

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Wertigkeit des Hodenvolumens und
der Serumkonzentration des
Follikel-stimulierenden Hormons als
prädiktive Faktoren für die
testikuläre Spermatozoenextraktion
(TESE)**

Eckel H, Allhoff EP, Hennecke B

Jakubiczka S, Kleinstein J

Kropf S, Wieacker P

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2000; 7 (4) (Ausgabe
für Schweiz), 19-26*

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2000; 7 (6) (Ausgabe
für Österreich), 22-29*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

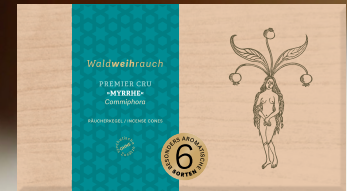
Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*
L A N D



www.waldweihrauch.at

WERTIGKEIT DES HODENVOLUMENS UND DER SERUMKONZENTRATION DES FOLLIKEL-STIMULIERENDEN HORMONS ALS PRÄDIKTIVE FAKTOREN FÜR DIE TESTIKULÄRE SPERMATOZOEN- EXTRAKTION (TESE)

Summary

The intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of spermatozoa recovered from testicular biopsies (testicular sperm extraction = TESE) enables the treatment of severe male subfertility. So far, a controversial discussion exists concerning the presence of testicular spermatozoa in cases of azoospermia associated with small testes and/or elevated serum concentrations of the follicle stimulating hormone (FSH). Therefore, the purpose of our study was to analyze whether the testis volume and the serum FSH concentration can serve as suitable predictive factors for a successful TESE treatment. For cryopreservation several testicular tissue specimens of both sides were obtained from 53 patients with azoospermia. Retrospectively, we compared the results of

testicular sperm recovery with the preoperative FSH serum concentration and the testis volume determined by ultrasonography. Spermatozoa could be detected in the testicular tissue of 41 patients (77,4 %). Thereby, testicular sperms were isolated from 22 / 24 azoospermic men with normal serum FSH (< 12 IU/l) and 19 / 29 azoospermic men with elevated FSH levels (> 12 IU/l) (91,7 % vs. 65,5 %, $p = 0,024$). There was no correlation between testis volume and TESE result. Because of the indicated negative correlation, in cases of azoospermia the chance of a positive TESE result can be estimated from the serum FSH values. However, even when FSH concentrations are increased and irrespective of the testis volume, it is possible to isolate vital sperms from testicular biopsies for infertility treatment by TESE-ICSI.

ermittelten FSH-Konzentrationen und sonographisch bestimmten Hodenvolumina verglichen. Bei 41 Patienten (77,4 %) waren Spermatozoen im Hodengewebe detektierbar. Hierbei konnten bei 22 / 24 Patienten mit Azoospermie und normaler FSH-Konzentration (< 12 IE/l) und bei 19 / 29 Patienten mit Azoospermie und erhöhtem FSH-Spiegel im Serum (> 12 IE/l) testikuläre Spermien isoliert werden (91,7 % vs. 65,5 %, $p = 0,024$). Eine Korrelation bezüglich der Hodenvolumina und dem Nachweis von Spermien im Biopsat der entsprechenden Seite wurde nicht festgestellt. Aufgrund der angezeigten negativen Korrelation erscheinen die Chancen hinsichtlich eines positiven TESE-Ergebnisses bei Azoospermie anhand der FSH-Werte tendenziell einschätzbar. Aber selbst bei erhöhten FSH-Serumkonzentrationen und unabhängig vom Hodenvolumen bietet die Entnahme von Hodenbiopsien die Möglichkeit, vitale testikuläre Spermatozoen zu gewinnen, welche sich für die Behandlung eines bestehenden Kinderwunsches durch die assistierte Fertilisation mittels ICSI eignen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI) von testikulären Spermatozoen nach deren Extraktion aus operativ gewonnenen Hodenbiopsaten (testikuläre Spermatozoenextraktion = TESE) ermöglicht die Behandlung der hochgradigen Subfertilität des Mannes. Kontrovers diskutiert wird hierbei, ob im Fall der Azoospermie bei erhöhten Konzentrationen des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Serum und/oder verringerter

Hodengröße von einer vollständigen Inhibition der Spermatogeneseaktivität auszugehen ist.

