

Aus dem Institut für Pathologie der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. A. C. Feller

Testikuläre Histologie bei männlicher Infertilität.

Eine retrospektive Studie zum TESE-ICSI-Verfahren in der assistierten
Reproduktion unter besonderer Berücksichtigung des Sertoli-cell-only-Syndroms.

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Universität zu Lübeck

-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Géraldine Stock
aus Marburg a. d. Lahn

Lübeck 2006

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat.
Reiner Johannisson

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med.
Andreas Böhle

Tag der mündlichen Prüfung:

05.09.2007

Zum Druck genehmigt:

05.09.2007

gez.:

Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Begriffserklärung Fertilität, Sterilität und Infertilität	2
1.3	Sterilitätsursachen bei der Frau	3
1.3.1	Ovarielle Sterilitätsursachen	3
1.3.2	Tubare Sterilitätsursachen	4
1.3.3	Uterine Sterilitätsursachen	4
1.3.4	Zervikale Sterilitätsursachen	4
1.3.5	Vaginale Sterilitätsursachen	5
1.3.6	Extragenitale Ursachen	5
1.3.7	Psychische Sterilitätsursachen	5
1.4	Sterilitätsursachen beim Mann	6
1.4.1	Anlagebedingte Störungen von Hypothalamus oder Hypophyse	6
1.4.2	Störungen im Bereich der Testes	7
1.4.3	Störungen der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen	9
1.4.4	Störungen der Samendeposition	9
1.4.5	Störungen in den Androgenzielorganen	10
1.5	Verfahren der assistierten Fertilisation	10
1.5.1	Die Insemination	10
1.5.2	Die in-vitro-Fertilisation (IVF)	10
1.5.3	Die mikroassistierte Fertilisation	11
1.5.3.1	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (=ICSI)	12
1.6	Kurzer Überblick zur Anatomie des männlichen Geschlechtsapparats	13
1.7	Hodenaufbau und –funktion	14
2	Ziel der Arbeit und Fragestellungen	20
3	Material und Methode	22
3.1	Probengewinnung	22
3.2	Probenverarbeitung	23
3.3	Datenerhebung und Methode	24
3.3.1	Erhobene Variablen	24
3.3.1.1	Histologische Befunde	24
3.3.1.2	Kryokonservierungsprotokolle der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck	25

3.3.2	Analysis	25
3.3.2.1	Suchverfahren der Daten	25
3.3.2.2	Entwicklung eines Auswertungsschemas und eines Verschlüsselungssystems	25
3.3.2.3	Eingabe der Daten in eine Exel-Tabelle	25
3.3.2.4	Auswertung mit SPSS	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Einführung zur Auswertung	27
4.1.1	Definition des kompletten Sertoli-cell-only-Syndroms	27
4.1.2	Definition des partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms	28
4.1.3	Zielsetzung der Auswertung	29
4.2	Analysen zum klinischen Bild des kompletten und partiellen Sertoli-cell- only- Syndroms	29
4.2.1	Auftretenshäufigkeitsanalyse des kompletten und partiellen Sertoli- cell-only-Syndroms	29
4.2.2	Verteilungsmuster des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only- Syndroms	33
4.2.2.1	Komplettes SCOS	33
4.2.2.2	Partielles SCOS	35
4.2.3	Hodentubulusdurchmesser bei Patienten mit komplettem oder partiellm Sertoli-cell-only-Syndrom, eingeschränkter Spermatogenese und ausreifender Keimzellendifferenzierung	37
4.2.4	Wie häufig finden sich ICSI-taugliche Spermatoziden bei komplettem und partiellm Sertoli-cell-only-Syndrom?	40
4.2.4.1	Komplettes SCOS	41
4.2.4.2	Partielles SCOS	42
4.2.5	Vergleich der Hodenvolumina bei Patienten mit komplettem oder partiellm Sertoli-cell-only-Syndrom und verminderter bis ausreifender Spermatogenese	45
4.2.6	Analyse zum Spermatogenese-arrest auf der Ebene der frühen runden Spermatoziden	47
4.2.7	Auftreten von histologischen Nebenbefunden bei komplettem und partiellm Sertoli-cell-only-Syndrom	50
4.2.7.1	Auftreten einer vollständigen Atrophie bei komplettem	

	SCOS	50
4.2.7.2	Auftreten einer vollständigen Atrophie bei partiellem SCOS	51
4.2.7.3	Auftreten einer Verdickung der Lamina propria bei komplettem SCOS	51
4.2.7.4	Auftreten einer verdickten Lamina propria bei partiellem SCOS	52
4.2.7.5	Leydigzellhyperplasie bei komplettem SCOS	52
4.2.7.6	Leydigzellhyperplasie bei partiellem SCOS	53
4.2.7.7	Besonderheiten in der Hodenmorphologie bei komplettem SCOS	53
4.2.7.8	Besonderheiten in der Hodenmorphologie bei partiellem SCOS	54
4.2.7.9	Deformationen bei komplettem und partiellem SCOS	54
4.2.7.10	Auftreten von einer Neoplasie im Gesamtkollektiv bei partiellem oder komplettem SCOS	54
4.3	Analysen zur Risikogruppe	55
4.3.1	Definition einer Risikogruppe	55
4.3.2	Altersverteilung bei Patienten mit komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom	55
4.3.2.1	Komplettes SCOS	56
4.3.2.2	Partielles SCOS	56
4.3.3	Korrelation von Altersgruppe und Auftreten des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms bezogen auf die Lokalisation im Hoden	57
4.3.3.1	Komplettes SCOS	58
4.3.3.2	Partielles SCOS	58
4.4	Analysen zum klinischen Wert des diagnostizierten Sertoli-cell-only-Syndroms	59
4.4.1	Vergleich des Nativpräparates und der Histologie bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom	59
4.4.1.1	Ergebnisse bei komplettem SCOS	60
4.4.1.2	Ergebnisse bei partiellem SCOS	62
4.4.1.3	Vergleich der maximalen Entwicklung und ICSI-geeigneter	

	Spermatiden bei komplettem SCOS	64
4.4.1.4	Vergleich der maximalen Entwicklung und ICSI-geeigneter Spermatiden bei partiellem SCOS	65
4.4.1.5	Vergleich zwischen komplettem und partiellem SCOS	66
4.4.2	Analysen zur Motilität der Spermien bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom	67
4.4.2.1	Ergebnisse zur Spermienmotilität des gesamten Patientenkollektivs	68
4.4.2.2	Ergebnisse zur Spermienmotilität bei komplettem SCOS	68
4.4.2.3	Ergebnisse zur Spermienmotilität bei partiellem SCOS	68
4.4.2.4	Zusammenfassende Beurteilung der Befunde	68
5	Diskussion	70
5.1	Zum klinischen Bild des partiellen und kompletten Sertoli-cell-only-Syndroms	71
5.1.1	Befundvergleich zur Auftretenshäufigkeit des partiellen und kompletten SCOS	71
5.1.2	Der maximale Tubulusdurchmesser in der Histologie als Prädiktor für den Ausreifungsgrad der Spermatogenese	72
5.1.3	ICSI-taugliche Spermatiden bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom	74
5.1.4	Die Verminderung des Hodenvolumens bei eingeschränkter Spermatogenese	76
5.1.5	Der Spermatogenese-arrest auf der Ebene der frühen runden Spermatiden- ein endgültiger Zustand?	76
5.1.6	Das Carcinoma-in-situ im Hodenbiopsat	78
5.1.7	Histologische Nebenbefunde beim kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndrom	79
5.1.7.1	Vollständige Atrophie bei komplettem und partiellem SCOS	79
5.1.7.2	Verdickung der Lamina propria und Leydigzellhyperplasie bei komplettem SCOS	80
5.2	Diskussion zur Risikogruppe	80
5.2.1	Das Alter als Risikofaktor für ein Sertoli-cell-only-Syndrom?	80

5.3	Diskussion zum klinischen Wert des diagnostizierten Sertoli-cell-only-Syndroms	82
5.3.1	Vergleichende Betrachtung der Spermatozoenkonzentration in der Hodenhistologie und im Nativpräparat	82
5.3.1.1	Hodenhistologie des kompletten SCOS	82
5.3.1.2	Vergleich von Hodenhistologie und Nativpräparat	83
5.3.1.3	Hodenhistologie des partiellen SCOS	84
5.3.1.4	Vergleich zwischen komplettem und partiellem SCOS	84
5.3.2	Maximale Ausreifung der Spermatogenese und ICSI-geeignete Spermatozoen in der Histologie	85
5.3.3	Der klinische Wert des Lübecker Modells	86
6	Zusammenfassung	89
7	Literaturverzeichnis	92
8	Abbildungsverzeichnis	101
9	Anhang	103
9.1	Auswertungsblatt	103
9.2	Klassifikation zur tabellarischen Auswertung der Befunde	104
10	Danksagung	130
11	Lebenslauf	131

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Der Weg der biologischen Reproduktion erfolgt durch Verknüpfung und Synergismus vieler Einzelprozesse, die in einem empfindlichen Gleichgewicht zueinander stehen. (Als Beispiele seien die Ausbildung und Differenzierung der männlichen und weiblichen Keimzellen, deren Verschmelzung bei der Befruchtung, der Geschlechtsakt und das Implantieren der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter genannt.). Bei jedem einzelnen Prozess kann es zu Störungen und Fehlfunktionen kommen, mit teils schwerwiegenden Folgen. Das Endprodukt ist in vielen Fällen die Kinderlosigkeit, die für die Betroffenen eine große psychische Belastung sein kann und deren Lebensqualität in hohem Maße mindert (Stauber und Weyerstahl, 2001).

Es ist Aufgabe der Reproduktionsmedizin, die Ursachen für die Kinderlosigkeit durch genaue Kenntnis der Krankheitsbilder aufzudecken und ein optimales Therapieverfahren, sofern möglich, zu finden.

Zu den zahlreichen Gründen der Kinderlosigkeit gehört eine gestörte Spermatogenese. Eine extreme Beeinträchtigung stellt das Sertoli-cell-only-Syndrom dar, das sich durch das Fehlen von Keimzellen in den Samenkanälchen auszeichnet. Schätzungsweise 20-30% (30% Nieschlag et al., 2000; 21% Küpker et al., 2000; 28% Schulze et al., 1999; 30% Foresta et al., 1998; 30% Ezeh et al., 1998; 28,3% Tournaye et al., 1997) der männlichen Infertilitätspatienten sind davon betroffen.

Obwohl die Prävalenz der Infertilität nur geschätzt werden kann, da sie großen geographischen Unterschieden unterworfen ist, wird angenommen, dass ca. 15% der deutschen Ehepaare unter unerfülltem Kinderwunsch leiden, bedingt durch eine eingeschränkte Fertilität eines Partners, wobei in 52% der Fälle die Fertilitätsstörung beim Mann liegt (Nieschlag et al., 2000; Krausz und McElreavey, 1999). In der Literatur wird davon ausgegangen, dass etwa 7% aller Männer im Laufe ihres Lebens mit einer Störung ihrer Zeugungsfähigkeit konfrontiert werden (Nieschlag et al., 2000). 4-17% der Paare begeben sich wegen ihrer Infertilität in medizinische Behandlung, andere Studien gehen sogar von Zahlen bis zu 50%

aus (The ESHRE Capri Workshop Group, 2001). Am Ende der reproduktiven Lebensphase bleiben 3-4% aller Paare ungewollt kinderlos (Nieschlag et al., 2000).

Die Verfahren der In-vitro-Fertilisation (IVF) können an mehreren Stellen des Reproduktionssystems ansetzen und den Befruchtungsvorgang auf verschiedene Weise möglich machen. Beispielsweise kann theoretisch ein aus einer Hodenbiopsie gewonnenes Spermium ausreichen, um eine der Partnerin entnommene Eizelle zu befruchten, die anschließend in die Gebärmutter implantiert wird. Als Beispiel sei das TESE-ICSI-Verfahren genannt, bei dem ein einzelnes Spermium, per Biopsie aus dem Hodengewebe gewonnen, in eine der Partnerin entnommenen Eizelle injiziert wird. Nach erfolgreicher Befruchtung und beginnender Differenzierung erfolgt die Verpflanzung des Embryos in die Gebärmutter. Dieses Verfahren ist besonders für Paare mit schweren Funktionsstörungen, z.B. einer non-obstruktiven Azoospermie, eine Chance, sich mit Hilfe der ICSI-Behandlung zu reproduzieren.

1.2 Begriffserklärung Fertilität, Sterilität und Infertilität

Unter **Fertilität** versteht man die Fortpflanzungsfähigkeit, d.h. beim Mann die Zeugungsfähigkeit und bei der Frau die Konzeptionsfähigkeit.

Eine **Sterilität** liegt vor, wenn ein Paar trotz ungeschützten Verkehrs innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft produziert. Bei einer primären Sterilität ist bei der Frau noch keine Schwangerschaft eingetreten, bei einer sekundären bleiben weitere Schwangerschaften aus.

Infertilität bedeutete ursprünglich im Deutschen die Unfähigkeit, eine eingetretene Schwangerschaft bis zur Geburt auszutragen, inzwischen wird dieser Begriff, dem englischen Beispiel folgend, synonym für Sterilität eingesetzt.

1.3 Sterilitätsursachen bei der Frau

1.3.1 Ovarielle Sterilitätsursachen

Durch Störung des Gleichgewichts in der zentralnervösen-hypothalamischen-hypophysären-ovariellen Achse kann es zur ovariellen Insuffizienz kommen, die ungefähr 30% aller weiblichen Sterilitätsursachen ausmacht und damit zu den häufigsten Störungen gehört (Stauber und Weyerstahl, 2001).

Bei der hypothalamisch-hypophysären Ovarialinsuffizienz (hypogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz) bedingt die reduzierte Freisetzung von GnRH eine verminderte Synthese und Liberation von LH und FSH. Die Folge sind entweder eine Amenorrhö, anovulatorische Zyklen oder eine Corpus-luteum-Insuffizienz. Die Ursachen dieser Störung sind vielfältig und reichen von psychischen (Stress) (Campagne 2006; Arck et al., 2001; Matsubayashi et al., 2001) und körperlichen Belastungen (z.B. Hochleistungssport) bis hin zur Anorexia nervosa und selteneren Erkrankungen (z.B. Kallmann-Syndrom (Shah et al., 2003)) oder Tumoren im Bereich des Hypothalamus oder der Hypophyse.

Die normogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz zeichnet sich ebenfalls durch eine Störung der hypothalamisch-hypophysären-ovariellen Achse aus. Die Ursache liegt vermutlich primär im Hypothalamus, wobei angenommen wird, dass es sich um eine gestörte pulsatile GnRH-Ausschüttung handelt.

Bei gesteigerter Androgenproduktion kommt es zur hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz (z.B. adrenogenitales Syndrom, Syndrom der polyzystischen Ovarien und Hyperthecosis ovarii (Shah et al., 2003; Honore, 1994)).

Liegt ein erhöhter FSH-Spiegel vor, spricht man von einer hypergonadotropen Ovarialinsuffizienz, bei der die Störung primär im Ovar liegt. Beim Climacterium praecox, nach Bestrahlung oder Chemotherapie oder bei Gonadendysgenesien und chromosomalen Störungen wie beispielsweise dem Ullrich-Turner-Syndrom tritt diese Form auf (Shah et al., 2003).

Ebenso bewirkt eine Hyperprolaktinämie (auftretend bei einem Prolaktinom oder medikamentlös bei Dopaminantagonisten) durch Hemmung der GnRH-Ausschüttung eine Sterilität.

1.3.2 Tubare Sterilitätsursachen

Häufig führen Entzündungen der Eileiter (Adnexitiden) zu Veränderungen und Verwachsungen der Tubarschleimhaut mit behindertem Eitransport bis hin zum kompletten Verschluss (Almroth et al., 2005; Sharma et al., 2003; Helling-Giese et al., 1996; Figueroa-Damian et al., 1996; Reniers et al., 1989). Ebenso können aber auch peritubare Adhäsionen die Beweglichkeit der Eileiter so sehr einschränken, dass die Eiaufnahme nicht mehr funktioniert (Nieschlag et al., 2000; Honore, 1994; Yablonski et al., 1990).

Doch auch die Endometriose kann zum Tubenverschluss oder zu Adhäsionen führen (Stauber und Weyerstahl, 2001; Nieschlag et al., 2000; Honore, 1994).

Insgesamt sind ungefähr 30% der Sterilitätsursachen tubarer Genese (Stauber und Weyerstahl, 2001).

1.3.3 Uterine Sterilitätsursachen

Uterine Sterilitätsursachen machen ca. 5% aus und sind somit seltener als die tubare oder ovarielle Sterilität (Stauber und Weyerstahl, 2001). Uterusfehlbildungen (wie Uterus bicornis, Uterussepten oder eine Hypoplasie des Uterus) behindern die Konzeption meistens nicht, aber es kommt häufig zu Fehlgeburten (Nieschlag et al., 2000). Synechien (Verwachsungen) der Uterusschleimhaut durch wiederholte Entzündungen (Endometritis) oder Kürettagen, sowie submuköse und intramurale Myome können den Aufbau des Endometriums so weit behindern oder das Tubenlumen verlegen, dass eine Schwangerschaft unmöglich wird (Fernandez et al., 2001; Figueroa-Damian et al., 1996).

1.3.4 Zervikale Sterilitätsursachen (5%)

Durch chronische Entzündungen der Zervix kann es zu Veränderungen des Zervikalkanals kommen. Eine weitere anatomische Ursache können alte Zervixrisse sein. Bei einer Störung des „Zervixfaktors“ durch Östrogenmangel in der Zyklusmitte kommt es zur mangelhaften Spinnbarkeit und fehlendem Kristallisationsphänomen. Beides verhindert eine natürliche Konzeption. Ein

Östrogenmangel schränkt die Kapazitation der Spermien ein (Kapazitation= Vorbereitung der Spermien, die Zona pellucida der Eizelle mit Hilfe lytischer Fermente zu durchdringen).

Als weiteres Phänomen können agglutinierende oder immobilisierende Antikörper im Zervixschleim die Spermienaszension behindern, was man als Spermaimmunität bezeichnet (Shibahara et al., 2003; Stauber und Weyerstahl, 2001; Nieschlag et al., 2000).

1.3.5 Vaginale Sterilitätsursachen

Anatomische Fehlbildungen, posttraumatische Stenosen oder rezidivierende Entzündungen (z.B. Kolpitiden) und funktionelle Anomalien (z.B. Vaginismus) können eine Kohabitation unmöglich machen oder erschweren. Mit einem Anteil von ungefähr 5% sind dies eher seltenere Ursachen (Stauber und Weyerstahl, 2001).

1.3.6 Extragenitale Ursachen

Störungen im endokrinen System können Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit haben, wie beispielsweise Erkrankungen der Schilddrüse (Hypo- oder Hyperthyreose), Störungen der Nebennierenrinde (Morbus Cushing, Morbus Addison, Adrenogenitales Syndrom), Gerinnungsstörungen (Blick und Hoppensteadt, 2005) oder ein Diabetes mellitus. Aber auch schwere Allgemeinerkrankungen oder bestimmte Medikamente mit dopaminantagonistischer Wirkung (Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Methylidopa, Metoclopramid) sowie Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus können die Fruchtbarkeit einschränken und macht ungefähr 15% der Sterilitätsursachen aus (Stauber und Weyerstahl, 2001).

1.3.7 Psychische Sterilitätsursachen

Bei 10 bis 30% der Sterilitätsursachen sind psychogene Gründe verantwortlich für die Infertilität. Man unterscheidet zwei Formen: die symptomatische und die asymptotische Form. Bei der symptomatischen psychogenen Sterilität lösen

psychische Konflikte Sexualstörungen, Amenorrhöen oder anovulatorische Zyklen aus, wohingegen bei der asymptomatischen, sog idiopathischen Sterilität keine Störungen im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik aufgedeckt werden können und meist nur ein psychosomatisch orientiertes, exploratives Gespräch tiefere Konflikte aufdecken kann (Stauber und Weyerstahl, 2001; Smeenk et al., 2001).

1.4 Sterilitätsursachen beim Mann

Die Ursachen einer männlichen Infertilität können ebenso vielfältig sein wie bei der Frau. Die Störung kann im Hoden selber, den ableitenden Samenwegen oder den akzessorischen Geschlechtsdrüsen liegen, aber auch die übergeordneten Zentren wie der Hypothalamus und Hypophyse oder Androgenzielorgane können betroffen sein.

1.4.1 Anlagebedingte Störungen von Hypothalamus oder Hypophyse

Den Störungen des Hypothalamus ist gemeinsam, dass meist anlagebedingte Interferenzen in der GnRH-Sekretion vorhanden sind. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen primären Störungen (=Störungen der GnRH-Sekretion) und sekundären Fehlfunktionen (=erworbene Störungen durch Krankheiten) (Nieschlag et al., 2000). Als primäre Störungen seien beispielhaft genannt das Kallmann-Syndrom, das Prader-Lebhardt-Willi-Syndrom (Shah et al., 2003) und der idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus. Sekundäre Ursachen für eine abnormale GnRH-Sekretion können Tumoren, Traumen, Durchblutungsstörungen, Unterernährung, Strahlung oder Allgemeinerkrankungen sein, ebenso wie ein Hypopituitarismus, bedingt durch eine Hypophysenschädigung durch Traumen, Infiltrationen, Ischämie, Strahlung oder Operationen. Des Weiteren kann ein isolierter FSH-Mangel vorliegen, wie z.B. beim Pasqualini-Syndrom.

Exogen bedingte Störungen wie Adenome, Medikamente und Drogen können natürlich ebenfalls die Fertilität deutlich einschränken.

1.4.2 Störungen im Bereich der Testes

Einer Störung der Hodenfunktion können viele Ursachen zu Grunde liegen. Zusammenfassend sind als wichtigste Formen zu nennen die Anorchie = fehlendes Hodengewebe, bedingt durch Traumata, vaskulär (Herwig et al., 2004) oder genetisch (Shah et al., 2003), Lageanomalien, wie z.B. den Kryptorchismus (Raman und Schlegel, 2003; Nistal et al., 2000)), Leistenhoden, Gleithoden, Pendelhoden und Hodenektopie (deren Entstehungsmechanismus vermutlich multifaktoriell ist), Varikozelen (= Erweiterungen der Venae spermaticae internae (Brown et al., 1967)), Entzündungen des Hodens (= Orchitis) und die Germinalzellaplasie (Ezeh et al., 1998, Hedinger und Dhom, 1991). Die Germinalzellaplasie gilt es besonders hervorzuheben, da für dieses Patientengut die ICSI- Behandlung von besonderem Interesse ist. Die Germinalzellaplasie zeichnet sich durch ein charakteristisches histopathologisches Erscheinungsbild aus: in den testikulären Tubuli finden sich nur Sertolizellen und keinerlei Keimzellen, zu dem ist der Tubulusdurchmesser meistens vermindert. Durch das ausschließliche Vorhandensein der Sertolizellen wird diese Erkrankung auch Sertoli-cell-only-Syndrom (SCOS) bezeichnet. Man unterscheidet ein komplettes, d.h. alle Tubuli sind betroffen, von einem partiellen SCOS, bei dem die Germinalzellaplasie nur stellenweise auftritt und eine angeborene von einer erworbenen Form. Bei der angeborenen bleibt die Einwanderung der Germinalzellen in das Tubulusepithel aus, die erworbene Form entsteht durch endogene oder exogene Schädigung (z.B. Lageanomalien, ionisierende Strahlung, Zytostatika, virale Infektionen). Bei der kompletten Form liegt eine vollständige Azoospermie bei intakter Leydigzellfunktion vor, so dass eine vollständige Infertilität vorliegt. Damit ist eine IVF nicht durchführbar (Anniballo et al., 2000). Im Gegensatz dazu besteht beim partiellen SCOS die Möglichkeit auf das Vorhandensein einiger Spermien, die für eine ICSI- Behandlung verwendet werden könnten. In dieser Patientengruppe erlangt die Hoden-PE und deren histologische Begutachtung herausragende Wichtigkeit in der Beurteilung des vorhandenen Samenmaterials und dessen mögliche Verwendbarkeit (Bergmann, 2005; Küpker et al., 2000; Schulze et al., 1999; Ezeh et al., 1998).

Zusätzliche Erwähnung finden sollte der Spermatogenese-arrest (= Unterbrechung der Ausreifung der Spermatogonien zu reifen Spermien auf definierter Stufe der

Spermatogenese). Die Ursachen sind vielfältig und können genetischer (beispielsweise Trisomien, Translokationen, Inversionen, Deletionen im Y-Chromosom (Shah et al., 2003; Schlegel et al., 1997)) oder sekundärer Natur sein (toxisch durch Radio- oder Chemotherapie, Antibiotika, Hitze oder Allgemeinerkrankungen (Haimov-Kochman et al., 2001; Ezeh et al., 1998; Schlegel et al., 1997)).

Ebenso kann eine Vielzahl an strukturellen Spermiendefekten (z.B. Globospermie, 9+0-Syndrom, Syndrom der immotilen Zilien (Shah et al., 2003; Wood et al., 2003; Hedinger und Dhom, 1991)), das Klinefelter-Syndrom (Bergmann, 2005; Shah et al., 2003), Gonadendysgenesien, eine gestörte Testosteronsynthese oder Hodentumoren (Bergmann, 2005; Rorth et al., 2000; Schlegel et al., 1997) zur Infertilität führen. Bei den Hodentumoren sollte noch angemerkt werden, dass noch nicht geklärt ist, ob der Hodentumor eine Infertilität verursacht oder durch diese zustande kommt (Nieschlag et al., 2000).

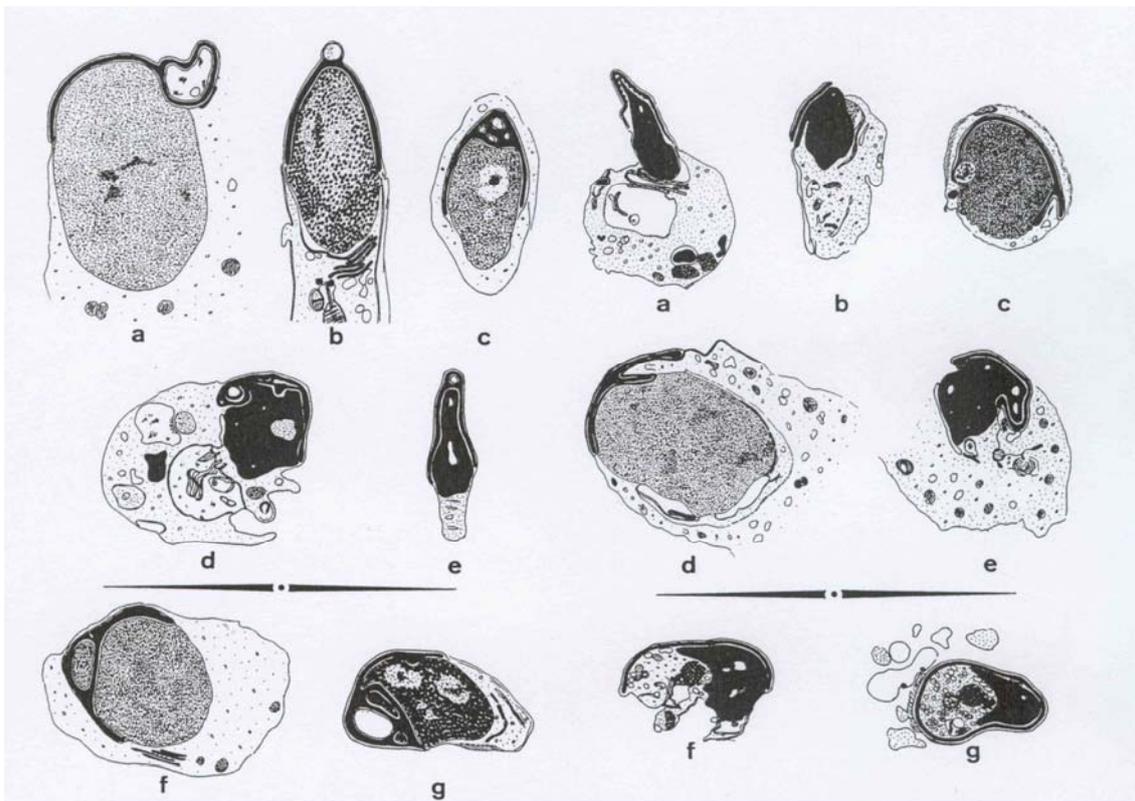


Abb. 1: Schematische Darstellung von fehlgebildeten Akrosomen. (Aus Hedinger und Dhom 1991)

1.4.3 Störungen der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen

Infektionen der Samenwege können zu Obstruktionen mit nachfolgenden Kohabitations- und Ejakulationsstörungen führen, ebenso kann eine direkte Schädigung durch die Erreger selbst oder sekundär durch die Entzündungsreaktion erfolgen. Eine autoimmune Antikörperbildung gegen die Spermien kann ebenfalls zur Obstruktion der Samenwege führen. Besonders das Übergreifen einer Nebenhodenentzündung auf den Hoden (=Epididymoorchitis) kann zur Infertilität führen. Obstruktionen könne jedoch auch kongenitaler Genese sein (z.B. bei zystischer Fibrose), iatrogen durch chirurgische Eingriffe, Probenentnahmen (Schlegel und Su, 1997) oder durch Vasographien, da das Kontrastmittel eine Irritation bewirken kann.

Liquefizierungstörungen, also ein Phosphat-, Peptidase- und Proteinase-mangel in den akzessorischen Geschlechtsdrüsen verhindert die Wanderung der Spermien zur Eizelle. Die Bildung von Spermienantikörpern durch eine schadhafte Blut-Hoden-Schranke (Shibahara et al, 2003) oder (wie eingangs bereits erwähnt) einer Entzündung schränkt ebenso die Spermienmotilität und deren Penetration ein (Nieschlag et al., 2000).

1.4.4 Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition werden definiert als eine erschwerte bis unmögliche Kohabitation durch anatomische Penisveränderungen, erektile Dysfunktion oder Ejakulationsstörungen. Bei den anatomischen Penisveränderungen gibt es rein angeborene Störungen wie die Hypospadie oder Epispadie, erworbene oder angeborene Störungen, z.B. Penisdeviationen oder die Phimose, und rein erworbene Erkrankungen, wie die Induratio penis plastica (Nieschlag et al., 2000).

Der erektilen Dysfunktion können viele Ursachen zu Grunde liegen, z.B. vaskuläre, endokrine, neurogene und medikamentöse.

Zu den Ejakulationsstörungen zählt man die Ejaculatio praecox, die retrograde Ejakulation und Aspermie oder Anejakulation.

1.4.5 Störungen in den Androgenzielorganen

Wenn Androgene an ihren Zielorganen nicht den physiologischen Wirkungsmechanismus auslösen können, handelt es sich um eine Androgenresistenz. Dies bedeutet, dass die Androgene zwar vorhanden sind, durch einen gestörten Androgenrezeptor aber nicht wirken können. Diese Erkrankungen sind stets angeboren, wie z.B. die testikuläre Feminisierung, das Reifenstein-Syndrom, präpeniles Skrotum bifidum mit Hypospadie, das „infertile male syndrome“ und „undervirilized fertile male syndrom“ sowie die perineoskrotale Hypospadie mit Pseudovagina (Nieschlag et al., 2000).

1.5 Verfahren der assistierten Fertilisation

Der Begriff der assistierten Fertilisation fasst alle Verfahren zusammen, bei denen Hilfsmittel zur Befruchtung einer Eizelle eingesetzt werden. Man unterscheidet prinzipiell drei Vorgehensweisen: die Insemination, die in-vitro-Fertilisation (IVF) und die mikroassistierte Fertilisation, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen, wobei die in-vitro-Fertilisation und die mikroassistierte Fertilisation in Bezug auf diese Arbeit von besonderem Interesse sind.

1.5.1 Die Insemination

Bei der Insemination werden die aus dem Ejakulat gewonnenen Spermien mit einem Hilfsmittel zum Zeitpunkt der Ovulation ins Innere des weiblichen Genitales gebracht, damit eine erhöhte Konzentration an Spermien in unmittelbarer Nähe des Eies vorhanden ist. Dieses Verfahren eignet sich nur bei guter Spermienqualität und ausreichender Spermienkonzentration im Ejakulat.

1.5.2 Die in-vitro-Fertilisation (IVF)

Bei der IVF wird zunächst hormonell das Heranreifen mehrerer Eizellen provoziert, die dann meist transvaginal unter sonographischer Kontrolle abpunktiert und in ein Kulturmedium gebracht werden. Diesem Kulturmedium werden dann bewegliche

Spermien hinzugefügt. Die Befruchtung der Eizelle findet damit außerhalb des Eileiters statt. Die Übertragung der Embryonen erfolgt in die Gebärmutter oder Eileiter. Daraus wird ersichtlich, dass diese Technik sich besonders bei tubaren Ursachen der Kinderlosigkeit eignet, nicht jedoch bei männlicher Infertilität durch Azoospermie oder Immotilität der Spermien.

1.5.3 Die mikroassistierte Fertilisation

Die mikroassistierte Fertilisation stellt eine Weiterentwicklung der 1979 erstmals angewandten IVF dar, sodass sich diese Verfahren mit teils identischen Arbeitsschritten ähneln.

Dieses Verfahren eignet sich vor allen Dingen bei der idiopathischen männlichen Infertilität mit stark pathologischem Ejakulat und bei Versagen der IVF.

Zunächst werden wie bei der IVF Eizellen gewonnen. Die Befruchtung soll provoziert werden, in dem man mit Hilfsmitteln die Penetration der Eihüllen für einzelne Spermien erleichtert. Die Eizelle wird dabei von den umgebenden Zellen des Cumulus oophorus und der Corona radiata enzymatisch oder unter zu Hilfenahme einer Pipette befreit. Für das Einbringen der Spermien gibt es verschiedene Techniken, zu denen die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (= ICSI) gehört. Da dieses Verfahren im engen Zusammenhang mit der histologischen Auswertung der Biopsien steht, möchte ich im Folgenden dieses Verfahren eingehender erläutern.



Abb. 2: Bild einer Eizelle . Der Polkörper liegt zwischen Zona pellucida und Eizelle im Perivitellin-Raum (DNA= blau angefärbt). (Aus <http://www.eurekaalert.org/multimedia/pub/785.php>, 30.07.2006)

1.5.3.1 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (=ICSI)

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion wurde erstmals von Palermo et al. 1992 angewandt und ist die bisher neueste Entwicklung der mikroassistierten Fertilisation. Vorteil dieses Verfahrens ist die Umgehung der Zona pellucida und der Vitellinmembran, welche als sogenannte Eihäute die weibliche Keimzelle umhüllen und ein Hindernis für die Penetration der Spermien darstellen, durch die direkte Injektion eines einzelnen Spermiums.

Zunächst wird der Eisprung hormonell (z.B. mit GnRH-Agonisten und Clomiphenzitrat) provoziert (Küpker et al., 2000) und anschließend mehrere Follikel ultraschallkontrolliert vaginal punktiert (in allgemeiner Sedierung oder leichter Narkose).

Die so gewonnene Eizelle wird durch Aspiration an einer Haltepipette fixiert und ein vitales Spermium, welches zuvor in eine feine Glaspipette gezogen wurde, mit dem Kopf voran in das Zytoplasma der Eizelle injiziert.

Hat eine Befruchtung stattgefunden, wird der heranreifende Embryo im Zwei- bis Achtzellstadium in den Uterus transferiert.

ICSI übertrifft alle üblichen Verfahren bezüglich der erzielten Befruchtungen und des Spektrums männlicher Fertilisationsstörungen. Auch schwerwiegenden Formen mit nur wenigen lebensfähigen Spermien und Spermiovorstufen (d.h. Spermatiden ab dem Elongationsstadium nach dem Lübecker Verfahren) eröffnet sich die Chance der Therapierbarkeit. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist die zeitliche Unabhängigkeit. Das kryokonservierte Hodengewebe ist über lange Zeit haltbar und kann Jahre später für den Versuch einer IVF verwendet werden. Außerdem können die Samengewinnung und die Entnahme von Eizellen nach Stimulation der Ovarien unabhängig voneinander stattfinden.

