

Aus der Klinik für Urologie
des Klinikums Ernst von Bergmann Potsdam

DISSERTATION

**Refertilisierungsoperation nach Sterilisation des Mannes.
Ergebnisse und Analyse der Erfolgsfaktoren**

zur Erlangung des medizinischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karolin Oesterwitz
aus Berlin

Datum der Promotion: 14.02.2014

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	3
Abstract	4
1. Einleitung	5
2. Aufgabenstellung	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Patientengut	18
3.2. Operationstechnik und intraoperative Untersuchungen	19
3.3. Nachuntersuchung	21
3.4. Evaluierung der Parameter Verschlusszeit, intraoperatives Spermogramm, Häufigkeit einer Tubulovasostomie, postoperatives Spermogramm, Permeabilitätsrate und Schwangerschaftsrate	23
3.5. Statistik	24
4. Ergebnisse	25
4.1. Patientenalter, Verschlusszeit und Operationszeit	25
4.2. Intraoperatives Spermogramm und Häufigkeit einer Tubulovasostomie	25
4.3. Postoperatives Spermogramm und Permeabilitätsrate	26
4.4. Schwangerschaftsrate	27
4.5. Paare mit gemeinsamem Kind vor der Sterilisation	29
4.6. Sekundäre Refertilisierungsoperation	29
5. Diskussion	30
6. Literaturverzeichnis	41
7. Abkürzungen	52
8. Eidesstattliche Versicherung	53
9. Lebenslauf	54
10. Anteilserklärung an erfolgter Publikation	55
11. Danksagung	56

Abstrakt

REFERTILISIERUNGSOPERATION NACH STERILISATION DES MANNES. ERGEBNISSE UND ANALYSE DER ERFOLGSFAKTOREN

Karolin Oesterwitz

Einleitung: Die mikrochirurgische Refertilisierungsoperation durch Vasovasostomie (VVS) und Tubulovasostomie (TVS) ist die Erfolg versprechende Behandlungsmethode der ersten Wahl zur Realisierung des erneuten Kinderwunsches nach Sterilisation des Mannes. Die Analyse des Patientengutes eines Zentrums mit hoher Operationsfrequenz sollte hinsichtlich der ermittelten Erfolgsfaktoren eine optimierte Beratung und Behandlungsempfehlung der Rat suchenden Kinderwunschaare ermöglichen.

Patientengut und Methoden: In einer retrospektiven Analyse wurden 1.102 Patienten mit Kinderwunsch nachuntersucht, die sich zwischen 1994 und 2010 einer VVS und/oder TVS unterzogen hatten. Folgende Parameter wurden analysiert: TVS-Inzidenz in Abhängigkeit von der Verschlusszeit sowie Permeabilitäts- und Schwangerschaftsraten unter Berücksichtigung der Operationstechnik, des Partnerinnenalters und -status (neue oder gleiche Partnerin wie vor der Sterilisation) sowie der Zweitoperation.

Ergebnisse: Mit zunehmender Dauer der Verschlusszeit wurde die Notwendigkeit einer Tubulovasostomie größer und erreichte nach mehr als 10 Jahren eine Häufigkeit von 42,4 %. Die technisch aufwändigere ein- bzw. beidseitige Tubulovasostomie führte mit 60,5 % bzw. 48,8 % zu signifikant geringeren Schwangerschaftsraten im Vergleich zur beidseitigen Vasovasostomie mit 75,1 %. Das Alter der Partnerin war der entscheidende prognostische Parameter für den Erfolg der Operation. Frauen unter 30 Jahren erreichen eine Schwangerschaftsrate von 84,3 %, während sie ab einem Alter von 40 Jahren signifikant auf 22,0 % sank. Bei gleicher Partnerin wurde mit 86 % die beste Schwangerschaftsrate erreicht, nach einer Zweitoperation noch 51 %.

Schlussfolgerungen: All diese guten Ergebnisse des Potsdamer Zentrums mit hoher Operationsfrequenz und die genannten Prognosefaktoren sollten bei der individuellen Beratung der Kinderwunschaare eine Rolle spielen und die Entscheidung zur mikrochirurgischen Refertilisierungsoperation in Abgrenzung zur künstlichen Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion unterstützen.

Abstract

MICROSURGICAL VASECTOMY REVERSAL IN MEN. OUTCOME AND ANALYSIS OF PREDICTORS FOR SUCCESS

Karolin Oesterwitz

Introduction: Vasovasostomy (VVS) and tubulovasostomy (TVS) are the treatment options of first choice to restore fertility after vasectomy. Aim of this study was to determine the outcome of vasectomy reversal and its predictors of success.

Material and methods: A retrospective analysis was performed on 1.102 patients who underwent microsurgical vasectomy reversal by a single surgeon. The mean age of the female partner was 32, 1 (range 18-46) years and the mean duration of vasectomy was 8, 1 (0,5-30) years. The following parameters were analyzed: incidence of TVS depending on three obstructive intervals, influence of anastomosis technique (VVS vs. TVS) on patency and pregnancy rates, impact of female partner age on pregnancy and baby-take-home rates, outcome with the same female partner and results after failed primary vasectomy reversal.

Results: Intraoperative azoospermia was found in 148 of 678 cases (21, 8 %) depending on obstructive interval: < 5 years in 4, 1 %, 5-10 years in 21, 7 % and > 10 years in 42, 8 %. Postoperatively overall patency rate was 90, 9 % (602/662) depending significantly on the anastomosis technique: VVS+VVS in 94, 2 %, VVS+TVS in 84, 9 % and bilateral TVS in 70, 6 % of the patients. The resulting overall pregnancy rate was 71, 1 % (404/568) depending significantly on the maternal age: < 30 years in 84, 3 %, 30-34 years in 77, 1 %, 35-39 years in 60, 1 % and \geq 40 years in only 22, 0 %. The best results were achieved with the same female partner. After failed vasectomy reversal a second reversal procedure was a good option with pregnancy rate of 51 %.

Take home points: Female partner ages, the use of TVS and application of microsurgery are significant predictors for success of vasectomy reversal. In all cases and age groups the pregnancy rates following microsurgical vasectomy reversal were much better than published rates following intracytoplasmic sperm injection. These results of the own institution should be the base for counselling the couple to fulfil their wish to have a child.

1. Einleitung

Am 31. Oktober 2011 wurde laut Weltbevölkerungsbericht der Vereinten Nationen (www.weltbevoelkerung.de/fileadmin/...2011/WBB_2011_60dpi.pdf) der 7 Milliardste Erdenbürger geboren. Auch wenn es nur ein symbolisches Datum ist, so wuchs damit in den letzten 12 Jahren die Weltbevölkerung um eine Milliarde Menschen. Maßnahmen zur Familienplanung und Geburtenkontrolle stehen deshalb ganz oben auf der Agenda der UN und vieler Staaten.

Die Sterilisation des Mannes durch eine beidseitige Vasektomie (VE) ist weltweit eine der populärsten und effektivsten Methoden zu Familienplanung und hat eine obstruktive Azoospermie und Infertilität zur Folge.

Die Azoospermie ist definiert als das Fehlen von Spermatozoen in einer zentrifugierten Ejakulatprobe (48). Die Inzidenz liegt bei infertilen Männern zwischen 5 und 20 %, in der Gesamtpopulation liegt sie bei etwa 2 % (39). Es wird grundsätzlich zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver Azoospermie als Ursache der Infertilität unterschieden.

Bei den Erkenntnissen zur Ätiologie und den Behandlungsoptionen des männlichen Infertilitätsfaktors gab es in den letzten beiden Jahrzehnten enorme Fortschritte (48). Zum einen haben die Einführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) sowie spezieller Spermatozoengewinnungstechniken, wie zum Beispiel TESE (testikuläre Spermienextraktion) oder MESA (mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration) es ermöglicht, auch einige der schwersten Formen männlicher Infertilität erfolgreich zu behandeln (68, 116). Zum anderen führten Fortschritte in der Grundlagenforschung zu einem besseren Verständnis der Ätiologie von obstruktiver und nicht obstruktiver Azoospermie (48).

Eine Infertilität bei obstruktiver Azoospermie nach VE ist fast immer operativ korrigierbar. Tritt nach VE in einer meist neuen Partnerschaft ein erneuter Kinderwunsch auf, so ist die mikrochirurgische Refertilisierungsoperation als Vasovasostomie (VVS) und/oder Tubulovasostomie (TVS) mit Wiederherstellung der Samenwegsdurchgängigkeit meist die Behandlungsmethode der ersten Wahl zur natürlichen Realisierung dieses Wunsches (87, 90).

Etwa 6 bis 15 % der Männer nach VE denken gemeinsam mit ihrer meist neuen Partnerin über eine Refertilisierung nach und bis zu 8,9 % realisieren nach Umfragen in Deutschland und den USA diesen Eingriff letztendlich (17, 22, 25).

Erstmals wurde 1902 durch Martin über eine operative Technik zur Behandlung der obstruktiven Azoospermie berichtet (25, 41, 82). Er führte eine Seit zu Seit Vasoepididymostomie unter Verwendung von 4 zarten Silberdrähten durch. Martin konnte durch die Untersuchung der Samenflüssigkeit die Obstruktionsebene exakt lokalisieren und nachweisen, dass eine Azoospermie zwei Ursachen haben kann: Spermatogenesestörung oder duktale Obstruktion. Deshalb wird er häufig auch als „Gründungsvater der modernen klinischen Andrologie“ bezeichnet (41, 89). Bei seinen 11 operierten Patienten gab es postoperativ in 7 Fällen ein positives Spermogramm (SG) sowie Schwangerschaften in 3 Fällen.

Mehr als sieben Jahrzehnte später eröffnete die Mikrochirurgie eine neue Ära in der operativen Behandlung der männlichen Infertilität. Obwohl 1973 Boyarski (10) als erster Urologe ein Operationsmikroskop bei der VVS einsetzte, blieb der Erfolg bei ihm aus, da Splints und zu dickes Nahtmaterial (6-0 oder 7-0) häufig zur sekundären Obstruktion führten.

Erst als der Urologe Sherman J. Silber 1975 in den USA (92) und der Plastische Chirurg Earl R. Owen 1977 in Australien (64) ihre Technik der zweischichtigen mikrochirurgischen VVS unter Verwendung von 10-0 Nylon-Einzelknopfnähten für die Anastomose der Schleimhaut der Samenleiter und 6-0 bis 8-0 Nähten für die Muskelschicht - später wurden hierfür 9-0 Nähte verwendet (94) – mikrochirurgischen Instrumenten und eines ZEISS Operationsmikroskops mit 24facher Vergrößerung publizierten, gab es den entscheidenden Innovationsschub zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse (Abb. 1). Die Schwangerschaftsrate nach VVS erreichte bei Owens ersten 50 Paaren exzellente 72 % - wobei er hier die VVS nur unilateral ausführte (64) - und bei Silbers ersten 42 Patienten mit bilateraler VVS 71 % (94).

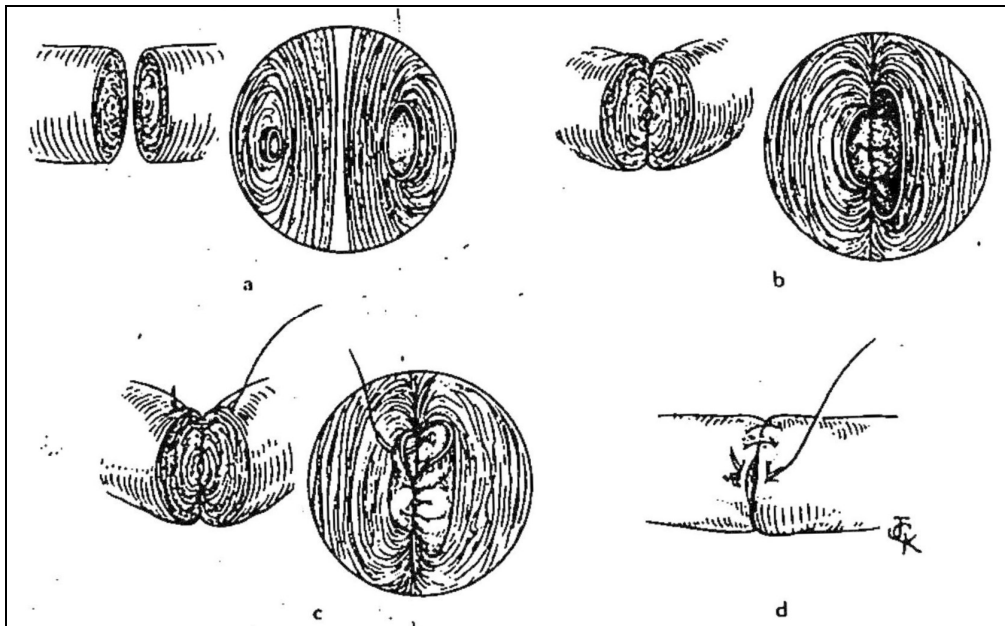


Abbildung 1: Originalpublikation der zweischichtigen mikrochirurgischen Vasovasostomie nach SILBER (aus 93). (a) unterschiedliche Lumina der Samenleiterenden (b) Nähte der Hinterwand bzw. (c) der Vorderwand der Schleimhaut (d) Nähte der Muskelschicht

In einem Editorial im Journal of Urology anlässlich des 25-jährigen Jubiläums der Publikation von Owen stellte Belker 2002 klar, dass das Verdienst der Einführung der mikrochirurgischen zweischichtigen VVS unzweifelhaft Owen gebührt (6). Dieser hatte als mikrochirurgisch tätiger und erfahrener Plastischer Chirurg erkannt, dass die Ursachen der bisher nicht befriedigenden Ergebnisse der Refertilisierungschirurgie vor allem operationstechnischer Natur waren. Die Reanastomose des Ductus deferens sollte akribisch genau, flüssigkeitsdicht und spannungsfrei ausgeführt werden. Die Schleimhaut der unterschiedlich großen Lumina beider Samenleiterenden (0,2 mm distal bzw. 0,5 – 1,0 mm proximal) muss mit ultrafeinem Nahtmaterial exakt adaptiert und die Muskelschicht darf zum Funktionserhalt nicht von den versorgenden Blutgefäßen und Nerven entblößt werden. Schon 1979 haben Hamidinia et al (34) mit Hilfe des Elektronenmikroskops die Bedeutung der Faktoren wie Nähte der Schleimhaut, minimale Fibrose durch ultrafeines Nahtmaterial und eine wasserdichte Anastomose untersucht und in eindrucksvollen Bildern dargestellt.