Unsere Untersuchungen sollten klären, ob die Untersuchungsparameter FSH-Serumkonzentration und Hodenvolumen als prädiktive Faktoren mit Vorhersagekraft für eine erfolgreiche TESE fungieren können. Bei insgesamt 53 Patienten mit Azoospermie wurden zumeist beidseitig mehrere Hodenbiopsien gewonnen und kryokonserviert. Das Auftreten von testikulären Spermatozoen wurde anschließend retrospektiv mit den zuvor

EINLEITUNG

Mit der Einführung der intrazytoplasmatischen Spermatozoeninjektion (ICSI) in die Sterilitätstherapie steht seit 1992 ein Verfahren für die Behandlung der männlichen Subfertilität zur Verfügung [1]. Indikationen für

ICSI sind das hochgradige Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) Syndrom, Akrosomendefekte, vorausgegangene Null-Fertilisationen bei der Durchführung der konventionellen in vitro-Fertilisation (IVF) sowie die retrograde Ejakulation und das Angewiesensein auf Spermien von kryokonservierten Ejakulatproben.

Des weiteren können durch die ICSI-Technik Zustände, die mit einer Azoospermie einhergehen, behandelt werden. Dazu zählen nicht therapierbare Ejakulationsstörungen, alle kongenitalen und erworbenen Verschlüsse des Vas deferens sowie die Nebenhodenaplasie. In diesen Fällen besteht die Möglichkeit, mit der Technik der testikulären Spermatozoenextraktion (TESE) vitale Spermien aus Hodenbiopsaten zu isolieren und bei einer nachfolgenden ICSI-Behandlung einzusetzen [2–4]. Bundesweit wurden 1998 Fertilisationsraten von 46,5 % bei Anwendung frischer testikulärer Spermatozoen erreicht, aus denen in 19,0 % der Fälle Schwangerschaften hervorgingen. Bei Einsatz testikulärer Spermatozoen aus kryokonservierten Gewebeproben konnten mit einer Fertilisationschance von 47,5 % und einer Schwangerschaftsrate von 22,9 % gleichbleibende Behandlungsergebnisse verzeichnet werden [5]. Da bei Kryokonservierung mehrerer Gewebeproben unnötige Rezidiveingriffe beim Mann vermieden werden können, ist mittlerweile TESE aus kryokonservierten Hodenbiopsaten üblich. Zudem kann durch eine Probe-Aufbereitung die Gewinnung vitaler testikulärer Spermien sichergestellt werden, bevor die Behandlung bei der Frau einsetzt.

Insbesondere bei einer Azoospermie bleibt die Existenz einer Restspermatogenese oder eines Spermatozoenreservoirs entscheidend für die Durchführbarkeit der Behandlung. Damit wird die Frage nach Indikatoren für die Beschreibung des Funktionszustandes des Keimepithels für die ICSI-TESE-Therapie konkretisiert.

Ein theoretischer Zugang findet sich über die endokrine Regulation der Spermatogenese. Dabei stellen die unter dem Einfluß vom Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) gebildeten und freigesetzten Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) die Hauptregulatoren dar. LH regt die Synthese und Sekretion des Testosteron (T) in den Leydig-Zellen an, die durch FSH verstärkt wird, indem es die Zunahme der LH-Rezeptoren an der Zelloberfläche fördert. Über die Sertoli-Zellen besitzen FSH und T induzierenden Einfluß auf die Spermatogenese in den Tubuli seminiferi. Die Regulation der Gonadotropinsekretion erfolgt durch negative Rückkopplung über T bzw. Östrogen als dessen Aromatisierungsprodukt und über Inhibin. Eine erhöhte Konzentration von FSH im Serum verbunden mit einer Azoospermie oder hochgradigen Oligozoospermie wurde auf eine Abnahme der Inhibinproduktion in den Sertoli-Zellen zurückgeführt und damit als sicherer Indikator für eine Funktionsstörung des Keimepithels gewertet [6]. In Fällen der Azoospermie bei erhöhtem FSH-Spiegel im Serum wurde von einer vollständigen Inhibition der Spermatogeneseaktivität ausgegangen und die Indikation für eine therapeutische Hodenbiopsie ausgeschlossen [7].

Mittlerweile werden diese Vorstellungen kontrovers diskutiert, da nicht in allen Fällen erhöhte FSH-Werte auf eine Funktionsstörung des Keimepithels zurückgeführt werden können [8]. Insofern stellt sich weiterhin die Frage nach der prädiktiven Wertigkeit der FSH-Serumkonzentration und anderer Faktoren zum Erhaltungsgrad der Spermatogenese.

Die Zielsetzung unserer Untersuchungen war, anhand von Patienten mit Azoospermie zu klären, ob die andrologischen Untersuchungsparameter FSH-Serumkonzentration und Hodenvolumen als prädiktive Faktoren mit Vorhersagekraft für eine erfolgreiche testikuläre Spermatozoenextraktion fungieren können.