Die Spermengewinnung erfolgt bei unserem Patientengut durch testikuläre Spermienextraktion, genannt TESE= testicular sperm extraction (Salzbrunn et al., 1996; Küpker et al., 2000).

Als weitere Verfahren sind zu erwähnen: Das „Zona drilling“, bei dem in die Zona pellucida der Eizelle eine Öffnung gebohrt wird, durch die die Spermien dann eindringen können, die „partial zona dissection“ (PZD), die sich durch größere Öffnungen in der Zona pellucida vom Zona drilling unterscheidet, und die subzonale Spermieninjektion (SUZI), bei der die Injektion eines Spermatozoons

oder mehrerer Spermatozoen in die perivitelline Spalte zwischen Zona pellucida und Eizellenmembran erfolgt. Im Falle der SUZI können Spermien mit schwerwiegenden Qualitätsstörungen zum Einsatz kommen, da die Bindung an die Zona pellucida und die Akrosomreaktion umgangen wird.

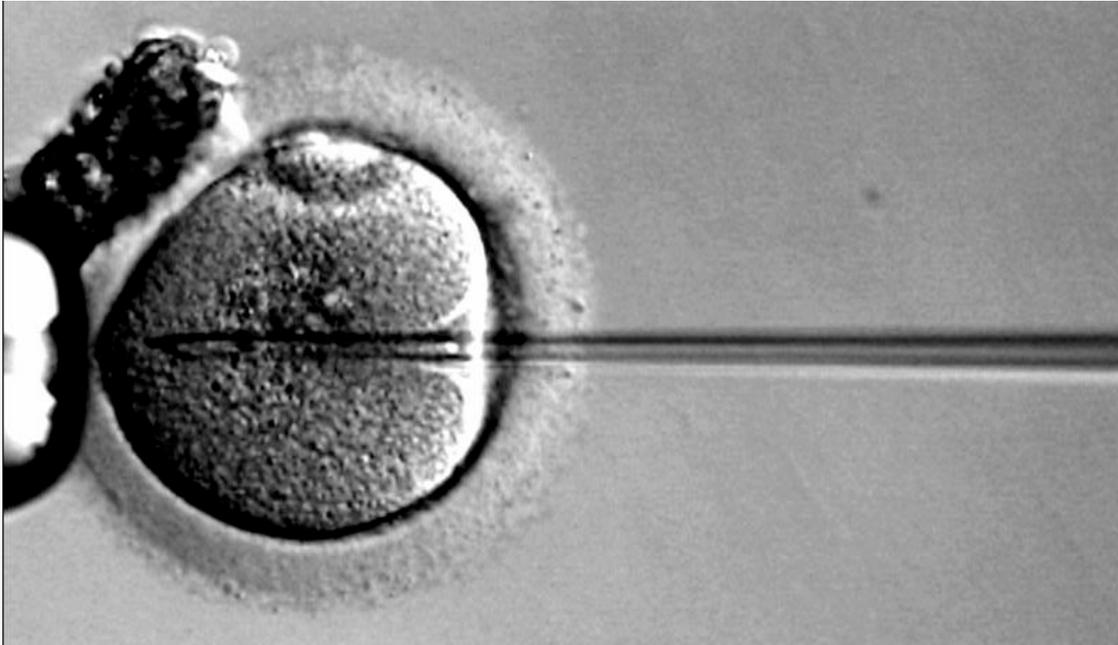


Abb. 3: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion. Erläuterung im Text. (Aus <http://de.wikipedia.org/wiki/ICSI>, 30.07.2006)

1.6 Kurzer Überblick zur Anatomie des männlichen Geschlechtsapparats

Im folgenden Abschnitt soll eine kurze Übersicht über die anatomischen Verhältnisse des männlichen Geschlechtsapparats gegeben werden. Da der Hoden in Hinblick auf den Schwerpunkt dieser Arbeit eine Sonderrolle einnimmt, sollen seine speziellen Aspekte in einem anderen Abschnitt gesondert betrachtet werden.

Der Hoden ist umgeben von Skrotum, Tunica dartos, Tunica vaginalis und Tunica albuginea. Letztere zieht septenförmig in den Hoden und unterteilt diesen in 250-350 Läppchen. Jedes Läppchen enthält 1-4 Tubuli seminiferi (Samenkanälchen), welche in ihrem Endanschnitt in die Tubuli recti münden. Von den Tubuli recti gelangen die Spermatozoen über das Rete testis und die Ductuli efferentes in den Nebenhodenkopf (=Caput epididymidis). Dort vereinigen sich die Ductuli

efferentes zum Ductus epididymidis, der im Nebenhodenschwanz zum Samenleiter (=Ductus deferens) wird. In den Ductus deferens mündet der Ausführungsgang der Samenblase (=Vesicula seminalis). Ab dem Ausführungsgang der Vesicula seminalis verläuft er weiter als Ductus ejaculatorius. In dem von der Prostata (Vorsteherdrüse) umgebenen Abschnitt der Harnröhre am Colliculus seminalis vereinigt sich der Ductus ejaculatorius mit der Urethra. Etwas weiter caudal gelegen mündet der Ausführungsgang der Glandula bulbourethralis (Cowper-Drüse). Schließlich durchzieht die Harnsamenröhre den Schwellkörperapparat des Penis und eröffnet sich an der Glans penis als Ostium urethrae externum.

Zur Gesäßversorgung der Hoden sollte noch angemerkt werden, dass die rechte Vena testicularis direkt in die Vena cava inferior mündet, wohingegen die linke Vena testicularis in einem ungünstigeren Winkel von 90° zunächst in die Vena renalis fließt, wodurch der linke Hoden für die Ausbildung einer Varikozele prädisponiert ist (Nieschlag et al., 2000; Brown et al., 1967).

1.7 Hodenaufbau und -funktion

Die Funktion des Hodens besteht in der Produktion sowohl von männlichen Gameten als auch von Steroidhormonen. Beide Prozesse verlaufen voneinander lokal getrennt: in den Tubuli seminiferi erfolgt die Spermatogenese und im Interstitium werden die Steroidhormone gebildet. Als übergeordnete endokrine Regulatoren (= alle Prozesse, die an der Gametenproduktion beteiligt sind) fungieren der Hypothalamus und die Hypophyse.

Das tubuläre Kompartiment stellt einen Anteil von 60-80% des Hodenvolumens dar. Neben den Keimzellen finden sich zwei somatische Zelltypen: die peritubulären Myofibroblasten und die Sertoli-Zellen.

Die Myofibroblasten sind neben der Basalmembran und Kollagenfasern Teil der Lamina propria des Hodentubulus und dienen vermutlich aufgrund ihrer Kontraktionsfähigkeit dem Transport der Samenzellen zu den Ausgängen der Tubuli am Rete testis.

Den Sertoli-Zellen kommt eine vielfältige und gewichtige Rolle in der Koordination der Spermatogenese zu. Zum einen bilden sie das Stützgerüst des Keimepithels und über ihre koordinierende Funktion, durch Abgabe von Wachstumsfaktoren,

Proteinen, Steroiden, Zytokinen, u.v.m., sind sie entscheidend für die Hodengröße und –funktion verantwortlich.

Von besonderer Bedeutung ist die Blut-Hoden-Schranke durch Ausbildung von „tight junctions“ zwischen den Sertoli-Zellen, die einen leistenförmigen Verschluss der Intrazellularspalten darstellen. Diese Schranke dient der physikalischen Isolierung der Keimzellen, z.B. als Schutz vor einer Autoimmunorchitis, und der Schaffung eines speziellen Milieus, damit die Spermienentwicklung unter optimalen Bedingungen ablaufen kann. Somit kann eine Versorgung der Keimzellen nur über die Sertoli-Zellen stattfinden, da die Blut-Hoden-Schranke für Moleküle undurchdringbar ist.

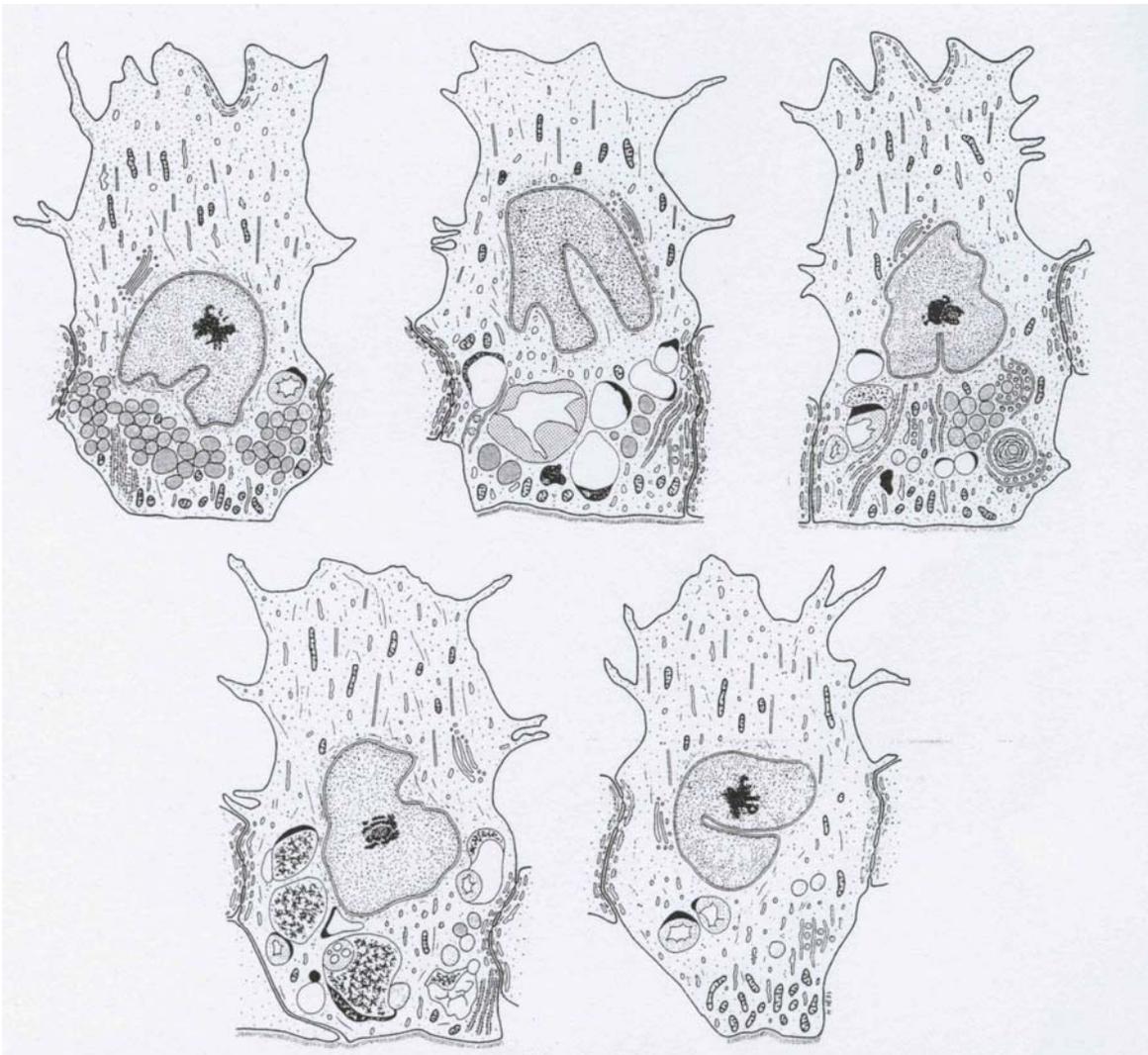


Abb. 4: Schematische Darstellung von Sertolizellen. (Aus Hedinger und Dhom 1991)

Die im Hodeninterstitium lokalisierten Leydig-Zellen sind für die Testosteronproduktion und –sekretion verantwortlich. Ihre Proliferation wird durch LH (luteinisierendes Hormon) beeinflusst.

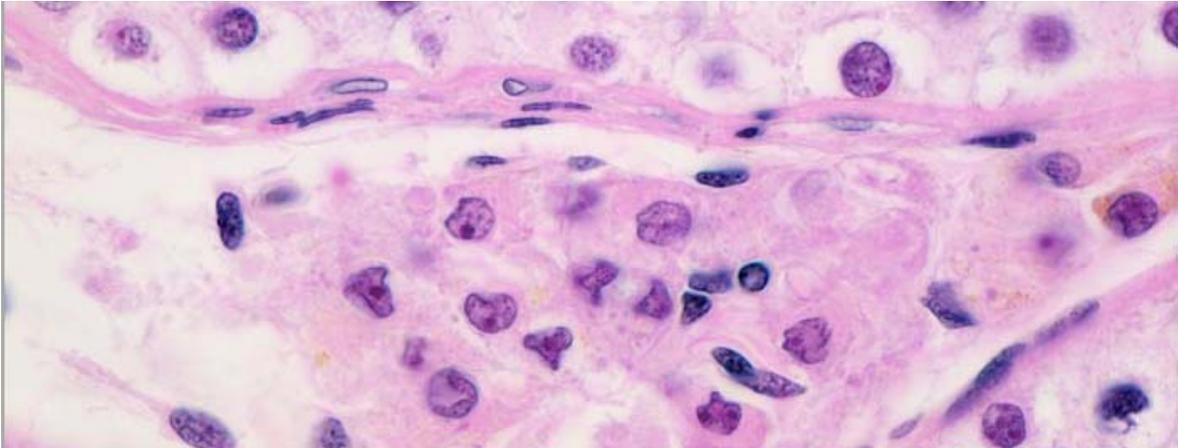


Abb. 5: HE-Färbung. Leydigzellen im Hodeninterstitium. (Aus <http://131.152.1.93/pathopic/getpic-fra.cfm?id=3319>, 30.07.2006)

Die Leydigzellen sind an ihrem reichlich vorhandenen eosinophilen Zytoplasma und der gelblichbräunlichen Lipofuszinpigmenteinlagerung erkennbar.

Die Gesamtentwicklung der germinativen Zellen von der Spermatogonie bis zum Spermatozoon und alle daran beteiligten Prozesse werden als Spermatogenese bezeichnet, während der Abschnitt der postmeiotischen Transformation von Spermatiden in den Spermien die Spermiogenese darstellt.

Die Spermatogenese dauert im Schnitt 74 Tage und gliedert sich in drei Phasen (siehe Abb. 6). Täglich werden in einer normalen Situation 200-300 Millionen Spermien produziert.

Durch mitotische Teilungen von Spermatogonien in der ersten Phase bilden sich zahlreiche weitere diploide Spermatogonien. Es sollte erwähnt werden, dass es zwei Spermatogonientypen gibt, nämlich A dark und B pale, von denen sich nur B pale vermehrt. Die Spermatogonien vom Typ A dark sind teilungsinaktiv und verbleiben als Stammzellreserve. Sie sind in der Lage sich beispielsweise nach einer chemotherapeutischen Behandlung oder Bestrahlung zu teilen und die Spermatogenese wieder in Gang zu bringen, obwohl die übrigen Keimzellen zerstört wurden. Die Spermatogonien durchlaufen eine Duplikation des genetischen Materials und gehen über in die primären Spermatozyten.

In der zweiten Phase entwickeln sich diese primären Spermatozyten durch die 1. meiotische Teilung in die sekundären Spermatozyten, die sich wiederum in der dritten Phase durch die 2. meiotische Teilung in die nunmehr haploiden, runden Spermatiden (Stadium 1 nach Holstein und Roosen-Runge, 1981) umwandeln. Anschließend beginnt die 16 Tage dauernde Spermiogenese, während der sich die runden Spermatiden in ausgereifte Spermatiden differenzieren (Stadien 7 und 8 nach Holstein und Roosen-Runge, 1981). Während des releasing-Prozesses werden die Spermatiden aus dem synzytialen Spermatidenverband entlassen und individualisiert. Sie sind nunmehr Spermien oder Spermatozoen, die via Rete testis zum Nebenhoden transportiert werden können. Die Passage durch den Nebenhodengang dauert im Mittel 12 Tage, sodass vom Beginn der Spermatogenese bis zum Erscheinen der Spermien im Ejakulat ungefähr 86 Tage vergehen.

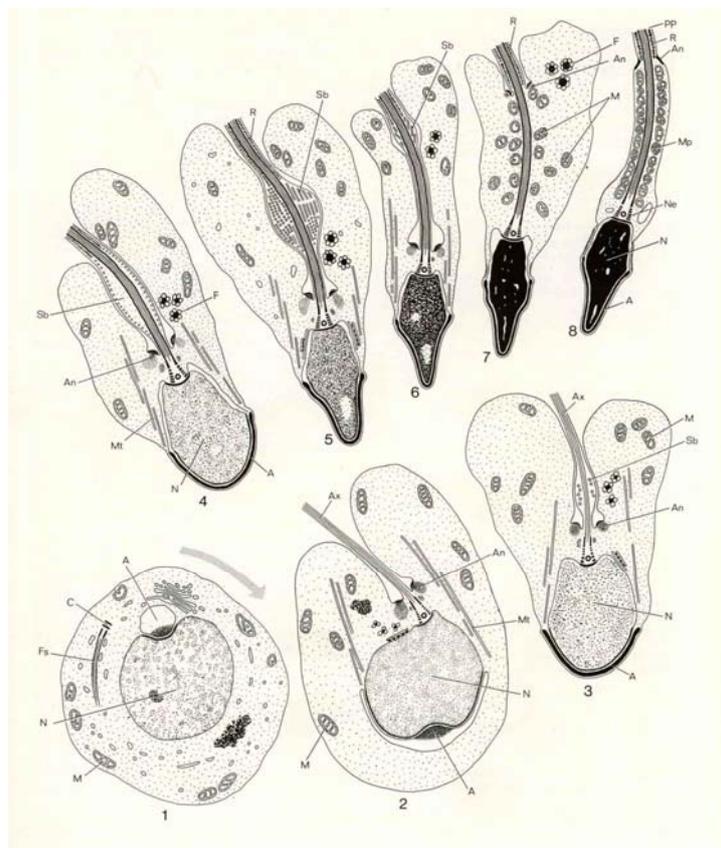


Abb. 6: Schema der Spermatidenentwicklung beim Erwachsenen.

Einteilung in die Stadien 1-8. 1 Entwicklung der frühen runden Spermatide bis zur ausgereiften Spermatide des Stadiums 8. A= Akrosom, An= Annulus, Ax= Axonema, C= Centriole, F= Bläßchenförmige Zytoplasmastrukturen, Fs= Substrukturen des Flagellums, M= Mitochondrium, Mp= Mittelstück, Mt= Manschette, N= Kern, Ne= Halsstück, R= Ringfasern, Sb= Spindelförmiger Körper (Aus Holstein und Roosen-Runge 1981).

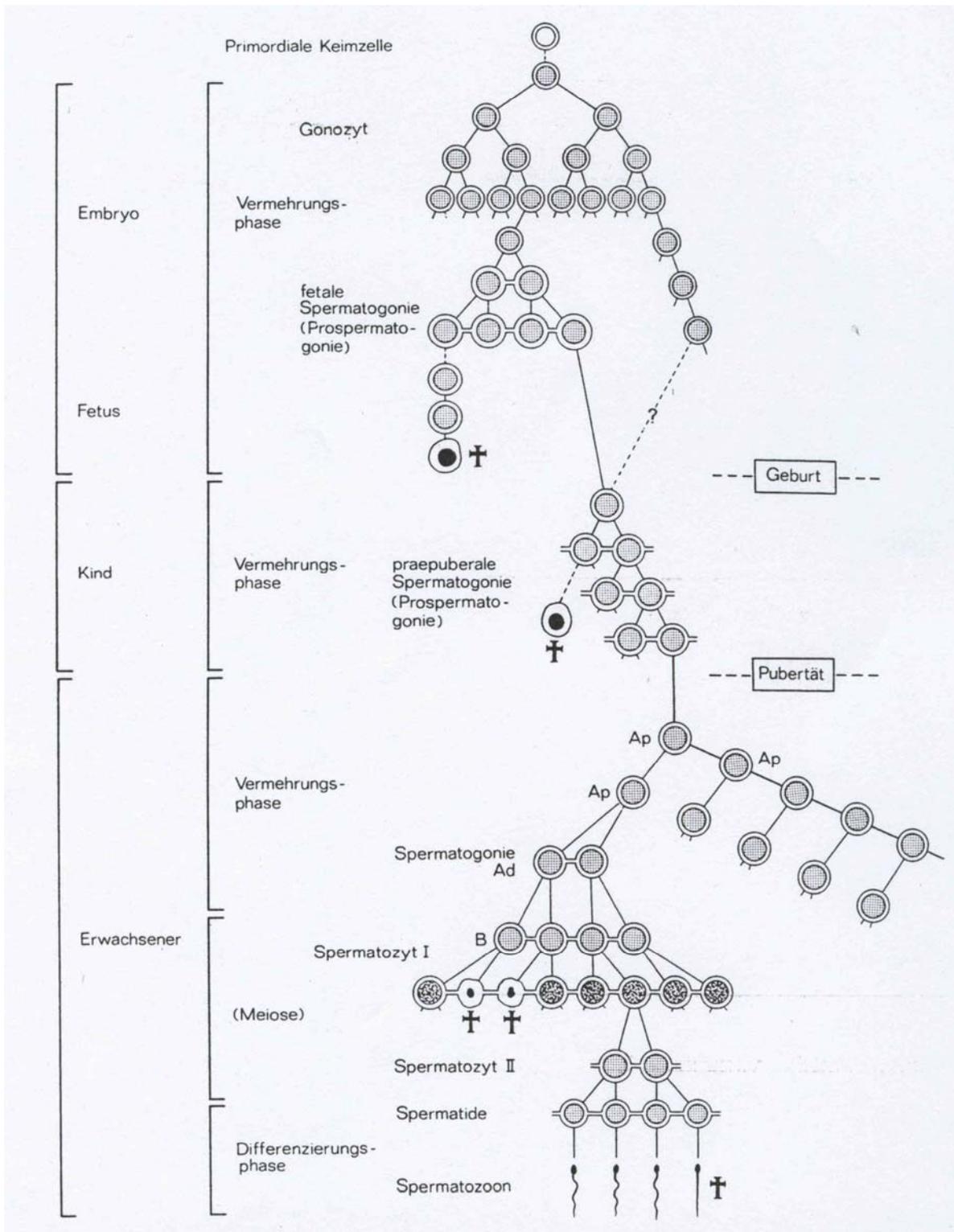


Abb. 7: Grafik 1: Übersicht des Ablaufs der Spermatogenese von der Embryonal- und Fetalzeit bis zum Erwachsenen. (Aus Hedinger und Dhom 1991)

In allen Stufen der Keimzellentwicklung kann es zu einem Stillstand der Differenzierung kommen- morphologisch sichtbar durch das Fehlen bestimmter Keimzellstadien. Ferner können zahlreiche Fehlbildungen während der Spermatozytenentwicklung auftreten, die z.B. durch mehrkernige Zellen oder durch deformierte Spermatozytenköpfe unterschiedlicher Kategorien erkennbar sind. Da ein hoher Prozentsatz ($\leq 70\%$, Nieschlag et al., 2000, Pschyrembel, 1998) von morphologisch aberranten Spermien selbst bei Normozoospermie vorhanden ist, kann in den Histologien der in dieser Studie untersuchten Patienten nicht ohne weiteres auf eine Störung der Spermatogenese geschlossen werden. Vielmehr ist die Zahl der morphologisch intakten Spermatozyten wichtig für die Einschätzung der Erfolgsaussichten einer TESE-ICSI-Behandlung.

2. Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Ziel der Arbeit ist die genaue Beschreibung des histologischen Erscheinungsbildes des SCOS und die möglichst umfassende Bestandsaufnahme. Die Auswertung der histologischen Befunde des Syndroms stellt den besonderen Schwerpunkt dar, neben dem Vergleich der histologischen Begutachtung der Semidünnschnitte (aus den Hodenbiopsien) mit den Informationen aus den Nativpräparaten von TESE/ ICSI- Patienten.

Aus dieser Datenbasis ergeben sich eine Reihe weiterer Fragestellungen, die es in dieser Dissertation zu klären gilt.

Ein großer Teil besteht aus den Analysen zum klinischen Bild des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms. Es wird die Auftretenshäufigkeit des kompletten und partiellen SCOS im Hoden insgesamt, pro Hodenseite und pro Lokalisation geklärt und es erfolgt die Suche nach pathognomonischen Variablen-Kombinationen pro Patient.

Als weitere wichtige Frage soll geklärt werden, ob Schäden durch die Biopsieentnahmen mit weiterer Reduzierung der Fruchtbarkeit zu befürchten sind. Durch die Auswertung des maximalen Ausreifungsgrads der Spermatogenese lässt sich eine Aussage darüber machen, ob die Tesarik-These zutrifft und es sich stets um einen absoluten Arrest der Keimzellreifung handelt, oder ob diese widerlegt werden muss, weil noch einige reifere Keimzellen zu finden sind.

Als nächstes werden Analysen zur Bestimmung einer Risikogruppe für das Auftreten vom SCOS durchgeführt. (Definition einer Risikogruppe siehe Kapitel 4.3.1, Seite 55.)

Ist eine bestimmte männliche Altersgruppe überzufällig häufiger betroffen? Wenn dem so ist, könnte eine künstliche Verzerrung vorliegen, weil beispielsweise der Kinderwunsch in dieser Altersgruppe besonders ausgeprägt ist?

Abschließend soll der klinische Wert der Analysen betrachtet werden. Dies beinhaltet die Beantwortung der Frage, ob die Probenentnahme nach dem Lübecker Modell sinnvoll ist und tatsächlich zu einer genaueren Aussage über die Fertilität des Patienten und einem höheren Therapieerfolg führt. Mit dem Vergleich zwischen den histologischen Befunden und den Nativpräparaten soll geklärt werden, welches der beiden Verfahren eine exaktere Angabe über das

Fruchtbarkeitspotential macht oder ob sich beide Verfahren in ihren Aussagen ergänzen. Damit dient dieser Verfahrensvergleich auch der Überprüfung, ob das Lübecker Modell zukünftig einer Modifikation unterworfen werden sollte.

Um den Patienten im Beratungsprozess vor und während einer TESE/ICSI-Behandlung bestmöglich betreuen zu können, sind genaue Informationen über Krankheitsbilder, Behandlungsmöglichkeiten und Prognosefaktoren unerlässlich. Die Klärung der eingangs formulierten Fragen soll helfen, das Wissen auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin zu erweitern.

3. Material und Methode

3.1 Probengewinnung

Nach ausführlicher Beratung des Paares über die Möglichkeiten und Risiken einer IVF/ICSI/TESE-Behandlung in der andrologischen Sprechstunde der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck folgt eine eingehende andrologische Diagnostik in Abstimmung mit der Urologie. Auf diese Weise möchte man die Ursache für die ausbleibende Empfängnis finden und, falls möglich, diese zunächst kausal therapieren, z.B. kann bei einer obstruktiven Azoospermie versucht werden mikrochirurgisch die Passagestörung zu beheben. Desweiteren soll die am geringsten eingreifende Sterilitätstherapie angewendet werden, wofür ebenfalls eine gründliche Diagnostik vonnöten ist.

Der Diagnostikkatalog umfasst eine Skrotalsonographie und die makroskopische, mikroskopische sowie biochemische Ejakulatuntersuchung. Bei geringer Spermienkonzentration $< 0,05$ Mio./ml besteht die Indikation zur Hodenbiopsie mit Kryokonservierung.

Zunächst wird unter stationären Bedingungen eine Skrotalexploration in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Dabei werden Hoden und Nebenhoden makroskopisch begutachtet und die Hodenbiopsien nach dem „Lübecker Modell“ (Sandmann et al., 1997; Sandmann et al. 1998; Bals-Pratsch et al., 2000) entnommen (d.h. pro Hoden zwei Proben jeweils kranial und kaudal). Entdeckt man intraoperativ das Vorliegen einer obstruktiven Azoospermie, kann diese in der gleichen Operation mikrochirurgisch behandelt werden.

Die Entnahmetechnik des Hodenbiopsates erfolgt in acht Schritten:

- gefäßschonende Querinzision auf einer Skrotalhälfte
- Eröffnung der Tunica vaginalis
- Hervorluxieren des Hodens aus dem Skrotum
- makroskopische Inspektion von Hoden, Nebenhoden und Samenstrang
- Einschneiden der Tunica albuginea zur Probenentnahme am kaudalen und kranialen Pol unter Beachtung der Durchblutung
- Entnahme einer linsengroßen Probe des hervorquellenden Hodenparenchyms
- Abtrennung der Probe tangential mit der Schere

- Übertragung der Gewebeprobe ohne Berührung direkt in eine 5-ml-Spritze mit Medium ohne Stempel (No-touch-Technik)

Es erfolgt eine einheitliche Beschriftung der Hodenbiopsate (Probe 1=rechts kranial, Probe 2=rechts kaudal, Probe 3=links kranial und Probe 4=links kaudal), bevor diese für die Weiterverarbeitung dem IVF-Labor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe übermittelt werden. Dort werden die Proben in Anlehnung an das Kryo-TESE-Konzept von Schulze (Salzbrunn et al., 1996) für weitere Diagnostik und nachfolgender Therapie in vier Teile geteilt.

Für deren Verwendung ist vorgesehen:

1. Viertel: Intraoperative Mikroskopie des frischen Biopsats (=Nativpräparat)
2. Viertel: Semidünnschnitt-Histologie
3. Viertel und 4. Viertel: Kryokonservierung für spätere IVF/TESE/ICSI-Behandlung.

3.2 Probenverarbeitung

Das 1. Viertel wird zunächst mechanisch zerkleinert, damit die Zahl der Gameten im Nativpräparat pro Blickfeld bei 400facher Vergrößerung sowie die quantitative und qualitative Motilität (Prozent progressive und lokale Motilität) beurteilt werden kann. Für diese Untersuchung wurde nicht zwischen quantitativer und qualitativer Motilität unterschieden, sondern nur auf vorhandene Motilität geachtet.

Zur histologischen Begutachtung wird das 2. Viertel im Labor des Instituts für Pathologie aufbereitet. Zunächst fixiert man die Probe in Glutaraldehyd und anschließend im Mikrowellen-Schnellverfahren in Epon 812 eingebettet. Durch dieses Verfahren kann die Färbedauer auf wenige Sekunden reduziert werden. Die Färbung der Semidünnschnitte erfolgt mit Toluidinblau und Pyronin auf der Basis der Methode von Holstein und Wulfhekel (1971).

Die letzten beiden Viertel werden in 2-ml-Röhrchen mit Drehverschluss eingefroren und mit Fertigmikroprotektans, z.B. Sperm-Freeze®, bedeckt. Die Kryokonservierung erfolgt in einer vollautomatisch programmierbaren Gefriereinheit (Planer Kryo 10, Fa. Messer, Griesheim). Das Einfrieren folgt dabei einem Einfrierprotokoll, welches bei einer Starttemperatur von 20° folgende Abkühlungsgeschwindigkeiten vorsieht:

bis -6°C mit $-8^{\circ}\text{C}/\text{min}$, bis -30°C mit $-5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, bis -150°C mit $-20^{\circ}\text{C}/\text{min}$ und Halten der Endtemperatur für 10 min.

Zur Lagerung wird das kryokonservierte Hodengewebe in einen Flüssigstickstoffvorratsbehälter gefüllt.

3.3 Datenerhebung und Methode

Es erfolgte eine retrospektive Datenauswertung von Patienten, die im Rahmen einer TESE-ICSI-Behandlung am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, vorstellig wurden.

Ausgewertet wurden am Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, die Hodenproben von 367 Männern im Zeitraum Januar 1996 bis Dezember 2004. Eingeschlossen wurde bei Mehrfachbiopsien eines Patienten aus statistischen Gründen nur die erste Hodenbiopsieentnahme. Ausgeschlossen wurden solche Patienten, bei denen pro Hodenseite mehr als zwei Biopsate entnommen wurden.

Die Genehmigung für diese Studie wurde durch die lokale Ethikkommission nach Einwilligungserklärung der Patienten zur anonymisierten Datenverarbeitung für Studienzwecke erteilt. Die Anonymisierung wurde vorgenommen durch Vergabe von Fallnummern vor Erfassung der Daten aus den Auswertungsbogen in die Excel-Datei.

3.3.1 Erhobene Variablen

3.3.1.1 Histologische Befunde

In einem eigens für die histologischen Befundberichte entwickelten Auswertungsbogen wurden das Alter der Männer, vorwiegende und maximale Spermatogeneseentwicklung, Zelldeformationen, Leydigzell-Hyperplasie, Neoplasien, verdickte Lamina propria, ICSI-geeignete Spermatozoen*, partielles oder komplettes Sertoli-cell-only-Syndrom in einer oder mehreren Hodenlokalisationen, der Hodentubulusdurchmesser und histologische Besonderheiten erfasst.

(*In Lübeck gelten Spermatozoen ab dem Elongationsstadium, dies entspricht den Spermatozoen der Stufe 7 nach Holstein/ Roosen-Runge, als ICSI-geeignet.)

3.3.1.2 Kryokonservierungsprotokolle der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck

Aus den Daten der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, flossen in diese Arbeit das sonographisch ermittelte Hodenvolumen der Männer, die Anzahl der durch Aufbereitung des Nativpräparats gewonnenen Spermatozoen (Konzentration in Mill./ml) und deren Motilität, falls vorhanden, ein.

3.3.2 Analysis

3.3.2.1 Suchverfahren der Daten

Im ersten Schritt wurde eine Liste mit Suchbegriffen erstellt, anhand derer die Befunde aus dem institutsinternen Netz (PAS-System) herausgesucht werden konnten. Nach Eingabe der Suchbegriffe musste bei den aufgezeigten Suchergebnissen kontrolliert werden, ob es sich um die histopathologischen Befunde der Hodenbiopsate von TESE-ICSI-Patienten handelte.

3.3.2.2 Entwicklung eines Auswertungsschemas und eines Verschlüsselungssystems

Im zweiten Schritt wurde das eingangs bereits erwähnte Auswertungsschema entworfen, um möglichst umfassend und einheitlich die Befunde zu erfassen.

Hierbei konnten einige Befunde vom Frühjahr 1996 nicht ausgewertet werden, weil sie nicht dem Befundungsschema für Hodenproben von TESE-ICSI-Patienten entsprachen und dadurch im Auswertungsbogen zu viele Informationen fehlten. (Auswertungsbogen siehe Anhang).

Zusätzlich zu diesem Auswertungsbogen wurden die aus den histopathologischen Befunden erhobenen Daten verschlüsselt und in Form von Zahlencodes in den Erhebungsbogen eingetragen. Dieses Verschlüsselungssystem ist dem Anhang beigelegt.

3.3.2.3 Eingabe der Daten in eine Excel-Tabelle

Im letzten Schritt erfolgte die Eingabe der Daten in eine Excel-Tabelle (Excel, Version 0,4), die für die statistische Auswertung von Prof.Dr.M.Hüppe, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, in eine

SPSS-Datei umgewandelt wurde (SPSS Inc., Version 12.0 und 13.0 für Windows XP).

Für jeden Patienten stand eine Zeile, bestehend aus mehreren horizontalen Spalten, zur Verfügung. Jede Spalte erhielt eine Bezeichnung, die nicht mehr als 8 Buchstaben umfassen durfte. Beispielsweise gab es die Kategorie RKrVEHT. Diese Abkürzung stand für: Rechts kranial vorwiegende Entwicklung homogener Tubuli. In diese Spalten konnte im Folgenden unter der entsprechenden Variablen ein Zahlencode eingetragen werden. Lag bei dem Patienten z.B. ein komplettes SCOS vor, trug man den Zahlencode 03 (=nur Sertolizellen) ein.

3.3.2.4 Auswertung mit SPSS

Bei der Auswertung mit SPSS wurden anfänglich deskriptive Statistiken zur Verteilung der im Auswertungsbogen erhobenen Variablen erstellt.

Die weitere statistische Auswertung erfolgte überwiegend mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson. Bei der Analyse der ICSI-geeigneten Spermatoziden in den Fällen mit komplettem oder partiellem SCOS musste zur Ermittlung der Signifikanz auf den Haldane-Dawson-Test zurückgegriffen werden (Biometrische Analyse von Stichproben (BIAS) für Windows, Hochheim, epsilon-Verlag).

Zur Identifikation besonderer Verteilungsmuster von partiellem und komplettem SCOS wurden Prädiktionskonfigurationsfrequenzanalysen (KFA-Auswertungsprogramm von Krauth) berechnet.

