

# Fokale Spermatogenese bei nicht-obstruktiver Azoospermie

Von einer nicht-obstruktiven Azoospermie sind zwischen 10 und 15% aller infertilen Männer betroffen. Als einzige Therapieoption besteht meistens eine assistierte Fertilisation mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI), Voraussetzung ist hierzu stets eine erfolgreiche Spermienextraktion. Daher kommt Techniken zur intratestikulären Lokalisation von Arealen mit fokaler Restspermatogenese eine herausragende Bedeutung bei der Behandlung von Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie zu.



H. Steinfatt, München

## Einleitung

Die Einführung der ICSI-Technik im Jahr 1992 eröffnete infertilen Paaren völlig neue Behandlungsoptionen. Devroey et al beschrieben 1994 erstmals systematisch die testikuläre Spermienextraktion (TESE) für ICSI. In der Folge wurde die TESE nicht nur bei obstruktiver Azoospermie, sondern auch bei der nicht-obstruktiven Azoospermie eingesetzt. Der nichtobstruktiven Azoospermie liegt stets eine Schädigung der Spermatogenese zugrunde, folgende Ätiologien können unterschieden werden: genetische Veränderungen wie Anomalien der Geschlechtschromosomen, Translokationen und Mikrodeletionen des Y-Chromosoms, Kryptorchismus und Schädigung des Hodenparenchyms durch Ischämie oder verschiedenartige

Noxen (z.B. Chemotherapeutika, Strahlentherapie etc.). Abhängig von Ursache und Ausmaß der Spermatogenese-störung ergeben sich unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten, erfolgreich testikuläre Spermien extrahieren zu können. Ein prognostischer Faktor mit relativ hoher Sensitivität und Spezifität ist nur die histopathologische Klassifikation. Diese liegt jedoch üblicherweise erst nach bereits durchgeführter TESE vor, da eine rein diagnostische Biopsie vor der eigentlichen TESE in der Regel nicht gerechtfertigt ist. Weitere prognostische Faktoren sind z.B. Kryptorchismus, Klinefelter-Syndrom und AZF-Mikrodeletionen. Aber auch abhängig von der verwendeten Technik zeigen sich unterschiedliche Erfolgsraten, wenn man die aktuelle Datenlage zur Spermienextraktion betrachtet. So



Abb. 1: Erweiterte und opake Keimtubuli weisen auf eine fokale Spermatogenese hin

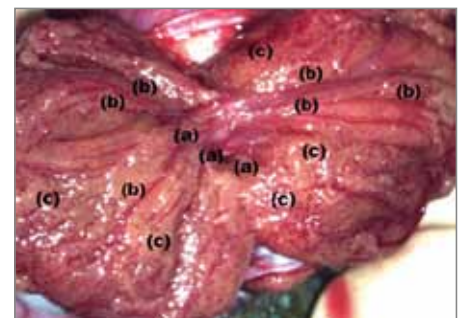


Abb. 2: Klassifikation der Lokalisation von Hodenbiopsien: a) nahe am Rete testis, b) nahe an testikulären Hauptgefäßen, c) entfernt von testikulären Hauptgefäßen

## KeyPoints

- Mittels Mikro-TESE konnte die Spermiedetektionsrate signifikant im Vergleich zur konventionellen TESE erhöht werden (58,2% vs. 46,8%,  $p=0,017$ ,  $n=220$ ).
- Die Detektionsrate der Mikro-TESE stieg mit fallenden konventionellen Detektionsraten und korrelierte mit der histologischen Diagnose.
- Bei 46,8% der Patienten war keine Mikro-TESE erforderlich, da konventionelle Biopsien bereits positiv waren.
- Es fand sich kein Zusammenhang zwischen Lokalisation der fokalen Spermatogenese und großen Gefäßen oder Rete testis bei der Mikro-TESE.

gibt es wenig Zweifel an der Überlegenheit der konventionellen TESE über die Feinnadelaspiration (FNA), genauso wie die multilokuläre TESE der unilokulären TESE überlegen ist.