Diese Kriterien des Erfolgs konnten nicht ohne ein längeres mikrochirurgisches Training im Labor und in der klinischen Praxis erfüllt werden (64). Silber erlernte die mikrochirurgischen Techniken bei Owen in Melbourne und popularisierte nach der schnellen Erstbeschreibung in den USA (92, 93) – noch mit 6-0 Nähten für die Muskelschicht – dann die mikrochirurgische Refertilisierungschirurgie weltweit mit exzellenten Ergebnissen.

Owen (66) und Silber (100) haben 30 Jahre später ihr jeweiliges Patientengut von insgesamt fast 10.000 Refertilisierungsoperationen ausgiebig analysiert und konnten neben exzellenten Schwangerschaftsraten von 85 % bzw. 89,7 % wichtige Einfluss- und Erfolgsfaktoren dokumentieren.

Dementsprechend betonen auch die Leitlinien der Europäischen Urologenvereinigung (EAU, 23) und der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM, 75) zur Behandlung der obstruktiven Azoospermie die mikrochirurgische Operationstechnik und den erfahrenen Operateur als wesentliche Erfolgsfaktoren der Refertilisierungsoperation.

Es liegt nur eine einzige prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich Mikro- und Makrochirurgie von Singh und Kaza aus dem Jahr 1996 vor (101), die hinsichtlich der Permeabilitäts- und Schwangerschaftsraten eindeutig die Überlegenheit der mikrochirurgischen VVS demonstrierte. Die Mikrochirurgie wurde aber durch die in den letzten Jahrzehnten zehntausendfach reproduzierte klinische Praxis mit exzellenten Schwangerschaftsraten zwischen 60 % und 90 % (9, 33, 37, 62, 65, 100) als unabdingbare Grundvoraussetzung für die hohe Qualität von zwei- oder mehrschichtiger VVS und TVS eindrucksvoll bestätigt.

Ohne Zweifel wurde die Entwicklung der TVS überhaupt erst durch die Mikrochirurgie ermöglicht. Der Ductus epididymidis hat eine Länge von etwa 6 m, aber nur einen Durchmesser von 0,1 bis 0,2 mm und eine Wandstärke von 30 µm (115). Das für die Anastomose verwendete Nahtmaterial bis zur Fadenstärke 11-0 ist ohne Operationsmikroskop nicht verwendbar. Die TVS (Abb. 2) gilt als die schwierigste mikrochirurgische Operation in der Urologie überhaupt (31, 79, 113).

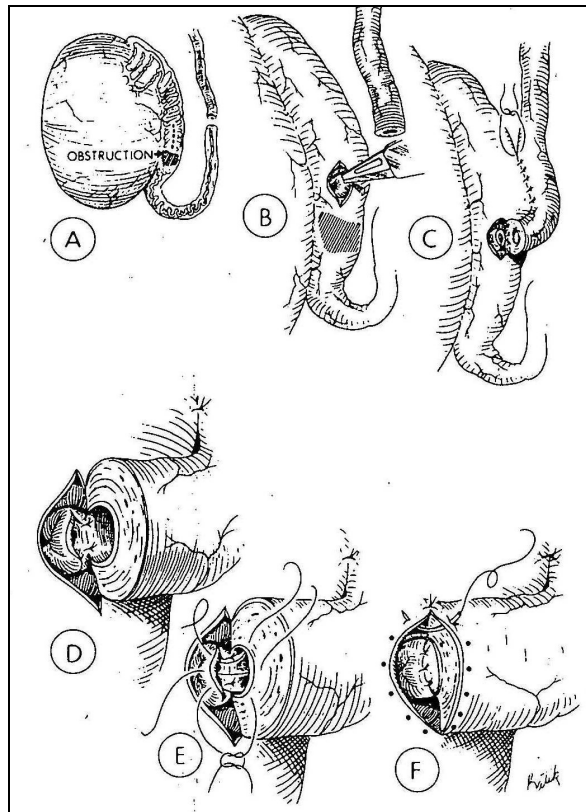


Abbildung 2: Originalpublikation der Tubulovasostomie Seit zu End nach THOMAS, gezeichnet von Belker (aus 2). (a) Obstruktion in Höhe Cauda epididymidis (b) Eröffnung des Tubulus (c) Fixierung des proximalen Samenleiters am Nebenhoden (d) Nähte der Hinterwand (e) Nähte der Vorderwand (f) Fertige Tubulusanastomose, Naht der Muskularis-Adventitia Verbindung

Die Beherrschung der im Vergleich zur VVS schwierigeren TVS ist deshalb so bedeutungsvoll, weil bei einer Refertilisierungsoperation nach VE die Entscheidung VVS vs. TVS zumeist erst intraoperativ getroffen werden kann.

Weiske (114) und Bagshaw et al (1) konnten bei der Untersuchung von Hodengewebsproben, die während der Refertilisierungsoperation bei vasktomierten Männern entnommen wurden, nachweisen, dass das Hodenparenchym infolge der VE nicht geschädigt wird. Die festgestellten Veränderungen bei bis zu 20 Jahren Verschlusszeit entsprachen dem normalen Alterungsprozess der Spermatogenese bei vergleichbaren nicht vasktomierten Männern.

Silber hatte bereits 1979 erkannt, dass nach einer VE nicht der Hoden das geschädigte Organ ist, sondern vielmehr der Nebenhoden (96). Er stellte auch fest, dass Spermagranulome im proximalen Vasektomieareal zu einer Reduktion der Druck bedingten Veränderungen und Schäden im Nebenhoden führen (98).

Weiske beschrieb den Schädigungsmechanismus sehr anschaulich wie folgt: „... durch den permanenten Zufluss von Samenzellen in entsprechender Flüssigkeit aus dem Hoden gerät das Nebenhodengangsystem unter Druck, was in Tierversuchen durch Messung des intratubulären hydrostatischen Druckes verifiziert werden konnte. Es hängt von der Elastizität des Nebenhodengangkanälchens ab, ob der Druck aus dem Hoden toleriert wird oder ob es zum Einreißen dieser 30 µm starken Wandung im Sinne eines sog. ‚blow out‘ kommt. Sind erst einmal Samenzellen ins Gewebe ausgetreten, kommt es als Antwort des Bindegewebes zur Bildung eines mikroskopisch kleinen Spermagranuloms mit der Folge eines kompletten oder partiellen Verschlusses des Nebenhodenkanälchens ...“ (115).

Damit wäre eine VVS sinnlos und eine TVS proximal der sekundären Obstruktion ist notwendig. Die Häufigkeit derartiger Veränderungen nimmt mit zunehmendem Vasektomieintervall zu, nach 10 Jahren liegt sie bei über 40 % (63), nach 15 Jahren bei 61 % (31). Die Cleveland Clinic in Ohio hat ein mathematisches Vorhersagemodell für die TVS Indikation entwickelt (www.uroengineering.com), das die Überweisung zu einem erfahrenen Mikrochirurgen vereinfachen soll. Unter Einschluss der Daten Patientenalter und Verschlussdauer wurde eine Sensitivität von 100 % bei einer Spezifität von 59 % erreicht (69). In einer Multicenterstudie konnte das Verfahren mit einer Sensitivität von 84 % und Spezifität von 58 % validiert werden (70).

Die Notwendigkeit einer TVS bei intraoperativer Azoospermie und entsprechender Konsistenz der Samenflüssigkeit (11) wird unter erfahrenen Refertilisierungschirurgen nicht in Zweifel gezogen. Dass dennoch nach einer US-weiten Urologenumfrage von 2004 (17) nur in 15,5 % der notwendigen Fälle eine TVS durchgeführt wurde, lässt sich nur mit der sehr anspruchsvollen Operationstechnik und der mangelnden mikrochirurgischen Kompetenz vieler Operateure erklären (59).

Chawla et al (16) fanden in ihrem Krankengut heraus, dass 48 % der VVS-Versager eine epididymale Obstruktion hatten und eigentlich primär eine TVS benötigt hätten. Sie fordern deshalb, dass alle Urologen, die Refertilisierungsoperationen durchführen, auch

zu einer mikrochirurgischen TVS in der Lage sein müssen, falls die intraoperativen Befunde diese indizieren.

Silber hatte entsprechend seinen Erkenntnissen zur epididymalen Obstruktion bei längerer Verschlusszeit nach VE bereits 1978 die erste mikrochirurgische zweischichtige TVS mit guten Ergebnissen publiziert (95). Es handelte sich hierbei um eine End zu End TVS, wobei der Nebenhoden auf dem vermuteten oder sichtbaren Obstruktionsniveau komplett quer durchtrennt wurde (Abb. 3). Unter dem Mikroskop versucht man dann, aus den bis zu 15 Tubulusquerschnitten das samentragende Lumen zu identifizieren. Ist dies gelungen, erfolgt die End zu End Anastomose zwischen Tubuluswand und Schleimhaut des Ductus deferens mit vier 10-0 Nähten, anschließend die Naht der Tunica des Nebenhodens mit der Muskelschicht des Ductus deferens durch weitere 8 bis 10 Nähte.

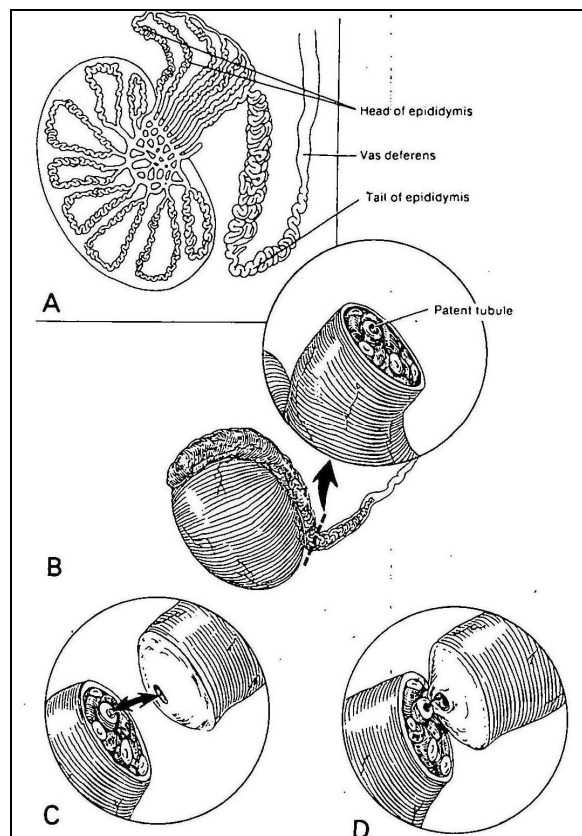


Abbildung 3: Originalpublikation der Tubulovasostomie End zu End nach SILBER (aus 95). (a) Schema der Anatomie von Nebenhoden und Samenleiter (b) Identifizierung des Samen tragenden Tubulus nach Durchtrennung des Nebenhodens proximal der Obstruktion (c, d) End zu End Anastomose zwischen Tubulus und Samenleiter

Der Vollständigkeit halber muss erwähnt werden, dass die Idee der direkten Tubulusanastomose bereits 60 Jahre zuvor von Lespinasse in die Praxis umgesetzt wurde, allerdings mit einer der Zeit entsprechenden groben und unfertigen Technik (53). Er versuchte eine Invagination des Tubulus epididymidis in das Lumen des Ductus deferens mit Hilfe von 5-0 Catgutnähten (89).

Die populärste und erfolgreichste Technik für eine TVS ist allerdings die Seit zu End Anastomose, wie sie erstmals von Wagenknecht 1982 angeregt wurde (108). Allerdings war damals deren Praktikabilität und Erfolgsaussicht bei Verwendung von noch zu starken 8-0 Prolenenähten zweifelhaft.

Unabhängig voneinander haben dann 1983 mit Crais (18) bzw. Fodgestam und Fall (29) Plastische Chirurgen aus New Orleans bzw. Göteborg die mikrochirurgische zweischichtige Seit zu End TVS mit 11-0 bzw. 10-0 Nahtmaterial beschrieben und in der Praxis erfolgreich angewendet.

„Erfinder“ dieser Technik war aber Anthony J. Thomas aus Cleveland, Ohio, einer der erfahrensten Refertilisierungschirurgen der letzten Jahrzehnte (Abb. 4). Er hatte diese Technik bereits seit Ende der siebziger Jahre des letzten Jahrhunderts in vielen Fällen von epididymaler Obstruktion nach Vasektomie oder Infektion mit gutem Erfolg zur Anwendung gebracht und auf Tagungen präsentiert (18), allerdings erst 1987 publiziert (105). Anlass zu dieser technischen Modifikation der TVS von Silber war für Thomas die oft mühevollen Identifikation des Spermien tragenden Tubulus im durchtrennten Nebenhoden und die Schwierigkeiten bei der subtilen Blutstillung. Ähnliche Erfahrungen haben auch andere Autoren mit der End zu End TVS von Silber gemacht (18, 29, 112), so dass diese Technik in der klinischen Praxis aufgegeben wurde, 1984 dann auch von Silber selbst (100).