PATIENTEN UND METHODEN

Patienten

Von August 1997 bis Dezember 1999 wurden in der Urologischen Universitätsklinik Magdeburg bei insgesamt 53 Patienten mit Azoospermie zumeist beidseitige Hodenbiopsien zur Gewinnung testikulärer Spermatozoen durchgeführt. Das Alter dieser Patienten lag median bei $32,7 \pm 4,7$ (SD) Jahren (23,2 bis 46,5 Jahre). Es handelte sich um Patienten der andrologischen Sprechstunde der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie in Magdeburg. Aufgrund der dort diagnostizierten Azoospermie war zur Behandlung des bestehenden Kinderwunsches die assistierte Fertilisation mittels ICSI nach testikulärer Spermatozoenextraktion mit Kryokonservierung

empfohlen worden. Bei der andrologischen Routineuntersuchung erfolgte zudem die Aufnahme des Hormonstatus (LH, FSH, T und Prolaktin) und die sonographische Bestimmung der Hodenvolumina. Die Skrotalsonographien wurden mit einem 7,5 MHz-Linearschallkopf (Logiq 200, GE Ultraschall, Solingen, Deutschland) unter Anwendung der Formel für das Rotationsellipsoid durchgeführt. Desweiteren wurden die Patienten in Vorbereitung der ICSI-Behandlung im Institut für Humangenetik der Universität Magdeburg im Hinblick auf besondere genetische Risiken beraten. Hierbei bestand auf Wunsch der Patienten die Möglichkeit einer molekulargenetischen Untersuchung auf eventuell vorhandene Deletionen innerhalb der Subregion c im AZF (azoospermia factor) des Y-Chromosoms (AZFc). Aufgrund der Etablierung eines entsprechenden Testsystems konnte Patienten, die ab Juli 1998 genetisch beraten wurden, zusätzlich ein Deletionsscreening für die Subregionen a und b des AZF angeboten werden [9].

Hodenbiopsie

Nach den Erkenntnissen von Silber et al. [10] ist davon auszugehen, daß bei nicht-obstruktiver Azoospermie eine verbleibende Restspermatogenese ein diffuses, multi-fokales Verteilungsmuster innerhalb des gesamten Hodengewebes aufweist. Damit ist die Biopsie an einer Entnahmestelle für eine suffiziente histologische Beurteilung und zur Gewinnung testikulärer Spermatozoen für ICSI ausreichend. Die Entnahme von Hodengewebe an mehreren Stellen ist demnach nicht notwendig.

So wurden entsprechend einem von Schulze und Mitarbeitern [4] beschriebenen Verfahren an jeweils einer Entnahmestelle zumeist beidseitig mehrere testikuläre Gewebeproben gewonnen. Hierbei wurde nach Exposition des Hodens die Tunica albuginea über eine Länge von 8–10 mm inzidiert und das hervorquellende Hodenparenchym flach mit einer Schere abgetragen. Es erfolgte die Entnahme je Seite in sechs getrennten Schichten, wobei die Gewebeprobe der ersten Schicht für die histopathologische Untersuchung zum Ausschluß eines Hodenkarzinoms (Carcinoma in situ) und zur Bestimmung des Spermatogenese-status verwendet wurde. Die zweite Probe (Probe-TESE) wurde aktuell während des Eingriffs zum Nachweis testikulärer Spermatozoen enzymatisch aufgearbeitet. Für die spätere Isolierung von testikulären Spermien bei einer ICSI-Behandlung wurden die übrigen vier Gewebeproben kryokonserviert.

In Anlehnung an Schulze et al. [11] wurde auf die Gewinnung epididymaler Spermatozoen mittels mikrochirurgischer epididymaler Spermatozoen-aspiration (MESA) verzichtet und dem Kryo-TESE-Konzept, bestehend aus histopathologischer Analyse, Probe-TESE und Kryokonservierung von Hodengewebe, der Vorzug gegeben.

Kryokonservierung

Die zu kryokonservierenden Proben wurden zunächst in 1,0 ml Sperm-Freeze-Medium (Medicult, Hamburg, Deutschland) gegeben und danach in einem Gefriergerät vom Typ

Nicoolbag 10 (Air Liquide, Wiesbaden, Deutschland) in den ersten 5 Minuten auf -60°C gekühlt und während der nächsten 55 Minuten bis -120°C gefroren. Die Lagerung der Biopsate erfolgte dann bis zum Gebrauch in flüssigem Stickstoff.

Testikuläre Spermatozoenextraktion (TESE)

Im Behandlungszyklus wurde nach erfolgter Follikelpunktion und Eizellgewinnung das Kryopräparat in 0,5 ml Sperm-Prep-Medium (Medicult, Hamburg, Deutschland) bei 37°C unter CO_2 (5 %) Begasung für 2 Stunden inkubiert. Zur Freisetzung der vitalen Spermien aus dem Gewebeverband wurden dann 0,8 mg Collagenase Typ Ia (Sigma, Heidelberg, Deutschland) in 1 ml vorgewärmtem Medium gelöst, sterilfiltriert und der Probe zugegeben. Nach weiteren 4 Stunden Inkubation wurde die Probe schließlich gemischt und das Gewebe nach Bedarf mit einer sterilen Pinzette zerkleinert und für 10 Minuten bei 800 g zentrifugiert. Die im Sediment vorhandenen Spermatozoen wurden dann für die ICSI vorbereitet.