Bei der Berechnung des Hodenvolumens bezogen auf den Schweregrad der reduzierten Spermatogenese erfolgten neben dem Vergleich von Mittelwerten mittels der einfaktoriellen ANOVA zur Differenzierung von vorhandenen Untergruppen Globaltests nach Pillai-Spur und der Folgetest nach Tukey für homogene Untergruppen.

Nonparametrische Auswertungen (χ^2 -Tests) wurden für die Analyse des Tubulusdurchmessers bei Patienten mit komplettem oder partiellem SCOS in Korrelation zur Ausprägung der gestörten Spermatogenese vorgenommen, mit nachfolgender einfaktorieller ANOVA und abschließendem Folgetest nach Tukey für homogene Untergruppen.

Der α -Fehler wurde nicht adjustiert, da es sich um rein deskriptive Analysen handelt.

4. Ergebnisse

4.1 Einführung zur Auswertung

4.1.1 Definition des kompletten Sertoli-cell-only-Syndroms

In diesem Punkt soll unter einem kompletten Sertoli-cell-only-Syndrom das ausschließliche Auftreten von somatischen Sertolizellen in den entfalteten Tubuli pro Biopsie verstanden sein. Keimzellen sind somit nicht vorhanden. Definitionsgemäß können neben den SCOS-Tubuli ebenfalls vollständig hyalinisierte (=atrophierte) Samenkanälchen auftreten, ein durchaus häufiges Erscheinungsbild: damit wird keine Aussage über die Histologie des gesamten Hodens gemacht, sondern nur über die Lokalisation, aus der die Gewebeprobe stammt.

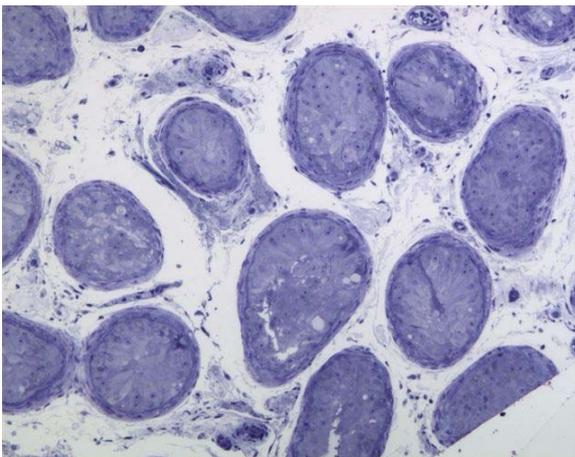


Abb. 8: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Tubuli mit komplettem Sertoli-cell-only-Syndrom.

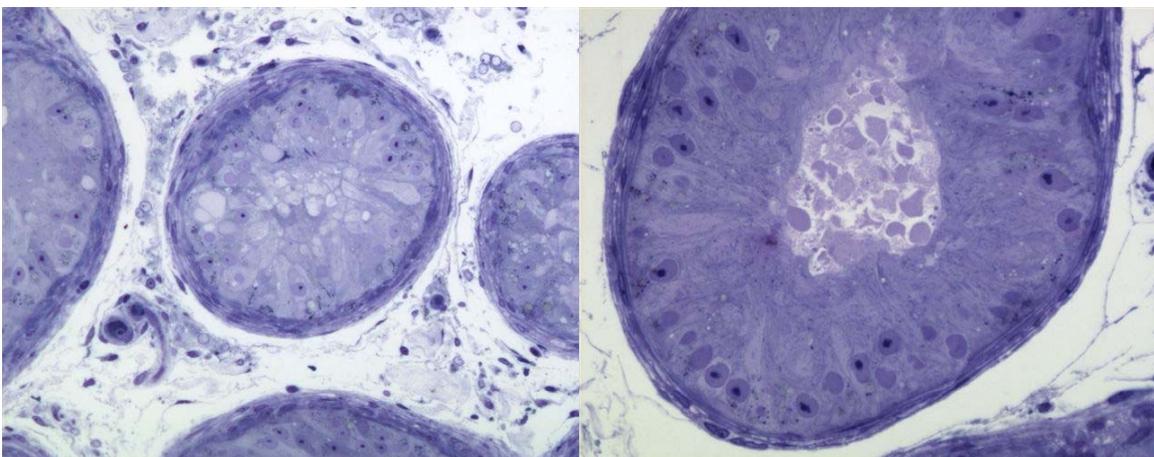


Abb. 9 und 10: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Detail eines Tubulus mit komplettem SCOS, nur Sertolizellen enthaltend.

4.1.1 Definition des partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms

Im Gegensatz zum kompletten SCOS finden sich beim partiellen Sertoli-cell-only-Syndrom neben entfalteten Tubuli, die ausschließlich Sertolizellen enthalten, auch solche die Keimzellen tragen. Hier gilt wiederum der Bezug zur Biopsie und nicht zum gesamten Hoden. Es ist dabei unerheblich, wie viele Tubuli Keimzellen aufweisen und wie weit die Keimzellen ausgereift sind. Damit wird abermals nur eine Aussage gemacht zur Histologie der Lokalisation, aus der die Probe entnommen wurde, nicht aber über den gesamten Hoden.

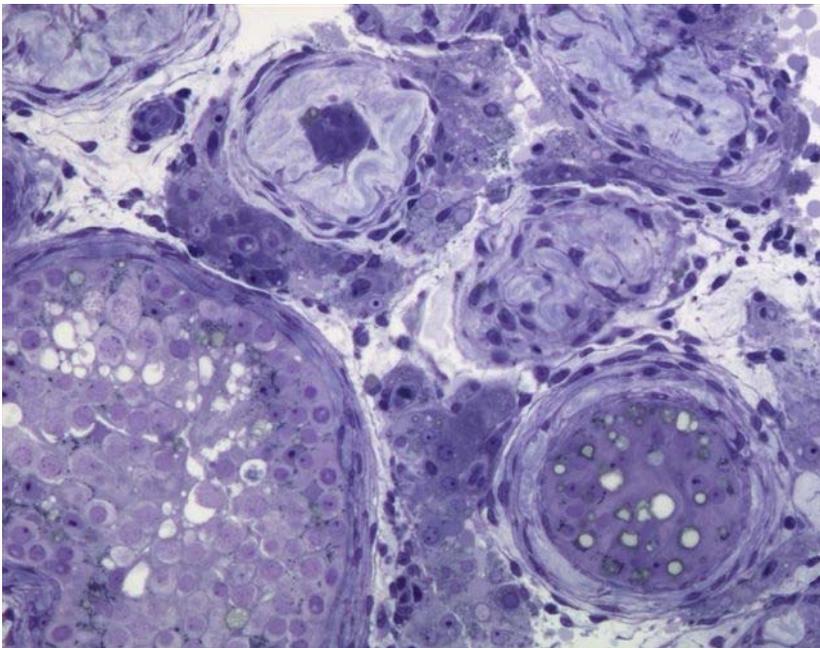


Abb. 11: Semidünnschnitt-Präparat mit partiellem SCOS. Toluidinblau/Pyronin-Färbung.

Links unten im Bild befindet ein Tubulus mit Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatozyten, rechts daneben enthält der Tubulus lediglich Sertolizellen, darüber zwei völlig hyalinisierte Tubuli und links oben ist ein offener Hodentubulus ohne Zellen zu sehen. Zwischen den Hodenkanälchen finden sich zahlreiche Leydigzellen (dunkles Zytoplasma).

4.1.3 Zielsetzung der Auswertung

Ein Ziel der Auswertung ist es, detailliert, differenziert und umfassend das Erscheinungsmuster des kompletten SCOS zu beschreiben. Es sollen nicht nur die Häufigkeit dieses Syndroms am vorliegenden Patientengut erfasst, sondern auch gemeinsame Kriterien bestimmt werden. Diese sind Hodenvolumen, Tubulusdurchmesser, Beschaffenheit der Lamina propria, das mögliche Auftreten einer Leydig-Zell-Hyperplasie oder hyalinisierter Tubuli sowie anderer morphologische Auffälligkeiten. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, inwiefern eine Aussage zur Spermatogenese im gesamten Hoden ausgehend von den räumlich begrenzten Biopsatlokalisationen gemacht werden kann, auch in Hinblick auf das Lübecker Modell (Sandmann et al. 1997, Johannisson et al. 1998). Das Lübecker Modell unterscheidet sich von anderen Entnahmeverfahren darin, dass pro Hoden zwei Biopsien entnommen werden und zwar jeweils am kranialen und kaudalen Pol. Somit ergeben sich insgesamt vier Hodenproben. Bei anderen Verfahrensweisen reicht die Zahl von einer Probe pro Hodenseite oder pro Patient bis hin zu vier Proben pro Hodenseite (Schulze et al. 1999).

Für die klinische Verwendbarkeit am interessantesten ist sicherlich die Beantwortung der Frage, ob die histologische Begutachtung eine prognostische Voraussage über den Erfolg einer ICSI-Behandlung geben kann.

4.2 Analysen zum klinischen Bild des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms

4.2.1 Auftretenshäufigkeitsanalyse des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms

Bei dem vorliegenden Patientengut wurde zunächst das Auftreten eines kompletten SCOS für jede Lokalisation (d.h. rechts kranial, rechts kaudal, links kranial, links kaudal) einzeln statistisch ausgewertet. Anschließend wurde geprüft, wie häufig beide Biopsate des rechten bzw. des linken Hodens betroffen waren, und eine Evaluation zum gleichzeitigen Auftreten eines kompletten SCOS in den vier Lokalisationen vorgenommen. Die einzelnen Punkte in der statistischen Auswertung sind im Folgenden in die Abschnitte A bis D untergliedert.

A:

Die Auswertung der Auftretenshäufigkeit des **kompletten SCOS** erbrachte pro Einzellokalisation folgende Ergebnisse:

am rechten Hoden in den kranialen Lokalisationen wiesen 23% der Fälle (75/326) ein komplettes SCOS auf, rechts kaudal 19,8% (63/318), links kranial 22,1% (72/326) und links kaudal 21,2% (68/321).

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson haben sich die Unterschiede zwischen den vier Lokalisationen statistisch als im höchsten Maße signifikant herausgestellt (p-Wert < 0,0001).

Die Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Lokalisationen sind jedoch nur geringfügig, sodass das bevorzugte Auftreten des kompletten SCOS an einer bestimmten Lokalisation hieran nicht zu belegen ist (siehe Abb. 12, Blockdiagramm).

Bei den Patienten mit **partielltem SCOS** ergab sich, dass rechts kranial 19,6% der Fälle (64/326), rechts kaudal 21,7% (69/318), links kranial 19% (62/326) und links kaudal 17,1% (55/321) ein partielles SCOS aufwiesen.

Der p-Wert im Chi-Quadrat-Test nach Pearson war < 0,0001.

Im Vergleich zum kompletten SCOS lässt sich feststellen, dass das partielle SCOS etwas seltener auftritt. Die Unterschiede der Auftretenshäufigkeit sind jedoch ebenfalls marginal und damit nur Tendenzen, mit denen keine statistisch signifikante Aussage möglich ist. Dargestellt finden sich die Werte als Blockdiagramm (Abb. 13).

B:

Bei der vergleichenden Betrachtung der Hodenseiten wurde aus den Werten des kranial und kaudal auftretenden **kompletten SCOS** pro Hodenseite der Mittelwert gebildet und diese miteinander verglichen.

Hierbei ergab sich für die rechte Hodenseite eine mittlere Häufigkeit von 21,4% (69/322) und für die linke Hodenseite 21,65% (70/323,5). Damit lässt sich keine bevorzugte Hodenseite und Lokalisation für das Auftreten eines kompletten SCOS feststellen.

Die mittlere Häufigkeit bei Patienten mit **partiell** **SCOS** betrug für den rechten Hoden 20,65% (66,5/322) und für den linken Hoden 18,05% (58,5/323,5). Hier sind die Unterschiede zwischen den Hodenseiten deutlicher, dennoch wiederum nicht klar genug, um daraus statistisch begründete Schlüsse zu ziehen hinsichtlich eines bevorzugten Auftretens im rechten Hoden. Als Feststellung kann gelten, dass tendenziell die rechte Hodenseite häufiger ein partielles SCOS aufweist als die linke Seite.

C:

Die Zusammenfassung aller Daten der Auftretenshäufigkeit des **kompletten SCOS** zu einem Mittelwert erbrachte eine Vorkommensrate des kompletten SCOS in mindestens einem Biopsat von 21,53% (69,5/322,7) der Patienten.

Bei den Fällen mit **partiell** **SCOS** waren es 19,35% (62,5/322,7), die in mindestens einer Lokalisation das Vorkommen eines partiellen SCOS aufwiesen. Im Vergleich zum kompletten SCOS muss an dieser Stelle nochmals die Feststellung gemacht werden, dass das partielle SCOS insgesamt etwas seltener auftritt als das komplette Syndrom.

D:

Bei Addition der Mittelwerte der Gesamtauftrittshäufigkeit des kompletten und partiellen SCOS ist eine Aussage dahin gehend möglich, dass von den 367 untersuchten Fällen 40,9% an mindestens einer Lokalisation ein Sertoli-cell-only-Syndrom aufweisen, sei es komplett oder partiell. Dies bedeutet, dass 40,88% der untersuchten Patienten weisen an mindestens einer Stelle im linken oder rechten Hoden ein SCOS auf.

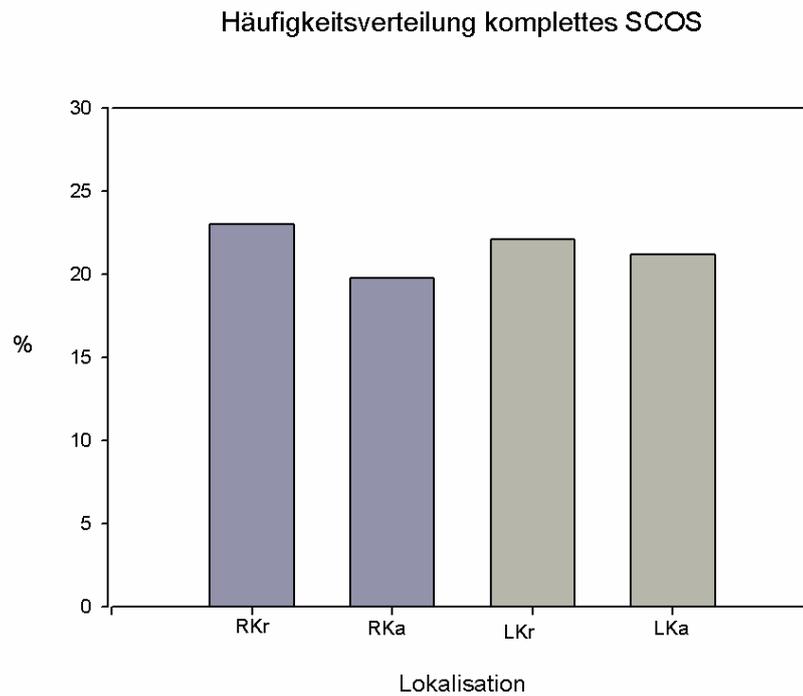


Abb. 12: Blockdiagramm 1 zur Häufigkeitsverteilung des kompletten SCOS

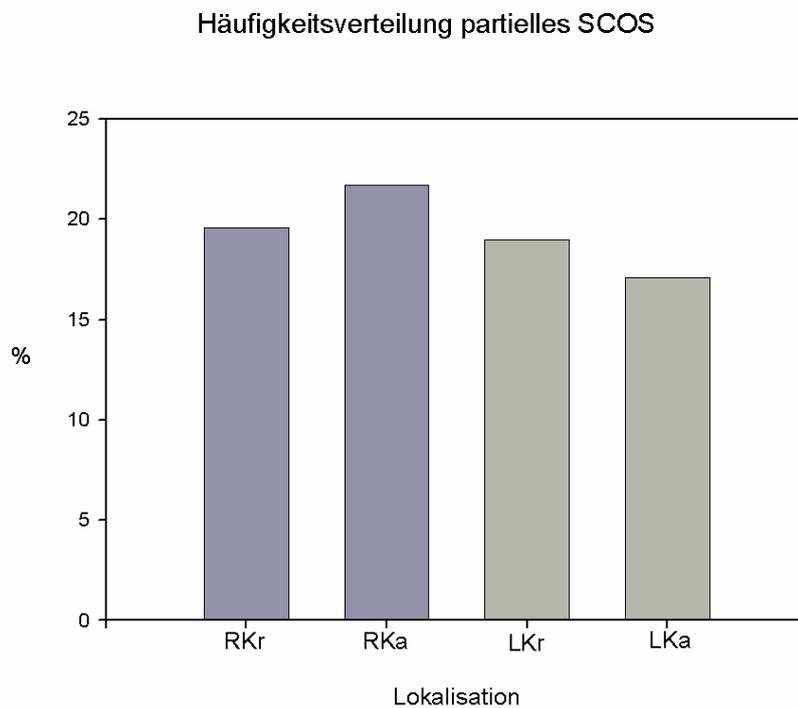


Abb. 13: Blockdiagramm 2 zur Häufigkeitsverteilung des partiellen SCOS

4.2.2 Verteilungsmuster des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms

4.2.2.1 Komplettes SCOS

Das komplette SCOS ist nicht stets in allen vier Hodenbiopsien vorhanden, beispielsweise kann es in ein bis drei Biopsien ein komplettes SCOS vorliegen und in den übrigen Biopsien bzw. der übrigen Biopsie eine Spermatogenese stattfinden. Das Auftreten vom SCOS an verschiedenen Stellen im Hoden wird in diesem Zusammenhang als Muster bezeichnet. Von diesen Auftretensmustern ausgehend entsteht die weitergehende Frage, ob sich über die aufgezeigten Muster hinaus eine überzufällige Häufung bestimmter Kombinationen ergibt.

Die vorkommenden Muster sind in der Abbildung 14, Tabelle 1 dargestellt.

Im ersten Schritt werden die Verteilungsmuster beschrieben und im zweiten erfolgt die Prüfung einer überzufälligen Häufung dieser Kombinationen.

In der statistischen Auswertung gelten als Merkmale die vier Lokalisationen: pro Lokalisation kann ein komplettes SCOS vorliegen (= Phänotyp 1) oder nicht (= Phänotyp 2), d.h. entweder finden sich nur Sertolizellen in den Tubuli oder es sind noch Spermatogenesestadien vorhanden. Es gibt somit zwei Formen pro Lokalisation. Insgesamt ergeben sich daraus 16 Kombinationsmöglichkeiten von Merkmal und Form, die als Typen bezeichnet werden. Typ 1 bedeutet beispielsweise, dass in allen vier Lokalisationen ein SCOS vorliegt, wohingegen bei Typ 16 alle vier Merkmale kein SCOS aufweisen.

	M* 1	M* 2	M*3	M*4	Häufigkeit n	gültige Prozente	p-Wert T
Typ 1	+	+	+	+	35	13,1	T
Typ 2	+	+	+	-	5	1,9	
Typ 3	+	+	-	+	4	1,5	
Typ 4	+	+	-	-	7	2,6	
Typ 5	+	-	+	+	3	1,1	
Typ 6	+	-	+	-	2	0,7	
Typ 7	+	-	-	+	2	0,7	
Typ 8	+	-	-	-	3	1,1	
Typ 9	-	+	+	+	2	0,7	
Typ 10	-	+	+	-	0	0,0	
Typ 11	-	+	-	+	0	0,0	
Typ 12	-	+	-	-	3	1,1	
Typ 13	-	-	+	+	5	1,9	
Typ 14	-	-	+	-	5	1,9	
Typ 15	-	-	-	+	3	1,1	
Typ 16	-	-	-	-	188	70,4	T
gesamt:					n=267	100,0	

* = Merkmal , + = komplettes SCOS vorhanden, - = kein komplettes SCOS vorhanden, T= signifikante Typenkombination.

Abb. 14: Tabelle 1: Verteilungsmuster des kompletten SCOS

Die Tabelle 1 zeigt, dass bei den 267 Fällen lediglich zwei Typen häufig vorkamen, und zwar Typ 1 (= in allen vier Lokalisationen SCOS) mit einer Häufigkeit von 13,1% (35/267) und Typ 16 (= in keiner Probe SCOS) mit einem Anteil von 70,4% (188/267). Zwei Kombinationstypen traten gar nicht auf, nämlich Typ 10 (rechts kranial und links kaudal kein SCOS) und Typ 11 (rechts kranial und links kranial kein SCOS). Die übrigen Typen wiesen mit 16,3% (44/267) an einer beliebigen Stelle ein komplettes SCOS auf. Zusammengefasst hatten 29,4% (79/267) an mindestens einer Stelle ein komplettes SCOS. (Im Gegensatz zur vorherigen Rechnung unter 4.2.1. wurden nur die Fälle eingeschlossen, die Daten zu allen vier Biopsaten besaßen. Bei der Rechnung zur Auftretenshäufigkeit des SCOS wurden alle Daten verwendet, unabhängig davon, ob im betreffenden Fall nur ein Biopsat oder alle Proben vorhanden waren; vergl. Kapitel 4.2.1).

Damit liegt eine Aussage über die Häufigkeit und das Auftreten bestimmter Muster vor, nicht aber über die Frequenz, mit der sie in Erscheinung treten. Die Frequenz ist deshalb von Bedeutung, weil dadurch vorausgesagt werden kann, in welcher Form ein statistisch signifikant gehäuftes Vorkommen auftreten wird. Um dies zu prüfen, wurde eine Konfigurationsfrequenzanalyse durchgeführt.

Dabei stellte sich heraus, dass nur zwei Kombinationstypen statistisch signifikant überzufällig häufig vorkamen mit einem p-Wert $< 0,001$, nämlich der Typ 1 und der Typ 16. Alle anderen Kombinationen waren nicht überzufällig. Daraus ergibt sich die Aussage, dass statistisch gesehen entweder beide Hoden (d.h. in allen vier Lokalisationen) komplett ein SCOS besitzen oder aber beide Spermatogenesestadien enthalten. Die gleiche Aussage erhält man, wenn die beiden Hodenseiten oder jeweils die kranialen und kaudalen Lokalisationen untereinander verglichen werden.

4.2.2.2 Partielles SCOS

Mit derselben Herangehensweise erfolgte die Auswertung der Fälle mit partiellem SCOS. Die Ergebnisse zur Analyse der Verteilungsmuster des partiellen SCOS im Hoden sind in der Tabelle 1 angeführt. Im Gegensatz zum Verteilungsmuster des kompletten SCOS fehlt hier der Typ 5, nicht aber die Typen 10 und 11. Bis auf die Typen 1 und 16 sind die Unterschiede in der Verteilung marginal.

	M*1	M*2	M*3	M*4	Häufigkeit n	gültige Prozente	p-Wert T
Typ 1	+	+	+	+	18	6,7	T
Typ 2	+	+	+	-	6	2,2	T
Typ 3	+	+	-	+	5	1,9	
Typ 4	+	+	-	-	13	4,9	
Typ 5	+	-	+	+	0	0,0	
Typ 6	+	-	+	-	4	1,5	
Typ 7	+	-	-	+	2	0,7	
Typ 8	+	-	-	-	7	2,6	
Typ 9	-	+	+	+	2	0,7	
Typ 10	-	+	+	-	1	0,4	
Typ 11	-	+	-	+	4	1,5	
Typ 12	-	+	-	-	12	4,5	
Typ 13	-	-	+	+	6	2,2	
Typ 14	-	-	+	-	9	3,4	
Typ 15	-	-	-	+	4	1,5	
Typ 16	-	-	-	-	174	65,2	T
gesamt:					n=267	100,0	

* = Merkmal , + = komplettes SCOS vorhanden, - = kein komplettes SCOS vorhanden, T= signifikante Typenkombination.

Abb. 15: Tabelle 2: Verteilungsmuster des partiellen SCOS

Ähnlich der Analyse bei den Fällen mit komplettem SCOS waren zwei Musterkombinationen hochsignifikant (p-Wert < 0,000063), nämlich der Typ 1 mit dem Vorliegen eines partiellen SCOS in allen vier Lokalisationen (6,7%= 18/267) und der Typ 16 (65,2%= 174/267) mit keinem partiellen SCOS in allen vier Hodenbiopsaten. Zusätzlich war aber ein weiterer Typ signifikant häufiger anzutreffen, nämlich Typ 2, mit einem Anteil von 2% (6/267) und einem p-Wert < 0,0031. Bei diesem Typ liegt rechts kranial und kaudal sowie links kranial ein partielles SCOS vor, nicht aber links kaudal. Auf Grund der geringen Fallzahlen ist eine gesicherte Aussage über dieses Ergebnis nur mit Vorbehalt zu treffen. Es könnte aber bedeuten, dass am linken kaudalen Hodenpol die Wahrscheinlichkeit höher ist eine bessere Keimzellsituation vorzufinden als im rechten Hoden und im oberen Pol des linken Hodens.

4.2.3 Auswertung des Hodentubulusdurchmessers bei Patienten mit komplettem oder partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom, eingeschränkter Spermatogenese und ausreifender Keimzellendifferenzierung

Der Hodentubulus ist eine Variable, die bei eingeschränkter Spermatogenese im Vergleich zum Normwert häufig verändert ist und deswegen eine genauere Betrachtung verdient.

Es stellt sich im Besonderen die Frage, ob der Durchmesser des Hodentubulus mit dem Ausreifungsgrad der Keimzellen korreliert, da bei normaler Spermatogenese der Durchmesser im Bereich von 180 bis 300 Mikrometer liegt, wogegen er sich bei einer Einschränkung vermindern kann (Bergmann, 2005).

In diesem Falle könnte der Hodentubulusdurchmesser als Prädiktor in Bezug auf die Schwere einer verminderten Spermatogenese dienen.

Bei der Befunderhebung wurde pro Biopsie der maximale und minimale Samenkanälchendurchmesser angegeben. Ebenfalls wurde die maximale Entwicklung der Keimzellen erhoben. Für die Klärung der vorliegenden Frage wurden die Gruppen 3 (= nur Sertolizellen) bis 8 (= reife Spermatozoen 7/8 nach Holstein/Rosen-Runge) als maximaler Spermatogeneseausreifungsgrad in der Auswertung der begutachteten histologischen Befunde angegeben. Bei der Einteilung der Spermatogenesestadien handelt es sich um ordinalskalierte Variablen, d.h. in der Statistik ist eine Rangabfolge vorhanden. Beispielsweise ist eine Ausreifung bis zu den runden Spermatozoen (dies entspricht der Gruppe 6) in der Rangabfolge höher als bis die Ausreifung zu den Spermatozyten (Gruppe 5), usw.

Aus der Angabe des minimalen und maximalen Tubulusdurchmessers lässt sich außerdem die Spannweite durch Subtraktion des minimalen Durchmessers vom maximalen berechnen.

Diese drei Variablen (minimaler und maximaler Samenkanälchendurchmesser sowie Spannweite) wurden mit Hilfe des Spearman-Tests nichtparametrisch mit den Spermatogenesestadien-Gruppen (= Gruppen 3 bis 8) korreliert. Die Korrelation zeigt auf, in welchem Verhältnis die Variablen zu den Spermatogenesestadien-Gruppen stehen, d.h. ob es einen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen und den Spermatogenesestadien-Gruppen gibt und die Ergebnisse signifikant sind. Dieser Verfahrensschritt ist wichtig, weil

er zeigt, ob Unterschiede zwischen den einzelnen Variablen und den jeweiligen Spermatogenesestadien-Gruppen vorhanden sind. Besteht kein Unterschied, sind die Daten wertlos, weil sie keinerlei Aussagekraft haben.

In der Korrelation der Biopsate mit **komplettem SCOS** konnte nachgewiesen werden, dass sich die einzelnen Spermatogenesestadien signifikant voneinander unterscheiden, ebenso die Spannweite der einzelnen Gruppen und die übrigen Variablen minimaler und maximaler Durchmesser.

Nachfolgend wurde im Post-Hoc-Test nach Tukey die Frage geklärt, in welcher Form sich die Gruppen unterscheiden. Dazu sei angemerkt: die Korrelation liefert lediglich eine Information darüber, dass ein Unterschied besteht, aber nicht darüber, in welcher Weise Unterschiede vorhanden sind. Aus diesem Grunde wurde das Nachtestverfahren durchgeführt. Für die Gesamtaussage dieser Berechnung sind die Einzelergebnisse nicht relevant und werden deshalb im Einzelnen nicht ausführlicher erläutert.

Zusammenfassend wurden die Daten jeder Gruppe (= maximales Entwicklungsstadium der Spermatogenese, Gruppe 3 bis 8) auf die mittlere Häufigkeit der drei Variablen minimaler und maximaler Tubulusdurchmesser sowie Spannweite der Samenkanälchen pro Lokalisation reduziert und diese miteinander verglichen (siehe Abb. 16, Tabelle 3). Aus der Tabelle 3 ist ersichtlich, dass alle Variablen hochsignifikant mit dem Spermatogenesestadium korrelierten. Im Vergleich ist festzustellen, dass die Korrelation bei der Variable *maximaler Tubulusdurchmesser* mit Werten zwischen 0,51 bis 0,63 am höchsten war. Das bedeutet für die Diagnostik, dass sich diese Variable als Prediktor für das Ausreifungsstadium der Spermatogenese eignet. Vereinfachend lässt sich sagen, dass je kleiner der Durchmesser der Hodentubuli ist, desto früher die Keimzellenausreifung stoppt.

Mit derselben Methode wurden die Fälle mit **partielltem SCOS** betrachtet. Interessanterweise wichen die dabei erhobenen Befunde kaum von denen der Fälle mit komplettem SCOS ab, wie in Abb. 17, Tabelle 4 ersichtlich. Wieder bestand die höchste Korrelation zwischen dem maximalen Tubulusdurchmesser und dem maximalen Entwicklungsstadium mit Werten einer hochsignifikanten Korrelation von 0,57 bis 0,64. Damit gilt die beim kompletten SCOS bereits

getroffene Feststellung, dass die Keimzellausreifung umso weiter voranschreitet, je größer der maximale Tubulusdurchmesser ist.

Bei dem anschließend durchgeführten Nachtestverfahren nach Tukey ergaben sich keine vom kompletten SCOS abweichenden Aussagen.

Maximales Entwicklungsstadium pro Lokalisation	minimaler Tubulusdurchmesser	maximaler Tubulusdurchmesser	Spannweite der Samenkanälchen
rechts kranial	0,46**	0,61**	0,27**
rechts kaudal	0,30**	0,51**	0,19**
links kranial	0,40**	0,63**	0,34**
links kaudal	0,40**	0,60**	0,27**

**= Daten hochsignifikant

Abb. 16: Tabelle 3: Tubulusdurchmesser-Analyse bei komplettem SCOS

Maximales Entwicklungsstadium pro Lokalisation	minimaler Tubulusdurchmesser	maximaler Tubulusdurchmesser	Spannweite der Samenkanälchen
rechts kranial	0,42**	0,63**	0,30**
rechts kaudal	0,41**	0,57**	0,25**
links kranial	0,44**	0,64**	0,33**
links kaudal	0,42**	0,59**	0,27**

**= Daten hochsignifikant

Abb. 17: Tabelle 4: Tubulusdurchmesser-Analyse bei partiellem SCOS

4.2.4 Wie häufig finden sich ICSI-taugliche Spermatozoen bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom?

Im ‚Andrologischen Arbeitskreis‘ des Universitätsklinikums SH Campus Lübeck wurde in Abstimmung mit dem Reproduktionslabor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe festgelegt, welche Stadien in der histologischen Begutachtung als ICSI-gesamt geeignet gewertet und bezeichnet werden. Es handelt sich um die ausreifenden Spermatozoenstadien Nr. 7 und Nr. 8 nach Holstein/Rosen-Runge (1981). Ausgeschlossen sind solche Spermatozoen, die in den Semidünnschnitten morphologische Alterationen aufweisen.

Spermatozoen differenzieren sich morphologisch und physiologisch erst zu Spermien, wenn sie aus dem synzytialen Keimzellverband ausgeschieden sind und einzelne Zellen darstellen, die in den Nebenhoden transportiert werden können.

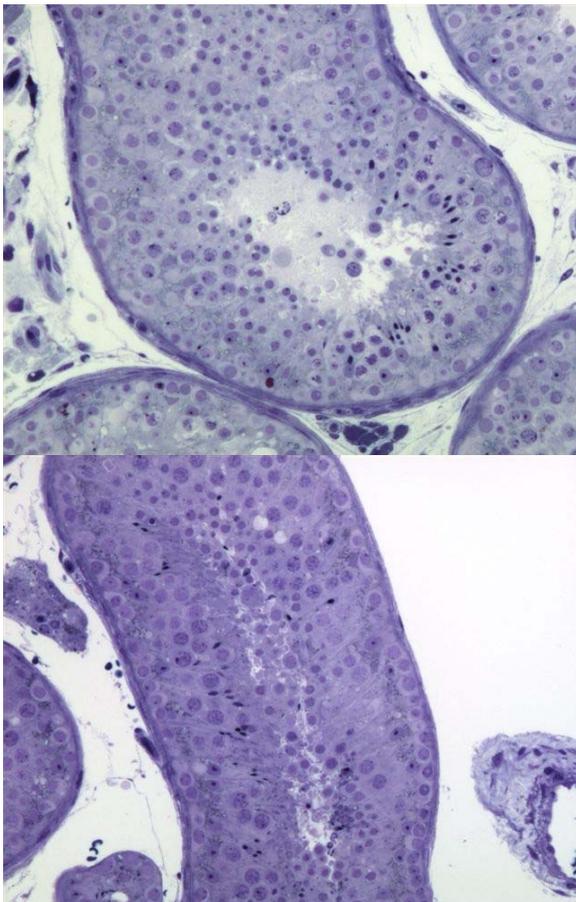


Abb. 18 und 19:
Semidünnschnitt. Toluidinblau/
Pyronin-Färbung. Hodentubulus
mit ausreifender Spermatozoen-
genese bis zu den Spermatozoen
7 und 8 nach Holstein und
Roosen-Runge (erkennbar an dem
kondensierten länglichen
Spermatozoenkopf nahe dem
Tubuluslumen).

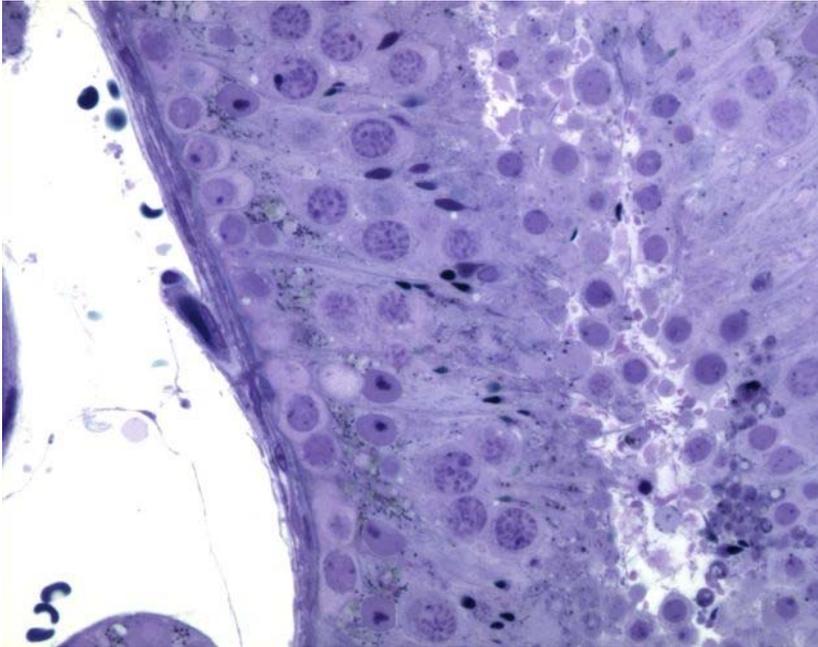


Abb. 20: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Vergrößerter Detailausschnitt aus Abbildung 19.

In diesem Abschnitt der Auswertung wurde untersucht, wie häufig geeignete Spermatozoen für eine ICSI-Behandlung bei Patienten mit beschriebenem komplettem oder partiellen SCOS in mindestens einer Hodenlokalisierung zu finden waren.