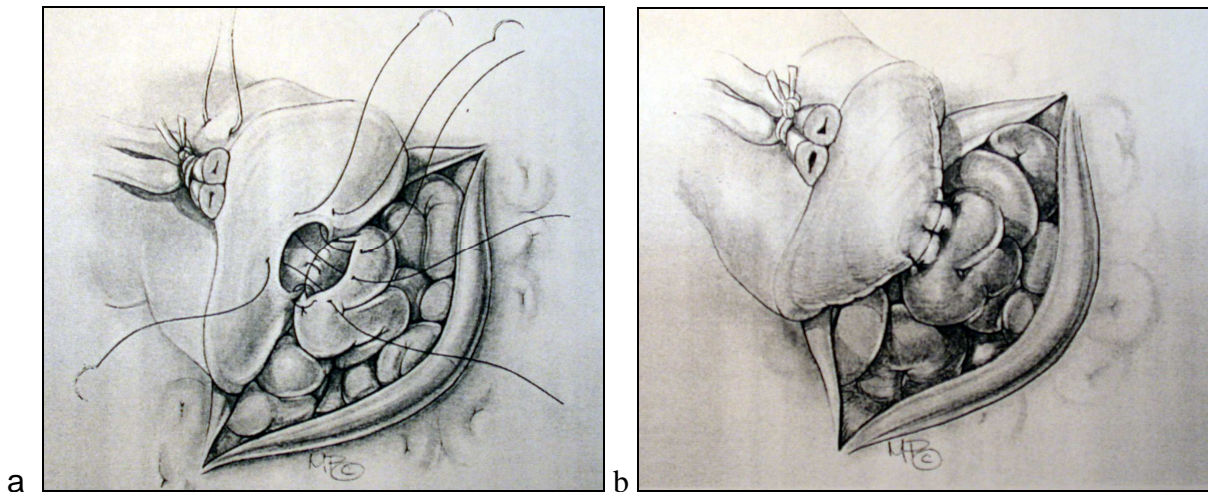


Abbildung 4: Originalpublikation der Tubulovasostomie Seit zu End nach THOMAS (aus 107). (a) Nähte der Mukosahinterwand von Ductus und Tubulus geknüpft, Nähte der Vorderwand vorgelegt (b) Anastomose der Mukosa fertig

Modifikationen der TVS nach THOMAS beziehen sich vor allem auf die größte technische Schwierigkeit, nämlich die Platzierung der Nähte am eröffneten Tubulus epididymidis (48). Bei diesen neuen Invaginationstechniken (Abb. 5) werden die Anastomosennähte am erweiterten Tubulus platziert bevor dieser eröffnet wird, wobei die Autoren eine unterschiedliche Anzahl von Nähten favorisieren (8, 55, 79). Der theoretische Fortschritt der Invagination ist die reduzierte Leckagegefahr an der Anastomose (48). Die Arbeitsgruppe um Goldstein konnte mit ihren Invaginationstechniken LIVE bzw. TIVE („Longitudinal bzw. Triangulation Intussusception Vaso Epididymostomy“) auch ihre klinischen Ergebnisse verbessern und sieht die Vorteile in weniger Nähten, technisch leichter Durchführbarkeit, weniger Spätversagern und mehr positiven Spermogrammen mit motilen Spermatozoen (13, 15, 79).

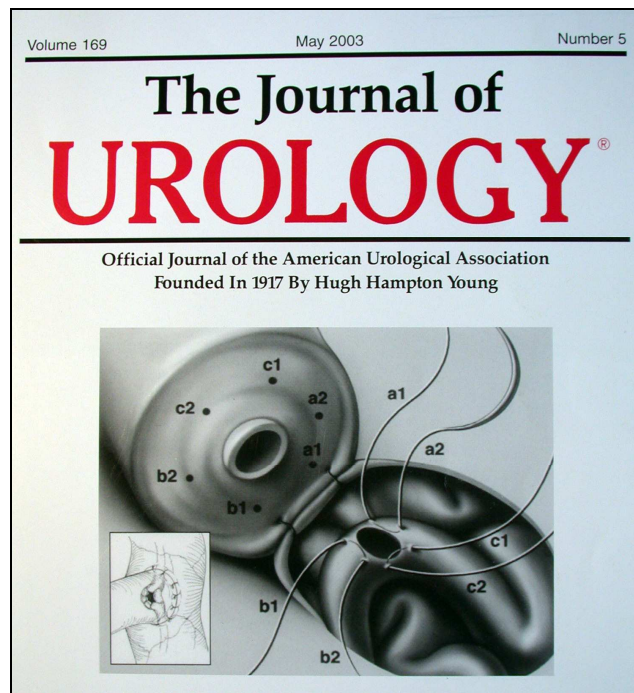


Abbildung 5: Tubulovasostomie Seit zu End in der TIVE Technik nach BERGER (Titelblatt des Journal of Urology Nr. 5, 2003)

Die vorerst letzte technische Innovation bei der mikrochirurgischen Refertilisierungsoperation ist der Einsatz der Robotertechnologie (da Vinci System). Richard W. Graham führte schon am 15. Juli 2002 in Richmond, Virginia die erste erfolgreiche Roboter assistierte VVS bei einem 36-jährigen Mann durch (28).

In experimentellen Studien im Tiermodell und im humanen ex vivo Modell zeigten sich signifikant verkürzte Operationszeiten und vergleichbare Permeabilitätsraten (52, 78, 81). Erste klinische Ergebnisse bestätigten diesen Trend und präsentierten postoperativ qualitativ bessere Spermioogramme (71). Der wesentliche technische Vorteil des Robotersystems scheint die Elimination des physiologischen Tremors und die noch größere Präzision bei der Platzierung der Anastomosennähte zu sein (28, 71). Die Lernkurve der Roboter assistierten VVS ist kürzer als bei der traditionellen mikrochirurgischen Operation. Weitere Studien werden den Stellenwert dieser Technik in der Refertilisierungschirurgie zeigen, das Potential der Roboter assistierten Chirurgie der Verschlussazoospermie ist aber viel versprechend (28).

In Deutschland hatte die mikrochirurgische Refertilisierungschirurgie von Beginn an einen schweren Stand unter den etablierten Urologen. Noch 1983/84 war eine Klinik mit großen Erfahrungen in der Refertilisierung der festen Überzeugung, dass ein Operationsmikroskop in den meisten Fällen überflüssig (45) bzw. überhaupt nicht erforderlich sei (46). Lediglich die Lupenbrille galt als Standard. Ebenso zeigte hier die zweischichtige VVS mit feinerem Nahtmaterial (10-0) keine Vorteile gegenüber der konventionellen Technik.

Demgegenüber standen in dieser Zeit Berichte (51, 61, 117) über die Vorteile der Mikrochirurgie unter Verwendung von Operationsmikroskop, ultrafeinem Nahtmaterial (9-0, 10-0) und Mikroinstrumenten bei der operativen Rekonstruktion von kleinsten Strukturen wie Samenleiter oder Nebenhoden.

Zwei Umfragen unter Federführung von Engelmann (22, 25, 26) haben 1989 und 2003 die Refertilisierungssituation in Deutschland (teilweise auch in Österreich und der Schweiz) analysiert und insgesamt nur kleine Fortschritte hinsichtlich des eigentlichen Zielpunktes „Schwangerschaft bzw. Kind“ dokumentiert. Zwar hat sich die Nutzungsfrequenz des Operationsmikroskops von 32 % (1989) auf immerhin 75 % (2003) erhöht und die Anwendung von ultrafeinem Nahtmaterial (9-0 bis 10-0) bei der ein- oder zweischichtigen VVS ist von 20 % auf 80 % gestiegen, aber die insgesamt 1.025 VVS wurden 2003 in 96 deutschen Kliniken bzw. ambulanten OP-Zentren ausgeführt, das heißt median weniger als 11 VVS pro Klinik und Jahr.

Damit konnte in der Mehrzahl dieser Kliniken kein erfahrener und mikrochirurgisch versierter Refertilisierungsoperator vorhanden sein, der nach den EAU Leitlinien einer der wesentlichen Erfolgsfaktoren der Refertilisierungschirurgie ist (23).

Die Umfrage von 1989 zeigte eindrucksvoll, dass die Operationsfrequenz – die aktuell unter DRG (Diagnosis Related Group) Bedingungen z.B. als Mindestmengenregelung bei bestimmten operativen Eingriffen ein Qualitätssicherungskriterium ist – entscheidend positive bzw. negative Auswirkungen auf die Schwangerschaftsrate hatte. Diese betrug 33 % bei über 15 Refertilisierungsoperationen pro Jahr, dagegen nur 8,8 % bei 8 und weniger Operationen jährlich (25).

Über zwei Jahrzehnte haben die Vertreter der urologischen Mikrochirurgie in Deutschland immer wieder die notwendige Ausrüstung, Erfahrung und Operationstechnik mit ihren deutlich besseren Ergebnissen publiziert und propagiert, ohne dass damals ein Konsensus der operativ tätigen deutschen Urologen in der Refertilisierungschirurgie praktiziert wurde (61, 83, 85, 109, 110, 113, 117).

Bereits die prospektive Studie der Deutschen Vasovasostomie-Gruppe unter Führung von Weiske (115) konnte zwischen 1993 und 1997 zeigen, dass die Erfahrung des Operateurs, der Einsatz mikrochirurgischer Technik und eine Operation in häufig frequentierten „Zentren“ die entscheidenden Erfolgsfaktoren waren. Hier wurden Schwangerschaftsraten bis zu 76 % von einzelnen Teilnehmern der Studie erreicht (85, 113, 115).

Letztendlich führten die überzeugenden Ergebnisse dieser Studie dann zur Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU), die Refertilisierungsoperation nur in Kliniken mit einer Frequenz von mindestens 30 Operationen pro Jahr durchführen zu lassen. Dieses Kriterium erfüllten 2003 in der oben genannten Umfrage aber nur 7 urologische Abteilungen mit durchschnittlich 73 VVS/TVS, während in 83 Abteilungen weniger als 20, nämlich im Mittel nur 6,8 Operationen pro Jahr ausgeführt wurden (22). Damit war zu diesem Zeitpunkt immer noch eine unzureichende Umsetzung der Behandlungsempfehlungen der DGU festzustellen

2. Aufgabenstellung

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung eines umfangreichen Patientengutes von 1.102 Refertilisierungsoperationen aus dem Klinikum Ernst von Bergmann in Potsdam wurden neben den allgemeinen Daten wie Alter, Verschlusszeit, Vorbehandlung, Kosten und territoriale Verteilung sowie den unmittelbaren Ergebnissen der operativen Behandlung wie TVS Häufigkeit und Spermiogrammbefund intra und post operationem, auch die Einfluss- und Erfolgsfaktoren für das Behandlungsziel Schwangerschaft analysiert.

Dazu gehörten die Operationstechnik (VVS vs. TVS), das Alter der Partnerin zum Zeitpunkt der Operation, Patienten mit einer Zweitoperation sowie Paare mit einem gemeinsamen Kind schon vor der Sterilisation.

Eine umfangreiche und kritische Literaturanalyse reproduziert die historische Entwicklung der mikrochirurgischen Refertilisierungschirurgie und den aktuellen Stand der Erkenntnisse hinsichtlich Operationstechnik und Erfolgsfaktoren, berücksichtigt aber auch problematische Selektionsbias.

Die gewonnenen Ergebnisse des Potsdamer Zentrums mit einer hohen Operationsfrequenz von bis zu 130 Operationen jährlich, die weit über den Empfehlungen der DGU liegt und den Leitlinien der EAU und ASRM Rechnung trägt, sollten eine noch bessere Beratung der Rat suchenden Kinderwunschaare ermöglichen und den kontaktierten Urologen und Kinderwunschzentren weitere Anhaltspunkte für eine qualifizierte und optimierte alternative Behandlungsempfehlung dieser Paare hinsichtlich Refertilisierungsoperation vs. in-vitro-Fertilisation (IVF) mit assistierten Reproduktionstechniken (ICSI) geben.

3. Material und Methoden

3.1. Patientengut

Von 1994 bis 2010 unterzogen sich 1.268 Männer mit obstruktiver Azoospermie einer mikrochirurgischen Refertilisierungsoperation in der Klinik für Urologie des Klinikums Ernst von Bergmann in Potsdam. Ursache der Azoospermie war in 1.188 Fällen eine vorausgegangene VE und in 80 Fällen postentzündliche oder angeborene Obstruktionen der ableitenden Samenwege.

1.102 Patienten mit Azoospermie nach VE und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten sind Inhalt der vorliegenden retrospektiven Analyse. Dazu wurden die Krankenblätter und Operationsberichte ausgewertet sowie eine Nachuntersuchung durchgeführt (siehe 3.3.) Die Kosten der Operation inklusive des zweitägigen stationären Aufenthaltes betrugen für den Patienten bis 2003 insgesamt etwa 1.800 Euro und ab 2004 insgesamt 2.500 Euro.