Analog erfolgte die Aufarbeitung des Präparates der Probe-TESE während der Biopsientnahme, wobei eine einstündige Inkubation im Kollagenase-haltigen Medium ausreichte. Nach Zentrifugation und Entfernung des Überstandes wurden anschließend die sedimentierten Gewebefragmente unter dem Lichtmikroskop bei 400-facher Vergrößerung auf den Gehalt an testikulären Spermatozoen geprüft.

Statistik

Das Auftreten von Spermatozoen im Präparat der Probe-TESE wurde retrospektiv mit den zuvor ermittelten FSH-Konzentrationen im Blutserum und sonographisch bestimmten Hodenvolumina verglichen. Dazu wurde die Korrelation zwischen den präoperativen FSH-Werten und der erfolgreichen Isolierung testikulärer Spermatozoen mit Hilfe des χ^2 bzw. des Fisher's Exact-Tests ausgewertet. Der Zusammenhang zwischen Hodenvolumen und dem Nachweis von Spermatozoen in der Gewebeprobe der entsprechenden Seite wurde mit dem Mann-Whitney-Test ermittelt. Das Signifikanzniveau lag bei 5 %.

ERGEBNISSE

Bei insgesamt 53 Patienten mit feststehender Indikation zur TESE-ICSI-Therapie aufgrund einer Azoospermie konnten in 41 (77,4 %) Fällen nach erfolgter Hodenbiopsie testikuläre Spermatozoen im Präparat der Probe-TESE von wenigstens einer Seite nachgewiesen werden. Damit erschien die Weiterführung der Behandlung durch die assistierte Fertilisation mittels ICSI für diese

Patienten prinzipiell möglich, so daß in Vorbereitung der ICSI-Behandlung eine humangenetische Beratung empfohlen wurde. Bei 26 Patienten wurde eine Untersuchung auf Deletionen der Subregion c im AZF des Y-Chromosoms durchgeführt. Davon wünschten 12 Patienten eine zusätzliche Deletionsanalyse für die Subregionen a und b. In allen Fällen wurden hierbei ausschließlich Normalbefunde erhalten (Tabelle 1).

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Hodenvolumen und noch vorhandener Spermato-geneseaktivität bei Patienten mit Azoospermie erfassen zu können, wurde nach TESE im gesamten Untersuchungskollektiv das durchschnittliche Volumen der Hoden mit nachgewiesener Spermato-genese ermittelt und mit dem durchschnittlichen Volumen

derer verglichen, bei denen keine Spermien in einer entsprechenden Gewebeprobe nachgewiesen werden konnten. Nimmt man Normwerte im Bereich von 18–30 ml an [12], so ist das durchschnittliche Hodenvolumen sowohl beim Nachweis testikulärer Spermatozoen als auch bei einem negativen TESE-Ergebnis in der gesamten Patientengruppe deutlich verringert. Desweiteren wurde für beide Seiten jeweils ein größeres durchschnittliches Volumen der Hoden mit Spermato-genese gegenüber denjenigen mit negativem TESE-Resultat ermittelt. Es zeigten sich jedoch hier nach statistischer Auswertung sowohl für die linke als auch für die rechte Seite keine signifikanten Zusammenhänge (Tabelle 2).

Den präoperativen FSH-Serumkonzentrationen zufolge waren

Tabelle 1: Ergebnisse der humangenetischen Untersuchung bei Patienten mit Azoospermie und nachweisbaren testikulären Spermatozoen (n = 41). AZF = Azoospermiefaktor des Y-Chromosoms; AZFa, b und c = Subregionen a, b und c des AZF.

Keine genetische Beratung	n = 4
Genetische Beratung	n = 37
AZF-Deletionsanalysen nicht gewünscht	n = 11
AZF-Deletionsanalysen durchgeführt	n = 26
Nur AZFc-Deletionsanalysen	n = 14
AZFa, b und c-Deletionsanalysen	n = 12
Keine Deletionen im AZF	n = 26

Tabelle 2: Das durchschnittliche Volumen der Hoden mit und ohne nachweisbare Spermato-genese nach der testikulären Spermatozoenextraktion (TESE). SD = Standardabweichung.