Es wurden drei Gruppen gebildet, abhängig von der vorhandenen Anzahl ICSI-gerechter Spermatozoen. In der Gruppe 1 finden sich bis zu 4 Spermatozoen im Semidünnschnitt, was für eine ICSI-Behandlung als nicht ausreichend gilt, bei Gruppe 2 werden 5 bis 10 Spermien gefunden, hier sollte eine Behandlung versucht werden trotz unsicherem Erfolg, in Gruppe 3 gibt es über 11 Spermatozoen, womit die Behandlung mit Sicherheit durchgeführt werden kann.

Diese drei Gruppen wurden in der Auswertung mit den Fällen eines kompletten bzw. partiellen SCOS korreliert. Dabei wurde das aus Punkt 4.2.2 bereits bekannte Verteilungsmuster des kompletten bzw. partiellen SCOS verwendet. Es ergaben sich daraus wieder die verschiedenen 16 Typenkombinationen.

4.2.4.1 Komplettes SCOS

Beim Typ 1 (komplettes SCOS in allen vier Lokalisationen), fand sich nur die Gruppe 1 mit 35 Fällen (42,7%) (0-4 Spermatozoen= für ICSI nicht geeignet).

Beim Typ 16 (kein SCOS in allen vier Lokalisationen) waren insgesamt 138 Fälle (83,1%) ICSI geeignet (= Gruppe 3), in der Gruppe 2 fanden sich 11 Fälle (57,9%) mit partieller ICSI-Eignung und 39 Fälle (47,6%) waren ICSI ungeeignet (= Gruppe 1).

Bei den übrigen Typenkombinationen schwankten die Werte für die Gruppe 1 (0-4 Spermatozoen) zwischen 0% und 2,4%, in der Gruppe 2 (5-10 Spermatozoen) fanden sich Werte von 0% bis maximal 15,8% und in der Gruppe 3 (ab 11 Spermatozoen) bewegten sich die Werte zwischen 0% und 2,4%.

Da die Fallzahlen pro Typ sehr gering waren, musste die statistische Signifikanz (näherungsweise) mit dem Verfahren nach Haldane-Dawson bestimmt werden (Biometrische Analyse von Strichproben (BIAS), Epsilon-Verlag Hochheim). Bei diesem Rechenverfahren ergab sich ein p-Wert von $< 0,00001$, womit das Ergebnis als hochsignifikant einzustufen ist.

4.2.4.2 Partielles SCOS

Mit der gleichen Vorgehensweise wurden die Patientendaten mit beschriebener partieller SCOS analysiert.

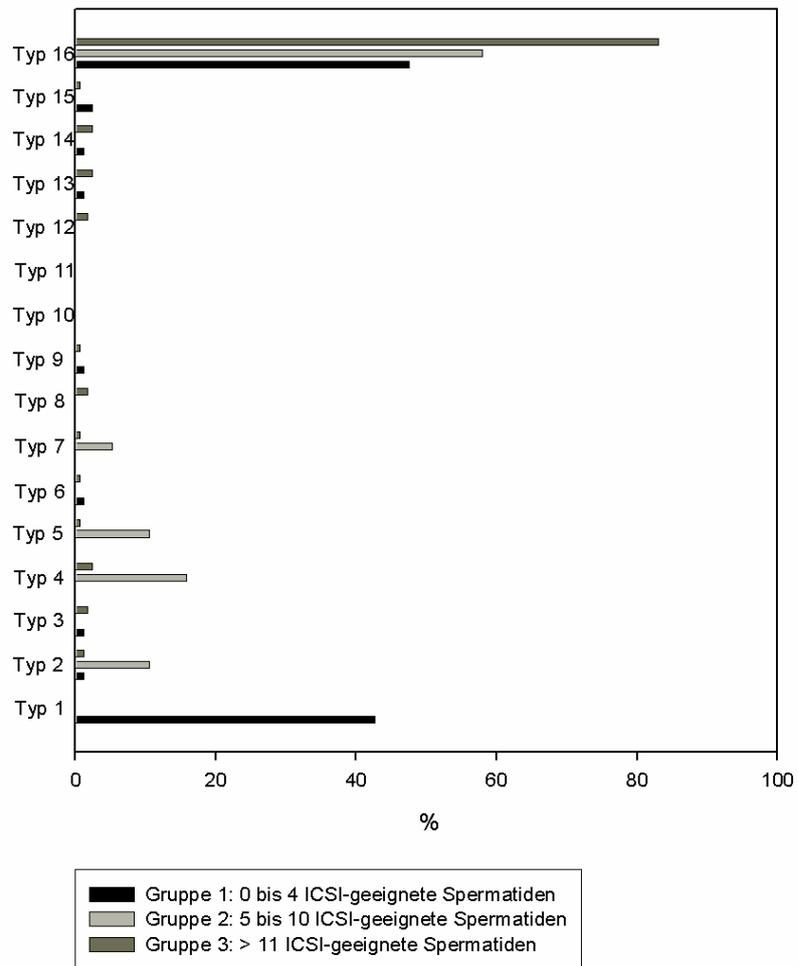
Die Auswertung ergab, dass beim Typ 1 (partieller SCOS in allen Lokalisationen) 10 Fälle (12,2%) ICSI-ungeeignet waren (Gruppe 1), partiell ICSI-geeignet waren 2 Fälle (10,5%) in der Gruppe 3 und sicher ICSI-geeignet waren 6 Fälle (3,6%) in der Gruppe 3.

Beim Typ 16 (partieller SCOS in keiner Lokalisation) waren 60 Fälle in der Gruppe 1 (73,2%), die keine oder zu geringe Mengen an Spermatozoen für eine ICSI-Behandlung aufwiesen: in der Gruppe 2 fanden sich nur 6 Fälle (31,6%) mit partieller ICSI-Eignung und in der Gruppe 3 hatten 108 Patienten (65,2%) ICSI-geeignete Spermatozoen (= mindestens 11 Spermatozoen pro Biopsat).

In den übrigen Typenkombinationen bewegten sich die Werte für die Gruppe 1 (=ICSI-ungeeignet) zwischen 0% und 3,7%, in der Gruppe 2 mit partieller ICSI-Eignung waren es 0% bis maximal 15,8% und eine sichere ICSI-Eignung fand sich in der Gruppe 3 bei 0% bis 5,4%.

Die Signifikanz wurde wieder im Rechenverfahren nach Haldane-Dawson überprüft. Mit einem p-Wert von 0,000009 waren die Ergebnisse hochsignifikant.

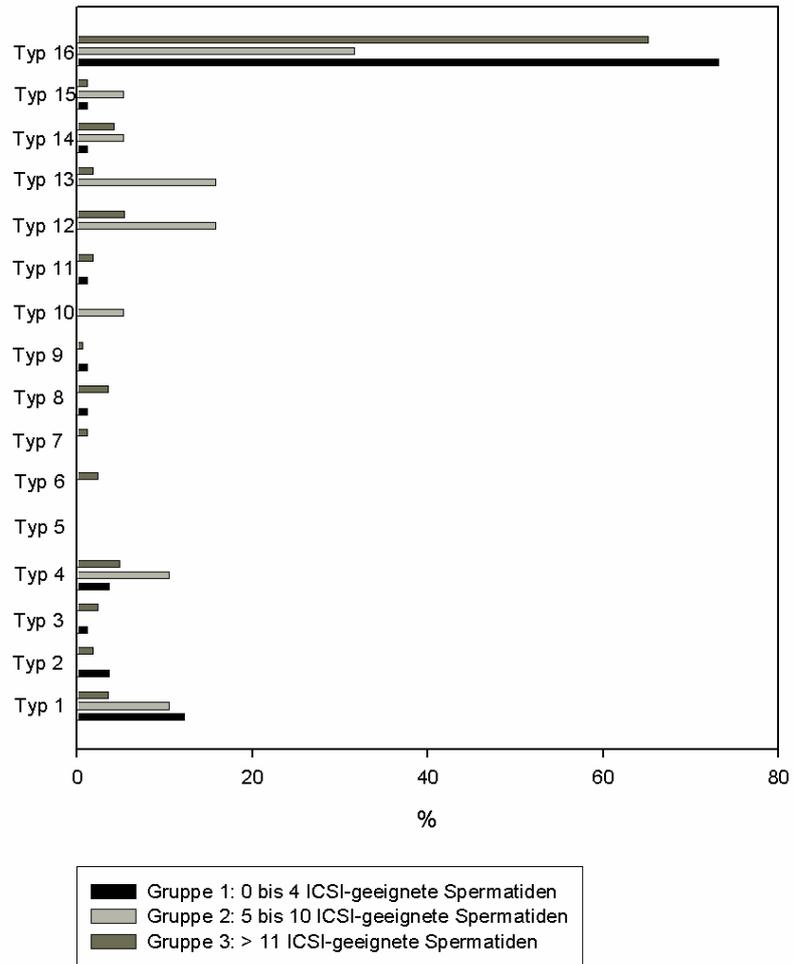
ICSI-geeignete Spermatozoen bei komplettem SCOS



p-Wert < 0,001

Abb. 21: Balkendiagramm 1: ICSI-geeignete Spermatozoen bei komplettem SCOS

ICSI-geeignete Spermatozoen bei partiellem SCOS



p-Wert < 0,001

Abb. 22: Balkendiagramm 2: ICSI-geeignete Spermatozoen bei partiellem SCOS

Fazit und Vergleich der Ergebnisse:

Es ist kein unerwartetes Ergebnis, dass beim Vorliegen eines partiellen SCOS beim Typen 1 in der Gruppe 1 weniger ICSI-ungeeignete Fälle zu finden sind als beim kompletten SCOS. Dies erklärt sich aus dem Umstand, dass beim partiellen SCOS Tubuli mit normaler Spermatogenese vorkommen können. Das erklärt ebenfalls, warum in den Gruppen 2 und 3 einige Patienten noch Spermatoziden aufweisen, wogegen sich beim kompletten SCOS hier keine Fälle finden. Interessanterweise schneiden die Fälle mit komplettem SCOS beim Typ 16 (= kein SCOS in allen Lokalisationen) insgesamt besser ab als diejenigen mit partiellem SCOS. Dies weicht von der Annahme ab, dass Patienten mit partiellem SCOS generell eine weitergehende Spermatogenese haben als solche mit komplettem SCOS. Eine ausführlichere Betrachtung dieser Abweichung wird im Diskussionsteil erfolgen.

4.2.5 Vergleich der Hodenvolumina bei Patienten mit komplettem oder partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom und verminderter bis ausreifender Spermatogenese

Zur weiteren Analyse des klinischen Erscheinungsbildes des **kompletten SCOS** erfolgte der Vergleich der Hodenvolumina des rechten und linken Hodens mit dem Ausreifungsgrad der Spermatoziden. Die Ergebnisse sind in Abb. 23 der Grafik 2 dargestellt.

Dargestellt ist der Mittelwert und das 95%- Konfidenzintervall. Die Abbildung 23, Grafik 2 macht deutlich, dass sich Patienten mit einer Azoospermie ohne SCOS (Typ 0) signifikant von Patienten mit komplettem SCOS im Hodenvolumen unterscheiden. Dabei gibt es keinen Unterschied dahingehend, ob ein komplettes SCOS an ein bis drei Lokalisationen (Typ 1) oder an allen vier Lokalisationen (Typ 4) beobachtet wurde.

Die Signifikanz dieser Ergebnisse konnte im Folge-Test nach Tukey bestätigt werden.

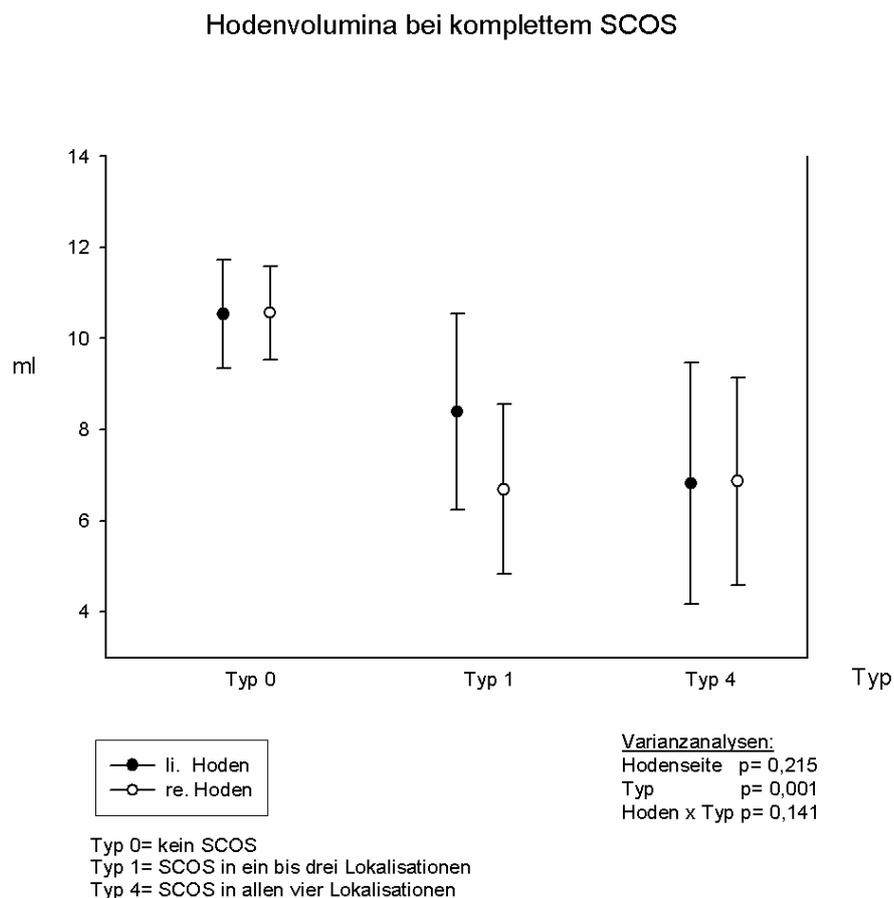


Abb. 23: Grafik 2: Hodenvolumina bei komplettem SCOS

Bei der Auswertung der Fälle mit Vorkommen von **partiellem SCOS** wurde wie bei der Analyse des Hodenvolumens bei komplettem SCOS vorgegangen.

Die Analyse ergab, dass sich die Hodenvolumina ebenfalls bei Patienten mit oder ohne SCOS unterscheiden, es gab aber keinen Unterschied dahingehend, wie viele Hodenbiopsate ein partielles SCOS aufweisen. Mit anderen Worten: die Typen 0 und 1 unterschieden sich in ihrem Hodenvolumen signifikant, wogegen es keinen ausgeprägten Unterschied zwischen den Typen 1 und 4 gab. Daraus lässt sich ableiten, dass das Hodenvolumen bei Patienten mit SCOS vermindert ist. Dabei ist es jedoch nicht relevant, ob es sich um ein partielles oder komplettes SCOS handelt und ob die eingeschränkte Spermatogenese in nur einer Hodenprobe oder in allen Biopsaten auftritt.

Die Ergebnisse wurden ebenfalls im Folgetest nach Tukey bestätigt.

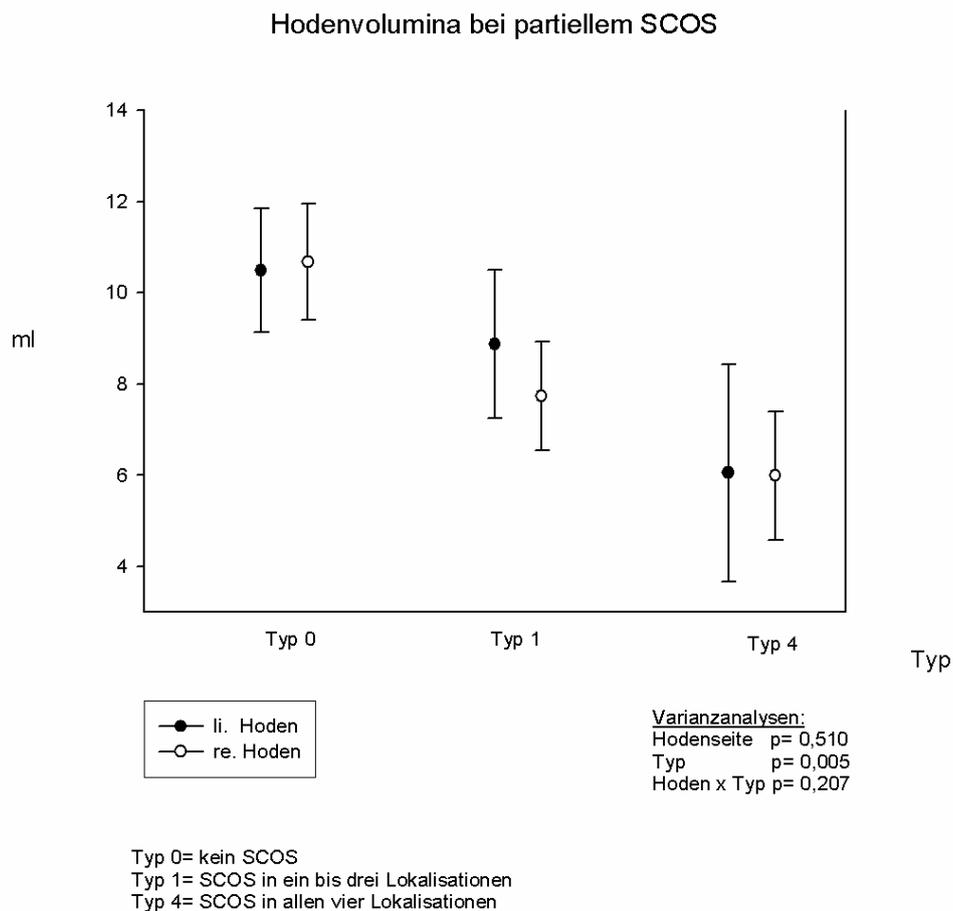


Abb. 24: Grafik 3: Hodenvolumina bei partiellem SCOS

4.2.6 Analyse zum Spermatogenese-arrest bei einem Entwicklungsstopp auf der Ebene der frühen runden Spermatozoen

Die Untersuchung der Fragestellung, ob stets vollständig ausgereifte Spermatozoen im Hoden vorhanden sind, wenn in den untersuchten Lokalisationen eine Entwicklung bis zu den frühen runden Spermatozoen gefunden wird. Die wurde durch die These von Dr. Tesarik angeregt, welche besagt, dass sich stets ausgereifte Spermatozoen der Stufe 8 nach Holstein/Roosen-Runge finden, wenn eine Spermatogenese bis zu den frühen runden Spermatozoen erfolgte (Tesarik et al., 1998).

Für diese Analyse wurden in einer Kreuztabelle die vorwiegende Entwicklung der Spermatogenese ab der Stufe der frühen runden Spermatozoen bis zu den späten (ausgereiften) Spermatozoen der Stufe 8 nach Holstein/Roosen-Runge mit der

maximalen Entwicklung der Spermatogenese verglichen, wiederum ausgehend von den frühen runden Spermatiden 6 bis zu den Spermatiden 8.

Die Ergebnisse waren nur begrenzt verwertbar, da bei einem Teil der Daten der p-Wert über 0,05 lag. Bei den sicher signifikanten Ergebnissen stellte sich heraus, dass überwiegend eine Entwicklung bis zu den elongierten Spermatiden (Stufe 7 nach Holstein/Roosen-Runge) stattfand mit Vorhandensein von einigen voll ausgereiften Spermatiden der Stufe 8 (im Durchschnitt 55,1 Fälle von 79). Etwas seltener, aber ebenfalls signifikant häufig, erfolgte die vorwiegende Entwicklung bis zu den frühen runden Spermatiden mit einer Maximalentwicklung bis zu den Spermatiden der Stufe 8 (=voll ausgereifte Spermatiden) (16,6 Fälle von 79). In 9 Fällen von 79 fand keine Entwicklung über das Stadium der frühen runden Spermatiden hinaus statt.

Bei der maximalen Spermatogeneseentwicklung links kaudal fehlte die Entwicklungsstufe bis zu den frühen runden Spermatiden gänzlich.

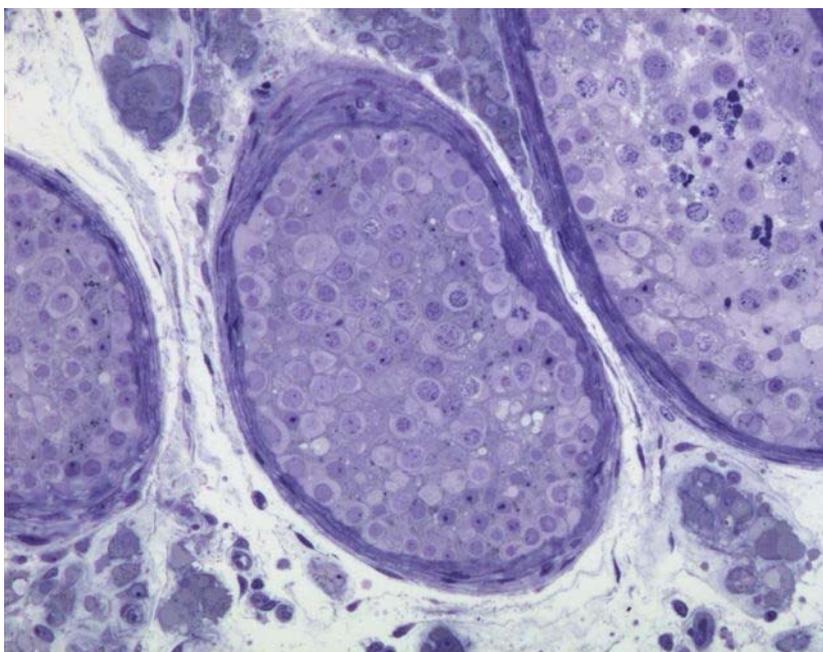


Abb. 25: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Tubulus mit Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten

Rechts kranial Stufe Maximalentwicklung	Rechts kranial vorwiegende Entwicklung			Rechts kaudal vorwiegende Entwicklung			Links kranial vorwiegende Entwicklung			Links kaudal vorwiegende Entwicklung		
	6	7	8	6	7	8	6	7	8	6	7	8
6	2**	0**	0**	2*	0*	0*	1	1	0	0	2	0
7	4**	0**	0**	3*	1*	0*	3	1	0	3	1	0
8	16**	55**	2**	16*	55*	2*	17	54	2	18	52	3
Rechts kaudal Stufe Maximalentwicklung												
6	2**	0**	0**	2**	0**	0**	1(*)	1(*)	0(*)	0(*)	2(*)	0(*)
7	3**	0**	0**	3**	0**	0**	3(*)	0(*)	0(*)	3(*)	0(*)	0(*)
8	17**	55**	2**	16**	56**	2**	17(*)	55(*)	2(*)	18(*)	53(*)	3(*)
Links kranial Stufe Maximalentwicklung												
6	1	0	0	1(*)	0(*)	0(*)	1**	0**	0**	0*	1*	0*
7	3	1	0	3(*)	1(*)	0(*)	4**	0**	0**	4*	0*	0*
8	18	54	2	17(*)	55(*)	2(*)	16**	56**	2**	17*	54*	3*
Links kaudal Stufe Maximalentwicklung												
7	2	1	0	2	1	0	2	1	0	3*	0*	0*
8	20	54	2	19	55	2	19	55	2	18*	55*	3*

(*)= p-Wert < 0,10 (in der Tendenz signifikant)

* = p-Wert < 0,05 (signifikant)

** = p-Wert < 0,01 (sehr signifikant)

***= p-Wert < 0,001 (höchst signifikant)

Abb. 26: Tabelle 5: Spermatogenese-arrest auf Ebene der frühen runden Spermatozyten

4.2.7 Auftreten von histologischen Nebenfunden bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom

Um das morphologische Bild des kompletten SCOS nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ zu beschreiben, wurden histologische Nebenfunde des kompletten SCOS, wie beispielsweise Beschaffenheit der Lamina propria und Auftreten von Zelldeformationen, bei der Datensammlung miterfasst und statistisch ausgewertet.

In den folgenden Absätzen sollen die Ergebnisse vorgestellt werden.

4.2.7.1 Auftreten einer vollständigen Atrophie bei komplettem SCOS

Die Ergebnisse wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson zwischen der Variable „komplettes SCOS“ und der Variable „vollständige Atrophie“ erhoben. Hierbei wurden jeweils die einzelnen Lokalisationen miteinander verglichen. Die Zusammenfassung der Einzelergebnisse pro Lokalisation findet sich in der Abbildung 27, Blockdiagramm 3.

Aus dem aus den Einzelrechnungen gebildeten Mittelwert geht hervor, dass bei 42,3% der Biopsate mit komplettem SCOS zusätzlich eine vollständige Atrophie vorlag.

Der p-Wert war bis auf eine Ausnahme höchst signifikant und ist in allen Fällen $< 0,05$.

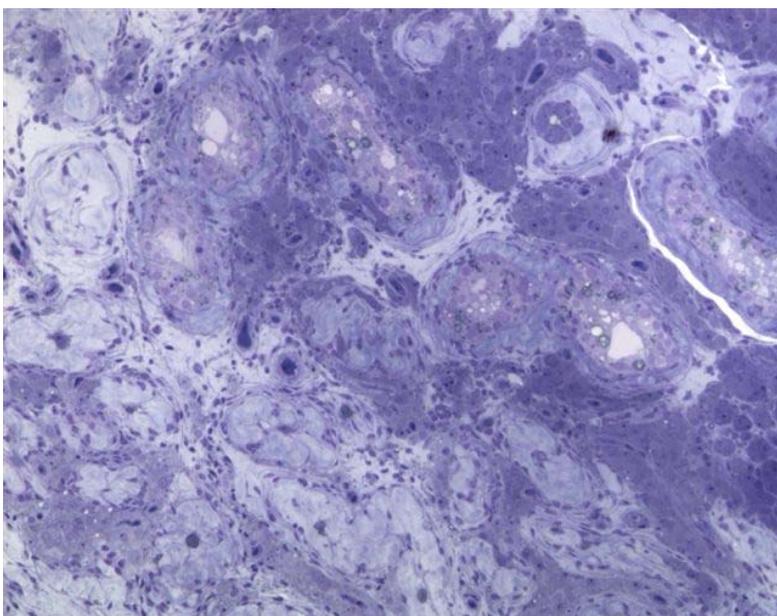


Abb. 27:
Semidünnschnitt.
Toluidinblau/
Pyronin-Färbung.
Anschnitte von
Tubuli mit
komplettem SCOS
und vollständiger
Atrophie (links im
Bild).

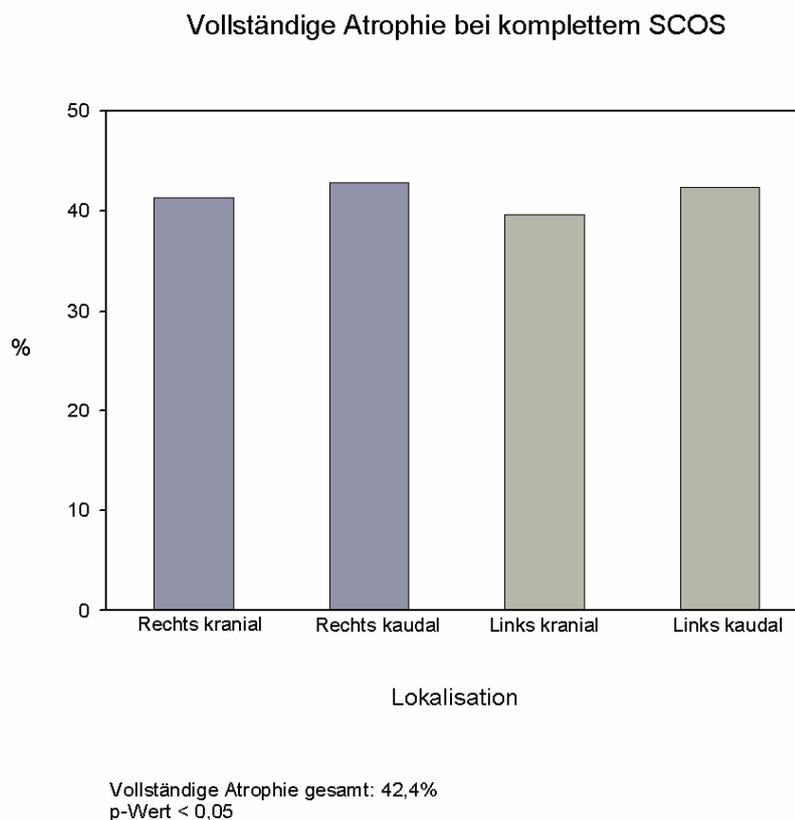


Abb. 28: Blockdiagramm 3: Vollständige Atrophie bei kompletten SCOS

4.2.7.2 Auftreten einer vollständigen Atrophie bei partiellem SCOS

Die Ergebnisse zum Auftreten einer vollständigen Atrophie beim partiellen SCOS waren überwiegend signifikant und es ergab sich ein Anteil von Biopsaten mit vollständiger Atrophie von 44,65%.

4.2.7.3 Auftreten einer Verdickung der Lamina propria bei komplettem SCOS

Mit derselben Herangehensweise wie unter 4.2.7.1 beschrieben wurde die Morphologie der Lamina propria in Biopsaten mit komplettem SCOS ausgewertet. Die Mittelwerte pro Lokalisation sind in der Abbildung 29, Blockdiagramm 4 dargestellt.

In durchschnittlich 84,9% der Fälle fand sich eine verdickte Lamina propria, wobei der Ausprägungsgrad der Verdickung von geringgrad bis extrem verdickt schwankte. Überwiegend handelte es sich um eine verdickte bis deutlich verdickte Lamina propria.

Der p-Wert ist in allen Fällen <0,001.

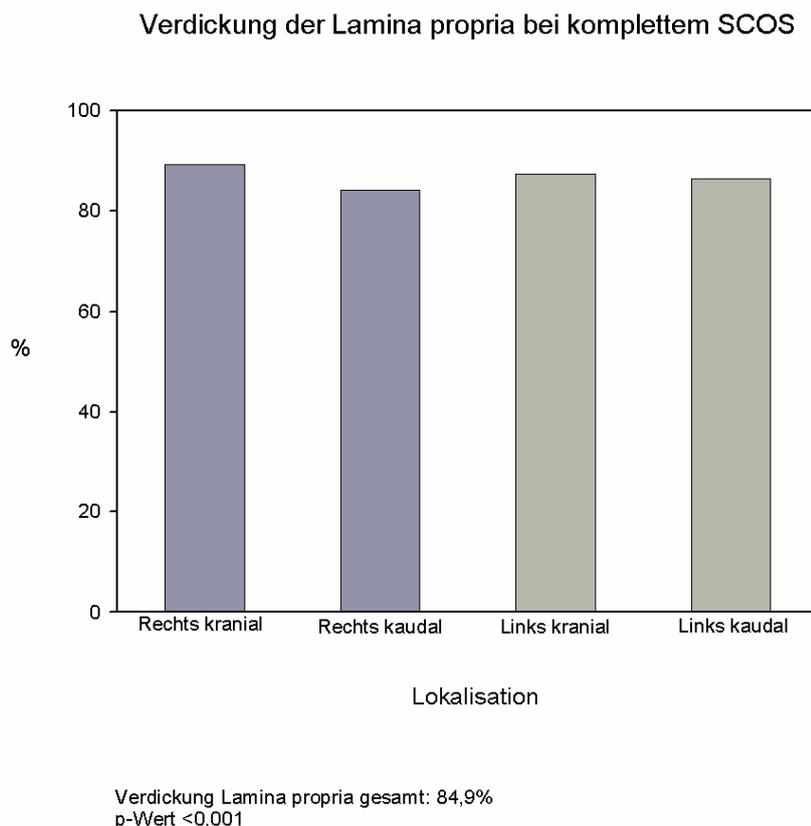


Abb. 29: Blockdiagramm 4: Verdickung der Lamina propria bei komplettem SCOS

4.2.7.4 Auftreten einer verdickten Lamina propria bei partiellem SCOS

Bei der Berechnung des Auftretens einer verdickten Lamina propria bei den Biopsaten mit partiellem SCOS mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

4.2.7.5 Leydigzellhyperplasie bei komplettem SCOS

Bei 32,4% der Fälle mit komplettem SCOS fand sich eine Leydigzellhyperplasie unterschiedlicher Ausprägung (geringgradige bis deutliche Leydigzellhyperplasie). Die deutliche Leydigzellhyperplasie trat jedoch weitaus seltener auf als die übrigen Ausprägungsstadien.

Eine Darstellung des prozentualen Auftretens pro Lokalisation findet sich in der Abbildung 30, Blockdiagramm 5.

Der p-Wert war in allen Fällen <0,01 und überwiegend < 0,001.

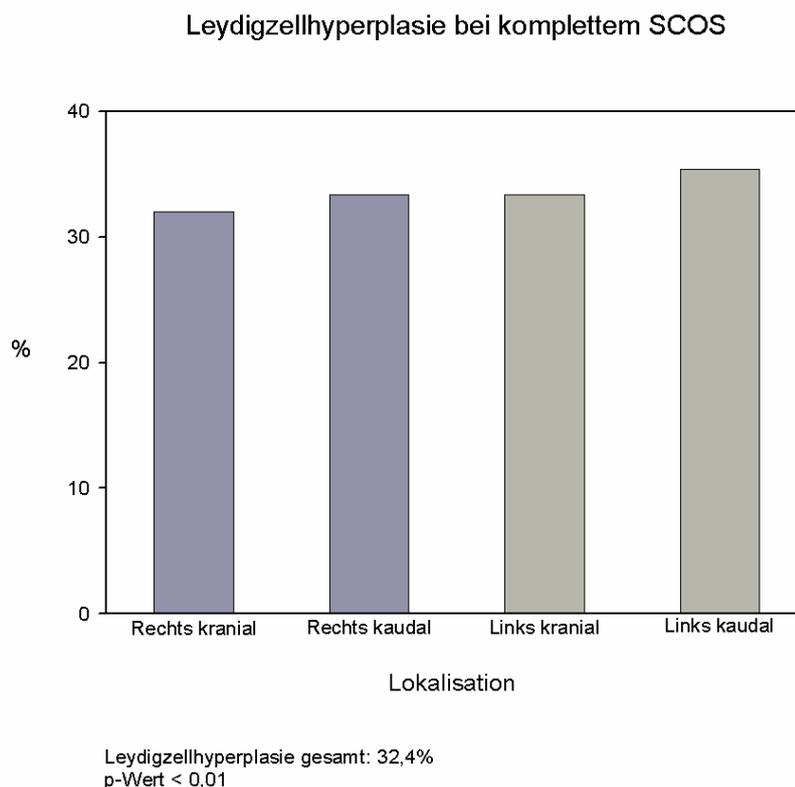


Abb. 30: Blockdiagramm 5: Leydigzellhyperplasie bei komplettem SCOS

4.2.7.6 Leydigzellhyperplasie bei partiellem SCOS

Da die Ergebnisse überwiegend außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls lagen, kann zum Auftreten einer Leydigzellhyperplasie bei Patienten mit partiellem SCOS keine Aussage gemacht werden.