Die Männer kamen aus ganz Deutschland und dem Ausland zur Operation nach Potsdam. Eine Übersicht gibt Tabelle 1. Aus der Region Berlin/Brandenburg waren 44 % und aus den alten Bundesländern 42 % der Patienten. Die ausländischen Patienten (6,9 %) kamen vorwiegend aus Österreich oder der Schweiz, aber auch aus Holland, Italien, England, Spanien, Polen, Norwegen, den USA und dem Nahen Osten.

Tabelle 1: Geographische Herkunft der Männer zur Refertilisierungsoperation (n=1.102)

Wohnort (Bundesland)	n	%
Berlin + Brandenburg	485	44,0
Alte Bundesländer	463	42,0
Übrige neue Bundesländer	78	7,1
Ausland	76	6,9
Gesamt	1.102	100,0

3.2. Operationstechnik und intraoperative Untersuchungen

Die Refertilisierungsoperation wurde ausschließlich in Vollnarkose während eines zweitägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt. Die VVS erfolgte entsprechend der Zweischichttechnik von SILBER (93) und OWEN (64) bzw. der Multilayer Technik von GOLDSTEIN (33) mit Hilfe des ZEISS Operationsmikroskops OPMI® S5 bei bis zu 40facher Vergrößerung. Dabei wurden die beiden Samenleiterenden in einem speziellen Approximator platziert (Mikrospike™ Approximator Clamp for Vasovasostomy, ASSI MSPK-3678, Accurate Surgical & Scientific Instruments Corp., Westbury, NY, USA). Die Schleimhaut der Samenleiter wurde jeweils mit 6 bis 9 Nähten 11-0 (BV 6 Nadel) ETHILON® (Ethicon GmbH Norderstedt) oder mit 11-0 (DR 4 Nadel) NYLON (Resorba Wundversorgung GmbH Nürnberg) anastomosiert (Abb. 6a, b).

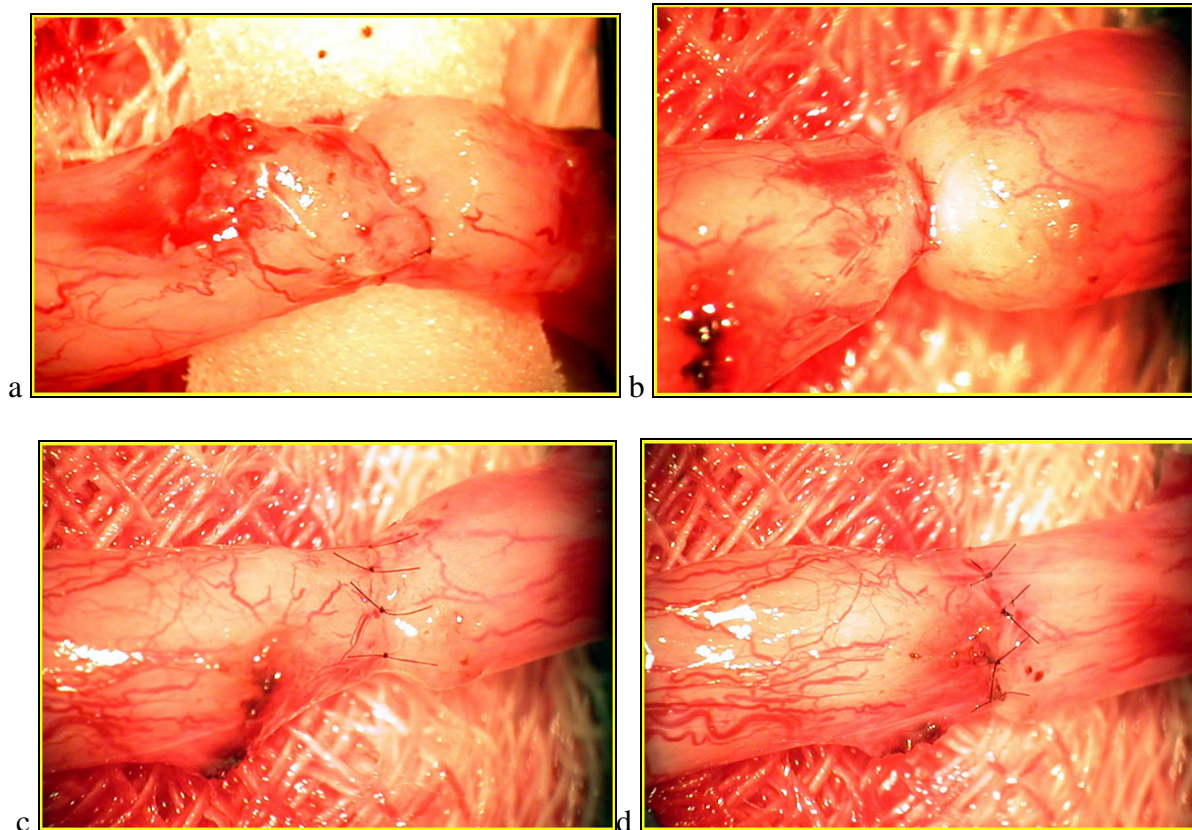


Abbildung 6: Vasovasostomie dreischichtig. (a) Mukosa und Muskularis Hinterwand fertig, offene Lumina der Vorderwand (b) Mukosa komplett (c) Muskularis und (d) Adventitia komplett

Die Muskelschicht wurde mit 8 bis 12 Nähten 10-0 (GS 13 Nadel) ETHILON® oder mit 10-0 (DSPM 5 Nadel) NYLON vereinigt, abschließend Adventitia und Gefäßhülle des Samenleiters ebenfalls mit 10-0 ETHILON® bzw. NYLON (Abb. 6c, d).

Bei der TVS kam die zweischichtige Seit zu End Technik nach THOMAS (105) zur Anwendung (Abb. 7). Die Wand des Tubulus epididymidis wurde mit der Mikrofederschere tangential eröffnet, die austretende Flüssigkeit untersucht (Abb. 7a) und dann durch 5 - 6 Nähte 11-0 (BV 6 Nadel) ETHILON® bzw. 11-0 (DR 4 Nadel) NYLON mit der Schleimhaut des Ductus deferens anastomosiert (Abb. 7b, c). Die Stabilisierung der Anastomose gelang durch 8 bis 10 Nähte 10-0 (GS 13 Nadel) ETHILON® bzw. 10-0 (DSPM 5 Nadel) NYLON zwischen der Tunica des Nebenhodens und Muskelschicht des Samenleiters (Abb. 7d, e).

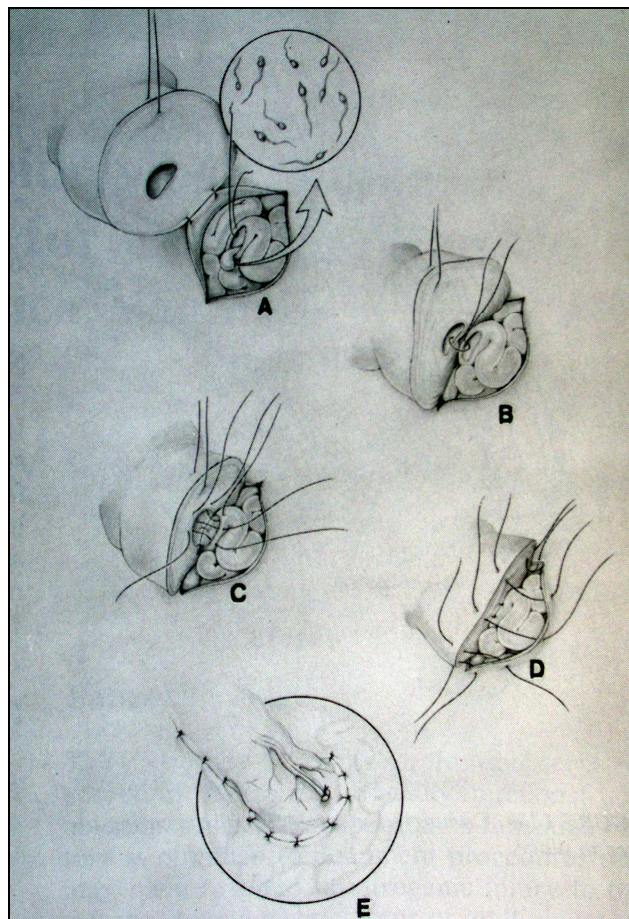


Abbildung 7: Originalpublikation der Tubulovasostomie nach THOMAS (aus 107).
Erläuterungen im Text

Intraoperativ erfolgte die Untersuchung der aus dem nebenhodennahen Samenleiterstumpf (VVS) bzw. dem eröffneten Tubulus des Nebenhodens (TVS, Abb. 7a) gewonnenen Seminalflüssigkeit unter einem separaten Mikroskop und deren Beurteilung entsprechend einem modifizierten Silber-Score (3):

Grad 1: überwiegend normale bewegliche Spermatozoen

Grad 2: überwiegend normale unbewegliche Spermatozoen

Grad 3: überwiegend Spermatozolenköpfe, einige normale Spermatozoen

Grad 4: nur Spermatozolenköpfe

Grad 5: keine Spermatozoen

Pastöse oder nicht lösliche cremige Flüssigkeit aus dem proximalen Samenleiterstumpf ohne Spermatozoen (SILBER 5) war das Selektionskriterium für die alternative Durchführung der TVS (9, 11, 79). Konnte keine Flüssigkeit gewonnen werden (so genanntes „dry vas“), dann wurde bei sichtbarer Obstruktion des Nebenhodens ebenfalls eine TVS durchgeführt. Bestand dagegen keine Obstruktion im Nebenhoden, aber ein Granulom am proximalen Samenleiterstumpf, so erfolgte die VVS. Bei klarer Flüssigkeit ohne Spermatozoen wurde immer die VVS durchgeführt. Der distale Samenleiterstumpf wurde mittels Instillation von 1 bis 2 ml physiologischer Kochsalzlösung auf seine Durchgängigkeit geprüft, gegebenenfalls erfolgte die Sondierung und Bougierung mit einem Prolenefaden der Stärke 0. Die Dauer der Operation (Schnitt-Naht-Zeit) wurde dem Operationsbericht entnommen.

3.3. Nachuntersuchung

Die Daten der Nachuntersuchung konnten bei 679 von 1102 Patienten bzw. Paaren (61,5 %) ermittelt werden. 497 Männer bzw. Paare übermittelten selbständig Spermogrammbeurteilungen bzw. Schwangerschafts- und Geburtsmeldungen. An 606 Paare wurden Fragebögen versandt (Muster siehe nächste Seite), davon kamen 219



Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH Postfach 60 09 52 D – 14409 Potsdam
Herrn

www.klinikumevb.de
Zentrum für Chirurgie
Klinik für Urologie
Prof. Dr. med. H. Oesterwitz
Chefarzt
Fon: 0331 / 241 6901
Fax: 0331 / 241 6900
E-Mail: hoesterwitz@klinikumevb.de
Hotline-Handy: 0170 57 82 638

September 2010

Nachuntersuchung

Sehr geehrter Herr

bei Ihnen wurde am in unserer Klinik eine Refertilisierungsoperation durchgeführt.

Im Rahmen der eigenen Qualitätskontrolle und Auswertung der Daten in einer Doktorarbeit führen wir eine Nachuntersuchung zu den Ergebnissen dieser speziellen mikrochirurgischen Operation durch, wofür wir Sie um Mithilfe bitten.

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an und schicken uns den SpermioGRAMMBEFUND. Ihre Angaben sind sehr wichtig zur Überprüfung der Behandlungsqualität und zur weiteren Verbesserung der Erfolgsraten. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

- 1. Haben Sie nach der Op. ein SpermioGRAMM (= Untersuchung der Samenflüssigkeit) veranlasst (Befund mitschicken)?

JA	NEIN
----	------

WANN	keine Spermien
Ergebnis	Anzahl:

- 2. Ist bei Ihrer Ehefrau / Partnerin nach der Op. eine Schwangerschaft eingetreten und hat sie ein Kind geboren?

JA	NEIN	Geburtsdatum /-termin:
----	------	------------------------

Bitte per Post, Fax (0331 – 241 69 00) oder Mail (karolinoesterwitz@web.de) zurück schicken.

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Oesterwitz
Chefarzt

Karolin Oesterwitz
cand.med./Promovendin

Klinikum Ernst von Bergmann gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Humboldt-Universität zu Berlin (Charité)
Charlottenstraße 72 | D - 14467 Potsdam

Geschäftsführer: Steffen Grebner
Vorsitzende des Aufsichtsrats: Elona Müller-Preinesberger
Amtsgericht Potsdam HRB-Nr. 16279 P
USt: DE 226001047

Mittelbrandenburgische
Sparkasse in Potsdam
Konto-Nr. 350 331 02 30
BLZ 160 500 00

Deutsche Bank AG
Filiale Potsdam
Konto Nr. 321 034 100
BLZ 120 700 00

wegen Unzustellbarkeit (offensichtlich neue Adresse) zurück, 205 wurden nicht beantwortet und 182 wurden ausgefüllt zurück gesandt. Vollständig verwertbar waren die Daten von insgesamt 662 Männern bezüglich des ersten postoperativen Spermioграмms - dessen Durchführung frühestens 3 Monate nach der Operation empfohlen wurde - und 568 Paaren hinsichtlich der Schwangerschaftsrate (Mindestnachbeobachtung 15 Monate). Endpunkt der Nachuntersuchung war der 30.06.2011.