Linke Hodenseite		Rechte Hodenseite	
TESE positiv	TESE negativ	TESE positiv	TESE negativ
n = 26	n = 20	n = 27	n = 16
13,33 ± 5,26 ml (SD)	10,47 ± 3,93 ml (SD)	12,43 ± 4,36 ml (SD)	10,50 ± 4,69 ml (SD)
Bereich 2,0–25 ml	Bereich 2,0–18 ml	Bereich 5,0–25 ml	Bereich 2,0–24 ml
p = 0,117 (Mann-Whitney-Test)		p = 0,235 (Mann-Whitney-Test)	

45,3 % (n = 24) der Patienten mit einem Wert unterhalb von 12 IE/l normogonadotrop. Die übrigen 29 (54,7 %) Patienten zeigten erhöhte FSH-Konzentrationen (> 12 IE/l) im Blutserum, wobei hier Höchstwerte oberhalb von 48 IE/l festgestellt werden konnten (Abbildung 1). Tabelle 3 zeigt die individuelle Verteilung der Ergebnisse der Probe-TESE und der zugehörigen präoperativen FSH-Serumkonzentrationen der Patienten. Es wird deutlich, daß selbst in den Fällen von Patienten mit mehr als einer vierfachen Erhöhung des FSH-Wertes (> 48 IE/l) testikuläre Spermatozoen durch TESE isoliert werden konnten. Bei Gruppierung des Gesamtkollek-

tivs in Patienten mit normaler FSH-Serumkonzentration und in Patienten mit erhöhtem FSH-Wert zeigt sich hinsichtlich der Resultate der Probe-TESE ein deutlicher Unterschied. Während bei 91,7 % der Patienten mit normalen FSH-Werten testikuläre Spermatozoen in der Gewebeprobe von wenigstens einer Hodenseite nachgewiesen werden konnten, war das Resultat der Probe-TESE bei den Patienten mit erhöhten FSH-Konzentrationen nur noch in 65,5 % der Fälle positiv (Abbildung 2). Damit wurde eine klare negative Korrelation zwischen dem präoperativen FSH-Spiegel im Blutserum und dem Nachweis testikulärer Spermatozoen für das be-

trachtete Untersuchungskollektiv angezeigt (p = 0,024, Fisher's Exact Test).

DISKUSSION

Die operative Gewinnung testikulärer Spermatozoen bei Azoospermie und die anschließende Mikroinjektion in Oozyten (TESE-ICSI) bietet Paaren, die noch vor wenigen Jahren als unfruchtbar galten, die Möglichkeit eines eigenen leiblichen Kindes. Wir konnten bei 41 von insgesamt 53 Patienten mit Azoospermie Spermatozoen aus Hodenbiopsaten von wenigstens einer Seite in einer Probeaufbereitung isolieren (Tabelle 3). Damit eröffnete sich in 77,4 % der Fälle den betreffenden Paaren die Möglichkeit einer Weiterbehandlung des bestehenden Kinderwunsches durch ICSI. Da im aktuellen ICSI-Behandlungsversuch auf kryokonservierte Gewebeproben zurückgegriffen wurde, konnte die weitere Pla-

Tabelle 3: Die FSH-Serumkonzentrationen und TESE-Ergebnisse bei Patienten mit Azoospermie. TESE = testikuläre Spermatozoenextraktion, FSH = Follikel-stimulierendes Hormon.

FSH-Wert (IE/l)	TESE-Ergebnis		Gesamt (%)
	positiv	negativ	
< 12,0 (normal)	22	2	24 (45,3)
12,1–24,0	9	5	14 (26,4)
24,1–48,0	7	5	12 (22,6)
> 48,0	3	–	3 (5,7)
Gesamt (%)	41 (77,4)	12 (22,6)	53 (100)

Abbildung 1: Die präoperativen FSH-Konzentrationen im Blutserum bei Patienten mit Azoospermie (n = 53). FSH = Follikel-stimulierendes Hormon.

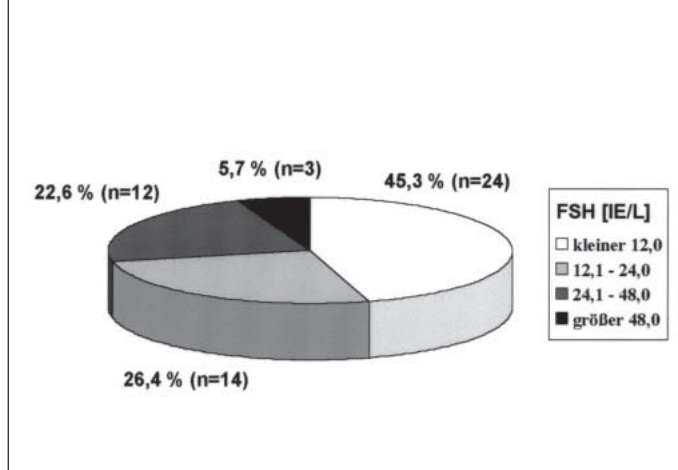
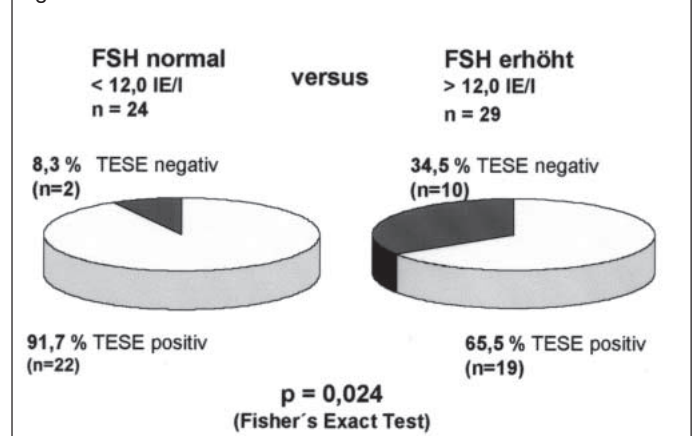