Im Jahr 1999 stellte Schlegel ein neues mikrochirurgisches Konzept zur Sper-

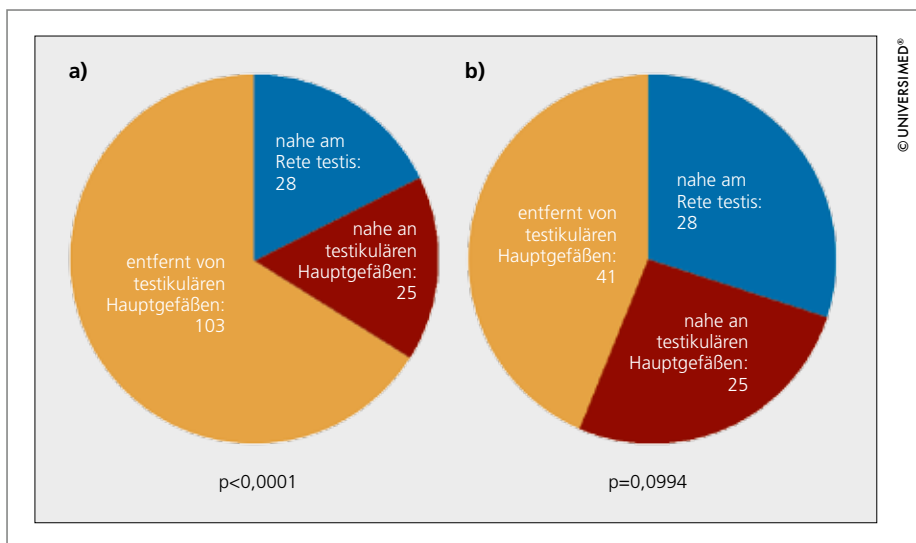
mienextraktion, die sogenannte Mikro-TESE, vor Mithilfe eines OP-Mikroskopes wird hier das Hodenparenchym durchgemustert. Schlegel konnte zeigen, dass durch optische Kriterien (Erweiterung des Lumens, opakes Erscheinungsbild etc.) Keimtubuli identifiziert werden können, in denen sich mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit noch eine aktive Spermatogenese nachweisen lässt (Abb. 1).

Deruyver et al beschreiben in einem aktuellen Review Spermiedetektionsraten zwischen 16% und 45% für die konventionelle TESE und zwischen 42% und 63% für die Mikro-TESE.

Offensichtlich besteht also bei der nicht-obstruktiven Azoospermie vielfach kein homogener Hodenschaden mit einer verminderten, aber dennoch gleichmäßig verteilten Restspermatogenese. Vielmehr scheint oftmals eine fokale Spermatogenese im Sinne unregelmäßig über das Hodenparenchym verstreuter Herde mit verbliebener spermatogenetischer Aktivität vorzuliegen. Die Überlegenheit der Mikro-TESE gegenüber der konventionellen TESE ist ein Beleg für diese Hypothese.

**Konventionelle TESE in Kombination mit der Mikro-TESE**

Im Andrologie Centrum München wurden im Zeitraum von 2007 bis 2013 220 Patienten mit einer nicht-obstruktiven Azoospermie durch eine Kombination von konventioneller und Mikro-TESE behandelt. Die Diagnosestel-



**Abb. 3:** Positive Biopsien im Bereich der testikulären Hauptgefäße und des Rete testis  
 a) Verteilung bei Kombination von konventioneller TESE und Mikro-TESE  
 b) Verteilung positiver Mikrobiopsien

lung erfolgte anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, Hoden- und transrektaler Sonografie, Serum-FSH, Karyogramm und AZF-Testung sowie bestätigter Azoospermie nach WHO-Kriterien. Die Spermienextraktion erfolgte jeweils in Allgemeinanästhesie. Es wurden zunächst bei einem Hodenvolumen von mehr als 5ml drei konventionelle Biopsien am größeren Hoden entnommen (bei kleinerem Volumen zwei Biopsien). Das gewonnene Material wurde unmittelbar im IVF-Labor aufbereitet und durchsucht. Bei negativem Ergebnis wurde die OP fortgesetzt und es erfolgte eine Mikro-TESE. Kontinuierlich erfolgte die Untersuchung der Mikrobiopsien zeitgleich im an den Operationssaal angrenzenden IVF-Labor. Bei negativem Ergebnis der Mikro-TESE wurde analog auf der kon-