3.4. Evaluierung der Parameter Verschlusszeit, intraoperatives Spermioграмm Häufigkeit einer Tubulovasostomie, postoperatives Spermioграмm, Permeabilitätsrate sowie Schwangerschaftsrate

Zur Beurteilung der TVS Häufigkeit in Abhängigkeit von der Verschlusszeit in drei Zeitintervallen (0 – 5, 6 -10, > 10 Jahre) wurden 1.323 intraoperative Spermioграмme bei 678 Patienten analysiert.

Informationen über auswertbare postoperative Spermioграмme standen bei 662 Männern mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 6 Monaten zur Verfügung. Sie wurden je nach Operationstechnik (VVS vs. TVS) in 3 Gruppen klassifiziert: beidseitige VVS, jeweils einseitige VVS und TVS und beidseitige TVS.

Analog dazu erfolgte die Evaluierung der Schwangerschaftsrate bei 568 Paaren mit einer Mindestnachbeobachtungszeit von 15 Monaten. Zusätzlich wurde die Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Alter der Partnerin zum Zeitpunkt der Operation in 4 Altersgruppen analysiert: unter 30 Jahre, 30 – 34, 35 – 39 Jahre und \geq 40 Jahre.

37 Ehepaare, die schon vor der VE ein gemeinsames Kind hatten, unterzogen wir einer separaten Auswertung hinsichtlich Spermioграмm und Schwangerschaftsrate.

Ebenso wurden 78 Männer (bzw. Paare) nach VE und primär nicht erfolgreicher Refertilisierungsoperation (postoperativ Azoospermie) hinsichtlich Spermioграмm und Schwangerschaftsrate nach erneuter VVS und/oder TVS analysiert. 68 davon waren primär auswärts operiert worden.

3.5. Statistik

Die Statistik wurde mit Hilfe von Herrn Ralph Raschke aus Wilhelmshorst erstellt. Die Parameter wurden als Mittelwerte, Minimum, Maximum und Standardabweichung berechnet. Der Gruppenvergleich erfolgte mittels zweiseitigem T-Test. Als Signifikanzparameter wurde $p < 0,05$ festgelegt. Zur Beschreibung der Verteilung in bestimmten Datenreihen wie Patientenalter, Verschlusszeit, Schnitt-Naht-Zeit, Schwangerschaftseintritt etc. wurde der Medianwert gewählt. Die Berechnungen erfolgten mit XL Stat, einem statistischen Erweiterungsprogramm von Microsoft Excel.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenalter, Verschlusszeit, Vorbehandlung und Schnitt-Naht-Zeit

Zum Zeitpunkt der Refertilisierungsoperation lag das Durchschnittsalter der Männer bei median 41,8 (26 -65) Jahren, das der Partnerinnen bei 32,1 (18 – 46) Jahren. Die VE war vor median 8,1 (0,5 – 30) Jahren durchgeführt worden. Zum Zeitpunkt der Refertilisierungsoperation hatten 93 Paare (8,4 %) bereits einen oder mehrere erfolglose assistierte Reproduktionsversuche (TESE + IVF/ICSI) hinter sich.

Die Schnitt-Naht-Zeit der Refertilisierungsoperation (VVS und/oder TVS) betrug median 123 (80 – 215) Minuten.

4.2. Intraoperatives Spermogramm

Die Ergebnisse des intraoperativen Spermogramms in Abhängigkeit von der Verschlusszeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Mit zunehmender Dauer der Verschlusszeit stieg die Häufigkeit eines negativen intraoperativen Spermogramms (Silber 5) bei gleichzeitig pastöser oder nicht löslicher cremiger Seminalflüssigkeit an, so dass insgesamt bei mehr als jedem 5. Mann (21,8 %) eine TVS (uni- oder bilateral) notwendig war.

Tabelle 2: Häufigkeit eines negativen intraoperativen Spermogramms in Abhängigkeit von der Verschlusszeit (n=678)

Verschlusszeit (Jahre)	Patienten n	Negatives Spermogramm (uni- oder bilateral)	
		n	%
0 – 5	220	9	4,1
6 – 10	267	58	21,7
> 10	191	81	42,4
Gesamt	678	148	21,8

4.3. Postoperatives Spermogramm

Das erste postoperative Spermogramm wurde median nach 5,8 (2,8 – 10,7) Monaten veranlasst. Insgesamt 602 der 662 nach untersuchten Männer (90,9 %) hatten ein positives Spermogramm mit Nachweis von Samenzellen im Ejakulat, das heißt die Operation war „technisch“ erfolgreich.

Die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Anastomosierungstechnik (VVS vs. TVS) sind in Tabelle 3 dargestellt. Die bilaterale VVS war den beiden anderen Operationstechniken bei der Durchgängigkeits- bzw. Erfolgsrate signifikant überlegen, ebenso wie die VVS+TVS der bilateralen TVS. Die TVS hatte als insgesamt technisch schwierigere Operation erwartungsgemäß eine niedrigere Erfolgsrate.

Tabelle 3: Durchgängigkeitsraten in Abhängigkeit von der Anastomosierungstechnik (n=662)

Anastomose beidseits	Patienten	Positives Spermogramm	
	n	n	%
VVS + VVS	505	476	94,2* **
VVS + TVS	106	90	84,9***
TVS + TVS	51	36	70,6
Gesamt	662	602	90,9

* VVS+VVS vs VVS+TVS: **p = 0,002**

** VVS+VVS vs TVS+TVS: **p = 0,001**

*** VVS+TVS vs TVS+TVS: **p = 0,038**

Die Qualitätskriterien des ersten postoperativen Spermogramms sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Wegen der Heterogenität der ausschließlich auswärtigen Befunde konnte nur die Spermatozoendichte ausgewertet werden. Danach zeigte sich nur bei 42,9 % der Männer eine normale Spermatozoendichte, bei 48% eine Oligozoospermie und in 9,1 % eine Azoospermie.

Tabelle 4: Ergebnisse des ersten postoperativen Spermioграмms (n=662)

Spermiogrammbefund	n	%
Azoospermie	60	9,1
Oligozoospermie	318	48,0
Spermatozoendichte > 20 Mio./ml	284	42,9
Gesamt	662	100,0

4.4. Schwangerschaftsrate

Daten zur Schwangerschaftsrate nach Refertilisierungsoperation konnten bei 568 Paaren analysiert werden. Insgesamt meldeten 404 Paare (71,1 %) median 10,2 (1,5 – 37) Monate nach der Operation eine Schwangerschaft. Diese Schwangerschaftsrate entspricht der „baby-take-home“ Rate, da auch 6 Frauen dieser Gruppe mit einem initialen Abort in der Folge erneut schwanger wurden und ein gesundes Kind austrugen. Es wurden 401 Einlinge und 3 Zwillingspaare geboren, davon 199 Mädchen und 208 Jungen.

37 Paare meldeten noch ein zweites Kind und 3 Paare ein drittes Kind, so dass bisher insgesamt 447 Kinder bei den untersuchten Paaren nach der Refertilisierungsoperation geboren wurden.

Die Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Anastomosierungstechnik (VVS vs. TVS) ist in Tabelle 5 dargestellt. Analog zur Durchgängigkeitsrate hatte die bilaterale VVS mit 75,1 % auch die höchste Schwangerschaftsrate zur Folge und war den beiden anderen Operationstechniken signifikant überlegen. Dagegen bestand keine signifikante Differenz zwischen der Kombination VVS+TVS mit einer Schwangerschaftsrate von 60,5 % und einer bilateralen TVS mit 48,8 %.

Tabelle 5: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Anastomosierungstechnik (n=568)

Anastomose beidseits	Patienten	Schwangerschaftsrate	
	n	n	%
VVS + VVS	446	335	75,1* **
VVS + TVS	81	49	60,5***
TVS + TVS	41	20	48,8
Gesamt	568	404	71,1

* VVS+VVS vs VVS+TVS: **p = 0,030** ** VVS+VVS vs TVS+TVS: **p = 0,024**

*** VVS+TVS vs TVS+TVS: p = 0,213

Eine Übersicht zur Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Alter der Partnerin (zum Zeitpunkt der Refertilisierungsoperation des Mannes) gibt Tabelle 6. Entsprechend den allgemeinen Erkenntnissen der Fortpflanzungsbiologie erreichten Frauen unter 30 Jahre mit 84,3 % die höchste Schwangerschaftsrate, zwischen 30 und 34 Jahren lag sie bei 77,1 %, von 35 bis 39 Jahren bei 60,1 % und ab einem Alter von 40 Jahren war die Erfolgsrate mit 22,0 % signifikant reduziert, wobei zwischen den Altersgruppen 35 – 39 und ≥ 40 Jahre keine signifikante Differenz bestand.

Tabelle 6: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Alter der Partnerin (n=562)●

Altersgruppen (Jahre)	Partnerin	Schwangerschaftsrate	
	n	n	%
< 30	172	145	84,3* ** ***
30 – 34	201	155	77,1**** *****
35 – 39	148	89	60,1*****
≥ 40	41	9	22,0
Gesamt	562	398	70,8

● in 6 Fällen konnte das Alter der Partnerin nicht ermittelt werden

* < 30 vs 30 – 34: p = 0,541 ** < 30 vs 35 – 39: p = 0,343 *** <30 vs ≥ 40: **p = 0,024**

**** 30 – 34 vs ≥ 40: **p = 0,032** ***** 30 – 34 vs 35 – 39: p = 0,253

***** 35 – 39 vs ≥ 40: p = 0,108

4.5. Paare mit gemeinsamem Kind vor der Vasektomie

Alle 37 Paare, die vor der VE schon ein gemeinsames Kind hatten, konnten nach untersucht werden. Die Verschlusszeit war mit median 4,5 (1 – 8) Jahren nur etwa halb so lang wie bei den übrigen Paaren, dafür war die Partnerin/Ehefrau mit median 33,7 (27 – 40) Jahren geringfügig älter.

Nach der Refertilisierungsoperation hatten 23 von 24 Männern (95,8 %) ein positives Spermogramm, davon 15 (62,5 %) mit Normozoospermie. In 13 Fällen ließ der Mann kein Spermogramm postoperativ anfertigen. 32 der 37 Partnerinnen bzw. Ehefrauen (86,5%) waren nach median 5,8 (1,5 – 18) Monaten schwanger.

4.6. Sekundäre Refertilisierungsoperation

Bei 78 Männern erfolgte eine sekundäre Refertilisierungsoperation nach vorausgegangener erfolgloser VVS und postoperativer Azoospermie. Die Verschlusszeit war mit median 10,5 (7 -18) Jahren länger als in der Gesamtgruppe, die Erstoperation lag median 1,8 (0,9 - 4,1) Jahre zurück. Die Partnerin war median 33,4 (26 – 41) Jahre alt.

In 32 Fällen dieser Gruppe (41 %) bestand eine epididymale Obstruktion, so dass eine TVS uni- oder bilateral durchgeführt werden musste.

Von den 61 nachuntersuchten Männern hatten 41 (78,7 %) postoperativ ein positives Spermogramm. Hinsichtlich der Schwangerschaftsrate konnten 51 Paare ausgewertet werden, bei 26 von ihnen (51 %) trat eine Schwangerschaft ein.

5. Diskussion

Mikrochirurgisch erfahrene Refertilisierungschirurgen erreichen in Deutschland und weltweit nach einer Refertilisierungsoperation Permeabilitätsraten zwischen 85,5 und 99,5 % und konsekutive Schwangerschaftsraten von 52,1 bis 89,7 % (Tabelle 7), wobei die unterschiedliche Erfassung der nach untersuchten Paare und differente Nachuntersuchungsintervalle zu berücksichtigen sind und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zuweilen schwierig ist.

Tabelle 7: Literaturübersicht zu den Erfolgsraten nach mikrochirurgischer Refertilisierungsoperation in den letzten drei Jahrzehnten

Autor	n	Durchgängigkeit (%)	Schwangerschaft(%)
Owen & Kapila, 1984 (65)	475	92,0	82,0
Belker et al, 1991 (3)	1.247	85,5	52,1
Wagenknecht, 1994 (111)	724	81,6	62,1
Goldstein et al, 1998 (33)	194	99,5	64,0
Boorjian et al, 2004 (9)	213	91,0	81,0
Silber & Grotjan, 2004 (100)	4.010	96,2	89,7
Schwarzer, 2007 (86)	840	87,0	54,0
Hinz et al., 2008 (37)	212	93,4	72,2
Vorliegende Arbeit	1.102	90,9	71,1

Belker et al (3) haben bereits vor zwei Jahrzehnten in der wegweisenden US amerikanischen Vasovasostomy Study Group auch die Permeabilitäts- bzw. Schwangerschaftsraten analysiert und konnten dabei 63 % der Patienten für die Evaluierung der postoperativen Ergebnisse auswerten, bei Heidenreich et al (35) waren es 71,8 %, bei Silber und Grotjan (100) dagegen nur 43 %. In der vorliegenden Arbeit waren es 61,5 %.

Es ist sicher, dass verschiedene Selektionskriterien mit konsekutivem Selektionsbias Einfluss auf die Ergebnisse haben (79). So wurde unter anderem festgestellt, dass Paare, die nicht an der regelmäßigen Nachuntersuchung teilnahmen, eine höhere Schwangerschaftsrate hatten, als Paare, die regelmäßig Kontakt zum Refertilisierungschirurgen hielten (27).

Die durchschnittliche Verschlusszeit von der VE bis zur Refertilisierung lag in der Literatur zwischen 7,0 und 10,1 Jahren (3, 58, 87, 91, 100), bei den Potsdamer Patienten betrug sie 8,1 Jahre.