Abbildung 2: Ergebnisse der testikulären Spermatozoenextraktion (TESE) bei azoospermen Patienten mit normalen und erhöhten FSH-Serumkonzentrationen im Vergleich. FSH = Follikel-stimulierendes Hormon.



nung der ICSI-Therapie nach der Hodenbiopsie und Probeaufbereitung erfolgen. So wurde bei einem positiven TESE-Resultat vor der ICSI-Behandlung den betreffenden Patienten gemäß den Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion eine humangenetische Untersuchung empfohlen. Diese umfaßt üblicherweise im Fall der beidseitigen kongenitalen Aplasie der Samenleiter (congenital bilateral aplasia of the vas deferens = CBAVD) eine Mutationsanalyse im Gen für die Zystische Fibrose (CFTR-Gen). Weitere Studien haben gezeigt, daß 10–15 % der Männer mit Azoospermie und 5–10 % derjenigen mit hochgradiger Oligozoospermie Deletionen in der AZF-Region des Y-Chromosomes aufweisen [13]. Im Falle einer AZF-Deletion sind männliche Kinder ebenfalls Träger dieser Deletion. Aus diesem Grund wird bei Azoospermie oder hochgradiger Oligozoospermie vor einer ICSI-Behandlung eine molekulargenetische Untersuchung auf AZF-Deletionen empfohlen. Deletionen innerhalb der AZFa-Region sind in der Regel mit einem vollständigen Sertoli-cell-only-Syndrom (SCO-Syndrom Typ 1) verbunden [9, 13, 14]. Da es sich im Rahmen unserer Untersuchungen um Patienten handelte, bei denen bereits testikuläre Spermatozoen nachgewiesen worden waren, wären Deletionen innerhalb der Subregionen b und c wahrscheinlich gewesen, da diese mit einer eingeschränkten Spermato-genese assoziiert sein können [9, 13]. Die durchgeführten Deletionsanalysen lieferten jedoch in allen Fällen Normalbefunde. Ein möglicher Grund hierfür könnte die relativ kleine Anzahl an durchgeführten AZFc-

Deletionsanalysen (n = 26) und zusätzlichen Untersuchungen der Subregionen a und b (n = 12) sein (Tabelle 1).

Molnar und Schirren [15] konnten an 363 Patienten mit verringertem Hodenvolumen in 61,4 % der Fälle eine Oligozoospermie und in 38,6 % der Fälle eine Azoospermie im Ejakulat nachweisen. Comhaire und Mitarbeiter [16] stellten eine eindeutig signifikante lineare Korrelation zwischen der Spermienkonzentration im Ejakulat und dem Gesamtvolumen der Hoden beider Seiten fest. Die Autoren maßen daher dem Hodenvolumen einen sicheren prognostischen Wert zur Beurteilung der Hodenfunktion bei. Das Hodenvolumen wird bezüglich der Normgrenzen allerdings sehr unterschiedlich angegeben. Nach Schütte [12] beträgt die Hodengröße normalerweise 18–30 ml. Demnach zeigt sich innerhalb der von uns untersuchten Gruppe von Patienten für beide Seiten ebenfalls ein deutlich verringertes durchschnittliches Hodenvolumen, jedoch ohne Abhängigkeit von einer nachgewiesenen Spermato-genese (Tabelle 2). Schreiber und Mitarbeiter [17] weisen auf variierende Angaben von Normwerten in der Literatur zwischen 12 und 30 ml hin. Sie geben aber aufgrund eigener Untersuchungen an 110 Patienten mit Azoospermie eine kritische Hodengröße von 16 ml an, unterhalb der sie keine histologisch erhaltene Spermato-genese nachweisen konnten. Da wir im Rahmen unserer Analysen von Patienten mit Azoospermie berichten können, bei denen selbst bei einer Hodengröße von 5 ml rechtsseitig und 2 ml linksseitig

testikuläre Spermatozoen zu isolieren waren (Tabelle 2), können wir Angaben über die Existenz einer kritischen Hodengröße nicht bestätigen. Anhand der eigenen Daten bestehen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Hodenvolumen und einer noch vorhandenen Spermato-genese. Somit erweist sich das Hodenvolumen hier als prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche testikuläre Spermatozoenextraktion als ungeeignet.