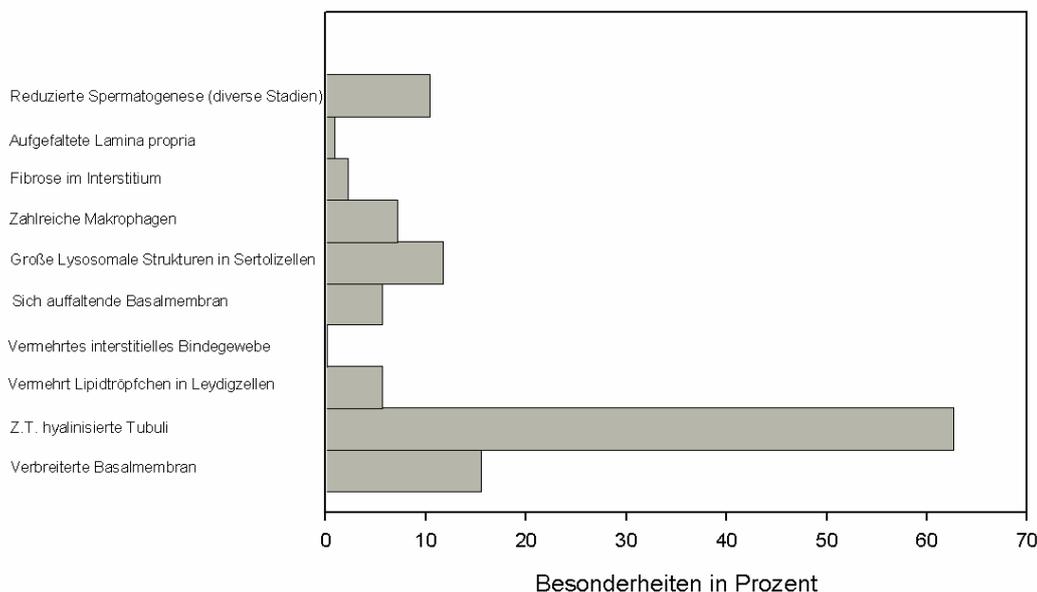
4.2.7.7 Besonderheiten in der Hodenmorphologie bei komplettem SCOS

Es wurde eine Vielzahl an histologischen Besonderheiten erfasst, welche abweichend sind von den separat beschriebenen morphologischen Abweichungen einer Leydigzellhyperplasie oder Verdickung der Lamina propria. Die Auflistung dieser Besonderheiten und ihr prozentualer Anteil finden sich in Abbildung 31, Balkendiagramm 3.

Insgesamt wiesen 63% der Proben mit komplettem SCOS histologische Besonderheiten auf, wobei am häufigsten hyalinisierte Tubuli mit einem Anteil von 62,7% auftraten.

Der p-Wert war überwiegend <0,001 und stets <0,05.

Histologische Besonderheiten beim kompletten SCOS



Häufigkeit Besonderheiten allgemein: 63%
p-Wert < 0,05

Abb. 31: Balkendiagramm 3: Histologische Besonderheiten bei komplettem SCOS

4.2.7.8 Besonderheiten in der Hodenmorphologie bei partiellem SCOS

Es konnten keine signifikanten Ergebnisse erbracht werden, da der errechnete p-Wert stets außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls lag.

4.2.7.9 Deformationen bei komplettem und partiellem SCOS

Sowohl bei den Biopsaten mit komplettem als auch bei denen mit partiellem SCOS lieferten die Analysen keine signifikanten Ergebnisse.

4.2.7.10 Auftreten von einer Neoplasie im Gesamtkollektiv bei partiellem oder komplettem SCOS

Eine Neoplasie im Gesamtkollektiv aller im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten TESE-ICSI-Fälle trat sehr selten auf. Rechts kranial und rechts kaudal waren es jeweils ein Fall (n=326 bzw. 318), links kranial ergaben sich 6 Fälle (von n=326) und links kaudal 5 Fälle mit Neoplasien im Biopsat (von n=321). Es resultiert eine mittlere Auftretenshäufigkeit von 0,9% (was durchschnittlich 3,25 betroffenen Patienten entspricht).

Da die Neoplasie sehr selten vorkam, ergaben sich für die Fälle mit komplettem oder partiellem SCOS keine aussagekräftigen Daten. Rechts kranial und rechts kaudal fanden sich weder beim partiellen noch beim kompletten SCOS Biopsate mit einer Neoplasie, links kranial und links kaudal trat beim partiellen SCOS in jeweils drei Fällen eine Neoplasie auf und beim kompletten SCOS waren sowohl links kranial als auch links kaudal jeweils ein Fall von Neoplasie in der Hodenprobe zu verzeichnen.

Ob das gehäufte Auftreten von Neoplasien im linken Hoden überzufällig häufig und damit von Bedeutung ist, kann aufgrund der geringen Fallzahlen nicht entschieden werden.

4.3 Analysen zur Risikogruppe

4.3.1 Definition einer Risikogruppe

Unter einer Risikogruppe versteht man aus epidemiologischer Sicht bestimmte Personen aus der Bevölkerung, die ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer bestimmten Erkrankung haben, Merkmale aufweisen, die diese Prädisposition anzeigen, und die durch die Übereinstimmung der Merkmale als Gruppe zusammengefasst werden können.

4.3.2 Altersverteilung bei Patienten mit komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom

Zur genaueren Abschätzung, welche Variablen zur Bildung einer Risikogruppe gehören könnten, wurde die Altersverteilung im vorliegenden Patientengut untersucht.

Nach Auswertung der Altersverteilung, das Spektrum reicht von 19 bis 60 Jahren, wurden Altersgruppen in den folgenden Intervallen gebildet:

Gruppe 1: 19 bis 31 Jahren (=jung)

Gruppe 2: 32 bis 37 Jahren (=mittel)

Gruppe 3: 38 bis 60 Jahren (=alt)

Die Gruppeneinteilung erfolgt nach dem statistischen Kriterium, dass in jeder Gruppe ca. 33% der Patienten enthalten sind. Die drei Gruppen mit der Variable

Alter erhielten in der Analyse die Zahlen 1, 2 und 3 entsprechend der Bezeichnung jung, mittel und alt. Die Analyse erfolgte als Kreuztabelle, wobei die Altersgruppen jung, mittel und alt jeweils mit der Lokalisation des kompletten bzw. partiellen SCOS (rechts kranial, rechts kaudal, links kranial und links kaudal) korreliert wurden.

4.3.2.1 Komplettes SCOS

Es zeigte sich in allen Lokalisationen ein häufigeres Auftreten des kompletten SCOS bei der jungen und mittleren Gruppe, wobei wiederum die mittlere Gruppe häufiger betroffen war als die junge Patientengruppe (bis auf links kranial p-Wert < 0,05). Die genaue Verteilung ist in der Abbildung 32, Tabelle 5 aufgeführt.

Altersgruppe	rechts kranial (n Fälle)	rechts kaudal (n Fälle)	links kranial (n Fälle)	links kaudal (n Fälle)
Gruppe 1 (=jung)	29	22	24	30
Gruppe 2 (=mittel)	33	30	32	25
Gruppe 3 (=alt)	13	11	16	13
p- Wert	0,007 **	0,011**	0,107	0,014**

** = signifikant, da p- Wert < 0,05

Abb. 32: Tabelle 5: Altersverteilung bei komplettem SCOS bezogen auf die Lokalisation im Hoden

Die Interpretation dieser Ergebnisse erlaubt keinen Rückschluss auf ein ähnlich gehäuftes Auftreten des kompletten SCOS in der Bevölkerung, da es sich um die Untersuchung einer Kohorte handelt und damit in den Ergebnissen lediglich ein Kohortentrend aufgezeigt wird.

Der Einfluss anderer Erklärungen für das vorrangige Auftreten des SCOS bei 19 bis 37-jährigen soll in der Diskussion eingehender diskutiert werden.

4.3.2.2 Partielles SCOS

Mit demselben statistischen Rechenverfahren wurden die Auswertungen mit den Daten des partiellen SCOS durchgeführt. Es zeigte sich in allen Lokalisationen ein gehäuftes Auftreten des partiellen SCOS in der Gruppe 1 (=19 bis 31-jährige Männer), gefolgt von der Gruppe 2 (=32 bis 37-jährige), wobei in der Lokalisation

links kaudal kein Unterschied bestand. Bis auf rechts kranial trat das partielle SCOS in der Gruppe 3 deutlich seltener auf.

Die Analysen waren mit einem p-Wert unter 0,05 signifikant, ausgenommen der Fälle rechts kranial.

Die genaue Verteilung ist in Abbildung 33, Tabelle 6 ersichtlich.

Altersgruppe	rechts kranial (n Fälle)	rechts kaudal (n Fälle)	links kranial (n Fälle)	links kausal (n Fälle)
Gruppe 1 (=jung)	27	32	34	23
Gruppe 2 (=mittel)	18	22	15	23
Gruppe 3 (=alt)	19	15	13	9
p- Wert	0,211	0,019**	0,000**	0,015**

** = signifikant, da p- Wert < 0,05

Abb. 33: Tabelle 6: Altersverteilung des partiellen SCOS bezogen auf die Lokalisation im Hoden

4.3.3 Korrelation von Altersgruppe und Auftreten des kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndroms bezogen auf die Lokalisation im Hoden

Die zuvor beschriebene Untersuchung zur Altersverteilung des kompletten und partiellen SCOS bezieht sich auf das Auftreten pro Einzellokalisierung. Damit besteht keine Aussage darüber, wie viel tubuläres Hodengewebe betroffen ist, also ob nur in einer oder in mehreren Hodenproben ein komplettes bzw. partielles SCOS auftritt (=Ausmaß). Um eine Information über das Auftretensausmaß des SCOS zu bekommen, wurden deshalb im zweiten Schritt die vier Hodenproben pro Patient betrachtet.

Hierbei wurde die oben definierte Einteilung der Patienten nach dem Alter in drei Gruppen beibehalten. Die Altersgruppen wurden mit drei *Auftretenstypen* des kompletten bzw. partiellen SCOS korreliert. **Typ 0** bedeutet, dass in keiner der vier Lokalisationen ein komplettes oder partielles SCOS auftritt, bei **Typ 1** gibt es in ein bis drei Lokalisationen von vier ein komplettes oder partielles SCOS und bei **Typ 4** besteht in allen vier Lokalisationen ein komplettes oder partielles SCOS.

4.3.3.1 Komplettes SCOS

Die Analyse zeigte, dass wiederum die jungen bis mittleren Patienten häufiger und in höherem Maße betroffen waren als die alte Patientengruppe, da bei den Typen 1 und 4 in der Altersgruppe 1 (=19 bis 31 Jahre) und 2 (=32 bis 37 Jahre) mehr Fälle auftraten als in der Gruppe 3 (=38 bis 60 Jahre). Die Werte sind in der unten angeführten Abbildung 34, Tabelle 7 abgebildet.

Die Ergebnisse waren im Chi-Quadrat-Test nach Pearson signifikant, da der p-Wert 0,019 betrug.

Altersgruppe	Typ 0	Typ 1	Typ 4
Gruppe 1 (= jung)	56	19	12
Gruppe 2 (=mittel)	58	16	17
Gruppe 3 (= alt)	74	9	6
gesamt	188	44	35

p-Wert 0,019

Abb. 34: Tabelle 7: Korrelation von Altersgruppe mit Lokalisationstyp bei komplettem SCOS

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die 19 bis 31-jährigen und die 32 bis 37-jährigen nicht nur häufiger ein komplettes SCOS aufweisen als die ältere Altersgruppe, sondern auch quantitativ größere Areale des Hodengewebes betroffen sind. Damit tritt in dieser Altersgruppe ein SCOS vermehrt auf und ist schwerwiegender in seiner Erscheinung.

4.3.3.2 Partielles SCOS

Bei dem Vergleich vom Verteilungstyp des partiellen SCOS mit der Altersverteilung fiel auf, dass in der Gruppe der jungen Patienten, ähnlich den Ergebnissen des kompletten SCOS, häufiger ein partielles SCOS auftrat als in den übrigen Altersgruppen (43/267), wobei aber am häufigsten der Typ 1 betroffen war mit 36 von 267 Fällen. Ein partielles SCOS in allen vier Lokalisationen (=Typ 4) trat gleich häufig bei der jungen und mittleren Altersgruppe auf (jeweils 7/267). Deutlich war der Unterschied zur Altersgruppe der 38 bis 60-jährigen hinsichtlich des Auftretens eines SCOS, die nur 4 Fälle des Typs 4 und 17 Fälle des Typs 1

aufwies. Zusätzlich hatten 68 von insgesamt 267 Patienten in keiner Hodenbiopsie ein partielles SCOS. Im Vergleich dazu waren es bei den jungen Patienten jeweils 44 und bei den mittleren 62 Fälle ohne partielles SCOS.

Die Analyseergebnisse waren mit einem p-Wert von 0,007 hochsignifikant.

Altersgruppe	Typ 0	Typ 1	Typ 4
Gruppe 1 (= jung)	44	36	7
Gruppe 2 (= mittel)	62	22	7
Gruppe 3 (= alt)	68	17	4
gesamt	174	75	18

p-Wert 0,007**

Abb. 35: Tabelle 8: Korrelation von Altersgruppe mit Lokalisationstyp bei partiellem SCOS

In Bezug auf den klinischen Wert werfen diese Ergebnisse die gleichen Fragen auf wie bei der Analyse zur Altersverteilung beim Auftreten des kompletten SCOS, nämlich warum vor allem die junge aber auch die mittlere männliche Altersgruppe ausgeprägter ein SCOS aufweist als die Gruppe der 38 bis 60-jährigen. Dieser interessanten Fragestellung soll in der Diskussion nachgegangen werden.

4.3 Analysen zum klinischen Wert des diagnostizierten Sertoli-cell-only-Syndroms

4.4.1 Vergleich des Nativpräparates und der Histologie bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom

Ziel der Analyse ist der Vergleich zwischen den Ergebnissen der Nativpräparate aus dem Fertilitätslabor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Lübeck mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung der Hodenbiopsien in Bezug auf die ICSI-Tauglichkeit von Spermatozoen. Da bei den histologischen Befunden zwischen ICSI-geeigneten Spermatozoen und der maximalen Entwicklung der Spermatogenese unterschieden wird, wurde zusätzlich zwischen ICSI-Eignung und maximaler Entwicklung der Spermatogenese verglichen.

Für die Auswertung wurde die bereits angeführte Typenkombination bei komplettem oder partiellem SCOS verwendet.

Typ 0= in keiner der vier Hodenbiopsien liegt ein komplettes oder partielles SCOS vor

Typ 1= in ein bis drei Hodenbiopsien Auftreten des kompletten oder partielles SCOS

Typ 4= in allen vier Lokalisationen Vorliegen des kompletten oder partiellen SCOS.

Diese drei Typenkombinationen wurden in einer Kreuztabelle jeweils mit den Ergebnissen aus den Nativpräparaten, der ICSI-Eignung aus den histologischen Befunden und der maximalen Entwicklung, ebenfalls aus der Begutachtung der Histologie, verglichen.

4.4.1.1 Ergebnisse bei komplettem SCOS

1. Nativpräparat Typ 0:

Im Nativpräparat der Hodenbiopsie fanden sich in der Patientengruppe ohne komplettes SCOS (= **Typ 0**) rechts kranial zu 58,5% Spermatozoen (79 /135), rechts kaudal waren es 70,4% (112/159), links kranial ebenfalls 70,4% (112/159) und links kaudal 69,2% (110/159). Bis auf rechts kranial waren die Daten hochsignifikant. Nach der Mittelwertbildung lässt sich sagen, dass in den als Nativpräparat begutachteten Fällen bei 67,1% (103,2/153) Spermatozoen gefunden werden.

2. Histologie Typ 0:

Im Vergleich dazu fanden sich in den histologisch begutachteten Präparaten beim **Typ 0** rechts kranial in 73,4% der Fälle (138/188) ICSI-taugliche Spermatozoen, rechts kaudal waren es 71,3% (134/188), links kranial 77,1% (145/188) und links kaudal 71,8% (135/188). Die Ergebnisse waren an allen Lokalisationen hochsignifikant.

Gemittelt fanden sich bei 73,4% (138/188) der Patienten ICSI-geeignete Spermatozoen.

3. Nativpräparat Typ 1:

Beim **Typ 1**, also den Patienten mit einem kompletten SCOS in einer bis drei Hodenproben, fanden sich rechts kranial im Nativpräparat in nur 37,5% der Fälle (12/32) Spermatozoen, rechts kaudal 37,9% (11/29), links kranial 41,4% (12/29) und links kaudal 51,3% (15/29). Auch hier waren die Daten, ausgenommen rechts kranial, statistisch signifikant. Der Mittelwert ergab das durchschnittliche Vorhandensein von Spermatozoen bei 42,0% (12,5/29,7) der Proben.

4. Histologie Typ 1:

In den histologischen Befunden wiesen beim **Typ 1** rechts kranial bei 27,3% (12/44) der Proben Spermatozoen auf, rechts kaudal 36,4% (16/44), links kranial 38,6% (17/44) und links kaudal 50,0% (22/44). Die Daten waren alle hochsignifikant. Es ergab sich nach der Mittelwertbildung, dass in 38,1% (16,7/44) der Semidünnschnittpräparate ICSI-geeignete Spermien vorhanden waren.

5. Nativpräparat Typ 4:

Bei der Patientengruppe **Typ 4**, also mit komplettem SCOS in allen vier Lokalisationen, fanden sich rechts kranial in 28,0% der Fälle (7/25) noch Spermatozoen, rechts kaudal waren es 7,4% (2/27), links kranial 3,7% (1/27) und links kaudal ebenfalls 3,7% (1/27). Die Ergebnisse waren, ausgenommen rechts kranial, signifikant. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durchschnittlich bei 10,7% (2,7/25,5) der Patienten Spermatozoen gefunden wurden.

6. Histologie Typ 4:

Dagegen fanden sich bei den histologisch begutachteten Hodenbiopsien beim **Typ 4** in allen Proben bei statistisch signifikanten Ergebnissen keine ICSI-geeigneten Spermatozoen.

Die Daten sind in der unten stehenden Abbildung 36, Tabelle 9 aufgeführt.

Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen folgende Aussagen ableiten:

1. In der Patientengruppe ohne vorliegendes komplettes SCOS finden sich in der Histologie mehr Spermatozoen für eine ICSI-Behandlung als im Nativpräparat (gemittelt 73,4% (138/188) versus 67,1% (103,2/153)).

2. Bei den Patienten mit Vorliegen eines kompletten SCOS in einer bis drei Hodenbiopsien finden sich in den Nativpräparaten mit einem Mittelwert von 42,0% (12,5/29,7) mehr Spermatozoen als in der histologischen Begutachtung mit einem Mittelwert von 38,1% (16,7/44).
3. In den Fällen mit komplettem SCOS in allen Biopsien weist die Begutachtung der Nativpräparate gemittelt in 10,7% (2,7/25,7) der Proben Spermatozoen auf, wohingegen in der histologischen Befundung keinerlei Spermatozoen sichtbar sind.

Schlussfolgernd kann keine Aussage dahingehend getroffen werden, dass ein Verfahren dem anderen überlegen ist in der Detektion ICSI-gerechter Spermatozoen.

Lokalisation	Typ 0 Nativ Spermatozoen vorhanden %	Typ 0 ICSI-gerechte Spermatozoen %	Typ 1 Nativ Spermatozoen vorhanden %	Typ 1 ICSI-gerechte Spermatozoen %	Typ 4 Nativ Spermatozoen vorhanden %	Typ 4 ICSI-gerechte Spermatozoen %
Rechts kranial	58,5	73,4*	37,5	27,3*	28,0	0,0*
Rechts kaudal	70,4*	71,3*	37,9*	36,4*	7,4*	0,0*
Links kranial	70,4*	77,1*	41,4*	38,6*	3,7*	0,0*
Links kaudal	69,2*	71,8*	51,3*	50,0*	3,7*	0,0*
Mittelwert%	67,1	73,4*	42,0	38,1*	10,7	0,0*

* = p-Wert signifikant

Abb. 36: Tabelle 9: Vergleich von vorhandenen Spermatozoen im Nativpräparat und im Semidünnschnitt-Präparat bei komplettem SCOS

4.4.1.2 Ergebnisse bei partiellem SCOS

1. Nativpräparat Typ 0:

Mit derselben Vorgehensweise wurden die Fälle mit partiellem SCOS analysiert. Hierbei ergaben sich die in Abbildung 37, Tabelle 10 aufgeführten Ergebnisse. Die Tabelle zeigt, dass beim **Typ 0** (also in allen Lokalisationen kein SCOS) im Nativpräparat rechts kranial 51,9% der Fälle (68 von 131) Spermatozoen gefunden wurden, rechts kaudal waren es 65,3% (96 von 147 Fälle), links kranial 63,9% (94

von 147 Fälle) und links kaudal 64,6% (95 von 147 Fälle). Gemittelt ergab dies einen Wert von in 61,4% (88,2/143) der Nativpräparate vorhandenen Spermatozoen.

Mit einem p-Wert $> 0,05$ waren die Daten nicht signifikant.

2. Histologie Typ 0:

Bei der Betrachtung der histologischen Befunde mit partiellem SCOS wiesen beim **Typ 0** rechts kranial 60,9% (106/174) der Biopsien Spermatozoen auf, rechts kaudal waren es 63,8% (111/174), links kranial ebenfalls 63,8% (111/174) und links kaudal 61,5% (107/174). Gemittelt fanden sich bei 62,5% (108,7/174) der histologisch begutachteten Hodenproben ICSI-geeignete Spermatozoen.

3. Nativpräparat Typ 1:

Für den **Typ 1** galt, dass rechts kranial 50% (25/50) Spermatozoen im Nativpräparat aufwiesen, rechts kaudal waren es 44,4% (24/54), links kranial 42,6% (23/54) und links kaudal 46,3% (25/54). Nach Ermittlung des Mittelwerts bedeutet dies, dass sich in 45,8% (24,2/53) der Biopsien Spermatozoen fanden.

Die Analysen waren nicht signifikant.

4. Histologie Typ 1:

Beim **Typ 1** ergab sich, dass rechts kranial 48% (36/75) der Biopsien Spermatozoen enthielten, rechts kaudal waren es 44% (33/75), links kranial 57,3% (43/75) und links kaudal 60% (45/75). Mit einem Mittelwert von 52,3% (39,2/75) lag die Anzahl an vorhandenen Spermatozoen höher als bei den Nativpräparaten.

Mit einem p-Wert $< 0,05$ waren die Berechnungen statistisch signifikant.

5. Nativpräparat Typ 4:

Sehr ähnliche Werte ergaben sich beim **Typ 4**, dem partiellen SCOS in allen Lokalisationen. Hier fanden sich rechts kranial in 45,5% (5/11) der Fälle Spermatozoen, rechts kaudal in 35,7% (5/14) der Fälle, links kranial in 57,1% (8/14) der Fälle und links kaudal in 42,9% der Fälle (6/14). Der Mittelwert zeigte das Vorhandensein von Spermatozoen in 45,3% (6/13,2) der Fälle.

Der p-Wert zu den Kreuztabellen der einzelnen Lokalisationen war nicht signifikant, womit die gewonnenen Aussagen als nicht statistisch gesichert gelten.

6. Histologie Typ 4:

Lag ein **Typ 4** vor, fanden sich rechts kranial in 44,4% der Fälle (8/18) Spermatozoen, rechts kaudal in 33,3% der Fälle (6/18), links kranial waren es ebenfalls 44,4% (8/18) und links kaudal 27,8% (5/18). Hier lag der Mittelwert bei 37,5% (6,7/18) der Fälle mit vorhandenen Spermatozoen.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Analysen der Nativpräparate mit partiellem SCOS keine Signifikanz aufweisen, wohingegen die Kreuztabellen zur ICSI-Eignung in der Histologie allesamt mit einem p-Wert unter 0,05 statistisch signifikant sind. Damit lässt kein Vergleich anstellen zwischen den Analysen zum Nativpräparat und den histologischen Befunden mit partiellem SCOS.

Lokalisation	Typ 0 Nativ Spermatozoen vorhanden %	Typ 0 ICSI-geeignete Spermatozoen %	Typ 1 Nativ Spermatozoen vorhanden %	Typ 1 ICSI-geeignete Spermatozoen %	Typ 4 Nativ Spermatozoen vorhanden %	Typ 4 ICSI-geeignete Spermatozoen %
Rechts kranial	51,9	60,9*	50,0	48,0*	45,5	44,4*
Rechts kaudal	65,3	63,8*	44,4	44,0*	35,7	33,3*
Links kranial	63,9	63,8*	42,6	57,3*	57,1	44,4*
Links kaudal	64,6	61,5*	46,3	60,0*	42,9	27,8*
Mittelwert%	61,4	62,5*	45,8	52,3*	45,3	37,5*

* = p-Wert signifikant

Abb. 37: Tabelle 10: Vergleich von vorhandenen Spermatozoen im Nativpräparat und im Semidünnschnitt-Präparat bei partiellem SCOS

4.4.1.3 Vergleich der maximalen Entwicklung und ICSI-geeigneter Spermatozoen bei komplettem SCOS

Beim **Typ 4** fanden sich sowohl bei der Variable „Maximale Entwicklung“ als auch bei der Variable „ICSI-geeignet“ keine Spermatozoen des Stadiums 7 oder 8.

Beim **Typ 1** wiesen in der Maximalentwicklung rechts kranial 22,8% geeignete Spermatozoen (10/44) auf, rechts kaudal 31,8% (14/44), links kranial 34,1% (15/44) und links kaudal 40,9% (18/44). Der p-Wert betrug in allen Lokalisationen 0,000 und ist damit hochsignifikant. Gemittelt waren beim Typ 1 32,5% (14,2/44) ausreichend entwickelte Spermatozoen ab dem Elongationsstadium vorhanden.

Beim **Typ 0** waren rechts kranial in 69,6% (131/188) Spermatozoen des Stadiums 7 und 8 vorhanden, rechts kaudal 67,2% (126/188), links kranial 72,3% (136/188) und links kaudal 70,8% (133/188). Die Daten waren hochsignifikant bei einem p-Wert von 0,000. Der Mittelwert ergab, dass 70% (131,5/188) geeignete Spermatozoenstadien aufwiesen.

Im Vergleich zu der Variable ICSI-gesamt (welche die Anzahl an ICSI-gesamten Spermatozoen pro Hodenprobe angibt) liegen die Werte der maximalen Entwicklung paradoxerweise unter denen der ICSI-Variablen. Zum Vergleich nochmals die Mittelwerte beim Typ 1 mit 38,1% (16,7/44) und beim Typ 0 mit 73,4% (138/188). Diese Werte liegen über denen der maximalen Entwicklung. Erwartungsgemäß hätten in der maximalen Entwicklung höhere Werte erzielt werden müssen, da hier Spermatozoenmorphologien in der Beurteilung unberücksichtigt bleiben, wohingegen bei der ICSI-Eignung nur morphologisch intakte Spermatozoen erfasst werden. Gründe für diese Abweichung werden in der sich anschließenden Diskussion der Ergebnisse erläutert.

4.4.1.4 Vergleich der maximalen Entwicklung und ICSI-gesamter Spermatozoen bei partiellem SCOS

Im Gegensatz zum **Typ 4** des kompletten SCOS enthielten die Variablen „maximale Entwicklung“ und „ICSI-gesamte Spermatozoen“ des partiellen SCOS deutlich Spermatozoen der Stufe 7 und 8 nach Holstein und Roosen-Runge.

Bei der Variablen „maximale Entwicklung“ enthielten rechts kranial 44,4% (8/18), rechts kaudal 27,8% (5/18), links kranial 50% (9/18) und links kaudal 27,8% (5/18) Spermatozoen der Stufe 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge. Insgesamt enthielten also noch 37,5% (6,7/18) der Proben des Typs 4 mit partiellem SCOS Spermatozoen der Stufe 7 und 8.

Beim **Typ 1** zeigten rechts kranial 40% (30/75) der Fälle elongierte Spermatozoen, rechts kaudal waren es 38,6% (29/75), links kranial 48% (36/75) und links kaudal 49,3% (37/75). Das ergab im Mittel 40% (33/75) Spermatozoen 7 und 8-positive Proben bei partiellem SCOS:

Den höchsten Anteil mit Spermatozoen-haltigen Biopsaten erbrachte der **Typ 0**: Rechts kranial fanden sich in 59,2% (103/174), rechts kaudal in 60,9% (106/174), links kranial ebenfalls in 60,9% (106/174) und links kaudal in 62,6% (109/174) der

Hodenproben Spermatozoen der Stufe 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge. Zusammenfassend stellte sich damit heraus, dass beim Typ 0 durchschnittlich 60,9% (106/174) der Hodenproben elongierte Spermatozoen enthielten.

Der p-Wert betrug bei allen Ergebnissen $< 0,0001$, womit die Ergebnisse als höchst signifikant anzusehen sind.

Der Vergleich der Variablen ICSI-geeignete Spermatozoen im Biopsat mit der maximale Entwicklung bis zu den elongierten Spermatozoen 7 und 8 erbrachte, dass beim **Typ 4** identische Werte erzielt wurden (37,5% (6,7/18) versus 37,7% (6,7/18)), bei **Typ 1** mit 52,3% (39,2/75) mehr ICSI-geeignete Spermatozoen in der histologischen Begutachtung gefunden werden als eine maximale Entwicklung bis zu den Spermatozoen 7 und 8 (44% (33/75)), und beim **Typ 0** die Rate an gefundenen ICSI-geeigneten Spermatozoen mit 62,5% (108,7/174) ebenfalls über der der Variablen „maximale Entwicklung“ (60,9% (106/174)) lag. Es sei nochmals darauf verwiesen, dass sich mit diesen Abweichungen zwischen im Diskussionsteil eingehender auseinandergesetzt werden wird.

4.4.1.5 Vergleich zwischen komplettem und partiellem SCOS

Welche Erkenntnisse ergeben sich im Vergleich der Daten aus den Fällen mit komplettem und partiellem SCOS? Zunächst möchte ich der Übersichtlichkeit und vereinfachten Vergleichbarkeit halber nochmals zusammenfassend die jeweiligen Mittelwerte nennen.

1. Vergleich der Nativpräparate mit komplettem oder partiellem SCOS:

Auf Grund der fehlenden Signifikanz bei den Ergebnissen der Nativpräparate mit partiellem SCOS, kann hier kein Vergleich angestellt werden.

2. Betrachtung der ICSI-Eignung bei komplettem und partiellem SCOS:

In der Patientengruppe des **Typs 0** mit weder partiellem noch komplettem SCOS wiesen die Hodenbiopsien im Mittel beim kompletten SCOS zu 73,4% (138/188) Spermatozoen auf, beim partiellen SCOS waren es 62,5% (108,7/174).

Beim **Typ 1** des kompletten SCOS fanden sich im Durchschnitt 38,1% (16,7/44) ICSI-geeignete Spermatozoen, beim partiellen SCOS waren es 52,3% (39,2/75).

Beim **Typ 4** fanden sich beim partiellen SCOS zu 37,5% (6,7/18) noch

Spermatiden, beim kompletten SCOS waren keinerlei ICSI-geeigneten Samenzellen im Semidünnschnitt auffindbar.

3. Vergleich der maximalen Entwicklung bei komplettem und partiellem SCOS:

Bei den Biopsaten mit kompletten SCOS des **Typs 4** fanden sich keine elongierten Spermatiden 7 und 8, wohingegen die Proben mit partiellem SCOS bei 37,5% (6,7/18) der Fälle eine Ausreifung bis in das Elongationsstadium aufweisen konnten.

Ebenfalls dem kompletten SCOS überlegen hinsichtlich der Ausreifungsrate bis zu den Spermatiden 7 und 8 nach Holstein und Roosen-Runge war das partielle SCOS des **Typs 1** mit einem prozentualen Anteil elongierter Spermatiden von 44% (33/75), gegen einem Anteil von 32,5% (14,2/44) beim kompletten SCOS.

Beim **Typ 0** hingegen erbrachte das komplette SCOS einen höheren Anteil an Spermatiden 7 und 8 (70% (131,5/188) versus 60,9% (106/174)).

Fazit:

Tendenziell sind beim partiellen SCOS meist mehr Spermatiden vorhanden als beim kompletten SCOS. Interessant ist der Unterschied in der Histologie beim Typ 0, da hier, entgegen der Erwartungen, der Typ 0 des kompletten SCOS mehr Fälle mit ICSI-geeigneten Spermatiden aufweist als das partielle SCOS. Dieser Unterschied fiel bereits beim Vergleich des Vorhandenseins ICSI-geeigneter Spermatiden (Punkt 4.2.4) auf und es sei nochmals auf die später in der Diskussion erfolgenden näheren Betrachtung dieses Phänomens verwiesen.

4.4.2 Analysen zur Motilität der Spermien bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom

Bei der Suche nach Parametern, die als Prädiktoren dienen könnten um eine Aussage über den Erfolg eine TESE-ICSI-Behandlung zu machen, wurde die Motilität vorhandener Spermien in den Nativpräparaten des Fertilitätslabors der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Lübeck untersucht.

Bei 262 der insgesamt 367 Fälle dieser Studie waren Angaben zur Motilität der Spermien, so welche vorhanden, zu finden.

4.4.2.1 Ergebnisse zur Spermienmotilität des gesamten Patientenkollektivs

Im Mittel fanden sich bei 16,5% (43/261) motile Spermien. Aufgeteilt auf die Lokalisationen fand sich rechts kranial zu 17,6% (46/262) Spermienmotilität, rechts kaudal 15,5% (40/255), links kranial 16,9% (45/267) und links kaudal 15,8% (41/260).

4.4.2.2 Ergebnisse zur Spermienmotilität bei komplettem SCOS

Bei den Fällen mit komplettem SCOS finden sich keine motilen Spermien.

4.4.2.3 Ergebnisse zur Spermienmotilität bei partiellem SCOS

Bei den Patienten mit partiellem SCOS waren insgesamt 14 Fälle mit Angaben zur Spermienmotilität vorhanden, bei denen durchschnittlich in 16,1% (2,3/14) eine Motilität nachzuweisen war. Pro Lokalisation sind dies im Einzelnen rechts kranial und rechts kaudal jeweils 14,3% (2/14) motile Spermien, links kranial 21,4% (3/14) und links kaudal 14,3% (2/14).

4.4.2.4 Zusammenfassende Beurteilung der Befunde

Aufgrund der geringen Fallzahlen und dem eher seltenen Vorkommen einer Spermienmotilität im Nativpräparat konnten keine weitergehenden Berechnungen zum prädiktiven Wert dieses Parameters durchgeführt werden. Deshalb erweist sich die Motilität der Spermatozoen im Rahmen dieser Studie als ungeeignet um eine Aussage über das Fertilitätspotential und die Erfolgsrate einer TESE-ICSI-Behandlung bei azoospermen Männern zu machen.

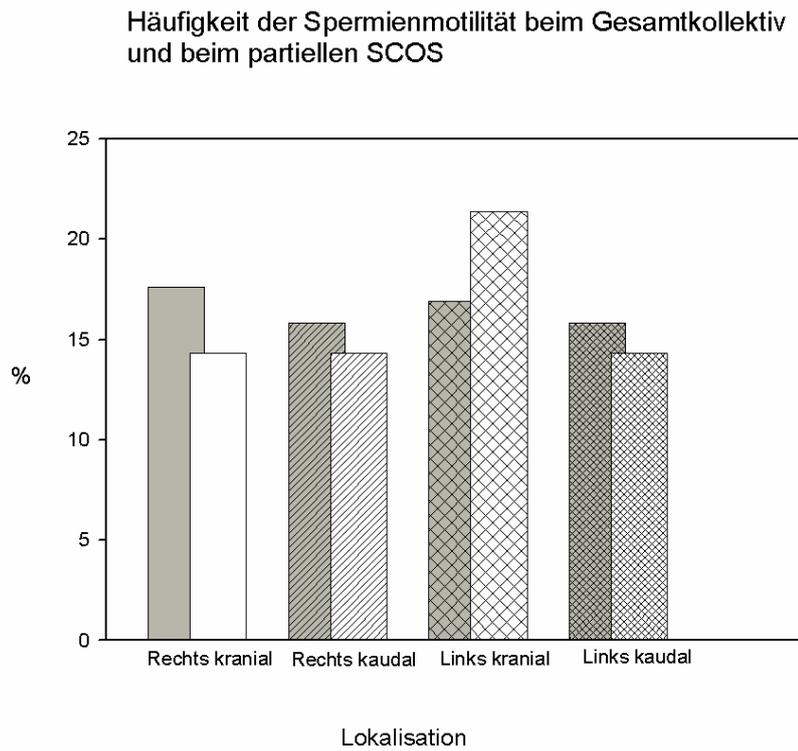


Abb. 38: Blockdiagramm 6: Spermienmotilität im Gesamtkollektiv und beim partiellen SCOS

(Dunkelgraue Balken= prozentualer Anteil der Spermienmotilität im Gesamtkollektiv, vorangestellt jener der Spermienmotilität beim partiellem SCOS)

5. Diskussion

Trotz des stetigen Fortschritts und der Weiterentwicklung in der Reproduktionsmedizin stellt das TESE/ICSI-Verfahren seit seiner Einführung 1992 durch Palermo et al. das derzeit erfolgreichste In-vitro-Fertilisationsverfahren dar. Die TESE/ICSI-Behandlung bietet Männern mit schwerer Subfertilität die Möglichkeit der genetischen Fortpflanzung, sofern sich Spermatozoen und ICSI-geeignete Spermatozoen im Hodenbiopsat finden. Ein Misslingen dieses Eingriffs bedeutet eine erhebliche psychische Belastung für das Paar (Seo und Ko, 2001). Das verlässlichste Ergebnis über die Chance einer erfolgreichen ICSI-Behandlung liefern die TESE und dessen histologische Begutachtung (Schulze et al., 1999; Sousa et al., 2002; Ludwig et al., 2005). Ist die Ursache der Azoospermie auf diese Weise aufgedeckt, kann eine prädiktive Aussage über die Rate einer erfolgreichen Spermatozoenextraktion gemacht werden (Ezeh et al., 1998; Seo und Ko, 2001; Sousa et al., 2002; Ferras et al., 2004; Ludwig et al. 2005).