Zum Zeitpunkt der VVS bzw. TVS war der Mann median 36,9 bis 42,0 Jahre alt (3, 58, 86, 100), in Potsdam 41,8 Jahre. Die meist neue Partnerin war mit 29,6 bis 31,5 Jahren (3, 100) deutlich jünger, in Potsdam waren es median 32,1 Jahre.

Grundsätzlich ist das Alter der Frau ein wichtiger prädiktiver Faktor für den Erfolg einer Behandlung von infertilen Paaren (76). Das Absinken der ovariellen Reserve bei der alternden Frau führt zu einer sinkenden Schwangerschaftschance, sowohl bei spontaner Empfängnis als auch bei den artifiziellen Reproduktionstechniken. So beträgt das Fertilitätspotential einer 35-jährigen Frau nur 50 % von dem der 25-jährigen Frau, ab 38 Jahre nur noch 25 % und jenseits von 40 Jahren weniger als 5 % (19, 24).

Das Alter der Partnerin ist deshalb neben der Operationstechnik (VVS vs TVS) auch der entscheidende prognostische Faktor für die Schwangerschaftschancen nach einer Refertilisierungsoperation des männlichen Partners, insbesondere ab einem Alter von 40 Jahren (31, 32, 37, 42, 59, 100). Hier stimmen unsere Ergebnisse mit denen der Literatur überein. Eine Übersicht dazu gibt Tabelle 8.

Dabei war die Dauer der Verschlusszeit dem Parameter Partnerinnenalter untergeordnet (31), wie auch Silber und Grotjan in ihrem großen Patientengut nachweisen konnten (100). Bei einer Verschlusszeit von über 15 Jahren lag hier die Schwangerschaftsrate bei Frauen unter 30 Jahre bei 84,7 % und über 40 Jahre nur noch bei 35,7 %.

Nach einer Multivarianzanalyse von Kim et al (43) war das Alter der Partnerin der einzige unabhängige Vorhersagewert für eine Schwangerschaft nach Refertilisierungsoperation und die Schwangerschaftschance war bei unter 35-jährigen Frauen 4,1 fach höher als bei über 35-Jährigen. Kidd und Fuchs konnten dies in ihrem Patientengut bestätigen (42).

Deck und Berger zeigten, dass bei Frauen mit einem medianen Alter von 40 (38 – 48) Jahren nach Refertilisierung des Partners eine Schwangerschaftsrate von 22 % erreicht werden kann, bei IVF/ICSI dagegen nur in 8 % pro Embryotransfer (19).

Ähnliche Ergebnisse publizierten Dohle und Tournaye (24) mit einer SSR von 25,7 % nach Refertilisierung beim Medianalter von 38,5 (36 – 43) Jahren bzw. 17,1 % nach ICSI bei 39,2 (36 – 45) Jahren.

Tabelle 8: Literaturübersicht zur Schwangerschaftsrate (SSR) nach VVS/TVS in Abhängigkeit vom Alter der Frau

Autoren	SSR (%) und Alter der Partnerin (Jahre)			
	< 30	30 – 34	35 – 39	≥ 40
Fuchs & Burt, 2002 (31) *	64	49	32	28
Silber & Grotjan, 2004 (100)	94,2	90,8	82	61,1
Gerrard et al, 2007 (32)	67	57	54	14,3
Hinz et al, 2008 (37)	67,1	78,4**		42
Dohle & Tournaye, 2001 (24)			25,7***	
Deck & Berger, 2000 (19)			22,0****	
Vorliegende Studie	84,3	77,1	60,1	22

* alle Partner mit Verschlusszeit über 15 Jahre

** Alter 30 – 39 Jahre

*** Alter 36 – 43 Jahre

**** Alter 38 – 48 Jahre

Nach der bereits in der Einleitung beschriebenen allgemein akzeptierten Indikationsstellung zur TVS, bestehend aus der intraoperativen Beurteilung der Seminalflüssigkeit (pastös oder cremig) und dem Fehlen von Spermatozoen (2, 59, 79), ist in Abhängigkeit von der Verschlusszeit mit diesem Befund global in 15,5 – 63,5 % der Männer zu rechnen (3, 87, 100, 113). Im vorliegenden Patientengut lag dieser Anteil insgesamt bei 21,8 % und schwankte zwischen 4,1 % bei einer Verschlusszeit bis 5 Jahren und 42,4 % nach über 10 Jahren. Eine ähnliche Rate nach 10 Jahren mit 40,7 % beschrieben Singh et al (102), bei Silber und Grotjan (100) waren es nach 10 Jahren 78,5 % und nach 15 Jahren 82,2 %, bei Fuchs und Burt (31) nach 15 Jahren 62 %.

Die amerikanische „Vasovasostomy Study Group“ um Belker (3) stellte vor 20 Jahren bei ihren Untersuchungen fest, dass auch ohne Nachweis von Spermatozoen - und dessen ungeachtet Durchführung der VVS beidseits – nach der Operation in 60 % der Patienten (50/83) ein positives Spermiogramm und eine Schwangerschaftsrate von 31 % (20/65) erreicht werden konnte. Die Morphologie der Flüssigkeit (klar bis pastös) war in der Studie noch kein allgemeines Entscheidungskriterium der beteiligten Refertilisierungschirurgen hinsichtlich VVS vs. TVS.

Trotzdem ist in den folgenden Jahren auch von den Autoren dieser Studie die oben genannte differenziertere TVS Indikation allgemein akzeptiert worden. Dies ist vor allem den Erkenntnissen zur epididymalen Obstruktion und den verbesserten Ergebnissen der TVS geschuldet.

Wenn in einigen Fällen keine Flüssigkeit aus dem proximalen Samenleier austritt (so genanntes „dry vas“), so war nach den Untersuchungen von Sharlip (88) trotzdem in 80 % ein positives Spermiogramm nach einer VVS zu erwarten, bei Belker et al (2) waren es 66 %. Neuere Untersuchungen empfehlen aber auch in diesen Fällen eine TVS (59, 77, 79, 100), insbesondere wenn kein Spermagranulom vorhanden ist (79) bzw. die Beurteilung des Nebenhodens eine eindeutige Obstruktion ergibt (59).

Wurde dagegen klare Flüssigkeit aus dem proximalen Samenleiterstumpf ohne Spermatozoennachweis gewonnen, so war in jedem Fall eine VVS indiziert (2, 77, 79, 91, 100, 103) und in bis zu 100 % ein postoperativer Spermatozoennachweis im Ejakulat möglich (2, 103). Lediglich Kolettis et al (49) empfahlen aufgrund ihrer Ergebnisse bei einer Verschlusszeit über 11 Jahre hier die TVS. Falls nur der Nachweis

von Spermatozoenteilen möglich war, gaben einzelne Autoren der VVS den Vorzug und erreichten damit Durchgängigkeitsraten von 76 – 95 % (50, 91). Diese Einzelaspekte waren aber nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, sollten aber in der Literaturanalyse erwähnt werden.

Eine Literaturübersicht zu den Ergebnissen der TVS ist in Tabelle 9 zusammen gestellt. Es werden Permeabilitätsraten von 58 – 85 % erreicht bzw. bei 37 – 84 % der Paare Schwangerschaften erzielt. Die Potsdamer Ergebnisse mit 71 % bzw. 49 % sind vergleichbar mit den in der Tabelle genannten Daten. In unserem Patientengut waren die Ergebnisse der uni- oder bilateralen TVS im Vergleich zur bilateralen VVS jeweils signifikant schlechter, sowohl bei der Permeabilität als auch der Schwangerschaftsrate. Dies findet auch seine Bestätigung in der Literatur (2, 47, 56, 73, 85, 87, 106).

Tabelle 9: Literaturübersicht der Ergebnisse bei TVS (bilateral oder unilateral bei Einzelhoden)

Autoren	n	Durchgängigkeit		Schwangerschaft	
		%	n	%	n
Fodgestam & Fall, 1983 (29)	41	85	(35/41)	37	(15/41)
Silber, 1989 (99)	190	77	(146/190)	49	(94/190)
Schlegel & Goldstein, 1993 (80)	110	70	(64/91)	39	(25/64)
Marmar, 1995 (54)	19	58	(11/19)	42	(8/19)
Thomas & Howards, 1997 (106)	153	76	(116/153)	42	(64/153)
Kolettis & Thomas, 1997 (47)	55	85	(44/53)	44	(20/45)
Boorjian et al, 2004 (9)	36	83	(30/36)	81	(29/36)
Silber & Grotjan, 2004 (100)	1013	79	(797/1013)	84	(360/427)
Chan et al, 2005 (15)	68	84	(53/63)	40	(14/35)
Schwarzer et al, 2010 (87)	55	72	(29/40)	38	(15/40)
Vorliegende Studie	51	71	(36/51)	49	(20/41)
Gesamt	1791	76	(1327/1750)	61	(664/1091)

Auffällig sind die exzellenten Ergebnisse in dem großen Patientengut von Silber und Grotjan (100) auch wegen der die Durchgängigkeitsrate der Gesamtgruppe (79 %) übersteigenden Schwangerschaftsrate in dieser Subgruppe (84 %), was für einen deutlichen Selektionsbias spricht und damit auch das Gesamtergebnis verzerrt.

Eine Normozoospermie schon im ersten Spermogramm nach der Refertilisierungsoperation konnte in Übereinstimmung mit der Literatur nur in etwa 28 - 40 % erwartet werden (86, 87, 115), wobei insbesondere nach einer TVS die Normalisierung der Spermogrammparameter über ein Jahr in Anspruch nehmen kann (5, 56). Von den Potsdamer Patienten hatten 42,9 % bei der Erstuntersuchung eine normale Spermatozoendichte.

Eine Schwangerschaft in den ersten 3 Monaten ist deshalb mit einer Häufigkeit von maximal 11 % eher selten (100). Das ist für die postoperative Beratung der Paare besonders wichtig, zumal die Schwangerschaft im vorliegenden Patientengut median 10,2 Monate nach der Operation eintrat, bei anderen Autoren durchschnittlich nach 8,3 Monaten (108).

Silber und Grotjan (100) beschreiben zudem, dass in ihrem großen Patientengut 23,3 % der Schwangerschaften erst nach Ablauf von 2 und mehr Jahren beobachtet wurden und plädieren deshalb für längere Intervalle bei der Nachuntersuchung der Paare. Auch deshalb ist eine geduldige und stressfreie Führung der Paare wichtig.

Eine sekundäre Refertilisierungsoperation nach fehlgeschlagener Erstoperation (Azoospermie) wurde von zahlreichen Autoren befürwortet (38, 98, 115). Ihr Anteil am Gesamtpatientengut betrug zwischen 7,1 % in Potsdam und 22,3 % bei Silber und Grotjan (100). Die „Wartezeit“ für eine Zweitoperation bei Azoospermie sollte aber wegen der zeitlichen Verzögerung bis zur Normalisierung des postoperativen Spermogramms nach primärer VVS mindestens 6 Monate und 12 Monate nach TVS betragen (5, 7, 40, 56).

Die Erfolgsaussichten bei einer Zweitoperation lagen hinsichtlich Permeabilität (67 - 92 %, in Potsdam 79 %) und Schwangerschaft (30 - 71 %, in Potsdam 51 %) erwartungsgemäß etwa 10 - 20 % unter denen der primären Operation (Tabelle 10).

Der Misserfolg der Erstoperation basierte oft auf einer primär nicht erkannten und behandelten epididymalen Obstruktion mit Indikation zur TVS. Die Häufigkeit einer epididymalen Obstruktion bei Zweitoperation wurde mit 33 - 73 % beschrieben (3, 16, 36, 57, 103) und lag im Potsdamer Patientengut bei 41 %.

Demgegenüber fanden sowohl Fox (30) als auch Paick et al (67) bei ihren Patienten keine epididymale Obstruktion, sondern nur operationstechnisch unvollkommene, meist makrochirurgisch ausgeführte primäre VVS. Paick et al (67) sahen nach ihren Erfahrungen in Südkorea grundsätzlich die Indikation zur TVS kritisch und viel zu häufig gestellt und ausgeführt.

Tabelle 10: Permeabilitäts- und Schwangerschaftsraten nach Zweitoperation

Autor	n	Durchgängigkeit (%)	Schwangerschaft (%)
Silber, 1980 (98)	51	88	71
Belker et al. 1991 (3)	222	75	43
Matthews et al. 1997 (57)	64	67	30
Hernandez et al. 1999 (36)	41	79	31
Pasqualotto et al. 1999 (72) *	18	67	25
Weiske, 2000 (115)	20	88	57
Paick et al. 2003 (67)	62	92	57
Kim et al. 2005 (43)	44	86	57
Vorliegende Arbeit	78	79	51

* nur TVS nach primärer TVS

Eine besondere Gruppe, sowohl hinsichtlich der Voraussetzungen, als auch der Resultate stellten Ehepaare dar, die schon ein gemeinsames Kind vor der VE hatten (59). Bei kürzerer Verschlusszeit und etwas älterer Frau waren in dieser Kombination nach unseren mit der Literatur übereinstimmenden Erfahrungen die Schwangerschaftsraten mit 76-92 % besser (Tabelle 11) als in neuen Partnerschaften (3, 12, 14). Erstmals wies die amerikanische „Vasovasostomy Study Group“ 1991 auf diesen Zusammenhang hin (3).

Hernandez und Sabanegh (36) beschrieben das gemeinsame Kind vor der VE sogar als einzigen signifikanten Vorhersagefaktor für den Erfolg einer Refertilisierung. Dagegen fanden die südkoreanischen Autoren Kim et al. (43) in ihren kleinen Vergleichsgruppen keine Differenz in den Schwangerschaftsraten (57,1 % mit Kind vs. 56,3 % ohne Kind).

