Eken (2018)	aktuelle Studie
Milde Pathologie	79%	89.2%	94%	96.5%	91.7%
Mittlere Pathologie	47%	62.5%	43.5%	42.1%	64.8%
Schwere Pathologie	24%	16.3%	21.6%	34.1%	51.5%
Insgesamt	58%	52.8%	48.8%	65.5%	64.5%

Dieses Ergebnis ist ein theoretisches Korrelat, da eine rein diagnostische Hodenbiopsie nach aktuellen EAU-Leitlinien nicht empfohlen wird und meist erst im Rahmen der testikulären Spermienextraktion gewonnen wird. (EAU Guidelines 2023) Zum einen schließt selbst ein schwerer histopathologischer Befund eine Spermengewinnung nicht aus (SRR = 51,5 % in unserer Studie) wie Tabelle 2 zeigt. Zum anderen ist die mTESE der diagnostischen Hodenbiopsie überlegen, da durch sie aussichtsreich erscheinende

Gewebsregionen besser detektiert und Proben zur Aufbereitung entnommen werden können (Gnessi et al., 2018). Darüber hinaus verursacht eine zusätzliche vorherige Biopsie weitere Kosten und ist mit einer höheren Komplikationsrate verbunden. (Eken und Gulec, 2018)

Eine relevante klinische Frage ist, ob bei fehlendem Spermiennachweis im Rahmen einer vorangegangenen Biopsie, ein weiterer Versuch der operativen Spermengewinnung gerechtfertigt ist. In unserem Kollektiv befanden sich 42 Patienten, bei denen im ersten Versuch die operative Spermengewinnung nicht erfolgreich war. Bei diesen 42 Patienten betrug die SRR 64,3 %, wobei eine SRR als positiv definiert wurde, sobald Spermien oder Spermiovorstufen identifiziert werden konnten, unabhängig von der Versuchsanzahl. Dieses Vorgehen geschah analog zur Literatur, wobei wir die SRR der anderen Studien sogar übertreffen konnten. (Yücel et al., 2018; Ramasamy und Schlegel, 2007; Tsujimura et al., 2006; Kalsi et al., 2015)

**Tab. 17:** SRR bei wiederholten Hodenbiopsien. Diese Studie im Vergleich zur Literatur

Studie	SRR
Tsujimura et al. (2006)	45.7%
Ramasamy et al. (2007)	48.3%
Kalsi et al. (2015)	46.5%
Yücel et al. (2018)	42.8%
Aktuelle Studie	64.3%

Dass überhaupt Spermien nach Misserfolg gefunden werden, kann an geänderten Voraussetzungen (Änderung der Hodenbiopsietechnik, größere Erfahrung des Operateurs, bessere Vorbehandlung des Patienten) oder auch an der extremen Variabilität des spermatogenen Prozesses liegen, der sich von Tag zu Tag stark unterscheidet. (Gnessi et al., 2018)

Gerade bei wiederholter (m)TESE sind die prädiktiven Faktoren von Bedeutung, um den Patienten adäquat zu beraten zu können. Die Literatur ist heterogen. Während Yücel et al., Kizilay et al. und Gnessi et al. eine positive Korrelation zwischen präoperativem FSH und einer SRR beschrieben, konnten Kalsi et al. und Boeri et al. diese Abhängigkeit nicht

bestätigen. (Yücel et al., 2018; Kızılay et al., 2019; Kalsi et al., 2015; Boeri et al., 2021; Gnessi et al., 2018)

Weitere von Kızılay et al. beschriebene prädiktive Faktoren sind die Anzahl der (m)TESE, das Hodenvolumen, der Karyotyp, die Y-Chromosomen-Mikrodeletionen und die Histopathologie. Auch Gnessi et al. führte die Histopathologie und das Hodenvolumen als prädiktive Faktoren auf. Die Hypospermatogenese wurde von Boeri et al. als positiver prädiktiver Faktor beschrieben. Trotz der in Tabelle 6 gezeigten Tendenz war die Korrelation zwischen Histopathologie und SRR in der untersuchten Kohorte nicht signifikant ( $p=0,145$ ), sodass die Ergebnisse von Kızılay et al., Boeri et al. und Gnessi et al. nicht bestätigt werden konnten. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die geringe Datengrundlage ( $n = 42$ ) sein. (Kızılay et al., 2019; Gnessi et al., 2018; Boeri et al., 2021)