In der vorliegenden Studie wurden die Begutachtungen von Hodenbiopsaten für eine TESE/ICSI-Behandlung unter besonderer Berücksichtigung des Sertoli-cell-only-Syndroms als Ursache einer non-obstruktiven Azoospermie unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Dies umfasste auch die detaillierte Evaluation des histologischen Erscheinungsbildes eines SCOS.

Eine Besonderheit der vorliegenden Studie liegt in der Unterscheidung zwischen komplettem und partiellem SCOS, sowie in der genauen Analyse der Anzahl ICSI-gerechter Spermatozoen.

Die Einzelaussagen der Ergebnisse sollen in ihrer Gesamtheit der Überprüfung dienen, ob das Lübecker Modell, das sich vor allem durch die Biopsatgewinnung aus vier Lokalisationen auszeichnet, eine prädiktive Aussage ermöglicht oder ob es zukünftig einer Modifikation unterworfen werden sollte. Eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung, ob sich histologische Prädiktoren für eine positive TESE und Risikogruppen definieren lassen.

5.1 Zum klinischen Bild des partiellen und kompletten Sertoli-cell-only-Syndroms

5.1.1 Befundvergleich zur Auftretenshäufigkeit des partiellen und kompletten SCOS

Einleitend soll nochmals betont werden, dass in der vorliegenden Studie zwischen partiellem und komplettem SCOS unterschieden wurde. Die fehlende Unterscheidung zwischen diesen beiden Formen, wie in vielen Studien praktiziert, wird von Anniballo et al. (2000) kritisiert, da sie einen Einfluss auf den Erfolg einer positiven Spermien- oder Spermatingewinnung durch TESE hat. Außerdem schränkt die Vereinheitlichung beider Formen die Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit ein, ebenso wie die Begutachtung von mehrheitlich einem Hodenbiopsat pro Patient oder pro Hodenseite. Dagegen wurden in dieser Studie, dem Lübecker Modell folgend, vier Hodenbiopsate pro Patient, d.h. zwei pro Hodenseite- kranial und kaudal-, histologisch bewertet.

Für eine bessere Vergleichbarkeit mit der Literatur sollen nur die aus der Auftretenshäufigkeit pro Hodenlokalisierung und pro Hodenseite gebildeten Mittelwerte diskutiert werden.

Von den 326 begutachteten Fällen weisen 21,53% ein komplettes und 19,35% ein partielles SCOS in mindestens einem Biopsat auf. Insgesamt hatten von den 367 untersuchten Patienten 40,9% ein partielles oder komplettes SCOS in mindestens einer Hodenprobe. Tournaye et al. (1997) berichteten von 25% SCOS-positiver Hodenproben, bei Ezeh et al. (1998) lag der SCOS-Anteil bei 30%, Schulze et al. (1999) beschrieben einen Anteil an Biopsaten mit SCOS von 28%, Seo und Ko (2001) erhoben einen SCOS-Anteil von 16,3% und bei Sousa et al. (2002) hatten insgesamt 38,5% ein SCOS, davon 61,4% mit komplettem und 38,6% mit partiellem SCOS.

Damit befinden sich die hier erhobenen Werte im Referenzbereich der in der Literatur beschriebenen Auftretenshäufigkeiten.

Zusätzlich findet sich im Vergleich des Auftretens von SCOS pro Hodenseite eine geringfügige Bevorzugung der rechten Hodenseite beim partiellen SCOS (20,65%

versus 18,05%). Beim kompletten SCOS besteht dieser Unterschied nicht (21,4% versus 21,65%).

Diese Befunde sind abweichend von der Studie von Schulze et al. (1999), nach deren Aussage der linke Hoden in höherem Maße eine eingeschränkte Spermatogenese aufweise als der rechte. Allerdings hatte die vorangegangene Studie von Jezek et al. (1998) mit einem kleineren Patientenkollektiv keine Unterschiede zwischen rechter und linker Hodenseite feststellen können. Dieses liegt die Vermutung nahe, dass sich bei größeren Fallzahlen die Bevorzugung einer Hodenseite niederschlagen würde.

Als Gründe für die von ihm beobachtete ausreifendere Spermatogenese im rechten Hoden diskutiert Schulze et al. (1999) eine günstigere Durchblutungs- und Stoffwechselsituation als im linken Hoden, da Varikozelen, als eine der zahlreichen Spermatogenese-mindernden Ursachen, bevorzugt die linke Seite betreffen (Nieschlag et al., 2000; Brown et al., 1967). Die Abhängigkeit von Spermatogenese und Durchblutungssituation wird in der Studie von Herwig et al. (2004) aufgezeigt und unterstützt die Aussage von Schulze et al. (1999), dass eine verminderte Durchblutung die Spermatogenese beeinträchtigen könnte.

5.1.2 Der maximale Tubulusradius in der Histologie als Prädiktor für den Ausreifungsgrad der Spermatogenese

Ein Zusammenhang zwischen Hodentubulusradius und Ausreifungsgrad der Spermatogenese wurde zwar bereits früher beschrieben (Ezeh et al. 1998; Anniballo et al., 2000; Reek et al., 2000; Luetjens et al., 2002), in dieser Studie wurde jedoch erstmalig der Hodentubulusradius mit den verschiedenen Reifestadien der Spermatogenese bei partiellem und komplettem SCOS korreliert. Eine Korrelation konnte zwischen dem maximalen Tubulusradius und der maximalen Entwicklung der Spermatogenese sowohl bei den Fällen mit komplettem als auch mit partiellem SCOS nachgewiesen werden. Daraus lässt sich ableiten, dass zum einen generell die Keimzellen umso weiter ausreifen, je größer der Tubulusradius ist, und zum anderen der maximale Tubulusradius als Prädiktor für den Ausreifungsgrad der Spermatogenese, und damit auch für das erfolgreiche Auffinden ICSI-geeigneter Spermatozoen, dienen kann.

Luetjens et al. (2002) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Tubulusdurchmesser bei partiellem und komplettem SCOS feststellen, was in dieser Studie nicht untersucht wurde, wohl aber zwischen dem Durchmesser der Samenkanälchen bei komplettem SCOS und ausreifender Spermatogenese. Der Tubulusdurchmesser bei ausreifender Spermatogenese war größer als der beim SCOS. Sie fanden aber, im Gegensatz zu dieser Studie, keine Korrelation zu den Spermatogenesestadien. Es muss aber hinzugefügt werden, dass Luetjens et al. bei ihren Auswertungen nicht zwischen maximalem und minimalem Tubulusdurchmesser unterschieden, sondern den Mittelwert der Hodentubulidurchmesser für ihre Korrelationen verwendeten und ihr Kollektiv nur 49 Patienten umfasste. Sowohl der Unterschied in der Analysenmethodik als auch in der Größe des Kollektivs könnten die Abweichung zu den Ergebnissen dieser Studie erklären. Dennoch ist der bei Luetjens et al. festgestellte Unterschied in der Größe der Hodentubuli bei einem SCOS oder ausreifender Spermatogenese ein weiterer Hinweis für den Tubulusdurchmesser als histologischen Prädiktor für den Reifegrad der Spermatogenese und damit auch für den potentiellen Erfolg einer TESE/ICSI-Behandlung.

Die Studie von Reek et al. (2000) zeigte keine enge Korrelation zwischen Tubulusdurchmesser und Spermatogenese. Es wurden aber lediglich 19 Patienten untersucht, von denen 7 einen Hodentumor, 6 ein Prostatakarzinom, 2 ein testikuläres Trauma und nur 4 eine testikuläre Infertilität hatten. Das Patientengut stimmt mit dem Spektrum der Krankheitsbilder dieser Studie nur wenig überein. Hinzu kommt die geringe Fallzahl, die zu diesem unklaren Ergebnis bei Reek et al. geführt haben kann.

Wegen der erstmaligen Beschreibung dieser wichtigen Feststellung in der vorliegenden Studie und den Kontroversen in der Literatur sollte diese anhand eines noch größeren Patientenkollektivs in einer weiteren Studie weiterverfolgt werden. Durch höhere Fallzahlen des partiellen und kompletten SCOS könnte dieser Zusammenhang bei verschiedenen Ursachen der testikulären Infertilität untersucht und die Korrelation noch deutlicher aufgezeigt werden. Wünschenswert wäre dabei auch die Berücksichtigung der Anzahl maximaler Hodentubuli. Die Anzahl der Hodentubuli pro Biopsat wurde bei der histologischen Begutachtung der Daten zwar erhoben, nicht aber die quantitative Verteilung der Hodentubulusdurchmesser. Damit ist keine Aussage darüber möglich, ob auch die

Quantität von maximalem Hodentubulusdurchmesser und Spermatozoen im Stadium 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge korrelieren.

5.1.3 ICSI-taugliche Spermatozoen bei komplettem und partiellem Sertoli-cell-only-Syndrom

Aufgrund der detaillierteren Befunderhebung im Hinblick auf ICSI-tauglichen Spermatozoen in dieser Studie können andere Arbeiten nur mit Einschränkung zum Vergleich herangezogen werden, weil sie nur über ungenaue Angaben verfügen.

In den Fällen der vorliegenden Studie wurden die diesbezüglichen Daten nur erhoben, wenn die Biopsate aus vier Hodenlokalisationen vorlagen, es wurde die Anzahl der ICSI-gerechten Spermatozoen beachtet und es fand die Form des SCOS Berücksichtigung.

Schlegel et al. (1997) konnten mittels TESE in 62% der Fälle ICSI-gerechte Spermatozoen gewinnen, Tournaye et al. (1997) berichteten von einer erfolgreichen TESE bei insgesamt 73,4% und Ezech et al. (1998) von 67% bei Patienten mit SCOS. Schulze et al. (1999) fanden bei 76,9% ICSI-gerechte Spermatozoen, bei Seo und Ko (2001) waren es 16,3% bei den Fällen mit SCOS und beim gesamten Patientenkollektiv 52,8%. Ludwig et al. (2005) konnten bei insgesamt 73,6% Spermatozoen gewinnen. In diesen Studien wurde jedoch nicht definiert, ab welcher Spermatozoenkonzentration eine ICSI-Eignung vorlag. Das mag die über die in dieser Studie erhobenen Werte liegenden Prozentsätze erklären, die im Folgenden wiederholt werden.

Für die Auswertung erfolgte eine Einteilung der ICSI-Eignung in drei Gruppen. Die **Gruppe 0** mit **0 bis 4 Spermatozoen** im Elongationsstadium galt als nicht ICSI-gerecht, die **Gruppe 1** mit **5 bis 10 Spermatozoen** wurde als partiell ICSI-gerecht angesehen und sicher ICSI-gerecht war die **Gruppe 3** mit mindestens **mehr als 11 Spermatozoen**. Zusätzlich fand eine Einteilung nach dem Auftretensmuster des kompletten und partiellen SCOS statt.

Beim **kompletten SCOS** in allen vier Lokalisationen fanden sich keine ICSI-gerechten Spermatozoen, bei einem kompletten SCOS in drei von vier Lokalisationen fanden sich bei 3% 5 bis 10 ICSI-gerechte Spermatozoen (=Gruppe 1) und in nur 1,05% der Fälle über 11 Spermatozoen (=Gruppe 2). Bei einem kompletten SCOS in zwei von vier Lokalisationen wiesen 5,3% eine partielle ICSI-

Eignung auf und 1,5% konnten als sicher ICSI-gesegnet eingestuft werden, bei einem kompletten SCOS in nur einer Lokalisation fanden sich keine Fälle mit partieller ICSI-Eignung und 1,65% mit über 11 Spermatoziden. In den Fällen mit fehlendem SCOS in allen vier Lokalisationen waren 47,6% nicht ICSI-gesegnet (0-4 Spermatoziden), 57,9% partiell ICSI-gesegnet und 83,1% sicher ICSI-gesegnet. Wird die Einteilung nach Anzahl der gefundenen Spermatoziden außer Acht gelassen, finden sich in insgesamt 70,4 % der Fälle Spermatoziden innerhalb der Gruppe ohne komplettes SCOS.

Bei einem **partiellen SCOS** in allen vier Lokalisationen fanden sich in 10,5% der Fälle 5-10 und in 3,6% der Fälle über 11 ICSI-gesegnete Spermatoziden, waren drei von vier Lokalisationen betroffen, fanden sich keine Fälle mit partieller ICSI-Eignung und 1,6% waren ICSI-gesegnet, bei zwei von vier Lokalisationen mit partiellem SCOS fanden sich in der Gruppe 1 (4-10 Spermatoziden) 5,3% und 2% in der Gruppe 2 (>11 Spermatoziden). Bei nur einer Lokalisation mit partiellem SCOS wiesen 6,6% eine partielle und 3,6% eine sichere ICSI-Eignung auf. Bestand in keiner Lokalisation ein partielles SCOS, fanden sich 31,6% mit 5-10 ICSI-gesegneter Spermatoziden und 65,1% mit über 11 Spermatoziden. Insgesamt waren in dieser Gruppe durchschnittlich in 65,2% der Fälle 5 bis >11 Spermatoziden in der Hodenprobe enthalten.

Beim Vergleich der Daten vom kompletten und partiellen SCOS ist auffällig, dass in Bezug auf das Auffinden von Spermatoziden in der histologischen Begutachtung die Fälle mit komplettem SCOS in den verschiedenen Lokalisationen generell weniger Spermatoziden aufweisen als die Fälle mit partiellem SCOS. Ein komplettes SCOS in allen Hodenproben zeichnet sich durch das vollständige Fehlen von Spermatoziden aus. In der Lokalisationsverteilung von einem fehlenden kompletten SCOS in allen Lokalisationen hingegen finden sich mehr Spermatoziden. Hier weisen durchschnittlich 70,4% der Biopsate ICSI-gesegneter Spermatoziden auf, wohingegen dieselbe Gruppe beim partiellen SCOS nur 65,2% ICSI-gesegneter Spermatoziden vorweist.

Eine Erklärung könnte in einer für diese komplexe Rechnung zu geringen Fallzahl liegen, die zu einer Verzerrung geführt hat, da es weniger Fälle mit einem partiellen SCOS gab. Durch eine erneute Berechnung mit einer Gleichverteilung an Fällen mit partiellem und komplettem SCOS und einem größeren Kollektiv

könnte diese eventuelle Verzerrung umgangen werden. Es ist aber durchaus möglich, dass andere unerkannte Faktoren zu diesem Ergebnis geführt haben und diese in einer erneuten Analyse aufgedeckt werden könnten.

5.1.4 Die Verminderung des Hodenvolumens bei eingeschränkter Spermatogenese

In Analogie zu den Studien von Tournaye et al. (1997), Schlegel et al. (1997), Ezeh et al. (1998) und Seo und Ko (2001) fand sich ein vermindertes Hodenvolumen bei Patienten mit komplettem oder partiellem SCOS in ein bis drei (von insgesamt vier) Hodenlokalisationen.

Eine Korrelation von Hodenvolumen und positiver TESE wurde in dieser Studie nicht untersucht. Nach Tournaye et al. (1997), Schlegel et al. (1997), Ezeh et al. (1998), Seo und Ko (2001) und Ludwig et al. (2005) eignet sich das Hodenvolumen jedoch nicht als Prognosefaktor für eine positive TESE, da keine Korrelation zwischen einer positiven TESE und dem Hodenvolumen bei einem SCOS, einem maturation arrest oder schwerer Hypospermatogenese besteht. Dagegen besagt die Studie von Raman und Schlegel (2003), dass Hodenvolumen und positive TESE bei Patienten mit Kryptorchismus korrelieren.

5.1.5 Der Spermatogenese-arrest auf der Ebene der frühen runden Spermatiden- ein endgültiger Zustand?

In Anlehnung an die von Tesarik et al. (1998) postulierte These, dass in den Fällen, in denen sich keine elongierten bis ausgereiften Spermatiden im Ejakulat von azoospermen Männern fänden aber meistens noch für eine ICSI-Behandlung in Frage kommenden frühe runde Spermatiden vorhanden seien, untersuchte die vorliegende Studie bei den Fällen mit einem Entwicklungsstopp auf der Ebene der frühen runden Spermatiden, in welchem Prozentsatz tatsächlich keine darüber hinausgehende Spermatogeneseentwicklung in der Hodenhistologie stattfindet. An dieser Stelle sollte vermerkt werden, dass die Vergleichbarkeit dieser Studie mit der Arbeit von Tesarik und Mitarbeitern eingeschränkt ist. Sie formulierten ihre These anhand der Untersuchung von Ejakulaten von Männern mit Azoospermie, was wenig sinnvoll erscheint, während in der vorliegenden Studie die

Spermatogeneseentwicklung von Hodenproben im Semidünnschnittpräparat begutachtet wurden. Da aber diese These in der Literatur kontrovers diskutiert wurde, sollte die Fragestellung nach einem endgültigen Spermatogenese-arrest auf Ebene der frühen runden Spermatiden in die Untersuchung aufgenommen werden.

Tesarik et al. (1998) verglichen die Ejakulate azoospermer Männer mit den Biopsaten derselben Personen. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass die im Ejakulat enthaltenen Spermatidenstadien ebenso im histologischen Präparat vorgefunden würden und die Untersuchung des Ejakulats deshalb das optimale diagnostische Mittel zur Beurteilung der Spermatidenproduktion im Hoden. Auf diese Weise könne das Hodengewebe geschont und für eventuelle zukünftige therapeutische Biopsierungen aufgespart werden.

In den 79 Fällen mit einem Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatiden fanden sich nur 9 (11,4%), in denen eine Spermatogenese über dieses Stadium hinaus stattfand. In den übrigen 70 Fällen (88,6%) war es möglich, einige elongierte, und damit nach dem Lübecker Modell für eine ICSI-Behandlung geeignete, Spermatiden des Stadiums 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge im Semidünnschnitt zu detektieren.

Ezeh et al. (1998) berichteten bei Patienten mit Hypospermatogenese, dass neben frühen runden Spermatiden stets auch elongierte Spermatiden und teilweise auch einige Spermatozoen im histologischen Präparat vorhanden waren. Schulze et al. (1999) konnten in der Wet-Präparation (Nativpräparat) in nur 1,8% (26/1418) der Fälle ausschließlich frühe runde Spermatiden isolieren. In dieser Studie sind die 9 Fälle, in denen nur frühe runde Spermatiden auffindbar waren, das Ergebnis einer histologischen Begutachtung. Es ist also möglich, dass sich in einer Wet-Präparation diese Zahl nochmals verringern würde, da die histologische Begutachtung nur einen Ausschnitt der Hodenprobe auf einer bestimmten Ebene betrachtet, wohingegen in der Wet-Präparation ein Großteil des in den Hodentubuli befindlichen Keimzellmaterials herausgelöst und mikroskopisch analysiert werden kann. Die Arbeit von Schulze et al. kann ein wichtiger Hinweis für diese These sein.

Bei der Beurteilung muss nochmals der Unterschied in der Methodik betont werden, insbesondere beim Vergleich mit der Studie von Tesarik et al. (1998). Sie beziehen sich auf die Identifikation von Spermatiden im Ejakulat, während die

Daten dieser Arbeit, wie bereits erwähnt, aus der Begutachtung von Semidünnschnittpräparaten der Hodenbiopsate gewonnen wurden mit der bereits erwähnten nachteiligen Betrachtung von lediglich Ausschnitten. Die Begutachtung von Ejakulaten wiederum ist erheblich ungenauer als die Hodenhistologie und wenig effektiv, wenn es sich um Patienten mit Azoospermie handelt, bei denen von Vorneherein mit einer eingeschränkten Beurteilbarkeit aufgrund der vorliegenden Störung zu rechnen ist. Die Untersuchung des TESE-Materials ist der Ejakulatsuntersuchung in diesen Fällen sicherlich weit überlegen. Damit ist anzunehmen, dass Tesarik und Mitarbeiter bei der Analyse von Semidünnschnitten und ebenso bei einer Wet-Präparation einen höheren Anteil an elongierten oder ausgereiften Spermatozoen gefunden hätten. Sie wenden selbst ein, dass die Identifikation von Spermatozoen in gefärbten Präparaten erheblich leichter ist als im Nativpräparat. Zusätzlich ist möglich, dass einige Zellen fälschlicherweise für frühe runde Spermatozoen gehalten wurden. Die Arbeit von Vanderzwalmen et al. (1998) weist auf die Verwechslungsgefahr mit Erythrozyten, Zellkernen von Sertoli-Zellen und kleinen Lymphozyten hin, ebenso die Studie von Sousa et al. (2002).

Aufgrund der in dieser Arbeit gewonnenen Daten kann der These des vollständigen Spermatozoengenerationsarrestes auf Ebene der frühen runden Spermatozoen ohne weitere Ausreifung der Spermatozoen nicht in der Deutlichkeit zugestimmt werden wie von Tesarik postuliert. Vielmehr besteht die Tendenz zur verminderten aber vollständigen Ausreifung der Spermatozoengenerations trotz eines Arrestes auf Ebene der frühen runden Spermatozoen, da sich in der Mehrzahl noch wenige Spermatozoen im Elongationsstadium fanden. Die Daten von Schulze et al. (1999) unterstützen diese Ansicht.

5.1.6 Das Carcinoma-in-situ im Hodenbiopsat

Das Carcinoma-in-situ (CIS) fand sich in diesem Patientenkollektiv mit 0,9% (das entspricht im Mittel 3,25 Patienten) sehr selten, wobei überwiegend die linke Seite betroffen war (links kranial 6, links kaudal 5 Fälle, rechts kranial und rechts kaudal jeweils 1 Fall).

Schlegel et al. (1997) berichteten von einer Prävalenz von bis zu 3% eines CIS, Schluzer et al. (1999) von 0,7% (bei 766 biopsierten Patienten), Kúpker et al. (2000) erhoben einen Anteil von 2,9% (von 175 untersuchten Patienten) und Ludwig et al. (2005) von 2,3% (7/311 TESE bei 286 Männern).

Bei allen Hodenproben wurde ein Malignom erstmalig durch die histologische Begutachtung der Hodenproben festgestellt. Auffällig ist, dass die Häufigkeit des CIS bei den angeführten Studien abnimmt, je mehr Patienten untersucht wurden und bei keiner wird von einem bevorzugten Befall einer Hodenseite berichtet.

Die Ergebnisse für das Auftreten des CIS dieser Studie liegen im Referenzbereich der in der Literatur berichteten Auftretenshäufigkeiten. Zur Bevorzugung einer bestimmten Lokalisation im Hoden für die Manifestation eines CIS kann keine Aussage gemacht werden, da weder vergleichende Studien vorliegen noch bei einer so geringen Fallzahl beurteilt werden kann, ob es sich um eine zufällige Häufung von Neoplasien am linken Hoden handelt oder ob dies ein erster Hinweis auf eine Prädisposition der linken Hodenseite zur malignen Entartung ist.

5.1.7 Histologische Nebenbefunde beim kompletten und partiellen Sertoli-cell-only-Syndrom

Studien zu begleitenden morphologischen Veränderungen bei einem SCOS in der Histologie gibt es nur wenige. Eine Verdickung der Lamina propria bei SCOS wird von Anniballo et al. (2000) ohne Prozentangaben beschrieben, Reek et al. (2000) berichten von einer Lamina-propria-Verdickung (mit Prozentangaben) in fokalen Atrophie-Zonen, nicht aber bei Patienten mit einem SCOS. Die Arbeit von Luetjens et al. (2002) korreliert die Dicke der Lamina propria von Patienten mit partiellem und komplettem SCOS miteinander und jeweils mit normaler Spermatogenese. Auch hier werden keine Angaben über die prozentuale Rate einer Lamina-propria-Verdickung gemacht. Zur Auftretenshäufigkeit einer vollständigen Atrophie oder einer Leydigzellhyperplasie bei einem SCOS finden sich keine vergleichenden Literaturangaben.

5.1.7.1 Vollständige Atrophie bei komplettem und partiellem SCOS

Die vollständige Atrophie einiger Hodentubuli in Biopsaten mit komplettem SCOS trat bei 42,3% der Fälle auf, beim partiellen SCOS boten 44,6% dieses Bild. Bei

den Hodenproben mit partiellem SCOS weist ein höherer Anteil vollständig atrophisierte Tubuli auf, was an dem gemischten histologischen Bild liegen mag, dass sich dem Befunder häufig bietet. Die Studie von Ezeh et al. (1998) beschreibt das Vorkommen einer fokalen vollständigen Atrophie bei SCOS in 50% der Fälle. Eine Unterscheidung zwischen partiellem und komplettem SCOS fand hierbei nicht statt.

5.1.7.2 Verdickung der Lamina propria und Leydigzellhyperplasie bei komplettem SCOS

Eine Verdickung der Lamina propria fand sich bei 84,9% der Biopsate mit komplettem SCOS. Wie bereits eingangs erwähnt, gibt es keine vergleichenden Prozentangaben in der Literatur. Luetjens et al. (2002) beschreiben eine Korrelation zwischen Tubulusdurchmesser und Dicke der Lamina propria (je verdickter die Lamina propria, desto vermindert ist der Hodentubulusdurchmesser), sowie zwischen partiellem oder komplettem SCOS und normaler Spermatogenese (die Lamina propria ist bei einem SCOS deutlich verdickt gegenüber der bei normaler Spermatogenese). Zwischen der Dicke der Lamina propria bei einem partiellen oder kompletten SCOS besteht dagegen kein Unterschied.

In dieser Studie konnte die Lamina-propria-Verdickung zwischen komplettem und partiellem SCOS nicht verglichen werden, da die Ergebnisse beim partiellen SCOS keine Signifikanz aufwiesen. Eine Verdickung trat mit im Mittel 59,3% jedoch seltener auf als beim kompletten SCOS. Dieser Wert ist jedoch nicht signifikant und sollte deswegen nur als ungefähre Angabe aufgefasst werden.

Eine Leydigzellhyperplasie war bei Biopsaten mit komplettem SCOS bei 32,4% zu finden. Hierzu liegen ebenfalls keine vergleichenden Angaben aus anderen Studien vor.

5.2 Diskussion zur Risikogruppe

5.2.1 **Das Alter als Risikofaktor für ein Sertoli-cell-only-Syndrom?**

Bei dem Vergleich von Alter der Patienten und dem Auftreten eines kompletten oder partiellen SCOS fiel auf, dass die junge (19- bis 31-jährige) und mittlere (32-

bis 37-jährige) Altersgruppe häufiger von einem SCOS betroffen waren als die alte Altersgruppe (38- bis 60-jährige) (Vergleiche hierzu mit Tabellen 5 und 6 auf den Seiten 56 und 57).

Ein **komplettes SCOS** wiesen im Mittel 26,25 Patienten der 19- bis 31-jährigen, 30 Patienten der 32- bis 37-jährigen und nur 13,25 Patienten der 38- bis 60-jährigen Männer (von insgesamt 278 Fällen) auf.

Ein **partiellles SCOS** fand sich gemittelt bei 29,0 Fällen der 19- bis 31-jährigen, bei 19,5 Fällen der 32- bis 37-jährigen und bei 14 Fällen der 38- bis 60-jährigen Männer (von insgesamt 250 Fällen).

Zusätzlich zeigte sich, dass bei der jungen und mittleren Altersgruppe mehr Hodengewebe betroffen war als bei den 38- bis 60-jährigen (vergleiche Tabellen 7 und 8 auf den Seiten 58 und 59).

Beim **kompletten SCOS** wiesen von insgesamt 267 Fällen nur 56 Patienten in der jungen Altersgruppe kein SCOS auf, in der mittleren fanden sich 58 Fälle und in der alten Altersgruppe 74 Fälle ohne SCOS.

Der Unterschied zwischen den Altersgruppen zeigte sich, wenn auch nicht ganz so deutlich wie beim kompletten SCOS, ebenfalls bei den 267 Patienten mit partiellem SCOS. Hier hatten 44 Männer der jungen Altersgruppe, 62 der mittleren und 68 der alten Altersgruppe kein SCOS.

Es ist möglich, dass es sich bei diesen Ergebnissen um den Effekt einer sozialen Selektion handelt. Nach Anniballo et al. (2000) sind ungefähr 1% aller Männer von einer testikulären Insuffizienz betroffen, von denen sich nur 10% einer umfassenden Fertilitätsdiagnostik unterziehen. Es ist also einerseits möglich, dass nur ein geringer Prozentsatz an fertilitätsgestörten Männern erfasst wurde, andererseits könnte die Altersgruppe eine bedeutende Rolle in dieser Selektion spielen, da die reproduktive Phase des Mannes ihren Höhepunkt zwischen dem 19. bis 40. Lebensjahr erlebt (Nieschlag et al., 2000).

Zusätzlich mag dieses Phänomen aber auch ein Indiz der in der Literatur diskutierten Abnahme des Spermienvolumens und der Spermienqualität sein (Auger et al., 1995; Andersen et al., 2000; Jørgensen et al., 2001). Als Verursacher der fraglich sinkenden Fruchtbarkeit werden Umweltfaktoren wie Stress, Umweltverschmutzung, Nikotinabusus und ethnische Faktoren sowie die Saisonalität der Spermienproduktion diskutiert, aber gesicherte Befunde für eine eindeutige Antwort liegen noch nicht vor (Fisch et al., 1996; Vierula et al., 1996).

Zu bedenken sind auch die 20- bis 25-jährigen Beobachtungszeiträume dieser Studien. Es ist fraglich, ob sich der Effekt einer sinkenden Samenqualität bei den teilweise sehr geringen Altersunterschieden innerhalb der Altersgruppen dieser Studie zeigen würde.

Nach Ludwig et al. (2005) besteht jedoch keine Korrelation zwischen Alter und TESE-Erfolg. Reek et al. (2000) stellten mit steigendem Alter eine Zunahme von fokalen Atrophien im Hoden und damit eine Abnahme der Fertilität fest. Luetjens et al. (2002) beobachteten in ihrer Studie mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Spermatogenese bei Patienten mit AZFc-Deletionen und nahmen an, dass diese kontinuierliche Abnahme mit der Zeit in einem kompletten SCOS münden könne. Ähnliches berichten Krausz und McElreavey (1999) über bestimmte Deletionen des Y-Chromosoms, bei denen eine Oligozoospermie in einer Azoospermie mündet. Die Daten dieser Arbeit können diese Hypothese nicht bestätigen, da das Auftreten eines SCOS bei den 38- bis 60-jährigen seltener auftrat als bei den übrigen Altersgruppen.

5.3 Diskussion zum klinischen Wert des diagnostizierten Sertoli-cell-only-Syndroms

5.3.1 Vergleichende Betrachtung der Spermatozidenkonzentration in der Hodenhistologie und im Nativpräparat

In dieser Studie fand erstmals der Vergleich der Anzahl ICSI-geeigneter Spermatoziden im Nativpräparat und der Hodenhistologien bei Patienten mit komplettem und partiellem SCOS statt. Zusätzlich erfolgte in den Befunden der Hodenhistologie und dem Nativpräparat eine Abstufung der Schwere des SCOS statt. Typ 0 wies in keine der vier Hodenbiopsaten ein SCOS auf, beim Typ 1 waren ein bis drei Biopsaten von vieren SCOS-positiv und beim Typ 4 bestand bei allen vier Hodenproben ein SCOS.

5.3.1.1 Hodenhistologie des kompletten SCOS

In der Hodenhistologie des kompletten SCOS konnten beim Typ 0 in 73,4% der Fälle ICSI-geeignete Spermatoziden gefunden werden. Bei einem kompletten SCOS in einer bis drei Lokalisationen (Typ 1) fanden sich noch 38,1% ICSI-geeigneter

Spermatiden und beim Typ 4 konnte die Histologie keinerlei Spermatiden detektieren.

Im Nativpräparat waren bei den Fällen ohne komplettes SCOS in 67,1% der Fälle Spermatiden auffindbar, beim Typ 1 42,0%, und bei einem kompletten SCOS in allen vier Lokalisationen konnten in noch 10,7% Spermatiden isoliert werden.

Silber et al. (1997) fanden bei 62% der Fälle mit non-obstruktiver Azoospermie ausreichend ICSI-geeignete Spermatiden, allerdings ohne Angabe einer Spermatidenanzahl. Bei Ezeh et al. (1998) war bei 67% der SCOS-Patienten eine erfolgreiche Spermatidengewinnung (durch wet-Präparation) möglich. In der Untersuchung von Schulze et al. (1999) konnten bei insgesamt 76,9% der Männer Spermatiden für eine ICSI-Behandlung gewonnen werden. Bei obstruktiver Azoospermie lag der Wert bei 62,8%. Zusätzlich wurde ebenfalls die Hodenhistologie mit der Aufbereitung des Nativpräparats verglichen. Es zeigte sich, dass in 1,9% (27/1418) keine ausgereiften Spermatiden in der TESE-Präparation isoliert werden konnten trotz positiver Hodenhistologie, in 14,8% (213/1418) war eine erfolgreiche TESE-Präparation möglich obwohl in der Hodenhistologie ICSI-geeigneten Spermatiden fehlten. Seo und Ko (2001) konnten im Falle eines SCOS bei 16,3% der Patienten Spermatiden im Nativpräparat isolieren, bei einem maturation arrest bei 62,5% und bei Hypospermatogenese bei 89,2%. Raman und Schlegel (2003) konnten bei Patienten mit non-obstruktiver Azoospermie durch Kryptorchismus in 74% Spermatiden gewinnen, bei Patienten mit non-obstruktiver Azoospermie anderer Genese in 58% der Fälle. Ludwig et al. (2005) unterschieden bei der Auswertung der Hodenbiopsate zwischen obstruktiver und non-obstruktiver Azoospermie. Im Fall der non-obstruktiven Azoospermie enthielten 97,4% (38/39) und bei non-obstruktiver Azoospermie 64,6% (124/192) ICSI-geeignete Spermatiden.

5.3.1.2 Vergleich von Hodenhistologie und Nativpräparat

Die Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Präparation des Hodengewebes im Nativpräparat der Hodenhistologie beim Vorliegen eines kompletten SCOS überlegen ist. Wodurch dieser Unterschied entsteht, bleibt ungeklärt.

Interessanterweise liefert die Hodenhistologie bei fehlendem komplettem SCOS bessere Ergebnisse als das Nativpräparat (73,4% versus 67,1% ICSI-geeigneter Spermatiden). Auch hier ist unklar, wie diese Differenz zustande kommt. Diese

könnte darin begründet sein, dass das Semidünnschnittpräparat eine detailliertere Darstellung der Hodentubulusemorphologie bietet als das Nativpräparat. Das unterstreicht, dass Hodenhistologie und Nativpräparat einander ergänzen und beide Methoden bei jeder geplanten TESE-ICSI-Behandlung durchgeführt werden sollten.

Dennoch gibt es neben der Hodenhistologie und dem Versuch einer TESE-Behandlung keinen weiteren Prädiktor für den Erfolg einer TESE-ICSI-Behandlung bei einer non-obstruktiven Azoospermie und im Besonderen bei einem SCOS (Ezeh et al., 1998; Schulze et al., 1999; Anniballo et al., 2000; Seo und Ko, 2001; Ludwig et al., 2005).

Zusätzlich sei darauf verwiesen, dass durch die vorherige Begutachtung des Fertilitätspotenzials des Mannes eine unnötige ovarielle Stimulation der Partnerin vermieden werden kann (Johannisson et al., 1998; Schulze et al., 1999; Bals-Pratsch et al., 2000, Anniballo et al., 2000; Seo und Ko, 2001; Ludwig et al., 2005).