tralateralen Seite vorgegangen. Zusätzlich wurde eine Biopsie von jedem Hoden zur Histologie gegeben. Positive Proben wurden für eine spätere ICSI-Behandlung kryokonserviert. Um die Verteilung der fokalen Spermatogenese später auswerten zu können, wurde die Lokalisation jeder Probe durch den Operateur in eine der drei Kategorien klassifiziert: a) nahe am Rete testis, b) nahe an testikulären Hauptgefäßen, c) entfernt von testikulären Hauptgefäßen (Abb. 2).

**Ergebnisse**

Bei 58,8% aller Patienten konnten testikuläre Spermien für die ICSI extrahiert werden. Mittels der initialen konventionellen Biopsien fanden sich bereits bei 46,8% der Patienten Spermato-

Histologie	Patienten (n)	Positive Biopsien gesamt (n)	Positive Biopsien gesamt (%)	Positive Biopsien konventionell (n)	Positive Biopsien konventionell (%)	Positive Biopsien mikrochirurgisch (n)	Positive Biopsien mikrochirurgisch (%)
Sertoli-cell-only-Syndrom	75	24	32,0	12	16,0	12	16,0
Tubuläre Sklerose	33	11	33,3	7	21,2	4	12,1
Spermatogenese-arrest	30	20	66,7	17	56,7	3	10,0
Gemischte Atrophie	42	40	95,2	36	85,7	4	9,5
Hypospermatogenese	26	26	100,0	26	100,0	0	0,0
Sonstige	14	7	50,0	5	35,7	2	14,3
Summe	220	128	58,2	103	46,8	25	11,4

**Tab. 1:** Spermiedetektionsraten in Abhängigkeit vom histologischen Befund

zoen. Nur mittels Mikro-TESE war die Extraktion in weiteren 11,4% erfolgreich. Die Steigerung der Detektionsrate durch die Mikro-TESE war statistisch signifikant ( $p=0,017$ ). Es fand sich eine negative Korrelation zwischen der Detektionsrate der initialen TESE und der Detektionsrate der zusätzlichen Mikro-TESE abhängig von der Histologie ( $r=-0,87$ ,  $p=0,0276$ ). Diese Detektionsraten sind im Einzelnen in Tabelle 1 zusammengefasst.

Bei der Kombination von initialer konventioneller TESE und Mikro-TESE fand sich eine Häufung positiver Biopsien peripher von den testikulären Hauptgefäßen ( $p<0,0001$ ). Weil aber stets zunächst mit konventionellen Biopsien in der Peripherie begonnen wurde und die TESE beim Vorliegen positiver Biopsien beendet wurde, liegt bei dieser Betrachtung ein Bias in Richtung peripherer Lokalisationen vor, der sich aus der operativen Strategie ergibt. Wurden, um den geschilderten Bias möglichst auszuschließen, ausschließlich die Mikrobiopsien be-

trachtet, fand sich keine signifikante Häufung positiver Biopsien im Bereich einer der klassifizierten Lokalisationen ( $p=0,0994$ ; Abb. 3).