Weiterführend analysierten wir Daten von 85 Paaren aus der NOA-Kohorte, die mit ICSI behandelt wurden. 14 Paare wurden ausgeschlossen: Bei 3 Patientinnen wurden führende weibliche Ursachen für die Infertilität identifiziert. 11 Patientinnen konnten nicht nachverfolgt werden und wurden aufgrund des unklaren Schwangerschaftsstatus aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei den verbleibenden 71 Paaren traten 29 klinische Schwangerschaften (40,8 %) und 23 Lebendgeburten (32,4 %) auf.

Für die Beratung eines Paares mit unerfülltem Kinderwunsch ist es von entscheidender Bedeutung, den Erfolg der ICSI bei durch (m)TESE gewonnenen Spermien von Männern mit NOA mit prädiktiven Faktoren abschätzen zu können. In der aktuellen Literatur gibt es nur wenig Studien, die mögliche prädiktive Faktoren untersuchen.

Die Arbeitsgruppen von Friedler et al., Almekaty et al. und Vloeberghs et al. fanden eine negative Korrelation zwischen dem Alter der Frau und der Geburtenrate bei Paaren, die sich einer ICSI aufgrund einer männlichen NOA unterzogen. (Almekaty et al., 2019; Friedler et al., 2002; Vloeberghs et al., 2015)

Dafopoulos et al. konnten diesen Befund nicht bestätigen. Sie beobachteten eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Spermienmotilität in der TESE-Probe und der PR. (Dafopoulos et al., 2005)

Für andere klinische Faktoren, wie das Alter des Mannes, den FSH-Wert oder die Histopathologie, wurden keine signifikante Abhängigkeiten festgestellt. (Almekaty et al., 2019; Friedler et al., 2002; Vloeberghs et al., 2015; Corona et al., 2019; Guler et al., 2016)

In der hier untersuchten Kohorte konnte die Korrelation zwischen dem Alter der Frau und der Geburtenrate nicht bestätigt werden. Es konnte aber eine signifikante Abhängigkeit zwischen der durch (m)TESE gewonnenen Histopathologie und der PR ( $p=0,027$ ) sowie zwischen der Histopathologie und der BR ( $p=0,015$ ) postuliert werden. Ein solches Ergebnis ist in der aktuellen Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Bei Paaren mit Männern mit milder Histopathologie kam es bei 26 Paaren zu 16 Schwangerschaften (61,5 %) und 14 Lebendgeburten (53,8 %), bei mittlerer Histopathologie zu 6 Schwangerschaften (27,3 %) und 4 Lebendgeburten (18,2 %) und bei schwerer Histopathologie zu 7 Schwangerschaften (30,4 %) und 5 Lebendgeburten (21,7 %). Es lässt sich hieraus ableiten, dass bei Patienten mit NOA und nur milder Histopathologie eine deutlich höhere Chance besteht, mit einer (m)TESE eine Lebendgeburt zu erreichen, als bei Vorliegen einer mittelschweren oder schweren Histopathologie.

Bei der Beratung von Paaren vor einer ICSI kann diese Erkenntnis helfen, die Erwartungen mit der Realität in Einklang zu bringen und die Erfolgchancen vor Durchführung einer ICSI abzuschätzen.

Die weiteren untersuchten Faktoren wie das Alter des Mannes, LH, FSH, Inhibin B oder Testosteron zeigten keine signifikante Abhängigkeit, was die aktuelle Literatur bestätigt. (Almekaty et al., 2019; Friedler et al., 2002; Vloeberghs et al., 2015)

Die longitudinale LBR ist für Patienten mit NOA von großem Interesse und kann durch die SRR multipliziert mit der BR berechnet werden. In der untersuchten Kohorte betrug die LBR 17,5 %. Dieser Wert liegt im Bereich der Ergebnisse der anderen Studien. (Turunc et al., 2010; Eken und Gulec, 2018; Vloeberghs et al., 2015)

**Tab. 18:** Vergleich der LBR dieser Studie mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur

Studie	LBR
Turunc et al. (2010)	16.0%
Vloeberghs et al. (2015)	13.4%
Eken et al. (2018)	17.9%
Aktuelle Studie	17.5%