5.3.1.3 Hodenhistologie des partiellen SCOS

Beim partiellen SCOS fand sich beim Typ 0 in 62,5% Spermatozoen, beim Typ 1 52,3% und beim Typ 4 37,5 %.

Die Daten konnten nicht mit denen der Nativpräparate verglichen werden, da die Daten der Nativpräparate keine statistische Signifikanz aufwiesen (p-Wert > 0,05).

5.3.1.4 Vergleich zwischen komplettem und partiellem SCOS

Aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit einer noch vorhandenen Spermatozoenbildung in einigen Tubuli beim partiellen SCOS überrascht das bessere Ergebnis des Typ 4 (SCOS in allen vier Proben) mit 37,5% ICSI-gerechter Spermatozoen versus keine geeigneten Spermatozoen beim Typ 4 des kompletten SCOS nicht.

Der Unterschied vermindert sich jedoch deutlich bereits beim Typ 1. Hier finden sich in den Hodenproben des partiellen SCOS bei 52,3% Spermatozoen versus 38,1% beim kompletten SCOS und beim Typ 0 kehrt sich das Verhältnis um (62,5% beim partiellen SCOS versus 73,4% beim kompletten SCOS). Leider finden sich hierzu in der Literatur keine erklärenden Angaben. Sousa et al. (2002) konnten bei den 61,4% der Patienten mit komplettem SCOS nur bei 2,9% ICSI-

geeignete Spermatozoon gewinnen, wogegen bei den übrigen 38,6% mit partiellem SCOS in 77,3% eine erfolgreiche TESE möglich war. Allerdings differenzieren Sousa et al. nicht zwischen der Anzahl an benötigten Hodenproben (3 bis 10 Biopsate auf einer Hodenseite und evtl. auch auf der kontralateralen, wenn sich keine Spermatozoen in den Nativpräparaten fanden) und der Lokalisationen. Beim Lübecker Modell werden dagegen beide Hodenseiten biopsiert aber nur zwei Proben pro Seite entnommen und die Lokalisation der Biopsatentnahme wird dokumentarisch festgehalten. Das könnte die etwas geringeren Prozentsätze erklären.

Es kann spekuliert werden, dass der Unterschied der Ergebnisse von partiellem und komplettem SCOS in dieser Studie statistisch bedingt ist, da das Kollektiv der Fälle mit komplettem SCOS größer ist. Ebenso ist eine Erklärung, dass beim partiellen SCOS ein bunteres histologisches Bild vorliegt mit im Allgemeinen verminderter Spermatozoogenese. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass die Histologie sich immer nur auf Ausschnitte des untersuchten Gewebes bezieht und keinesfalls eine endgültige Aussage über die Situation der nicht begutachteten Anteile machen kann (Johannisson et al., 1998).

5.3.2 Maximale Ausreifung der Spermatozoogenese und ICSI-geeignete Spermatozoen in der Histologie

Beim Vergleich der maximalen Entwicklung der Spermatozoogenese im Semidünnschnitt und der Anzahl ICSI-geeigneter Spermatozoen stellte sich heraus, dass eine Differenz auftrat zwischen den Angaben zur maximalen Entwicklung der Spermatozoen und der ICSI-Eignung. Die gefundenen Raten von Fällen mit maximaler Entwicklung zu den Spermatozoenstadien 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge lagen paradoxerweise unter denen ICSI-geeigneter Spermatozoen, sowohl beim partiellen wie auch beim kompletten SCOS.

Die Abweichung erklärt sich höchstwahrscheinlich aus den Bewertungsmodalitäten. Zu Beginn der Bewertung von Semidünnschnittpräparaten 1995-1996 wurden Spermatozoen der Stufe 6 (=frühe runde Spermatozoen) nach Holstein/Roosen-Runge als ICSI-geeignet betrachtet. Im Verlaufe der Diskussionen im Andrologischen Arbeitskreis der Universität zu Lübeck veränderten sich die Modalitäten, da sich die frühen runden Spermatozoen

in mehreren Studien als weniger geeignet erwiesen hatten (Silber und Johnson, 1998; Vanderzwalmen et al., 1998; Schulze et al., 1999; Sousa et al., 2002). Es wurden nunmehr Spermatozoen der Stufe 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge als ICSI-geeignet bewertet.

5.3.3 Der klinische Wert des Lübecker Modells

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass das SCOS sich im Hodengewebe inhomogen verteilt (Schlegel et al., 1997; Reek et al., 2000; Sousa et al., 2002), was aus den Ergebnissen dieser Studie ebenfalls hervor geht. Wie die Daten verdeutlichen, liegt ein komplettes oder partielles SCOS in allen vier Hodenbiopsaten in nur 35 bzw. 18 von 267 Fällen vor. Das bedeutet, dass in den übrigen Fällen beim kompletten SCOS die Möglichkeit auf das Auffinden von ICSI-gerechten Spermatozoen gegeben ist. Beim partiellen SCOS besteht diese Möglichkeit immer.

Bereits Schulze et al. (1999) unterstreichen die Wichtigkeit der bilateralen Hodenprobenentnahme, da sie die Chancen auf eine erfolgreiche TESE-ICSI-Behandlung steigert. Je mehr Hodengewebe aus verschiedenen Regionen vorliegt, desto wahrscheinlicher wird die Isolation geeigneter Spermatozoen trotz Azoospermie. Den Erfolg des Lübecker Modells belegen die Studien von Bals-Pratsch et al. (2000) und Ludwig et al. (2005).

Gleichzeitig sollte die Zahl der entnommenen Hodenproben beschränkt werden, da bei ausgedehnten und wiederholten Eingriffen eine weitere Verschlechterung der Fruchtbarkeitssituation zu befürchten ist (Schlegel und Su, 1997; Seo und Ko, 2001; Anniballo et al., 2005).

Obwohl in die Auswertung dieser Arbeit keine Mehrfachbiopsate eines Patienten eingeflossen sind, wurden zuvor sämtliche aus Biopsaten gewonnenen Daten analysiert. Deshalb fand auch eine Dokumentation der Fälle mit mehrfachen Probenentnahmen statt, die in Hinblick auf eine eventuelle Fertilitätsminderung durch den wiederholten Eingriff untersucht wurden. Insgesamt 11 Patienten wurden mehrfach biopsiert. Davon hatten zwei bereits bei der ersten Probenentnahme in allen vier Lokalisationen ein komplettes SCOS. Diese Situation blieb unverändert.

Bei einem Patienten mit linksseitig voll ausreifender Spermatogenese und rechtsseitiger Ausreifung bis zu den Spermatozyten fand keine Verschlechterung statt.

In drei Fällen fand bei zwei von vier Lokalisationen eine Verbesserung, in den übrigen zwei eine Verschlechterung statt.

Bei einem Patienten vollzog sich nach der zweiten Probenentnahme eine Verschlechterung, die dritte jedoch (ein Jahr später) zeichnete sich durch eine Verbesserung aus.

Ein Patient bot das gesamte Spektrum: In zwei Lokalisationen verbesserte, in einer gleichbleibend gute und in einer verschlechterte Spermatogenese.

Drei Fälle schließlich zeigten eine Verschlechterung der Spermatogenese in allen vier Lokalisationen.

Anhand dieses Mischbilds und der Größe des Kollektivs lässt sich keine Aussage bezüglich der schädigenden Wirkung der Hodenbiopsierung machen.

Als gesichert gelten jedoch die Vorteile der histologischen Begutachtung. Sowohl diese Studie als auch die von Johannisson et al. (1998), Schulze et al. (1999), Küpker et al. (2000), Bergmann (2005) und Ludwig et al. (2005), um nur einige zu nennen, belegen den Vorteil der sichereren Erfassung testikulärer, maligner Tumoren durch die Semidünnschnitttechnik ohne immunhistochemische Untersuchung. Ein weiterer Vorteil ergibt sich hier dem Lübecker Modell durch sein Entnahmeschema. Aufgrund der kranialen und kaudalen Probenentnahme pro Hodenseite kann ein guter Überblick über die morphologische Situation im Hoden gegeben werden.

Der weitere Nutzen liegt in der Vermeidung unnötiger ovarieller Stimulation der Partnerin (Schulze et al., 1999; Bals-Pratsch et al., 2000; Anniballo et al., 2000; Seo und Ko, 2001; Ludwig et al., 2005).

Dieselben Studien belegen weiterhin, dass neben einer versuchten TESE-Behandlung die Histologie das einzige prädiktive Verfahren über das erfolgreiche Auffinden ICSI-gereifter Spermatozoen für eine ICSI-Behandlung ist.

Zusätzlich ermöglicht das Lübecker Modell eine differenzierte Aussage über den Spermatogenesestatus, denn entgegen der Aussage von Silver et al. (1990), derzufolge nur eine geringe Zahl von Tubuli einen Überblick verschafft, fanden sich bei 6,3% in der Hodenhistologie ausgereifte Spermatozoen, die mit der Begutachtung des Nativpräparats nicht erfasst wurden. Zusätzlich tritt das SCOS,

eine vollständige Atrophie oder ein Spermatogenesearearrest teilweise nur fokal auf mit wenigen verbleibenden Tubuli mit voll ausreifender Spermatogenese. Diese Fälle könnten bei einer weniger ausgedehnten Betrachtung übersehen werden, mit der Folge der Unterlassung einer ICSI-Behandlung. Die Konsequenzen trägt schließlich das Paar, welches mit dem tiefen Wunsch nach Nachwuchs den Rat und die Hilfe des Reproduktionsmediziners ersucht, und schlimmstenfalls um die Möglichkeit der Erfüllung dieses Traumes gebracht wird.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die histopathologischen Befundberichte der Hodenbiopsate von TESE-ICSI-Patienten aus den Jahren 1996 bis 2004 unter besonderer Berücksichtigung des partiellen und kompletten SCOS retrospektiv ausgewertet. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich mit den Daten der Nativpräparate aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Ziel war es zum Einen zu prüfen, wie häufig sich ICSI-geeignete Spermatozoen in den Semidünnschnitten mit partiellem oder komplettem SCOS finden und zum Anderen die histologischen Veränderungen beim kompletten und partiellen SCOS eingehender zu betrachten, um histologische Prädiktoren für ein mögliches Fertilitätspotential des TESE-ICSI-Patienten auszumachen.

Die wesentlichen Befunde aus den ausgewerteten Daten sind folgende:

- 1.) Für das komplette SCOS ergab sich eine mittlere Auftretenshäufigkeit von 21,5%. Es konnte weder eine bevorzugte Hodenseite noch eine bevorzugte Hodenlokalisierung festgestellt werden. Ähnlich verhielt es sich beim partiellen SCOS mit einem Anteil von 19,3%, jedoch einer geringen Bevorzugung der rechten Hodenseite. Eine deutliche Bevorzugung einer der vier untersuchten Hodenlokalisationen fand sich nicht.
- 2.) Ein charakteristisches Verteilungsmuster des kompletten und partiellen SCOS konnte nicht aufgedeckt werden.
- 3.) Eine als ICSI-geeignete (> 11 elongierte Spermatozoen) und mäßig ICSI-geeignete (5 bis 10 elongierte Spermatozoen) Anzahl von Spermatozoen fanden sich in keiner der vier Lokalisationen mit komplettem SCOS. In die Gruppe ohne ICSI-Eignung (0 bis 4 elongierte Spermatozoen) fielen 42,7% der Patienten mit komplettem SCOS. Bei den azoospermen Patienten ohne komplettes SCOS in allen vier Biopsaten konnten in 47,6% keine ausreichende ICSI-Eignung festgestellt werden, in 57,9% eine mäßige ICSI-Eignung und in 83,1% eine sichere ICSI-Eignung. In den Fällen mit einem kompletten SCOS in einer bis drei von insgesamt vier Proben waren 0-2,4% nicht ICSI-geeignet, 0-15,8% mäßig ICSI-geeignet und 0-2,4% sicher ICSI-geeignet.

4.) Beim partiellen SCOS in allen vier Lokalisationen wiesen 12,2% keine ICSI-Eignung, 10,5% eine mäßige und 3,6% eine sichere ICSI-Eignung auf. In den Fällen ohne partielles SCOS konnten in 73,2% keine ausreichende, in 31,6% eine mäßige und in 65,2% eine sichere ICSI-Eignung festgestellt werden. Bei einem partiellen SCOS in einer bis drei Lokalisationen fanden sich bis zu 3,7% ICSI-ungeeignete Fälle, bis zu 15,8% mäßig ICSI-geeignete und bis zu 5,4% sicher ICSI-geeignete Fälle.

5.) Das Hodenvolumen von azoospermen Männern mit komplettem oder partiellem SCOS war geringer als das von Patienten mit einer weitgehend normalen Spermatogenese. Dies war unabhängig davon, ob nur eine oder alle vier Hodenproben ein komplettes oder partielles SCOS hatten.

6.) Der maximale Hodentubulusdurchmesser ist als Prädiktor für den Ausreifungsgrad der Spermatogenese geeignet, denn je größer der maximale Durchmesser ist, desto weiter schreitet die Keimzellausreifung voran.

7.) Vom kompletten SCOS war am häufigsten die mittlere Altersgruppe betroffen. Sie wurde gefolgt von der jungen Gruppe. Bei beiden Gruppen wiesen jeweils auch mehr Lokalisationen ein SCOS auf.

8.) Beim partiellem SCOS war die junge Altersgruppe am häufigsten betroffen und auch in höherem Maße als die mittlere und die alte Altersgruppe, wobei wiederum in der alten Altersgruppe die Auftretenshäufigkeit und das Ausmaß des partiellen SCOS am geringsten waren.

9.) Bei einem Entwicklungsstopp auf der Ebene der frühen runden Spermatozyten fand lediglich in 9 von insgesamt 79 Fällen keine weitere Entwicklung bis zu den Spermatozyten 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge statt.

10.) Eine Maximalentwicklung bis zu den Spermatozyten 7 und 8 nach Holstein/Roosen-Runge fand bei einem kompletten SCOS in allen vier Lokalisationen gar nicht statt, während bei denen mit einem SCOS in einer bis drei Hodenproben zu 32,5% und bei keinem kompletten SCOS in allen Biopsaten zu 70% eine entsprechende Entwicklung stattfand.

11.) Beim partiellen SCOS in allen vier Hodenproben fand eine Entwicklung bis zu den Spermatozyten 7 und 8 bei 37,5% statt, beim SCOS in einer bis drei Lokalisationen bei 40% und beim Fehlen eines partiellen SCOS in allen Biopsaten bei 60,9%.

12.) Beim Vergleich von der Auffindensrate ICSI-geeigneter Spermatozoen im Nativpräparat und im Semidünnschnitt zeigte sich keine klare Überlegenheit bei einer der beiden Methoden, wobei die Daten der Nativpräparate mit partiellem SCOS wegen mangelnder statistischer Signifikanz in den Vergleich nicht miteinbezogen werden konnten.

13.) Eine Spermatozoenmotilität im Nativpräparat war durchschnittlich bei 16,5% vorhanden, beim partiellen SCOS waren es gemittelt 16,1% und beim kompletten SCOS fanden sich keinerlei motile Spermatozoen.

Die Synopsis dieser Studie zeigt, dass die Hodenhistologie nach wie vor der aussagekräftigste Prädiktor für den Erfolg einer TESE-ICSI-Behandlung ist, da nur auf diese Weise Einblicke über die Ursache testikulärer Subfertilität und deren Ausmaß möglich sind. Dennoch ist auch das Nativpräparat eine wertvolle Ergänzung zur Semidünnschnitt-Technik und kann noch vor der histologischen Befunderhebung durch den Pathologen eine orientierende Aussage über die Fruchtbarkeitssituation des Patienten machen.

Die Biopsatgewinnung nach dem Lübecker Modell ist ein sinnvolles Verfahren, da in dieser Studie verdeutlicht werden konnte, dass selbst bei einem kompletten SCOS auf einer Hodenseite oder in drei von vier Hodenproben noch eine Spermatozoenogenese bis mindestens zu den Spermatozoen im Elongationsstadium vorhanden sein kann und damit sich die Möglichkeit auf eine erfolgreiche ICSI-Behandlung bietet.

7. Literaturverzeichnis

Almroth L, Elmusharaf S, El Hadi N, Obeid A, El Sheikh MA, Elfadil SM, Bergstrom S: Primary infertility after genital mutilation in girlhood in Sudan: a case-control study.

Lancet, Band 366, 385-391, 2005

Anniballo R, Ubaldi F, Cobellis L, Sorrentino M, Rienzi L, Greco E, Tesarik J: Criteria predicting the absence of spermatozoa in the Sertoli cell-only syndrome can be used to improve success rates of sperm retrieval.

Hum. Reprod., Band 15, 2269-2277, 2000

Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NE: High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men.

Hum. Reprod., Band 15, 366-372, 2000

Arck PC, Rose M, Hertwig K, Hagen E, Hildebrandt M, Klapp BF: Stress and immune mediators in miscarriage.

Hum. Reprod., Band 16, 1505-1511, 2001

Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P: Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years.

N. Engl. J. Med., Band 332, 281-285, 1995

Bals-Pratsch M, Johannisson R, K pker W: Kryo-TESE. Ein optimales Konzept zur Behandlung der Azoospermie.

Gynäkologe, Band 33, 117-124, 2000

Behre HM, Yeung CH, Nieschlag E: Kapitel 6: Diagnostik der Infertilität und des Hypogonadismus. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 91-116, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Behre HM, Nieschlag E, Meschede D, Partsch CJ: Kapitel 7: Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 121-135, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Behre HM, Nieschlag E, Meschede D: Kapitel 9: Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 169-178, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Bergmann M: Spermatogenese. Physiologie und Pathophysiologie.

Urologe, Band 44, 1131-1138, 2005

Blick RL, Hoppensteadt D: Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update.

Clin. Appl. Thromb. Hemost., Band 11, 1-13, 2005

Brown JS, Dubin L, Hotchkiss RS: The varicocele as related to fertility.

Fertil. Steril., Band 18, 46-56, 1967

Campagne DM: Should fertilization treatment start with reducing stress?

Hum. Reprod., Band 21, 1651-1658, 2006

Ezeh UI, Moore HD, Cooke ID: Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure.

Hum. Reprod., Band 13, 3066-3074, 1998

Fernandez H, Sefrioui O, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R: Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility.

Hum. Reprod., Band 16, 1489-1492, 2001

Ferras C, Fernandes S, Marques CJ, Carvalho F, Alves C, Silva J, Sousa M, Barros A: AZF and DAZ gene copy-specific deletion analysis in maturation arrest and Sertoli cell-only syndrome.

Mol. Hum. Reprod., Band 10, 755-761, 2004

Figuroa-Damian R, Martinez-Velazco I, Villagrana-Zesati R, Arredondo-Garcia JL: Tuberculosis of the female reproductive tract: effect on function.

Int. J. Fertil Menopausal Stud., Band 41, 430-436, 1996

Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH: Semen analyses in 1283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality.

Fertil. Steril., Band 65, 1009-1014, 1996

Foresta C, Ferlin A, Garolla A, Moro E, Pistorello M, Barboux S, Rossato M: High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome.

Hum. Reprod., Band 13, 302-307, 1998

Haimov-Kochman R, Prus D, Ben-Chetrit E: Azoospermia due to testicular amyloidosis in a patient with familial Mediterranean fever.

Hum. Reprod., Band 16, 1218-1220, 2001

Hedinger CE, Dhom G: Kapitel 5: Störungen der Hodenfunktion. In: Doerr W, Seifert G (Hrsg.): Pathologie des männlichen Genitale. Hoden. Prostata. Samenblasen.

Band 21, 169-251, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991

Helling-Giese G, Kjetland EF, Gundersen SG, Poggensee G, Richter J, Krantz I, Feldmeier H: Schistosomiasis in women: manifestations in the upper reproductive tract.

Acta Trop., Band 62, 225-238, 1996

Herwig R, Tosun K, Pinggera GM, Soelder E, Moeller KT, Pallwein L, Frauscher E, Bartsch G, Wildt L, Illmensee K: Tissue perfusion essential for spermatogenesis and outcome of testicular sperm extraction (TESE) for assisted reproduction. J. Assist. Reprod. Genet., Band 21, 175-180, 2004

Holstein AF, Roosen-Runge EC: Atlas of human spermatogenesis. Grosse Verlag, Berlin, 1981

Holstein AF, Wulfhekel U: Die Semidünnschnitt-Technik als Grundlage für eine cytologische Beurteilung der Spermatogenese des Menschen. Andrologia, Band 3, 65-69, 1971

Honore LH: Pathology of female infertility. Curr. Opin. Obstet. Gynecol., Band 6, 364-371, 1994

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. Band 13, 1230-1234, 1998

Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, Andersen AN, Auger J, Cawood EHH, Horte A, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Vierula M, Toppari J, Skakkebak NE: Regional differences in semen quality in Europe. Hum. Reprod., Band 16, 1012-1019, 2001

Johannisson R, Bals-Pratsch M, Dietrich K: Die Bedeutung der Semidünnschnitt-Diagnostik an Hodenbiopsaten bei der Mikroinjektion (ICSI) mit testikulären Spermien (TESE). Frauenarzt Band 39, 1398-1404, 1998

Kliesch S, Kamischke A, Nieschlag E: Kapitel 18: Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 367-374, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Knuth UA, Schneider HPG: Kapitel 14: Andrologie-relevante Gynäkologie. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 269-309, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Krausz C, McElreavey K: Y chromosome and male infertility.

Frontiers in Bioscience, Band 4, e1-8, 1999

Küpker W, Schlegel PN, Al-Hasani S, Fornara P, Johannisson R, Sandmann J, Schill T, Bals-Pratsch M, Ludwig M, Dietrich K: Use of frozen-thawed testicular sperm for intracytoplasmatic sperm injection.

Fertil Steril, Band 73, 453-458, 2000

Ludwig AK, Schultze B, Katalinic A, Johannisson R, Al-Hasani S, Dietrich K, Ludwig M: Evaluation von Prognosefaktoren für den Erfolg einer testikulären Spermienextraktion (TESE) und das Ergebnis einer ICSI nach TESE: retrospektive Auswertung von 311 Hodenbiopsien und 327 ICSI Zyklen.

Geburtsh. Frauenheilk. Band 65, 73-79, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York, 2005

Luetjens CM, Gromoll J, Engelhardt M, von Eckardstein S, Bergmann M, Nieschlag E, Simoni M: Manifestation of Y-chromosomal deletions in the human testis: a morphometrical and immunohistochemical evaluation.

Hum. Reprod., Band 17, 2258-2266, 2002

Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi S, Suzuki T, Makino T: Emotional distress of infertile women in Japan.

Hum. Reprod., Band 16, 966-999, 2001

Meschede D, Behre HM, Nieschlag E: Kapitel 11: Störungen im Bereich der Androgenzielorgane. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 219-233, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Nieschlag E: Kapitel 1: Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 3-9, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Nieschlag E, Behre HM, Meschede D, Kamischke A: Kapitel 8: Störungen im Bereich der Testes. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2. Auflage, 139-165, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Nistal M, Riestra ML, Paniagua R: Correlation between testicular biopsies (prepubertal and postpubertal) and spermogram in cryptorchid men.

Hum. Pathol., Band 31, 1022-1030, 2000

Raman JD, Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmatic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism.

J. Urol., Band 170, 1287-1290, 2003

Reniers J, Collet M, Frost, Leclerc A, Ivanoff B, Meheus A: Chlamydial antibodies and tubal infertility.

Int. J. Epidemiol., Band 18, 261-263, 1989

Rorth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, Dieckmann KP, Fossa SD, Grigor KM, Hendry WF, Herr HW, Looijenga LH, Oosterhuis JW, Shakkebaek NE: Carcinoma in situ in the testis.

Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl., Band 205, 166-186, 2000

Salzbrunn A, Benson DM, Holstein AF, Schulze W: A new concept for the extraction of testicular spermatozoa as a tool for assisted reproduction.

Hum. Reprod. Band 11, 752-757, 1996

Sandmann J, Fornara P, Al-Hasani S, Johannisson R: Verändert die Kryokonservierung nach MESA/TESE das Vorgehen bei männlicher Subfertilität? Das Lübecker Modell.

Abstract-Band 9. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie, 1997

Sandmann J, Fornara P, Büttner H et al.: Kryokonservierung und Mikrochirurgie. Das Lübecker Modell.

Arch. Gynecol. Obstet., Band 261, 165, 1998

Schlegel PN, Su LM: Physiological consequences of testicular sperm extraction.

Hum. Reprod., Band 12, 1688-1692, 1997

Schulze W, Knuth UA, Jezek D, Benson D, Fischer R, Naether OGJ, Baukloh V, Ivell R: Intratesticular sperm extraction. Basis for successful treatment in men with ejaculatory azoospermia. In: Ivell R, Holstein (Hrsg.): The Fate of the Male Germ Cell.

Plenum Press, New York, 81-88, 1997

Schulze W, Thoms F, Knuth UA: Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men.

Hum. Reprod. Band 14 (Suppl 1), 82-96, 1999

Seo JT, Ko WT: Predictive factors of successful testicular sperm recovery in non-obstructive azoospermia patients.

Int. J. Androl. Band 24, 306-310, 2001

Shah K, Sivapalan G, Gibbons N, Tempest H, Griffin DK: The genetic basis of infertility.

Reproduction, Band 126, 13-25, 2003

Sharma M, Sethi S, Daftari S, Malhotra S: Evidence of chlamydial infection in infertile women with fallopian tube obstruction.

Indian J. Pathol. Microbiol., Band 46, 680-683, 2003

Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M: Diversity of the inhibitory effects on fertilization by anti-sperm antibodies bound to the surface of ejaculated human sperm.

Hum. Reprod., Band 18, 1469-1473, 2003

Sigg C: Klassifizierung tubulärer Hodenatrophien bei Sterilitätsabklärungen. Bedeutung der sogenannten bunten Atrophie.

Schweiz. Med. Wochenschr., Band 109, 1284-1293, 1979

Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DD: The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilisation.

Hum. Reprod., Band 16, 1420-1423, 2001

Sousa M, Cremades N, Silva J, Oliveira C, Ferraz L, da Silva JT, Viana P, Barros A: Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcome after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids.

Hum. Reprod., Band 17, 1800-1810, 2002

Stauber M und Weyerstahl T: Teil A Kap. 4: Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe. In: Stauber M und Weyerstahl T: Gynäkologie und Geburtshilfe, 1. Auflage, 48-76, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001

The ESHRE Capri Workshop Group: Social determinants of human reproduction.

Hum. Reprod., Band 16, 1518-1526, 2001

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., Band 12, 80-86, 1997

Van Ahlen H, Hertle L: Kapitel 10: Störungen der Samendeposition. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.): Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes.

2.Auflage, 183-214, Springer-Verlag, Heidelberg, 2000

Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S, Suominen J: High and unchanged sperm counts of Finnish men.

Int. J. Androl., Band 19, 11-17, 1996

Wistuba J, Schrod A, Greve B, Hodges JK, Aslam H, Weinbauer GF, Luetjens CM: Organization of Seminiferous Epithelium in Primates: Relationship to Spermatogenic Efficiency, Phylogeny, and Mating System.

Biol. Reprod., Band 69, 582-591, 2003

Wood S, Aziz N, Millar A, Schnauffer K, Meacock S, El Ghobashy A, Lewis-Jones I: Morphological and morphometric attributes of epididymal and testicular spermatozoa following surgical sperm retrieval for obstructive and nonobstructive azoospermia.

Andrologia, Band 35, 358-367, 2003

Yablonski M, Sarge T, Wild RA: Subtle variations in tubal anatomy in infertile women.

Fertil Steril, Band 54, 455-458, 1990

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung von fehlgebildeten Akrosomen	8
Abb. 2: Bild einer Eizelle	11
Abb. 3: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	13
Abb. 4: Schematische Darstellung von Sertolizellen	15
Abb. 5: HE-Färbung. Leydigzellen im Hodeninterstitium	16
Abb. 6: Schema der Spermatischenentwicklung beim Erwachsenen	17
Abb. 7: Übersicht des Ablaufs der Spermatogenese von der Embryonal- und Fetalzeit bis zum Erwachsenen	18
Abb. 8: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Tubuli mit komplettem Sertoli-cell-only-Syndrom	27
Abb. 9 und 10: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Detail eines Tubulus mit komplettem SCOS, nur Sertolizellen enthaltend	27
Abb. 11: Semidünnschnitt-Präparat mit partiellem SCOS. Toluidinblau/Pyronin-Färbung	28
Abb. 12: Blockdiagramm 1 zur Häufigkeitsverteilung des kompletten SCOS	32
Abb. 13: Blockdiagramm 2 zur Häufigkeitsverteilung des partiellen SCOS	32
Abb. 14: Tabelle 1: Verteilungsmuster des kompletten SCOS	34
Abb. 15: Tabelle 2: Verteilungsmuster des partiellen SCOS	36
Abb. 16: Tabelle 3: Tubulusdurchmesser-Analyse bei komplettem SCOS	39
Abb. 17: Tabelle 4: Tubulusdurchmesser-Analyse bei partiellem SCOS	39
Abb. 18 und 19: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Hodentubulus mit ausreifender Spermatogenese	40
Abb. 20: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Vergrößerter Detailausschnitt aus Abbildung 19	41
Abb. 21: Balkendiagramm 1: ICSI-geeignete Spermatischen bei komplettem SCOS	43
Abb. 22: Balkendiagramm 2: ICSI-geeignete Spermatischen bei partiellem SCOS	44
Abb. 23: Grafik 2: Hodenvolumina bei komplettem SCOS	46
Abb. 24: Grafik 3: Hodenvolumina bei partiellem SCOS	47
Abb. 25: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Tubulus mit Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten	48

Abb. 26: Tabelle 5: Spermatogenese-arrest auf Ebene der frühen runden Spermatiden	49
Abb. 27: Semidünnschnitt. Toluidinblau/ Pyronin-Färbung. Anschnitte von Tubuli mit komplettem SCOS und vollständiger Atrophie	50
Abb. 28: Blockdiagramm 3: Vollständige Atrophie bei kompletten SCOS	51
Abb. 29: Blockdiagramm 4: Verdickung der Lamina propria bei komplettem SCOS	52
Abb. 30: Blockdiagramm 5: Leydigzellhyperplasie bei komplettem SCOS	53
Abb. 31: Balkendiagramm 3: Histologische Besonderheiten bei komplettem SCOS	54
Abb. 32: Tabelle 5: Altersverteilung bei komplettem SCOS bezogen auf die Lokalisation im Hoden	56
Abb. 33: Tabelle 6: Altersverteilung des partiellen SCOS bezogen auf die Lokalisation im Hoden	57
Abb. 34: Tabelle 7: Korrelation von Altersgruppe mit Lokalisationstyp bei komplettem SCOS	58
Abb. 35: Tabelle 8: Korrelation von Altersgruppe mit Lokalisationstyp bei partiellem SCOS	59
Abb. 36: Tabelle 9: Vergleich von vorhandenen Spermatiden im Nativpräparat und im Semidünnschnitt-Präparat bei komplettem SCOS	62
Abb. 37: Tabelle 10: Vergleich von vorhandenen Spermatiden im Nativpräparat und im Semidünnschnitt-Präparat bei partiellem SCOS	64
Abb. 38: Blockdiagramm 6: Spermienmotilität im Gesamtkollektiv und beim partiellen SCOS	69

9. Anhang

9.1 Auswertungsblatt

Journal-Nummer:
Name:

EM-Nummer:
Geb.-Datum:

	re. kranial		re. kaudal		li. kranial		li. kaudal	
vorhanden								
Spermatogenese- Begutachtung: allgemein								
Spermatogenese- Begutachtung: speziell								
vorwiegende Entwicklung								
maximale Entwicklung								
Deformationen								
Atrophie-Grad								
Anzahl Tubuli								
Durchmesser Samenkanälchen								
ICSI-geeignet								
Komplettes SCOS								
Partielles SCOS								
Vollständige Atrophie								
Max. Spermatogonien								
Max. Spermatozyten								
Max. Spermatisden	runde	mittlere	runde	mittlere	runde	mittlere	runde	mittlere
Max. Spermatisden 7/8								
Neoplasie								
Lamina propria								
Leydigzell- Hyperplasie								
Besonderheiten								
Hodenvolumen								
Anzahl Nativpräparat								
Motilität Spermatisden								

9.2 Klassifikation zur tabellarischen Auswertung der Befunde

Variable	Inhalt und Kodierung	Abkürzung
Patientennummer	Zahlenwert	PatNr
Fallzahl	Zahlenwert	FNr
Geburtsdatum		GebDat
Alter des Patienten bei Befunderhebung		Alter
H-Nummer		HNr
EM-Nummer		EMNr
Probe rechts kranial vorhanden	ja=1 nein=0	PRKrV
Probe rechts kaudal vorhanden	ja=1 nein=0	PRKaV
Probe links kranial vorhanden	ja=1 nein=0	PLKrV
Probe links kaudal vorhanden	ja=1 nein=0	PLKaV
Rechts kranial Spermatogenese-Begutachtung allgemein (homogene Tubuli)	Spermatogenese fehlend=01 Spermatogenese sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese deutlich reduziert=03 Spermatogenese reduziert=04 Spermatogenese geringgradig reduziert=05 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese ausreifend=07	RKrSBAHT
Rechts kaudal Spermatogenese-Begutachtung allgemein (homogene Tubuli)	Spermatogenese fehlend=01 Spermatogenese sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese deutlich reduziert=03 Spermatogenese reduziert=04 Spermatogenese geringgradig reduziert=05 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese ausreifend=07	RKaSBAHT
Links kranial Spermatogenese-Begutachtung allgemein (homogene Tubuli)	Spermatogenese fehlend=01 Spermatogenese sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese deutlich reduziert=03 Spermatogenese reduziert=04 Spermatogenese geringgradig reduziert=05 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese ausreifend=07	LKrSBAHT
Links kaudal Spermatogenese-Begutachtung allgemein (homogene Tubuli)	Spermatogenese fehlend=01 Spermatogenese sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese deutlich reduziert=03 Spermatogenese reduziert=04 Spermatogenese geringgradig reduziert=05 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese ausreifend=07	LKaSBAHT

Rechts kranial Spermatogenese-Begutachtung allgemein (inhomogene Tubuli)	Spermatogenese z.T. fehlend=01 Spermatogenese z.T. sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese z.T. deutlich reduziert=03 Spermatogenese z.T. reduziert=04 Spermatogenese z.T. geringgradig reduziert=05 Spermatogenese z.T. prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese z.T. ausreifend=07 Spermatogenese auf verschiedenen Ebenen reduziert=08	RKrSBAIT
Rechts kaudal Spermatogenese-Begutachtung allgemein (inhomogene Tubuli)	Spermatogenese z.T. fehlend=01 Spermatogenese z.T. sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese z.T. deutlich reduziert=03 Spermatogenese z.T. reduziert=04 Spermatogenese z.T. geringgradig reduziert=05 Spermatogenese z.T. prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese z.T. ausreifend=07 Spermatogenese auf verschiedenen Ebenen reduziert=08	RKaSBAIT
Links kranial Spermatogenese-Begutachtung allgemein (inhomogene Tubuli)	Spermatogenese z.T. fehlend=01 Spermatogenese z.T. sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese z.T. deutlich reduziert=03 Spermatogenese z.T. reduziert=04 Spermatogenese z.T. geringgradig reduziert=05 Spermatogenese z.T. prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese z.T. ausreifend=07 Spermatogenese auf verschiedenen Ebenen reduziert=08	LKrSBAIT
Links kaudal Spermatogenese-Begutachtung allgemein (inhomogene Tubuli)	Spermatogenese z.T. fehlend=01 Spermatogenese z.T. sehr deutlich reduziert=02 Spermatogenese z.T. deutlich reduziert=03 Spermatogenese z.T. reduziert=04 Spermatogenese z.T. geringgradig reduziert=05 Spermatogenese z.T. prinzipiell ausreifend=06 Spermatogenese z.T. ausreifend=07 Spermatogenese auf verschiedenen Ebenen reduziert=08	LKaSBAIT