Hormonelle Störungen als Ursache einer Fertilitätsbeeinträchtigung des Mannes kommen mit 1,4–9,7 % aller andrologisch abweichenden Befunde relativ häufig vor [17]. Hinsichtlich des präoperativen FSH-Spiegels im Serum waren 24 der 53 Patienten mit Azoospermie unauffällig (Abbildung 1). Diesen Fällen (45,3 %) darf mehrheitlich eine Verschlußazoospermie zugeordnet werden. Insofern war der relativ hohe Anteil an Patienten mit einem positiven Ergebnis der Probe-TESE von 91,7 % innerhalb dieses Patientenkollektivs zu erwarten gewesen (Abbildung 2). Deutlich reduziert war hingegen mit 65,5 % der Anteil der Patienten mit nachweisbaren testikulären Spermatozoen und erhöhten FSH-Serumkonzentrationen. Allerdings hat sich gezeigt, daß hierbei selbst in Fällen von mehr als einer vierfachen Erhöhung der FSH-Serumkonzentration eine Restspermato-genese vorhanden sein kann (Tabelle 3). Damit erweist sich der präoperative FSH-Wert als ein guter, aber nicht absolut verlässlicher Diskriminator erhaltener gegenüber gestörter Spermato-genese. Die Chancen hinsichtlich eines positiven TESE-Ergebnisses im Fall der Azoosper-

mie erscheinen anhand des präoperativen FSH-Wertes nur tendenziell einschätzbar zu sein. Dies entspricht auch Mitteilungen anderer Autoren [17–19]. Martin-du-Pan und Bischof [8] weisen darauf hin, daß eine Erhöhung der Konzentration von FSH möglicherweise eine kompensatorische adaptive Reaktion auf eine partielle Funktionsstörung des Keimepithels darstellt. So sind bei Diagnose eines Sertoli-cell-only (SCO) Syndroms in Verbindung mit einem erhöhten FSH-Wert wenige Bereiche mit vollständiger Spermatogenese innerhalb des Hodengewebes nicht auszuschließen [20, 21]. Desweiteren wurde von Fällen eines SCO-Syndroms berichtet, bei denen die FSH-Konzentrationen der betroffenen Patienten im Normbereich lagen [8]. Insofern scheint die Suche nach anderen Markern der Spermatogenese sinnvoll. Hierfür wird mittlerweile als ein weiterer möglicher Parameter die Konzentration von Inhibin B im Serum diskutiert [22–24]. Eine erste retrospektive Studie an 91 Patienten mit Azoospermie oder hochgradiger Oligozoospermie hatte jedoch zum Ergebnis, daß auch im Inhibin B kein absolut verlässlicher prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche testikuläre Spermatozoenextraktion zu sehen ist [25]. Damit bleibt der Einsatz von Inhibin B als einem Marker für den Erhaltungsgrad der Spermatogenese weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Nach den vorliegenden Daten sind im Fall der Azoospermie weder das Hodenvolumen noch die FSH-Serumkonzentration absolut zuverlässige prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche

testikuläre Spermatozoenextraktion. Dies entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien [26–28]. Selbst bei erhöhten FSH-Werten und verringerter Hodengröße besteht die Möglichkeit, testikuläre Spermatozoen zu gewinnen.

Somit ist bei der hochgradigen männlichen Subfertilität die Entnahme und Kryokonservierung von Hodenbiopsien, auf die bei einer nachfolgenden Sterilitätsbehandlung durch das TESE-ICSI-Verfahren zurückgegriffen werden kann, auch bei erhöhten FSH-Serumkonzentrationen und unabhängig vom Hodenvolumen zu empfehlen.

Literatur:

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17–8.
2. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995; 10: 148–52.
3. Salzbrunn A, Benson DM, Holstein AF, Schulze W. A new concept for the extraction of testicular spermatozoa as a tool for assisted fertilization (ICSI). *Hum Reprod* 1996; 11: 752–5.
4. Schulze W, Knuth UA, Jezek D, Benson DM, Fischer R, Naether OG, Baukloh V, Ivell R. Intratesticular sperm extraction. Basis for successful treatment of infertility in men with ejaculatory azoospermia. *Adv Exp Med Biol* 1997; 424: 81–8.
5. DIR (Deutsches IVF Register). Jahrbuch 1998. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren, Deutschlands.