Zu den Einschränkungen gehört das hier verwendete retrospektive Studiendesign. Außerdem wurden die Erfahrung und die Fähigkeiten der jeweiligen Chirurgen nicht berücksichtigt, obwohl hier ein maßgeblicher Einfluss auf den Erfolg einer Hodenbiopsie zu vermuten ist. Weiter wurde in den Untersuchungen die SRR bereits bei einer Extraktion eines Spermiums oder einer Spermiovorstufe als positiv definiert. Diese Definition kann sich von anderen unterscheiden, die eine SRR nur dann als positiv bezeichnen, wenn die gewonnenen Spermien für eine potenzielle ICSI in Betracht kommen. (Carrell und Simoni, 2017)



## 5. Zusammenfassung

LH ( $p = 0,023$ ) und FSH ( $p = 0,037$ ) waren prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Spermientnahme (SRR) bei Patienten mit NOA und sollten vor einer (m)TESE bestimmt werden, um die Wahrscheinlichkeit einer positiven Spermientnahme abzuschätzen. Inhibin B ( $p = 0,267$ ) zeigte eine Korrelation zur SRR, war aber nicht signifikant. Die Histopathologie ( $\chi^2 = 0,000$ ) ergab eine hoch signifikante Korrelation mit der SRR. Aktuell wird in der Praxis eine diagnostische Hodenbiopsie vor einer (m)TESE nicht empfohlen, sondern erst im Rahmen der (m)TESE gewonnen.

Es konnte kein prädiktiver Faktor für wiederholte (m)TESEs identifiziert werden, auch wenn die Histopathologie eine Korrelation vermuten lässt. Allerdings war die SRR mit 64,3 % der Patienten positiv, bei denen die vorangegangenen Eingriffe keinen Spermienachweis erbrachten. Ein Wiederholungseingriff ist somit bei den meisten Patienten eine sinnvolle therapeutische Maßnahme.

Die untersuchten Daten empfehlen in jedem Fall im Rahmen der (m)TESE eine Histopathologie zu entnehmen. Vor einer ICSI-Therapie ist hiermit eine genauere Beratung der Paare möglich, da zwischen der Schwere der Histopathologie und der PR ( $\chi^2 = 0,027$ ) sowie der BR ( $\chi^2 = 0,015$ ) nach erfolgter ICSI eine signifikante Abhängigkeit gezeigt werden konnte.

Die Geburtenrate bei Patienten mit NOA im Rahmen einer (m)TESE und anschließender ICSI lag bei 17,5 %.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Die Ursachen eines unerfüllten Kinderwunsches geschlechterspezifisch aufgetrennt (Nieschlag und Behre, 2009) .....	10
<b>Abbildung 2:</b> Hoden, Nebenhoden und Samenstrang eines Katers (Gille, 2006b)..	12
<b>Abbildung 3:</b> Schema des inneren Aufbaus des Hodens und des Nebenhodens (Gille, 2006a).....	13

## 7. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Übersicht über deskriptive Statistiken.....	25
<b>Tabelle 2:</b> Einfluss der Hodenbiopsietechnik auf die SRR .....	25
<b>Tabelle 3:</b> Test auf Normalverteilung von möglichen prädiktiven Faktoren .....	26
<b>Tabelle 4:</b> Deskriptive Statistiken mit Mann-Whitney-U-Test.....	27
<b>Tabelle 5:</b> Bivariate Korrelation möglicher prädiktiver Faktoren für eine positive SRR	28
<b>Tabelle 6:</b> Kreuztabelle mit $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und SRR .....	28
<b>Tabelle 7:</b> Kreuztabelle mit $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und SRR bei wiederholten Hodenbiopsien .....	29
<b>Tabelle 8:</b> Übersicht der PR und BR bei NOA Patienten.....	29
<b>Tabelle 9:</b> Hodenbiopsietechnik im Vergleich zur PR und BR.....	30
<b>Tabelle 10:</b> Test auf Normalverteilung von möglichen prädiktiven Faktoren für PR und BR .....	30
<b>Tabelle 11:</b> Deskriptive Statistiken von möglichen prädiktiven Faktoren von NOA- Patienten vor einer ICSI verglichen mit der PR. Signifikanz getestet durch Mann- Whitney-U-Test .....	31
<b>Tabelle 12:</b> Deskriptive Statistiken von möglichen prädiktiven Faktoren von NOA- Patienten vor einer ICSI verglichen mit der BR. Signifikanz getestet durch Mann- Whitney-U-Test .....	32
<b>Tabelle 13:</b> Kreuztabelle mit $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und PR.....	33
<b>Tabelle 14:</b> Kreuztabelle mit $\chi^2$ -Test mit Histopathologie und BR.....	33
<b>Tabelle 15:</b> SRR dieser Studie im Vergleich zur Studie von Turunc.....	35
<b>Tabelle 16:</b> SRR in Abhängigkeit zur Histopathologie. Unsere Studie im Vergleich zur Literatur.....	36
<b>Tabelle 17:</b> SRR bei wiederholten Hodenbiopsien. Diese Studie im Vergleich zur Literatur.....	37
<b>Tabelle 18:</b> Vergleich der LBR dieser Studie mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur .....	39