### Diskussion

Durch die Kombination von TESE und ICSI wurde die Behandlung der nicht-obstruktiven Azoospermie revolutioniert. Nach wie vor besteht jedoch für die Patienten, bei denen eine erfolgreiche TESE nicht gelingt, keine Behandlungsmöglichkeit ihrer Infertilität. Um die Spermiedetektionsraten der TESE weiter erhöhen zu können, kommt Techniken, die auf die Lokalisation von fokalen Herden mit erhaltener Spermatogenese hinweisen, eine besondere Bedeutung zu. Die hier vorgestellte Serie bestätigt, dass die Mikro-TESE eine hierzu geeignete, der konventionellen TESE überlegene Option darstellt. Es fand sich keine signifikante Häufung positiver Mikrobiopsien entlang der testikulären Hauptgefäße oder nahe dem Rete testis. Eine sorgfältige, systematische und oftmals zeitintensive

### Fazit

Bei der nicht-obstruktiven Azoospermie liegt vielfach noch eine fokale Restspermatogenese vor. Die Mikro-TESE kann helfen, fokale Spermatogeneseherde zu lokalisieren. Eine Häufung von positiven Biopsien bei der Mikro-TESE etwa nahe an testikulären Hauptgefäßen oder nahe am Rete testis ist nicht zu beobachten.

Durchmusterung wenn nötig des gesamten Hodenparenchyms scheint also ein Erfolgsfaktor bei der Mikro-TESE zu sein. Eine Beschränkungsmöglichkeit nur auf ausgewählte Lokalisationen lässt sich anhand der vorliegenden Erfahrungen nicht ableiten. ■

Autoren:

Dr. Heiko Steinfatt

Prof. Dr. J. Ullrich Schwarzer

Fachärzte für Urologie/Andrologie

Andrologie Centrum München

## Fachkurzinformationen

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 4

Sildenafil Genericon 50 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 50 mg Sildenafil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 9 mcg Tartrazin. Tablettenkern: Cellulose (Pulver); hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid; Triacetin; Indigokarmin; Brillant Blau FCF; Tartrazin (E 102). Sildenafil Genericon 100 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 100 mg Sildenafil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 18 mcg Tartrazin. Tablettenkern: Cellulose (Pulver); hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid; Triacetin; Indigokarmin; Brillant Blau FCF; Tartrazin (E 102). Anwendungsgebiete: Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion, welche die Unfähigkeit ist, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Sildenafil Genericon kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten nicht anzuwenden, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz). Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4). Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck  $< 90/50$  mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei erektiler Dysfunktion. ATC Code: G04B E03. Sildenafil Genericon 50 mg Filmtabletten, OP zu 4 und 12 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Sildenafil Genericon 100 mg Filmtabletten, OP zu 4 und 12 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. 2014\_03\_Sildenafil\_U\_01

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 9

Fachkurzinformation Gegan® instill 2 mg/ml. Zusammensetzung: 40 ml sterile Natrium-Chondroitinsulfat-Lösung (0,2 %) zur Instillation in die Blase. Anwendungsgebiete: Zum vorübergehenden Ersatz der Glykosaminoglykan-Schicht (GAG-Schicht) in der Blase. Kontraindikationen: Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Gegan® instill. Nicht anwenden in der Schwangerschaft und bei Kindern unter 12 Jahren, da keine Anwendungserfahrungen vorliegen. Hersteller und Vertrieb: Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Strasse 11, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland, Tel. ++49 4826 59-0, Fax: ++49 4826 59-109, E-Mail: info@pohl-boskamp.de. Abgabe: Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der Gebrauchsanweisung zu entnehmen. Stand der Information: August 2009

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 25

Santizor 4mg Retardkapseln: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Retardkapsel enthält 4 mg Tolterodintartrat, entsprechend 2,74 mg Tolterodin. Jede 4 mg Retardkapsel enthält maximal 123 mg Saccharose. Anwendungsgebiete: Symptomatische Behandlung von Dranginkontinenz und/oder Pollakisurie und imperativem Harndrang, wie zum Beispiel bei Patienten mit Reizblase Gegenanzeigen: Tolterodin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit • Harnretention • unzureichend behandeltem Engwinkelglaukom • Myasthenia gravis • bekannter Überempfindlichkeit gegen Tolterodin oder einen der sonstigen Bestandteile gelistet in Abschnitt 6.1 • schwerer Colitis ulcerosa • toxischem Megacolon Pharmazeutischer Unternehmer: Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. Stand der Information: Mai 2012. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.