6. De Jong F, Robertson DM. Inhibin: 1985 update on action and purification. *Mol Cell* 1985; 42: 95–103.
7. Hargreave TB, Jequier AM. Can follicle stimulating hormone estimation replace testicular biopsy in the diagnosis of obstructive azoospermia? *Br J Urol* 1978; 50: 415–8.
8. Martin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod* 1995; 10: 1940–5.
9. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, Köhn FM, Schill WB, Farah S, Ramos C, Hartmann M, Hartschuh W, Meschede D, Behre HM, Castel A, Nieschlag E, Weidner W, Gröne H-J, Jung A, Engel W, Haidl G. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933–43.
10. Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1997; 12: 2422–8.
11. Schulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. *Hum Reprod* 1999; 14 (Suppl 1): 82–96.
12. Schütte B. Fertilitätsstörungen des Mannes: andrologische Basisdiagnostik. *Fortschr Med* 1993; 111: 405–8.
13. McElreavey K, Krausz C. Sex chromosome genetics '99. Male infertility and Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 928–33.
14. Vogt PH. Human Y chromosome deletions in Yq1 1 and male infertility. In: Ivell R, Holstein AF (eds). *The fate of the male germ cell*. Plenum Press, New York, 1997; 17–30.
15. Molnar J, Schirren C. Der Genitalbefund bei andrologischen Patienten. II. Hodengröße (Hypoplasie der Hoden) und Spermioigrammbefund. *Andrologie* 1970; 2: 3–7.

16. Comhaire FH, de Kretser D, Farley TMM, Rowe PJ. The significance of physical characteristics and laboratory investigations for the diagnosis of male infertility. *Int J Androl* 1987; X (Supplement 7): 19–33.

17. Schreiber G, Görnig M, Zollmann C. Aktuelle Aspekte der Hormondiagnostik in der Andrologie – prädiktive Wertigkeiten zum Erhaltungsgrad der Spermatogenese. *Wien med Wschr* 1997; X (Themenheft: „Andrologie“): 84–9.

18. Schütte B. Hodenbiopsie bei Subfertilität. In: Schirren C, Holstein AF (ed). *Fortschritte der Andrologie* 9. Grosse, Berlin, 1984; 57–183.

19. Jezek D, Knuth UA, Schulze W. Successful testicular sperm extraction (TESE) in spite of high serum follicle stimulating hormone and azoospermia: Correlation between testicular morphology, TESE results, semen analysis and serum hormone values in 103 infertile men. *Hum Reprod* 1998; 13: 1230–4.

20. Wu FCW. Whither the investigation of male infertility? Is FSH measurement redundant and should all azoospermic patients have testicular biopsy? *Hum Reprod* 1995; 10: 1945–7.

21. Comhaire F. Guidelines for diagnosis and therapy. *Hum Reprod* 1995; 10: 1949–50.

22. Kold Jensen T, Andersson A-M, Hjollund NHI, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Brink Henriksen T, Ernst E, Bonde JP, Olsen J, Mcneilly A, Groome NP, Skakkebaek NE. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: Correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4059–63.



Diplom-Biologin Heike Eckel

Geboren 1967 in Hannover (D). Studium der Biologie 1987 bis 1994 an der Universität Hannover. Von 1994 bis 1996 wissenschaftliche Assistentin an der Urologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (Direktor: Prof. Dr. med. U. Jonas) mit dem Arbeitsgebiet

Molekularbiologische Charakterisierung von Phosphodiesterase-Isoenzymen aus dem humanen Corpus cavernosum. Seit 1996 Mitarbeiterin der Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. J. Kleinstein) mit den Arbeitsschwerpunkten: in vitro-Fertilisation, Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion, Testikuläre Spermatozoenextraktion, Zytogenetik von humanen Oozyten. Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Reproduktionsbiologie des Menschen.

Korrespondenzadresse:

*Dipl.-Biol. Heike Eckel
Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie,
Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg
D-39108 Magdeburg, Gerhart-Hauptmann-Straße 35*

23. Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen T, de Jong FH, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3110–4.

24. Klingmüller D. Inhibin B - ein Marker der Testesfunktion. *Reproduktionsmedizin* 1999; 15: 313–7.

25. von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E. Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulation 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2496–501.

26. Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, van Steirteghem AC, Devroey P. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995; 10: 115–9.

27. Tournaye H, Verheyen G, Nagy P, Ubaldi F, Goossens A, Silber S, van Steirteghem AC, Devroey P. Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients? *Hum Reprod* 1997; 12: 80–6.

28. Kim ED, Gilbaugh JH, Patel VR, Turek PJ, Lipshultz LI. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 1997; 157: 144–6.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)