## 8. Literaturverzeichnis

Abdelmassih R, Sollia S, Moretto M, Acosta AA. Female age is an important parameter to predict treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection\*\*Presented at the 9th World Congress on In Vitro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction, Vienna, April 3 to 7, 1995. *Fertility and sterility*. 1996. 65: 573–577

Almekaty K, Abomelha S, Thum Y, Nicopoullos J, Bracewell-Milnes T, Yap T, Minhas S. Reporting on longitudinal live birth rates and cumulative delivery rates are more realistic outcome measures than sperm retrieval rates in couples undergoing mTESE-ICSI. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2019. 22: 139–144

Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2000. 15: 653–656

Amer MK, Ahmed AR, Hamid AAA, GamalEI Din SF. Factors determining the sperm retrieval rate in fresh versus salvage micro-TESE: a comparative cohort study. *International urology and nephrology*. 2019. 51: 401–408

Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clinical endocrinology*. 1994. 40: 133–136

Bernie AM, Ramasamy R, Schlegel PN. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction. *Basic and clinical andrology*. 2013. 23: 5

Boeri L, Bebi C, Dente D, Greco E, Turetti M, Capece M, Cocci A, Cito G, Preto M, Pescatori E, Ciampaglia W, Scropo FI, Falcone M, Ceruti C, Gadda F, Franco G, Dehò F, Palmieri A, Rolle L, Gontero P, Montorsi F, Montanari E, Salonia A. Outcomes and predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction

(mTESE) after failed classic TESE: results from a multicenter cross-sectional study.

International journal of impotence research. 2021

Busch AS, Tüttelmann F, Cremers J-F, Schubert M, Nordhoff V, Schüring AN, Zitzmann M, Gromoll J, Kliesch S. FSHB -211 GT Polymorphism as Predictor for TESE Success in Patients With Unexplained Azoospermia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019. 104: 2315–2324

Carrell DT, Simoni M. Big clinical problem, big advancement, big questions to still address: the status of microTESE. *Andrology*. 2017. 5: 399–400

Cito G, Coccia ME, Dabizzi S, Morselli S, Della Camera PA, Cocci A, Criscuoli L, Picone R, Carlo C de, Nesi G, Micelli E, Serni S, Carini M, Natali A. Relevance of testicular histopathology on prediction of sperm retrieval rates in case of non-obstructive and obstructive azoospermia. *Urologia*. 2018. 85: 60–67

Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G, Giacchetta D, Gazzano G, Castiglioni FM, Magli MC, Gianaroli L. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009. 18: 315–319

Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2019. 25: 733–757

Cunningham KA, Beagley KW. Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. *Biology of reproduction*. 2008. 79: 180–189

Dafopoulos K, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Orief Y, Schöpfer B, Nikolettos N, Diedrich K, Al-Hasani S. Factors affecting outcome after ICSI with spermatozoa

retrieved from cryopreserved testicular tissue in non-obstructive azoospermia. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005. 10: 455–460

Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, van Steirteghem A, Silber S. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1995. 10: 1457–1460

Dieckmann K-P, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *European urology*. 2007. 51: 175-83; discussion 183-5

Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W. EAU guidelines on male infertility. *European urology*. 2005. 48: 703–711

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023

Eckardstein S von, Tsakmakidis G, Kamischke A, Rolf C, Nieschlag E. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *Journal of andrology*. 2001. 22: 818–824