Rechts kranial Spermatogenese-Begutachtung speziell (homogene Tubuli)	Spermatogenese fehlend=01 nur Sertolizellen=02 nur atypische Keimzellen=03 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien=04 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten=05 Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatischen=06 Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatischen=07 Entwicklungsstopp auf Ebene der späten Spermatischen (7/8)=08 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 Spermatogenese ausreifend=10 Entwicklungsstopp auf allen Stadien der Keimzeldifferenzierung=11 Entwicklungsstopp auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten und Spermatischen=14 Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatischen (7/8)=15	RKrSBSHT
Rechts kaudal Spermatogenese-Begutachtung speziell (homogene Tubuli)	Spermatogenese fehlend=01 nur Sertolizellen=02 nur atypische Keimzellen=03 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien=04 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten=05 Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatischen=06 Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatischen=07 Entwicklungsstopp auf Ebene der späten Spermatischen (7/8)=08 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 Spermatogenese ausreifend=10 Entwicklungsstopp auf allen Stadien der Keimzeldifferenzierung=11 Entwicklungsstopp auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten und Spermatischen=14 Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatischen (7/8)=15	RKaSBSHT

<p>Links kranial Spermatogenese-Begutachtung speziell (homogene Tubuli)</p>	<p>Spermatogenese fehlend=01 nur Sertolizellen=02 nur atypische Keimzellen=03 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatogonien=04 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatozyten=05 Entwicklungsstop auf Ebene der frühen runden Spermatiden=06 Entwicklungsstop auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatiden=07 Entwicklungsstop auf Ebene der späten Spermatiden (7/8)=08 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 Spermatogenese ausreifend=10 Entwicklungsstop auf allen Stadien der Keimzeldifferenzierung=11 Entwicklungsstop auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatozyten und Spermatiden=14 Entwicklungsstop auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatiden (7/8)=15</p>	<p>LKrSBSHT</p>
<p>Links kaudal Spermatogenese-Begutachtung speziell (homogene Tubuli)</p>	<p>Spermatogenese fehlend=01 nur Sertolizellen=02 nur atypische Keimzellen=03 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatogonien=04 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatozyten=05 Entwicklungsstop auf Ebene der frühen runden Spermatiden=06 Entwicklungsstop auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatiden=07 Entwicklungsstop auf Ebene der späten Spermatiden (7/8)=08 Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 Spermatogenese ausreifend=10 Entwicklungsstop auf allen Stadien der Keimzeldifferenzierung=11 Entwicklungsstop auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 Entwicklungsstop auf Ebene der Spermatozyten und Spermatiden=14 Entwicklungsstop auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatiden (7/8)=15</p>	<p>LKaSBSHT</p>

Rechts kranial Spermatogenese-Begutachtung speziell (inhomogene Tubuli)	teils Spermatogenese fehlend=01 teils nur Sertolizellen=02 teils nur atypische Keimzellen=03 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien=04 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten=05 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatischen=06 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatischen=07 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der späten Spermatischen (7/8)=08 teils Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 teils Spermatogenese ausreifend=10 teils Entwicklungsstopp auf allen Stadien der Keimzellendifferenzierung=11 teils Entwicklungsstopp auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten und Spermatischen=14 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatischen (7/8)=15	RKrSBSIT
Rechts kaudal Spermatogenese-Begutachtung speziell (inhomogene Tubuli)	teils Spermatogenese fehlend=01 teils nur Sertolizellen=02 teils nur atypische Keimzellen=03 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien=04 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten=05 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatischen=06 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatischen=07 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der späten Spermatischen (7/8)=08 teils Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 teils Spermatogenese ausreifend=10 teils Entwicklungsstopp auf allen Stadien der Keimzellendifferenzierung=11 teils Entwicklungsstopp auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten und Spermatischen=14 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatischen (7/8)=15	RKaSBSIT

<p>Links kranial Spermatogenese-Begutachtung speziell (inhomogene Tubuli)</p>	<p>teils Spermatogenese fehlend=01 teils nur Sertolizellen=02 teils nur atypische Keimzellen=03 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien=04 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten=05 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatischen=06 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatischen=07 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der späten Spermatischen (7/8)=08 teils Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 teils Spermatogenese ausreifend=10 teils Entwicklungsstopp auf allen Stadien der Keimzeldifferenzierung=11 teils Entwicklungsstopp auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten und Spermatischen=14 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatischen (7/8)=15</p>	<p>LKrSBSIT</p>
<p>Links kaudal Spermatogenese-Begutachtung speziell (inhomogene Tubuli)</p>	<p>teils Spermatogenese fehlend=01 teils nur Sertolizellen=02 teils nur atypische Keimzellen=03 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien=04 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten=05 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der frühen runden Spermatischen=06 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten Spermatischen=07 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der späten Spermatischen (7/8)=08 teils Spermatogenese prinzipiell ausreifend=09 teils Spermatogenese ausreifend=10 teils Entwicklungsstopp auf allen Stadien der Keimzeldifferenzierung=11 teils Entwicklungsstopp auf verschiedenen Ebenen der Spermatogenese=12 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatogonien und Spermatozyten=13 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der Spermatozyten und Spermatischen=14 teils Entwicklungsstopp auf Ebene der mittleren/elongierten und späten Spermatischen (7/8)=15</p>	<p>LKaSBSIT</p>

Rechts kranial vorwiegende Entwicklung (homogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	RKRVEHT
Rechts kaudal vorwiegende Entwicklung (homogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	RKRVEHT
Links kranial vorwiegende Entwicklung (homogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	LKRVEHT
Links kaudal vorwiegende Entwicklung (homogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	LKRVEHT

<p>Rechts kranial vorwiegende Entwicklung (inhomogene Tubuli)</p>	<p>teils atypische Keimzellen=01 teils vollständige Atrophie=02 teils nur Sertolizellen=03 teils Spermatogonien=04 teils Spermatozyten=05 teils frühe runde Spermatiden=06 teils mittlere/ elongierte Spermatiden=07 teils späte Spermatiden (7/8)=08 teils atypische Keimzellen und/ bis vollständige Atrophie=09 teils atypische Keimzellen und/ bis nur Sertolizellen=10 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatogonien=11 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatozyten=12 teils atypische Keimzellen und/ bis frühe runde Spermatiden=13 teils atypische Keimzellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=14 teils atypische Keimzellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=15 teils vollständige Atrophie und nur Sertolizellen=16 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatogonien=17 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatozyten=18 teils vollständige Atrophie und/ bis frühe runde Spermatiden=19 teils vollständige Atrophie und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=20 teils vollständige Atrophie und/ bis späte Spermatiden (7/8)=21 teils Sertolizellen und Spermatogonien=22 teils Sertolizellen und/ bis Spermatozyten=23 teils Sertolizellen und/ bis frühe runde Spermatiden=24 teils Sertolizellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=25 teils Sertolizellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=26 teils Spermatogonien und/ bis Spermatozyten=27 teils Spermatogonien und/ bis frühe runde Spermatiden=28 teils Spermatogonien und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=29 teils Spermatogonien und/ bis späte Spermatiden (7/8)=30 teils Spermatozyten und frühe runde Spermatiden=31 teils Spermatozyten und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=32 teils Spermatozyten und/ bis späte Spermatiden (7/8)=33 teils frühe runde Spermatiden und mittlere/elongierte Spermatiden=34 teils frühe runde Spermatiden und/ bis späte Spermatiden (7/8)=35 teils mittlere/elongierte Spermatiden und späte Spermatiden (7/8)=36</p>	<p>RKrVEIT</p>
---	---	----------------

<p>Rechts kaudal vorwiegende Entwicklung (inhomogene Tubuli)</p>	<p>teils atypische Keimzellen=01 teils vollständige Atrophie=02 teils nur Sertolizellen=03 teils Spermatogonien=04 teils Spermatozyten=05 teils frühe runde Spermatiden=06 teils mittlere/ elongierte Spermatiden=07 teils späte Spermatiden (7/8)=08 teils atypische Keimzellen und/ bis vollständige Atrophie=09 teils atypische Keimzellen und/ bis nur Sertolizellen=10 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatogonien=11 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatozyten=12 teils atypische Keimzellen und/ bis frühe runde Spermatiden=13 teils atypische Keimzellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=14 teils atypische Keimzellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=15 teils vollständige Atrophie und nur Sertolizellen=16 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatogonien=17 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatozyten=18 teils vollständige Atrophie und/ bis frühe runde Spermatiden=19 teils vollständige Atrophie und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=20 teils vollständige Atrophie und/ bis späte Spermatiden (7/8)=21 teils Sertolizellen und Spermatogonien=22 teils Sertolizellen und/ bis Spermatozyten=23 teils Sertolizellen und/ bis frühe runde Spermatiden=24 teils Sertolizellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=25 teils Sertolizellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=26 teils Spermatogonien und/ bis Spermatozyten=27 teils Spermatogonien und/ bis frühe runde Spermatiden=28 teils Spermatogonien und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=29 teils Spermatogonien und/ bis späte Spermatiden (7/8)=30 teils Spermatozyten und frühe runde Spermatiden=31 teils Spermatozyten und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=32 teils Spermatozyten und/ bis späte Spermatiden (7/8)=33 teils frühe runde Spermatiden und mittlere/elongierte Spermatiden=34 teils frühe runde Spermatiden und/ bis späte Spermatiden (7/8)=35 teils mittlere/elongierte Spermatiden und späte Spermatiden (7/8)=36</p>	<p>RKaVEIT</p>
--	---	----------------

<p>Links kranial vorwiegende Entwicklung (inhomogene Tubuli)</p>	<p>teils atypische Keimzellen=01 teils vollständige Atrophie=02 teils nur Sertolizellen=03 teils Spermatogonien=04 teils Spermatozyten=05 teils frühe runde Spermatiden=06 teils mittlere/ elongierte Spermatiden=07 teils späte Spermatiden (7/8)=08 teils atypische Keimzellen und/ bis vollständige Atrophie=09 teils atypische Keimzellen und/ bis nur Sertolizellen=10 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatogonien=11 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatozyten=12 teils atypische Keimzellen und/ bis frühe runde Spermatiden=13 teils atypische Keimzellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=14 teils atypische Keimzellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=15 teils vollständige Atrophie und nur Sertolizellen=16 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatogonien=17 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatozyten=18 teils vollständige Atrophie und/ bis frühe runde Spermatiden=19 teils vollständige Atrophie und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=20 teils vollständige Atrophie und/ bis späte Spermatiden (7/8)=21 teils Sertolizellen und Spermatogonien=22 teils Sertolizellen und/ bis Spermatozyten=23 teils Sertolizellen und/ bis frühe runde Spermatiden=24 teils Sertolizellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=25 teils Sertolizellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=26 teils Spermatogonien und/ bis Spermatozyten=27 teils Spermatogonien und/ bis frühe runde Spermatiden=28 teils Spermatogonien und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=29 teils Spermatogonien und/ bis späte Spermatiden (7/8)=30 teils Spermatozyten und frühe runde Spermatiden=31 teils Spermatozyten und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=32 teils Spermatozyten und/ bis späte Spermatiden (7/8)=33 teils frühe runde Spermatiden und mittlere/elongierte Spermatiden=34 teils frühe runde Spermatiden und/ bis späte Spermatiden (7/8)=35 teils mittlere/elongierte Spermatiden und späte Spermatiden (7/8)=36</p>	<p>LKrVEIT</p>
--	---	----------------

<p>Links kaudal vorwiegende Entwicklung (inhomogene Tubuli)</p>	<p>teils atypische Keimzellen=01 teils vollständige Atrophie=02 teils nur Sertolizellen=03 teils Spermatogonien=04 teils Spermatozyten=05 teils frühe runde Spermatiden=06 teils mittlere/ elongierte Spermatiden=07 teils späte Spermatiden (7/8)=08 teils atypische Keimzellen und/ bis vollständige Atrophie=09 teils atypische Keimzellen und/ bis nur Sertolizellen=10 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatogonien=11 teils atypische Keimzellen und/ bis Spermatozyten=12 teils atypische Keimzellen und/ bis frühe runde Spermatiden=13 teils atypische Keimzellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=14 teils atypische Keimzellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=15 teils vollständige Atrophie und nur Sertolizellen=16 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatogonien=17 teils vollständige Atrophie und/ bis Spermatozyten=18 teils vollständige Atrophie und/ bis frühe runde Spermatiden=19 teils vollständige Atrophie und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=20 teils vollständige Atrophie und/ bis späte Spermatiden (7/8)=21 teils Sertolizellen und Spermatogonien=22 teils Sertolizellen und/ bis Spermatozyten=23 teils Sertolizellen und/ bis frühe runde Spermatiden=24 teils Sertolizellen und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=25 teils Sertolizellen und/ bis späte Spermatiden (7/8)=26 teils Spermatogonien und/ bis Spermatozyten=27 teils Spermatogonien und/ bis frühe runde Spermatiden=28 teils Spermatogonien und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=29 teils Spermatogonien und/ bis späte Spermatiden (7/8)=30 teils Spermatozyten und frühe runde Spermatiden=31 teils Spermatozyten und/ bis mittlere/elongierte Spermatiden=32 teils Spermatozyten und/ bis späte Spermatiden (7/8)=33 teils frühe runde Spermatiden und mittlere/elongierte Spermatiden=34 teils frühe runde Spermatiden und/ bis späte Spermatiden (7/8)=35 teils mittlere/elongierte Spermatiden und späte Spermatiden (7/8)=36</p>	<p>LKaVEIT</p>
---	---	----------------

Rechts kranial maximale Entwicklung (homogene und inhomogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	RKRME
Rechts kaudal maximale Entwicklung (homogene und inhomogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	RKA ME
Links kranial maximale Entwicklung (homogene und inhomogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	LKRME
Links kaudal maximale Entwicklung (homogene und inhomogene Tubuli)	atypische Keimzellen=01 vollständige Atrophie=02 nur Sertolizellen=03 Spermatogonien=04 Spermatozyten=05 frühe runde Spermatiden=06 mittlere/ elongierte Spermatiden=07 späte Spermatiden (7/8)=08	LKA ME

Rechts kranial Deformationen	nein=0 ja=01 Keimepithelbesatz der Tubuli desorganisiert=02 dysmorphe und zweikernige Keimepithelien=03 z.T. Kernpyknosen=04 Invaginationen der Kernmembran der Sertolizellen=05 z.T. Spermatogonien deformiert=06 z.T. Spermatozyten deformiert=07 z.T. frühe runde Spermatiden deformiert=08 z.T. mittlere/elongierte Spermatiden deformiert=09 z.T. späte Spermatiden (7/8) deformiert=10 z.T. im Kopfbereich der elongierten Spermatiden=11 z.T. im Kopfbereich späte Spermatiden=12 z.T. doppelkernige Spermatogonien=13 z.T. doppelkernige Spermatozyten =14 z.T. doppelkernige frühe runde Spermatiden=15 z.T. doppelkernige mittlere/elongierte Spermatiden=16 z.T. doppelkernige späte Spermatiden (7/8)=17 z.T. geringgradig desorganisiert=18 z.T. im Kopfbereich aller Entwicklungsstadien der Spermatiden=19 ausschließlich fehlgeformte späte Spermatiden=20 alle Spermatidenstadien deformiert=21 z.T. abgeflachtes Keimepithel=22 z.T. große Vakuolen im Sertoli-Besatz=23 z.T. abgeflachter Sertoli-Besatz=24 z.T. desorganisierte Sertolizellschicht=25	RKRd
------------------------------	--	------

Rechts kaudal Deformationen	nein=0 ja=01 Keimepithelbesatz der Tubuli desorganisiert=02 dysmorphe und zweikernige Keimepithelien=03 z.T. Kernpyknosen=04 Invaginationen der Kernmembran der Sertolizellen=05 z.T. Spermatogonien deformiert=06 z.T. Spermatozyten deformiert=07 z.T. frühe runde Spermatiden deformiert=08 z.T. mittlere/elongierte Spermatiden deformiert=09 z.T.späte Spermatiden (7/8) deformiert=10 z.T. im Kopfbereich der elongierten Spermatiden=11 z.T. im Kopfbereich späte Spermatiden=12 z.T. doppelkernige Spermatogonien=13 z.T. doppelkernige Spermatozyten =14 z.T. doppelkernige frühe runde Spermatiden=15 z.T. doppelkernige mittlere/elongierte Spermatiden=16 z.T. doppelkernige späte Spermatiden (7/8)=17 z.T. geringgradig desorganisiert=18 z.T. im Kopfbereich aller Entwicklungsstadien der Spermatiden=19 ausschließlich fehlgeformte späte Spermatiden=20 alle Spermatidenstadien deformiert=21 z.T. abgeflachtes Keimepithel=22 z.T. große Vakuolen im Sertoli-Besatz=23 z.T. abgeflachter Sertoli-Besatz=24 z.T. desorganisierte Sertolizellschicht=25	RKaD
-----------------------------	---	------

Links kranial Deformationen	nein=0 ja=01 Keimepithelbesatz der Tubuli desorganisiert=02 dysmorphe und zweikernige Keimepithelien=03 z.T. Kernpyknosen=04 Invaginationen der Kernmembran der Sertolizellen=05 z.T. Spermatogonien deformiert=06 z.T. Spermatozyten deformiert=07 z.T. frühe runde Spermatiden deformiert=08 z.T. mittlere/elongierte Spermatiden deformiert=09 z.T. späte Spermatiden (7/8) deformiert=10 z.T. im Kopfbereich der elongierten Spermatiden=11 z.T. im Kopfbereich späte Spermatiden=12 z.T. doppelkernige Spermatogonien=13 z.T. doppelkernige Spermatozyten =14 z.T. doppelkernige frühe runde Spermatiden=15 z.T. doppelkernige mittlere/elongierte Spermatiden=16 z.T. doppelkernige späte Spermatiden (7/8)=17 z.T. geringgradig desorganisiert=18 z.T. im Kopfbereich aller Entwicklungsstadien der Spermatiden=19 ausschließlich fehlgeformte späte Spermatiden=20 alle Spermatidenstadien deformiert=21 z.T. abgeflachtes Keimepithel=22 z.T. große Vakuolen im Sertoli-Besatz=23 z.T. abgeflachter Sertoli-Besatz=24 z.T. desorganisierte Sertolizellschicht=25	LKrD
-----------------------------	--	------

Links kaudal Deformationen	nein=0 ja=01 Keimepithelbesatz der Tubuli desorganisiert=02 dysmorphe und zweikernige Keimepithelien=03 z.T. Kernpyknosen=04 Invaginationen der Kernmembran der Sertolizellen=05 z.T. Spermatogonien deformiert=06 z.T. Spermatozyten deformiert=07 z.T. frühe runde Spermatiden deformiert=08 z.T. mittlere/elongierte Spermatiden deformiert=09 z.T. späte Spermatiden (7/8) deformiert=10 z.T. im Kopfbereich der elongierten Spermatiden=11 z.T. im Kopfbereich späte Spermatiden=12 z.T. doppelkernige Spermatogonien=13 z.T. doppelkernige Spermatozyten =14 z.T. doppelkernige frühe runde Spermatiden=15 z.T. doppelkernige mittlere/elongierte Spermatiden=16 z.T. doppelkernige späte Spermatiden (7/8)=17 z.T. geringgradig desorganisiert=18 z.T. im Kopfbereich aller Entwicklungsstadien der Spermatiden=19 ausschließlich fehlgeformte späte Spermatiden=20 alle Spermatidenstadien deformiert=21 z.T. abgeflachtes Keimepithel=22 z.T. große Vakuolen im Sertoli-Besatz=23 z.T. abgeflachter Sertoli-Besatz=24 z.T. desorganisierte Sertolizellschicht=25	LKaD
Rechts kranial Atrophie-Grad maximal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	RKrAGMA

Rechts kranial Atrophie-Grad minimal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	RKrAGMI
Rechts kaudal Atrophie-Grad maximal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	RKaAGMA
Rechts kaudal Atrophie-Grad minimal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	RKaAGMI

Links kranial Atrophie-Grad maximal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	LKrAGMA
Links kranial Atrophie-Grad minimal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	LKrAGMI
Links kaudal Atrophie-Grad maximal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	LKaAGMA

Links kaudal Atrophie-Grad minimal	keine Atrophie=01 bunte Atrophie Grad I=02 bunte Atrophie Grad II a=03 bunte Atrophie Grad II b=04 bunte Atrophie Grad II c=05 bunte Atrophie Grad III=06 bunte Atrophie Grad IV=07 bunte Atrophie Grad V=08 diffuse Atrophie Grad I=09 diffuse Atrophie Grad II a=10 diffuse Atrophie Grad II b=11 diffuse Atrophie Grad II c=12 diffuse Atrophie Grad III=13 diffuse Atrophie Grad IV=14 diffuse Atrophie Grad V=15	LKaAGMI
Rechts kranial Anzahl Tubuli	(Zahlenwert)	RKraT
Rechts kaudal Anzahl Tubuli	(Zahlenwert)	RKaAT
Links kranial Anzahl Tubuli	(Zahlenwert)	LKraT
Links kaudal Anzahl Tubuli	(Zahlenwert)	LKaAT
Rechts kranial Durchmesser Samenkanälchen minimal	(Zahlenwert)	RKraDSKMI
Rechts kranial Durchmesser Samenkanälchen maximal	(Zahlenwert)	RKraDSKMA
Rechts kaudal Durchmesser Samenkanälchen minimal	(Zahlenwert)	RKaDSKMI
Rechts kaudal Durchmesser Samenkanälchen maximal	(Zahlenwert)	RKaDSKMA
Links kranial Durchmesser Samenkanälchen minimal	(Zahlenwert)	LKraDSKMI
Links kranial Durchmesser Samenkanälchen maximal	(Zahlenwert)	LKraDSKMA
Links kaudal Durchmesser Samenkanälchen minimal	(Zahlenwert)	LKaDSKMI
Links kaudal Durchmesser Samenkanälchen maximal	(Zahlenwert)	LKaDSKMA
Rechts kranial ICSI-geeignet	(Zahlenwert)	RKraIG
Rechts kaudal ICSI-geeignet	(Zahlenwert)	RKaIG
Links kranial ICSI-geeignet	(Zahlenwert)	LKraIG
Links kaudal ICSI-geeignet	(Zahlenwert)	LKaIG
Rechts kranial komplettes SCOS	nein=0 ja=1	RKraKS
Rechts kaudal komplettes SCOS	nein=0 ja=1	RKaKS
Links kranial komplettes SCOS	nein=0 ja=1	LKraKS
Links kaudal komplettes SCOS	nein=0 ja=1	LKaKS

Rechts kranial partielles SCOS	nein=0 ja=1	RKrPS
Rechts kaudal partielles SCOS	nein=0 ja=1	RKaPS
Links kranial partielles SCOS	nein=0 ja=1	LKrPS
Links kaudal partielles SCOS	nein=0 ja=1	LKaPS
Rechts kranial vollständige Atrophie	nein=0 ja=1	RKrVA
Rechts kaudal vollständige Atrophie	nein=0 ja=1	RKaVA
Links kranial vollständige Atrophie	nein=0 ja=1	LKrVA
Links kaudal vollständige Atrophie	nein=0 ja=1	LKaVA
Rechts kranial maximal Spermatogonien	nein=0 ja=1	RKrMSG
Rechts kaudal maximal Spermatogonien	nein=0 ja=1	RKaMSG
Links kranial maximal Spermatogonien	nein=0 ja=1	LKrMSG
Links kaudal maximal Spermatogonien	nein=0 ja=1	LKaMSG
Rechts kranial maximal Spermatozyten	nein=0 ja=1	RKrMSZ
Rechts kaudal maximal Spermatozyten	nein=0 ja=1	RKaMSZ
Links kranial maximal Spermatozyten	nein=0 ja=1	LKrMSZ
Links kaudal maximal Spermatozyten	nein=0 ja=1	LKaMSZ
Rechts kranial maximal runde Spermatisden	nein=0 ja=1	RKrMRST
Rechts kaudal maximal runde Spermatisden	nein=0 ja=1	RKaMRST
Links kranial maximal runde Spermatisden	nein=0 ja=1	LKrMRST
Links kaudal maximal runde Spermatisden	nein=0 ja=1	LKaMRST
Rechts kranial maximal mittlere Spermatisden	nein=0 ja=1	RKrMMST
Rechts kaudal maximal mittlere Spermatisden	nein=0 ja=1	RKaMMST
Links kranial maximal mittlere Spermatisden	nein=0 ja=1	LKrMMST
Links kaudal maximal mittlere Spermatisden	nein=0 ja=1	LKaMMST
Rechts kranial maximal späte Spermatisden (7/8)	nein=0 ja=1	RKrMSST

Rechts kaudal maximal späte Spermatiden (7/8)	nein=0 ja=1	RKaMSST
Links kranial maximal späte Spermatiden (7/8)	nein=0 ja=1	LKrMSST
Links kaudal maximal späte Spermatiden (7/8)	nein=0 ja=1	LKaMSST
Rechts kranial Neoplasie	nein=0 ja=1	RKrN
Rechts kaudal Neoplasie	nein=0 ja=1	RKaN
Links kranial Neoplasie	nein=0 ja=1	LKrN
Links kaudal Neoplasie	nein=0 ja=1	LKaN
Rechts kranial Lamina propria	unauffällig=01 geringgradig verdickt=02 verdickt=03 auffallend/deutlich verdickt=04 extrem verdickt=05 teilweise unauffällig=06 teilweise geringgradig verdickt=07 teilweise verdickt=08 teilweise deutlich verdickt=09 teilweise extrem verdickt=10 in unterschiedlichem Ausmaß verdickt=11	RKrLP
Rechts kaudal Lamina propria	unauffällig=01 geringgradig verdickt=02 verdickt=03 auffallend/deutlich verdickt=04 extrem verdickt=05 teilweise unauffällig=06 teilweise geringgradig verdickt=07 teilweise verdickt=08 teilweise deutlich verdickt=09 teilweise extrem verdickt=10 in unterschiedlichem Ausmaß verdickt=11	RKaLP
Links kranial Lamina propria	unauffällig=01 geringgradig verdickt=02 verdickt=03 auffallend/deutlich verdickt=04 extrem verdickt=05 teilweise unauffällig=06 teilweise geringgradig verdickt=07 teilweise verdickt=08 teilweise deutlich verdickt=09 teilweise extrem verdickt=10 in unterschiedlichem Ausmaß verdickt=11	LKrLP

Links kaudal Lamina propria	unauffällig=01 geringgradig verdickt=02 verdickt=03 auffallend/deutlich verdickt=04 extrem verdickt=05 teilweise unauffällig=06 teilweise geringgradig verdickt=07 teilweise verdickt=08 teilweise deutlich verdickt=09 teilweise extrem verdickt=10 in unterschiedlichem Ausmaß verdickt=11	LKaLP
Rechts kranial Leydigzell-Hyperplasie	nein=0 ja=1 geringgradig=2 deutlich=3	RKRLH
Rechts kaudal Leydigzell-Hyperplasie	nein=0 ja=1 geringgradig=2 deutlich=3	RKaLH
Links kranial Leydigzell-Hyperplasie	nein=0 ja=1 geringgradig=2 deutlich=3	LKRLH
Links kaudal Leydigzell-Hyperplasie	nein=0 ja=1 geringgradig=2 deutlich=3	LKaLH

Rechts kranial Besonderheiten	keine=0 ja=01 späte Spermatozyten 7/8 reduziert=02 sehr selten späte Spermatozyten 7/8=03 keine ausreifenden Spermatozyten=04 reduzierte Spermatozyten=05 Megalospermatozyten=06 Keimepithel reduziert=07 verbreiterte Basalmembran=08 z.T. hyalinisierte Tubuli=09 vermehrt Lipidtröpfchen in Leydigzellen=10 zahlenmäßig reduzierte Spermatogenese=11 reduzierte mittlere/elongierte Spermatozyten=12 reduzierte mittlere und späte Spermatozyten=13 reduzierte späte Spermatozyten=14 viele frühe runde Spermatozyten=15 deutlich reduzierte späte Spermatozyten (7/8)=16 viele mittlere/elongierte Spermatozyten=17 Vermehrung interstitielles Bindegewebe=18 degenerative Veränderungen der Keimzellen und Sertolizellen=19 sich auffaltende Basalmembran=20 große lysosomale Strukturen in Sertolizellen=21 zahlreiche Makrophagen=22 Fibrose im Interstitium=23 aufgefaltete Lamina propria=24 chronische Orchitis=25	RKR/B
-------------------------------	---	-------

Rechts kaudal Besonderheiten	keine=0 ja=01 späte Spermatozoen 7/8 reduziert=02 sehr selten späte Spermatozoen 7/8=03 keine ausreifenden Spermatozoen=04 reduzierte Spermatozoen=05 Megalospermatozoen=06 Keimepithel reduziert=07 verbreiterte Basalmembran=08 z.T. hyalinisierte Tubuli=09 vermehrt Lipidtröpfchen in Leydigzellen=10 zahlenmäßig reduzierte Spermatogenese=11 reduzierte mittlere/elongierte Spermatozoen=12 reduzierte mittlere und späte Spermatozoen=13 reduzierte späte Spermatozoen=14 viele frühe runde Spermatozoen=15 deutlich reduzierte späte Spermatozoen (7/8)=16 viele mittlere/elongierte Spermatozoen=17 Vermehrung interstitielles Bindegewebe=18 degenerative Veränderungen der Keimzellen und Sertolizellen=19 sich auffaltende Basalmembran=20 große lysosomale Strukturen in Sertolizellen=21 zahlreiche Makrophagen=22 Fibrose im Interstitium=23 aufgefaltete Lamina propria=24 chronische Orchitis=25	RKaB
------------------------------	--	------

Links kranial Besonderheiten	keine=0 ja=01 späte Spermatozoen 7/8 reduziert=02 sehr selten späte Spermatozoen 7/8=03 keine ausreifenden Spermatozoen=04 reduzierte Spermatozoen=05 Megalospermatozoen=06 Keimepithel reduziert=07 verbreiterte Basalmembran=08 z.T. hyalinisierte Tubuli=09 vermehrt Lipidtröpfchen in Leydigzellen=10 zahlenmäßig reduzierte Spermatogenese=11 reduzierte mittlere/elongierte Spermatozoen=12 reduzierte mittlere und späte Spermatozoen=13 reduzierte späte Spermatozoen=14 viele frühe runde Spermatozoen=15 deutlich reduzierte späte Spermatozoen (7/8)=16 viele mittlere/elongierte Spermatozoen=17 Vermehrung interstitielles Bindegewebe=18 degenerative Veränderungen der Keimzellen und Sertolizellen=19 sich auffaltende Basalmembran=20 große lysosomale Strukturen in Sertolizellen=21 zahlreiche Makrophagen=22 Fibrose im Interstitium=23 aufgefaltete Lamina propria=24 chronische Orchitis=25	LKrB
------------------------------	--	------

Links kaudal Besonderheiten	keine=0 ja=01 späte Spermatozoen 7/8 reduziert=02 sehr selten späte Spermatozoen 7/8=03 keine ausreifenden Spermatozoen=04 reduzierte Spermatozoen=05 Megalospermatozoen=06 Keimepithel reduziert=07 verbreiterte Basalmembran=08 z.T. hyalinisierte Tubuli=09 vermehrt Lipidtröpfchen in Leydigzellen=10 zahlenmäßig reduzierte Spermatogenese=11 reduzierte mittlere/elongierte Spermatozoen=12 reduzierte mittlere und späte Spermatozoen=13 reduzierte späte Spermatozoen=14 viele frühe runde Spermatozoen=15 deutlich reduzierte späte Spermatozoen (7/8)=16 viele mittlere/elongierte Spermatozoen=17 Vermehrung interstitielles Bindegewebe=18 degenerative Veränderungen der Keimzellen und Sertolizellen=19 sich auffaltende Basalmembran=20 große lysosomale Strukturen in Sertolizellen=21 zahlreiche Makrophagen=22 Fibrose im Interstitium=23 aufgefaltete Lamina propria=24 chronische Orchitis=25	LKaB
Rechts Hodenvolumen	(Zahlenwert)	RHV
Links Hodenvolumen	(Zahlenwert)	LHV
Rechts kranial Anzahl Spermien Nativpräparat	(Zahlenwert)	RKrASN
Rechts kaudal Anzahl Spermien Nativpräparat	(Zahlenwert)	RKaASN
Links kranial Anzahl Spermien Nativpräparat	(Zahlenwert)	LKrASN
Links kaudal Anzahl Spermien Nativpräparat	(Zahlenwert)	LKaASN
Rechts kranial Motilität Spermatozoen	nicht vorhanden=0 vorhanden=1	RKrMS
Rechts kaudal Motilität Spermatozoen	nicht vorhanden=0 vorhanden=1	RKaMS
Links kranial Motilität Spermatozoen	nicht vorhanden=0 vorhanden=1	LKrMS
Links kaudal Motilität Spermatozoen	nicht vorhanden=0 vorhanden=1	LKaMS

10. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn Prof. rer. nat R. Johannisson für die Vergabe des Themas und die ausgezeichnete Betreuung, sowie seine geduldige und fürsorgliche Hilfe bei der Umsetzung und Ausarbeitung der Dissertation bedanken.

Mein Dank geht ferner an Prof. Dr. med. A.C. Feller, Direktor des Institutes für Pathologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die Bereitstellung der Räumlichkeiten, Geräte und Mittel zur Durchführung der Befundauswertungen. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn H. Hatje für seine Hilfsbereitschaft bei technischen Schwierigkeiten.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dipl.-Psych. M. Hüppe, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, für die eingehende Beratung und umfassende Hilfe bei der statistischen Auswertung der Befunde.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. K. Dietrich für die Bereitstellung der Daten des Fertilitätslabors der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und ganz besonders bei Prof. S. Al-Hasani für die Teilhabe an seinen wissenschaftlichen Kenntnissen und die Erteilung wertvoller Ratschläge. Ich bedanke mich auch bei den Mitarbeiterinnen des Fertilitätslabors für die Einsicht in die Kryo-TESE-Protokolle und bei Dr. med. B. Schultze, Mitarbeiterin des Endokrinologikums Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Hamburg, für die zur Verfügung gestellten Daten ihrer Dissertation.

Persönlich möchte ich meinem Partner Christian Ahlers, meiner Familie und Frau Dr. K. Erasmi danken für ihre stete und großzügige Unterstützung während der Umsetzung dieser Arbeit. Durch ihre Hilfe haben sie einen großen Anteil zur Fertigstellung beigetragen.

11. Lebenslauf

Name	Géraldine Stock
Geburtsdatum	09.04.1978
Geburtsort	Marburg /Lahn/Hessen/Deutschland
Familienstand	ledig
Eltern	Waldemar Stock Hélène Wulff, geb. Haour
Schulbildung	1984-1988 Waldorfschule Marburg 1988-1997 Freie-Rudolf-Steiner-Schule Ottersberg Abiturprüfung am 24.06.1997
Hochschulausbildung	WS 98/99 bis SS 99 Studium der Anglistik und Romanistik in Hamburg auf Magister WS 99/00 bis SS 06 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universitätsklinik Schleswig- Holstein, Campus Lübeck 10/01 Physikum 02-03/02 Famulatur am Martinskrankenhaus Lilienthal 09/02 Erstes Staatsexamen 02-03/03 Famulatur am Institut für Pathologie Lübeck 08/03 Famulatur bei Dres. Ahlers, Praxis für Augenheilkunde in Walsrode 09-10/03 Famulatur am CHU Timone, Marseille, Frankreich 03/04 Famulatur in der Universitäts-Augenklinik der Klinikum Mannheim gGmbH 09/04 Zweites Staatsexamen 02-05/05 PJ an der Klinik für Augenheilkunde Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

06-08/05 PJ am Royal Infirmary of Edinburgh,
Schottland

08-10/05 PJ am District General Hospital
Eastbourne, England

10/05 bis 02/06 PJ in der Gastroenterologischen
Abteilung des Universitätsklinikums Schleswig-
Holsteins Campus Lübeck

05/06 Drittes Staatsexamen

Sonstiges

10/97 bis 04/98 Tätigkeit im Daimler-Werk Bremen
als Hilfsarbeiterin

04/02 bis 05/04 Tätigkeit als wissenschaftliche
Mitarbeiterin im Institut für Pathologie, Lübeck

11/02 bis 02/05 Tätigkeit als Extrawache am
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus
Lübeck

11/02 bis 09/06 Retrospektive statistische Studie am
Institut für Pathologie, Campus Lübeck

Seit 07/2006 Weiterbildung zur Fachärztin für
Augenheilkunde an der Universitätsklinik für
Augenheilkunde und Optometrie, Medizinische
Universität Wien