Tabelle 11: Ergebnisse der Refertilisierungsoperation bei gleicher Partnerin und gemeinsamem Kind vor der Sterilisation

Autor	n	Durchgängigkeit (%)	Schwangerschaft (%)
Belker et al., 1991 (3)	21	-	76
Chan & Goldstein, 2001 (12)	23	100	92
Chan & Goldstein, 2004 (14)	27	100	86
Kim et al., 2005 (43)	14	-	57 *
Vorliegende Arbeit	37	95,8	86,5

*keine Differenz bei neuer Partnerin (56,3%, n=30)

Die Refertilisierungsoperation mittels VVS und/oder TVS ist die Behandlungsmethode der Wahl zur natürlichen Realisierung des erneuten Kinderwunsches nach VE des Mannes und den Methoden der assistierten Reproduktion (IVF/ICSI) hinsichtlich Erfolgsraten, Kosten, Morbidität und Nebenwirkungen überlegen (2, 23, 31, 37, 48, 100).

Unter der Überschrift „Vasectomy reversal versus IVF with sperm retrieval: which is better?“ haben Shridharani und Sandlow (90) nach einer aktuellen Literaturrecherche geschlussfolgert, dass die mikrochirurgische Refertilisierung eine kostengünstige, zuverlässige und effektive Methode mit geringer Morbidität zur Wiederherstellung der Fertilität bei der Mehrzahl der Männer nach Vasektomie ist, wenn die Rekonstruktion durch einen erfahrenen Mikrochirurg ausgeführt wird. Das entspricht wiederum den Leitlinien der EAU und der ASRM bzw. den Empfehlungen der DGU.

Obwohl es keine randomisierten oder homogenen Vergleichsstudien zum Einsatz der Refertilisierungsoperation oder der assistierten Reproduktion bei Verschlussazoospermie infolge VE gibt, kann nach den Empfehlungen einzelner Autoren die IVF/ICSI Behandlung nur in speziellen Fällen gegenüber der mikrochirurgischen Operation bevorzugt werden. Das ist zum Beispiel möglich, wenn die Verschlusszeit über 15 Jahre beträgt oder die Partnerin in fortgeschrittenem Alter ist (75) oder der Zeitfaktor bis zur möglichen Schwangerschaft eine wichtige Rolle für das Paar spielt (87, 90) oder ein weiblicher Sterilitätsfaktor (reduzierte ovarielle Reserve, Tubenobstruktion etc) vorliegt (60, 75, 87). Nach fehlgeschlagener Refertilisierungsoperation, insbesondere bilateraler TVS (74), ist die IVF/ICSI ebenfalls eine Option als Zweitbehandlung (23).

Dohle et al (23) haben hinsichtlich des Kostenvergleichs ausgerechnet, dass pro ICSI Zyklus eine Geburtenrate von 81 % erreicht werden müsste, damit die Kosten pro Geburt vergleichbar mit denen der Refertilisierungsoperation wären.

Eine weitere Analyse von Meng et al (58) zeigte, dass die Refertilisierungsoperation kosteneffektiver war, wenn eine Permeabilitätsrate von über 79 % erreicht wird, was vor allem bei der VVS fast immer der Fall war.

In Deutschland liegen die Kosten der Refertilisierungsoperation (VVS/TVS) aktuell zwischen 2.000 und 3.000 Euro (87), in Potsdam bei 2.500 Euro. In den USA betragen diese Kosten 4.850 Dollar für die VVS (19) und 8.500 Dollar bei der TVS (47). Dagegen waren für einen ICSI-Behandlungszyklus (Embryotransfer) 7.765 bis 12.000 Dollar zu zahlen (19), inklusive TESE durchschnittlich 10.213 Dollar (47). Die Kosten in Deutschland wurden pro Zyklus inklusive der TESE mit 4.000 Euro angegeben, bei 3 Zyklen ca. 10.000 Euro (87).

Noch aufschlussreicher war ein Vergleich der beiden Behandlungsoptionen Refertilisierungsoperation versus IVF/ICSI wenn die Kosten pro Lebendgeburt hochgerechnet wurden (Tabelle 12). Hier zeigte sich die Refertilisierungsoperation – egal ob als VVS oder TVS – eindeutig kostengünstiger. Gründe dafür waren unter anderem die höheren Schwangerschaftsraten, eine normale Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften, geringere Morbidität bei der Frau und weniger Frühgeborene (19, 35, 47, 73).

Tabelle 12: Kostenvergleich VVS oder TVS versus ICSI (pro Lebendgeburt)

Autor	Kosten (US-Dollar)		
	VVS	TVS	ICSI
Kolettis & Thomas, 1997 (47)	-	31.099	51.024
Deck & Berger, 2000 (19) *	28.530	-	103.940
Heidenreich et al, 2000 (35) **	5.447	-	28.804
Pavlovich et al, 2005 (73)	24.838	50.336	72.521
Lee et al, 2008 (52a)	20.903		54.797

* Alter der Frauen über 37 Jahre

** Kosten in DM

Abgesehen von den zum Teil vielfach höheren Kosten (35, 58, 73, 74) sind bei vergleichbarer kumulativer Geburtenrate nach bis zu 6 Behandlungszyklen (Embryotransfers) die Nachteile der IVF/ICSI vor allem in der Morbidität für die Frau durch Hormonstimulation, Eizellpunktion, Embryotransfer und hohe Mehrlingsschwangerschaftsrate mit konsekutiver Neugeborenenmorbidity bei erhöhter Frühgeborenenrate zu sehen (35, 75, 87). Die Abortrate ist ebenfalls erhöht (35).

Deshalb ist es bedenklich, dass mit Anwendung der IVF/ICSI bei einer eigentlich komplikationsarm operativ korrigierbaren obstruktiven Azoospermie des Mannes nach VE die gesamte Fertilitätsbehandlung und deren signifikante potentielle Morbidität auf die Frau verlagert werden (87). Dies sollte immer auch Inhalt der Beratung zu den Behandlungsalternativen bei einem Hilfe suchenden Kinderwunschpaar sein.

Bis auf die oben genannten Ausnahmen, die aber auch in der Literatur kontrovers diskutiert und teilweise nicht akzeptiert werden (75), bleibt eine Refertilisierungsoperation als VVS und/oder TVS die Behandlung der ersten Wahl zur Realisierung des Kinderwunsches eines Paares nach VE des Mannes. Die Operation

sollte aber entsprechend den Leitlinien der EAU und der ASRM von einem mikrochirurgisch erfahrenen Operateur in einem „Zentrum“ mit hoher Operationsfrequenz – den DGU Empfehlungen entsprechend mindestens 30 Operationen pro Jahr – durchgeführt werden. Nur dann sind gute Ergebnisse wie in Potsdam oder anderen deutschen Zentren wie München (85, 86, 87), Stuttgart (37, 113, 115) oder Köln (35) zu erreichen.

6. Literaturverzeichnis

1. Bagshaw HA, Masters JRW, Pryor JP. Factors influencing the outcome of vasectomy reversal. *Brit J Urol* 1980; 52: 57-60
2. Belker AM. Vasectomy reversal. *Urol Clin N Am* 1987; 14: 155-166
3. Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1.469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991; 145: 505-511
4. Belker AM. Microsurgical vasovasostomy: two-layer technique. In: Goldstein M (ed). *Surgery of male infertility*. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 61 - 66
5. Belker AM. Editorial: evaluation of partial anastomotic obstruction after vasovasostomy and predictors of success after vasoepididymostomy. *J Urol* 1998; 159: 835-836
6. Belker AM. Editorial comment. *J Urol* 2002; 167: 1205
7. Berardinucci D, Zini A, Jarvi K. Outcome of microsurgical reconstruction in men with suspected epididymal obstruction. *J Urol* 1998; 159: 831-834
8. Berger RE. Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol* 1998; 159: 1951-1953
9. Boorjian S, Lipkin M, Goldstein M. The impact of obstructive interval and sperm granuloma on outcome of vasectomy reversal. *J Urol* 2004; 171: 304-306
10. Boyarski S. Operating microscope for vasovasostomy. *South Med J* 1973; 66: 302-304
11. Brandell RA, Li PS, Goldstein M. Vasovasostomy. *Atlas Urol Clin N Am* 1999; 7: 45-64

12. Chan PTK, Goldstein M. Outcomes of microsurgical vasectomy reversal in men with the same female partners. J Urol 2001; 165: 307 Suppl
13. Chan PTK, Li PS, Goldstein M. Microsurgical vasoepididymostomy: a prospective randomized study of 3 intussusception techniques in rats. J Urol 2003; 169: 1924-1929
14. Chan PT, Goldstein M. Superior outcomes of microsurgical vasectomy reversal in men with the same female partners. Fertil Steril 2004; 81: 1371-1374
15. Chan PTK, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. Brit J Urol 2005; 96: 598-601
16. Chawla A, O'Brien J, Lisi M, Zini A, Jarvi K. Should all urologists performing vasectomy reversals be able to perform vasoepididymostomies if required? J Urol 2004; 172: 1048-1050
17. Crain DS, Roberts JL, Amling CL. Practice patterns in vasectomy reversal surgery: results of a questionnaire study among practicing urologists. J Urol 2004; 171: 311-315
18. Crais TF. Reproductive and urogenital microsurgery. Clin Plast Surg 1983; 10: 155-171
19. Deck AJ, Berger RE. Should vasectomy reversal be performed in men with older female partners? J Urol 2000; 163: 105 – 106
20. Dewire DW, Thomas AJ. Microsurgical end-to-side vasoepididymostomy. In: Goldstein M (ed). Surgery of male infertility. WB Saunders, Philadelphia, 1995; 128 - 134
21. DIR Jahrbuch 2007. Deutsches IVF Register, Bad Segeberg 2008
22. Diveev A, Schierbaum K, Engelmann U. Stand der Mikrochirurgie in Deutschland – eine Umfrage im Jahr 2003. Vortrag 50. Tagung Nordrhein-Westfäl. Gesell. Urol. Bonn, 2004

23. Dohle GR, Jungwirth A, Kopa Z, Giwercman A, Diemer T, Hargreave TB. Guidelines on male infertility. European Association of Urology 2009; www.uroweb.org/professional-resources/guidelines
24. Dohle GR, Tournaye H. Should vasectomy reversal be performed in men with older female partners? Urologe A 2001; 40: Suppl 1, 42
25. Engelmann U, Deindl F, Hertle L, Wilbert D, Senge T. Die Refertilisierungssituation in der Bundesrepublik Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage. Urologe B 1989; 29: 29-33
26. Engelmann UH, Schramek P, Tomamichel G, Deindl F, Senge T. Vasectomy reversal in central europe: results of a questionnaire of urologists in austria, germany and switzerland. J Urol 1990; 143: 64-67
27. Fazeli-Matin S, Morrison G, Goldstein M. What is the pregnancy rate in vasovasostomy and varicocelectomy patients who are “lost to follow-up”? J Urol 1994; 151: 303 Suppl
28. Fleming C. Robot-assisted vasovasostomy. Urol Clin N Am 2004; 31: 769-772
29. Fodgestam I, Fall M. Microsurgical end-to-end and end-to-side epididymovasostomy to correct occlusive azoospermia. Scand J Plast Reconstr Surg 1983; 17: 137-140
30. Fox M. Failed vasectomy reversal: is a further attempt worthwhile using microsurgery? Eur Urol 1997; 31: 436-438
31. Fuchs EF, Burt RA. Vasectomy reversal performed 15 years or more after vasectomy: correlation of pregnancy outcome with partner age and with pregnancy results of the in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2002; 77: 516-522

32. Gerrard ER, Sandlow JI, Oster RA, Burns JR, Box LC, Kolettis PN. Effect of female partner age on pregnancy rates after vasectomy reversal. *Fertil Steril* 2007; 87: 1340-1344
33. Goldstein M, Li PS, Matthews GJ. Microsurgical vasovasostomy: the microdot technique of precision suture placement. *J Urol* 1998; 159: 188-190
34. Hamidinia A, Beck AD, van Beek AK. Modified technique for microsurgical vasovasostomy. *Invest Urol* 1979; 17: 42-45
35. Heidenreich A, Altmann P, Neubauer S, Engelmann UH. Die mikrochirurgische Vasovasostomie im Zeitalter der modernen Reproduktionsmedizin. Eine Kosten-Nutzen-Analyse. *Urologe A* 2000; 39: 240-245
36. Hernandez J, Sabanegh ES. Repeat vasectomy reversal after initial failure: overall results and predictors for success. *J Urol* 1999; 161: 1153-1156
37. Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Schrader M, Magheli A. Fertility rates following vasectomy reversal: importance of age of the female partner. *Urol Int* 2008; 81: 416-420
38. Hollingsworth MR, Sandlow JI, Schrepferman CG. Repeat vasectomy reversal yields high success rates. *Fertil Steril* 2007; 88: 217-219
39. Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989; 142: 62-65
40. Jarow JP, Sigman M, Buch JP, Oates RD. Delayed appearance of sperm after end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol* 1995; 153: 1156-1158
41. Jequier AM. Edward J Martin (1859 – 1938). The founding father of modern clinical andrology. *Int J Androl* 2008; 14: 1-10