Eken A, Gulec F. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE): Predictive value of preoperative hormonal levels and pathology in non-obstructive azoospermia. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2018. 34: 103–108

Friedler S, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Soffer Y, Ron-El R. Factors influencing the outcome of ICSI in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia: a comparative study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002. 17: 3114–3121

Gaur DS, Talekar MS, Pathak VP. Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2010. 53: 35–40

Gille. 2006a. Hoden, Nebenhoden und Samenstrang eines Katers. Verfügbar unter <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/> (Zugriffsdatum: 13.04.2023)

Gille. 2006b. Schema des inneren Aufbaus des Hodens und Nebenhodens. Verfügbar unter <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?> (Zugriffsdatum: 13.04.2023)

Gnessi L, Scarselli F, Minasi MG, Mariani S, Lubrano C, Basciani S, Greco PF, Watanabe M, Franco G, Farcomeni A, Greco E. Testicular histopathology, semen analysis and FSH, predictive value of sperm retrieval: supportive counseling in case of reoperation after testicular sperm extraction (TESE). *BMC urology*. 2018. 18: 63

Gollenberg AL, Liu F, Brazil C, Drobnis EZ, Guzick D, Overstreet JW, Redmon JB, Sparks A, Wang C, Swan SH. Semen quality in fertile men in relation to psychosocial stress. *Fertility and sterility*. 2010. 93: 1104–1111

Gouveia Brazao CA de, Pierik FH, Oosterhuis JW, Dohle GR, Looijenga LHJ, Weber RFA. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *The Journal of urology*. 2004. 171: 158–160

Guler I, Erdem M, Erdem A, Demirdağ E, Tunc L, Bozkurt N, Mutlu MF, Oktem M. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. *Andrologia*. 2016. 48: 765–773

Hauser R, Botchan A, Amit A, Ben Yosef D, Gamzu R, Paz G, Lessing JB, Yogev L, Yavetz H. Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia--is it necessary? *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998. 13: 3081–3085

Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muneer A, Ralph DJ, Minhas S. Salvage micro-dissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. *BJU international*. 2015. 116: 460–465

Kızılay F, Semerci B, Şimşir A, Kalemci S, Altay B. Analysis of factors affecting repeat microdissection testicular sperm extraction outcomes in infertile men. *Turkish journal of urology*. 2019. 45: S1-S6

Kliesch S, Behre HM, Hertle L, Bergmann M. Alteration of Sertoli cell differentiation in the presence of carcinoma in situ in human testes. *The Journal of urology*. 1998. 160: 1894–1898

Krause W, Weidner W, Sperling H, Diemer T. *Andrologie*. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. 2011

Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Ståhl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, Mulder PHM de, Santis M de, Wit M de, Wit R de, Derigs HG, Dieckmann K-P, Dieing A, Droz J-P, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, Del Muro XG, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillessen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis OL, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GON, Ares LP, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz H-U, Schmidberger H, Schmoll H-J, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, Maase H von der. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *European urology*. 2008. 53: 478–496

Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *The Lancet*. 2004. 364: 273–283



McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, Kretser DM de, Skakkebaek NE. Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2007. 22: 2–16

Modarresi T, Hosseinifar H, Daliri Hampa A, Chehrazi M, Hosseini J, Farrahi F, Dadkhah F, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction in patients with presumed sertoli cell-only syndrome. *International journal of fertility & sterility*. 2015. 9: 107–112

Mulhall JP, Burgess CM, Cunningham D, Carson R, Harris D, Oates RD. Presence of mature sperm in testicular parenchyma of men with nonobstructive azoospermia: Prevalence and predictive factors. *Urology*. 1997. 49: 91–96

Nieschlag E, Behre HM. *Andrologie*. Heidelberg: Springer. 2009

Pavan-Jukic D, Stubljar D, Jukic T, Starc A. Predictive factors for sperm retrieval from males with azoospermia who are eligible for testicular sperm extraction (TESE). *Systems biology in reproductive medicine*. 2020. 66: 70–75

Qi L, Liu YP, Zhang NN, Su YC. Predictors of testicular sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia: a review. *The Journal of international medical research*. 2021. 49: 3000605211002703

Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertility and sterility*. 2009. 92: 590–593