42. Kidd CF, Fuchs EF. Pregnancy rate after vasectomy reversal as a function of the female partner age. J Urol 2001; 165: Suppl. 307
43. Kim SW, Ku JH, Park K, Son H, Paick JS. A different female partner does not affect the success of second vasectomy reversal. J Androl 2005; 26: 48-52
44. Kim HH, Goldstein M. History of the vasectomy reversal. Urol Clin N Am 2009; 36: 359-373
45. Klosterhalfen H, Wagenknecht LV, Becker H, Huland H, Schirren C. Operationsresultate der Epididymo-Vasostomie und der Vasovasostomie. Urologe A 1983; 22: 25-28
46. Klosterhalfen H. Operative Therapie der Infertilität des Mannes. Helv chir Acta 1984; 51: 339-344
47. Kolettis PN, Thomas AJ. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmatic sperm injection. J Urol 1997; 158: 467 – 470
48. Kolettis PN. The evaluation and management of the azoospermic patient. J Androl 2002; 23: 293-305
49. Kolettis PN, D`Amico AM, Box L. Outcomes for vasovasostomy with bilateral intravasal azoospermia. J Androl 2003; 24: 22 – 24
50. Kolettis PN, Burns JR, Nangia AK. Outcomes for vasovasostomy performed when only sperm parts are present in the vasal fluid. J Androl 2006; 27: 565 – 567
51. Konrad G, Mast GJ, Schwaiger R, Ziegler M. Mikrochirurgie in der Urologie. Urologe A 1984; 23: 244-250
52. Kuang W, Shin PR, Matin S, Thomas AJ. Initial evaluation of robotic technology for microsurgical vasovasostomy. J Urol 2004; 171: 300-303

- 52a. Lee R, Li PS, Goldstein M, Tanrikut C, Schattman G, Schlegel PN. A decision analysis of treatments for obstructive azoospermia. *Human Reprod* 2008; 23: 2043-2049
53. Lespinasse VD. Obstructive sterility in the male. Treatment by direct vasoepididymostomy. *JAMA* 1918; 70: 448-450
54. Marmar JL. Management of the epididymal tubule during an end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol* 1995; 154: 93 – 96
55. Marmar JL. Modified vasoepididymostomy with simultaneous double needle placement, tubulotomy and tubular invagination. *J Urol* 2000; 163: 483-486
56. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol* 1995; 154: 2070-2073
57. Matthews GJ, McGee K, Goldstein M. Microsurgical reconstruction following failed vasectomy reversal. *J Urol* 1997; 157: 844-846
58. Meng MV, Greene KL, Turek PJ. Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. *J Urol* 2005; 174: 1926-1931
59. Nagler HM, Jung H. Factors predicting successful microsurgical vasectomy reversal. *Urol Clin N Am* 2009; 36: 383-390
60. Niederberger C, Makhlouf AA. Vasectomy reversal in the presence of diminished ovarian reserve: a complex clinical conundrum. *J Androl* 2006; 27: 3-5
61. Oesterwitz H, Lenk S, Engel S, Krüger G. Diagnostik und Therapie der Verschlußazoospermie. *Z Urol Nephrol* 1982; 75: 473-481
62. Oesterwitz H, Lebentrau J. Fehler und Gefahren bei der Refertilisierungsoperation. *Med Report* 2004; 28: 3

63. Oesterwitz H, Oesterwitz K, Schott H, Ergebnisse der mikrochirurgischen Refertilisierungsoperation bei 1.000 Patienten nach Vasektomie. J Urol Urogynäkol 2010; 17: 47-50
64. Owen ER. Microsurgical vasovasostomy: a reliable vasectomy reversal. Aust NZ J Surg 1977; 47: 305-309
65. Owen ER, Kapila H. Vasectomy reversal – Review of 475 microsurgical vasovasostomies. Med J Aust 1984; 140: 398-400
66. Owen ER. Microsurgery in common cases of male infertility. Int Surg 2006; 91: Suppl 85-89
67. Paick JS, Park JY, Park DW, Son H, Kim SW. Microsurgical vasovasostomy after failed vasovasostomy. J Urol 2003; 169: 1052-1055
68. Palermo G, Joris H, Devroey P, van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340: 17
69. Parakattil SJ, Kuang W, Agarwal A, Thomas AJ. Model to predict if a vasoepididymostomy will be required for vasectomy reversal. J Urol 2005; 173: 1681-1684
70. Parakattil SJ, Kuang W, Kolettis PN, Pasqualotto FF, Teloken P, Teloken C, Nangia AK, Daitch JA, Niederberger C, Thomas AJ. Multi-institutional validation of vasectomy reversal predictor. J Urol 2006; 175: 247-249
71. Parakattil SJ, Moran ME. Robotic instrumentation: evolution and microsurgical applications. Indian J Urol 2010; 26: 395-403
72. Pasqualotto FF; Agarwal A, Srivastava M, Nelson DR, Thomas AJ. Fertility outcome after repeat vasoepididymostomy. J Urol 1999; 162: 1626-1628

73. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997; 67: 133-141
74. Pierpaoli S, Mulhall JP. Vasectomy reversal in the age of intracytoplasmic sperm injection. *Curr Opin Urol* 1998; 8: 531-534
75. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Vasectomy reversal. *Fertil Steril* 2008; 90: S78-82
76. Rosenwaks Z, Davis O, Damaris M. The role of maternal age in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995; 10: 165 – 173
77. Sandlow JI, Kolettis PN. Vasovasostomy in the convoluted vas deferens: indications and outcomes. *J Urol* 2005; 173: 540-542
78. Schiff J, Li PS, Goldstein M. Robotic microsurgical vasovasostomy and vasoepididymostomy: a prospective randomized study in a rat model. *J Urol* 2004; 171: 1720-1725
79. Schiff J, Chan P, Li PS, Finkelberg S, Goldstein M. Outcome and late failures compared in 4 techniques of microsurgical vasoepididymostomy in 153 consecutive men. *J Urol* 2005; 174: 651-655
80. Schlegel PN, Goldstein M. Micosurgical vasoepididymostomy: refinement and results. *J Urol* 1993; 150: 1165 – 1168
81. Schoor RA, Ross L, Niederberger C. Robotic assisted microsurgical vasal reconstruction in a model system. *World J Urol* 2003; 21: 48-49
82. Schultheiss D, Denil J. History of the microscope and development of microsurgery: a revolution for reproductive tract surgery. *Andrologia* 2002; 34: 234-241

83. Schwarzer J, Kropp U, Jakse G. Vasovasostomie – Indikation, Technik, Ergebnisse. In: Schwarzer J, Kropp U (Hrsg.) Urologische Mikrochirurgie. Mc Graw-Hill, Nürnberg, 1991; 27-34
84. Schwarzer JU. Mikrochirurgie in der Urologie. Dtsch Ärztebl 1992; 89: 2948 - 2954
85. Schwarzer JU, Pickl U, Hofmann R, Hartung R. Mikrochirurgische Therapie der Verschlussazoospermie. Urologe A 1994; 33: 49-52
86. Schwarzer JU. Refertilisierung nach Vasektomie. Ärztl Praxis 2007; 3: 34-36
87. Schwarzer JU, Weiß S, Fiedler K, von Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, Schleyer M. Refertilisierung und ICSI bei obstruktiver Azoospermie. J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7: 408-412
88. Sharlip I. Absence of fluid during vasectomy reversal has no prognostic significance. J Urol 1996; 155: 365 -369
89. Sheynkin YR, Schulsinger DA. Reconstructive surgery of male infertility: milestones in centennial history. J Urol 2002; 167: Suppl 185-186
90. Shridharani A, Sandlow JI. Vasectomy reversal versus IVF with sperm retrieval: which is better? Curr Opin Urol 2010; 20: 503-509
91. Sigman M. The relationship between intravasal sperm quality and patency rates after vasovasostomy. J Urol 2004; 171: 307-309
92. Silber SJ. Microsurgery in clinical urology. Urology 1975; 6: 150-153
93. Silber SJ. Microscopic technique for reversal of vasectomy. Surg Gynecol Obstet 1976; 143: 630-631
94. Silber SJ. Microscopic vasectomy reversal. Fertil Steril 1977; 28: 1191-1202

95. Silber SJ. Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. *Fertil Steril* 1978; 30: 565-571
96. Silber SJ. Epididymal extravasation following vasectomy as a cause for failure of vasectomy reversal. *Fertil Steril* 1979; 31: 309-315
97. Silber SJ. Microsurgery of the male genitalia: non-vascular. In: Silber SJ (ed). *Microsurgery*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1979; 307 – 375
98. Silber SJ. Reversal of vasectomy and the treatment of male infertility. *J Androl* 1980; 1: 261-268
99. Silber SJ. Results of microsurgical vasoepididymostomy: role of epididymis in sperm maturation. *Hum Reprod* 1989; 4:298 – 303
100. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4.010 cases by the same surgeon. *J Androl* 2004; 25: 845-859
101. Singh I, Kaza RCM. A case in favour of one sided microscopic vasovasostomy – the New Dehli experience. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 27-31
102. Singh DR, Lo KC, Jarvi KA. Does duration of vasectomy affect the outcome of vasectomy reversal procedures? *J Urol* 2005; 173: 368 Suppl
103. Taylor GS, Fuchs EF. During vasectomy reversal surgery, the probability of epididymal bypass rather than vasovasostomy increases as the time from vasectomy lengthens. *J Urol* 2005; 173: Suppl. 446
105. Thomas AJ. Vasoepididymostomy. *Urol Clin N Am* 1987; 14: 527-538
106. Thomas AJ, Howards SS. Microsurgical treatment of male infertility. In: Lipshultz LI, Howards SS (eds). *Infertility in the male*. 3rd Ed., Mosby, St.Louis, 1997; 371 – 384
107. Thomas AJ. Vasoepididymostomy. *Atlas Urol Clin N Am* 1999; 7: 65 - 90

108. Wagenknecht LV. Andrologische Urologie. Z Urol Nephrol 1982; 75: 197-203
109. Wagenknecht LV, Ambulante mikrochirurgische Rekonstruktion der Samenwege. Fertilität 1990; 6: 150-155
110. Wagenknecht LV. Mikrochirurgie der Samenleiter. Sexualmedizin 1990; 19: 376-382
111. Wagenknecht LV. Vasovasostomy. In: Colpi GM, Balerna M (Hrsg.) Treating male infertility. Karger Basel, 1994; 165-186
112. Weiske WH. Strategie und Technik der Tubulovasostomie und der Gewinnung von Nebenhodenspermatozoen. In: Schwarzer J, Kropp U (Hrsg.) Urologische Mikrochirurgie. Mc Graw-Hill, Nürnberg, 1991; 35-50
113. Weiske WH. Ergebnisse der mikrochirurgischen Refertilisierung bei unerfülltem Kinderwunsch. Urologe B 1996; 36: 348-351
114. Weiske WH, Schulze W. Spermatogenese nach Vasektomie. Urologe A 1996; 35: Suppl 1, 63
115. Weiske WH. Mikrochirurgische Refertilisierung nach Vasektomie: aktueller Stand. J Fertil Reprod 2000; 10: 7-14
116. Würfel W. Methoden der assistierten Reproduktion bei andrologischen Indikationen. Blickpunkt der Mann 2007; 5: 4 – 11
117. Zepnick H, Matz H, Adler D. Ergebnisse nach mikrochirurgischer Epididymovasostomie. Z Urol Nephrol 1985; 78: 105-110

7. Abkürzungen

VE	Vasektomie, Sterilisation des Mannes
VVS	Vasovasostomie, Wiedervereinigung der Samenleiter
TVS	Tubulovasostomie, Vereinigung des Nebenhodengangs mit dem Samenleiter
SSR	Schwangerschaftsrate
IVF	In-Vitro-Fertilisation, Vereinigung von Eizelle und Samenzelle außerhalb des Körpers
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion, Punktion der Eizelle und Einbringen der Samenzelle
TESE	Testikuläre Spermienextraktion, Gewinnung von Samenzellen aus dem Hodengewebe
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration, Gewinnung von Samenzellen aus dem Nebenhoden
LIVE	Longitudinal Intussusception Vaso Epididymostomy
TIVE	Triangulation Intussusception Vaso Epididymostomy
DRG	Diagnosis Related Group
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
EAU	European Association of Urology
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
vs.	versus
n	Anzahl

8. Eidesstattliche Versicherung

“Ich, Karolin Oesterwitz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema REFERTILISIERUNGSOPERATION NACH STERILISATION DES MANNES. ERGEBNISSE UND ANALYSE DER ERFOLGSFAKTOREN selbständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen und Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe Uniform Requirements for Manuscripts (URM) des ICMJE – www.icmje.org – kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

30.04.2013

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Anteilserklärung an erfolgter Publikation

Karolin Oesterwitz hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Oesterwitz H, Oesterwitz K, Schott H. Ergebnisse der mikrochirurgischen Refertilisierungsoperation bei 1000 Patienten nach Vasektomie. J Urol Urogynäkol 2010; 17: 47-50

Sie hat die publizierten Parameter durch Nachuntersuchung der Patienten aktualisiert sowie die aktuelle Literatur für die Diskussion der Ergebnisse ausgewertet.

30.04.2013

Stempel und Unterschrift betreuender Hochschullehrer

Unterschrift Doktorandin

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. H. Oesterwitz für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche Unterstützung bei der Realisierung dieser Arbeit.

Herrn Ralph Raschke für die wertvolle Unterstützung bei den statistischen Fragestellungen und Berechnungen.

Meinem Chef, Herrn Dr. med. R. Kurzeja, für die großzügige Arbeitszeitregelung sowie die Hilfe und den notwendigen positiven Druck zur Fertigstellung der Arbeit.

Meiner Mama für unendliche Liebe, Motivation und stetige Lebenshilfe.