Ramasamy R, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: effect of prior biopsy on success of sperm retrieval. *The Journal of urology*. 2007. 177: 1447–1449

Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*. 2005. 65: 1190–1194

Salehi P, Derakhshan-Horeh M, Nadeali Z, Hosseinzadeh M, Sadeghi E, Izadpanahi MH, Salehi M. Factors influencing sperm retrieval following testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia patients. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2017. 44: 22–27

Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Success of testicular sperm extraction corrected and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005. 90: 6263–6267

Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1999. 14: 131–135  
Schlegel PN, Li PS. Microdissection TESE: sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Human reproduction update*. 1998. 4: 439

Seo JT, Ko WJ. Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients. *International journal of andrology*. 2001. 24: 306–310

Silber SJ. Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2000. 15: 2278–2284

Su LM, Palermo GD, Goldstein M, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia: testicular histology can predict success of sperm retrieval. *The Journal of urology*. 1999. 161: 112–116

Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, Matsumiya K, Fujioka H, Okuyama A. Salvage Microdissection Testicular Sperm Extraction After Failed Conventional Testicular Sperm Extraction in Patients With Nonobstructive Azoospermia. *The Journal of urology*. 2006. 175: 1446–1449

Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, Bal N, Kuzgunbay B, Peskircioglu L, Ozkardes H. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in nonobstructive azoospermic patients: a prospective comparative study. *Fertility and sterility*. 2010. 94: 2157–2160

van Casteren NJ, Boellaard WPA, Dohle GR, Weber RFA, Kuizinga MC, Stoop H, Oosterhuis WJ, Looijenga LHJ. Heterogeneous distribution of ITGCNU in an adult testis: consequences for biopsy-based diagnosis. *International journal of surgical pathology*. 2008. 16: 21–24

Vloeberghs V, Verheyen G, Haentjens P, Goossens A, Polyzos NP, Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2015. 30: 1790–1796

Weidner W, Steger K, Paradowska A, Marconi M, Pantke KH, Diemer T. TESE und M-TESE. Therapieoption bei infertilen Männern mit testikulärer Azoospermie. *Der Urologe. Ausg. A*. 2008. 47: 1106, 1108-11

Yücel C, Budak S, Keskin MZ, Kisa E, Kozacioglu Z. Predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed mTESE in patients with non-obstructive azoospermia: Long-term experience at a single institute. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*. 2018. 90: 136–140

Yumusak O, Cinar M, Kahyaoglu S, Tasci Y, Buyuk GN, Oksuzoglu A. Can Testicular Size Be a Predictive Factor for Successful Sperm Retrieval in Patients with Non Obstructive Azoospermia? *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2019. 25: 153–157

Zegers-Hochschild F, Nygren K-G, Adamson GD, Mouzon J de, Lancaster P, Mansour R, Sullivan E. The ICMART glossary on ART terminology. *Human reproduction* (Oxford, England). 2006. 21: 1968–1970

Zitzmann M, Nordhoff V, Schönfeld V von, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertility and sterility*. 2006. 86: 339–347

## 9. Danksagung

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Stefan Hauser für die lange und stets hilfsbereite Betreuung dieser Arbeit bedanken.

Außerdem gilt mein Dank der urologischen Klinik mit Chefarzt Prof. Dr. med. Manuel Ritter, der Klinik für Dermatologie und Allergologie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Bieber (besonders auch der Abteilung der dermatologischen Histopathologie) sowie der reproduktionsmedizinischen Klinik unter der Leitung von Prof. Dr. med. Nicole Sänger für die Bereitstellung sämtlicher für diese Studie benötigter Daten.

Weiter danke ich den Statistikern des Zentrums für medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, mit denen ich während meiner statistischen Arbeit stets Rücksprache halten konnte und die mich in meiner Vorgehensweise berieten.

Ich möchte diese Arbeit meiner Familie widmen. Meine Frau Anna Finke unterstützte mich während meiner gesamten Arbeitszeit genauso tatkräftig wie auch meine Eltern Dr. med. Eva Finke und Dr. med. Frank Finke.

Besonderer Dank gilt auch meinen engsten Freunden Luca Hemmerich, Tobias Fleckenstein und Dr. med. David Khouri, mit denen ich mich stets austauschen konnte.