

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

München-Großhadern

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Einfluss von nasaler Oxytocingabe auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner
Insemination**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Roswitha Karin Bauer

aus

Kösching

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. J. Thaler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Eva-Maria Grischke
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Robert Ochsenkühn
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2010

Für Sophia

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Infertilität	7
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	7
1.1.2 Ätiologie	9
1.1.2.1 Ätiologie männlicher Fertilitätsstörungen.....	10
1.1.2.2 Ätiologie weiblicher Fertilitätsstörungen.....	12
1.1.3 Diagnostik	13
1.1.3.1 Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen	14
1.1.3.2 Diagnostik weiblicher Fertilitätsstörungen	18
1.2 Intrauterine Insemination.....	23
1.2.1 Historischer Hintergrund der Insemination	23
1.2.2 Indikationen für die intrauterine Insemination	27
1.2.3 Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination und Faktoren, die darauf Einfluss nehmen.....	30
1.3 Oxytocin	34
1.3.1 Historische und chemische Daten	34
1.3.2 Synthese und Freisetzung	35
1.3.3 Metabolismus	36
1.3.4 Oxytocin-Rezeptor	38
1.3.5 Wirkungen von Oxytocin.....	39
1.3.5.1 Wirkungen von Oxytocin im zentralen Nervensystem	39
1.3.5.1.1 Analgesie	41
1.3.5.1.2 Sozialverhalten	42
1.3.5.1.3 Andere durch Oxytocin beeinflusste Verhaltensweisen.....	44
1.3.5.1.4 Neuropsychiatrische Erkrankungen.....	45
1.3.5.2 Wirkungen von Oxytocin auf periphere Organe	46
1.3.5.2.1 Mamma.....	46

1.3.5.2.2 Sexuelle Reaktionen	47
1.3.5.2.3 Uterus.....	48
2 Fragestellung	51
3 Materialien und Methoden	52
3.1 Materialien.....	52
3.2 Methoden	53
3.2.1 Studienplanung	53
3.2.2 Studienaufbau	54
3.2.3 Patientenauswahl und Diagnostik	55
3.2.4 Durchführung des Inseminationszyklus.....	57
3.2.5 Gewinnung und Aufbereitung der Samenproben	59
3.2.6 Placebo- und Verum-Nasenspray	61
3.2.7 Randomisierung und Verblindung.....	62
3.2.8 Applikation von Verum- beziehungsweise Placebo-Nasenspray	63
3.2.9 Durchführung der intrauterinen Insemination	64
3.2.10 Erfassung von Nebenwirkungen	66
3.2.11 Statistische Analyse	67
4 Ergebnisse	68
4.1 Flussdiagramm der Studie	68
4.2 Vergleich der beiden Studiengruppen	69
4.3 Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination	70
4.4 Nebenwirkungen.....	71
4.5 Weitere Ergebnisse	72
5 Diskussion	73
5.1 Schwangerschaftsraten pro Zyklus in der Studie und Vergleich mit anderen Studien ..	73
5.2 Mögliche Erklärungen für das Ergebnis der Studie.....	74
5.3 Grenzen dieser Studie.....	77
5.4 Bedeutung der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches	78

5.5 Bedeutung des Alters der Frau	79
5.6 Einfluss der Gesamtzahl motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat	80
5.7 Nebenwirkungen der Nasenspray-Applikation	81
5.8 Schlussfolgerung	83
6 Zusammenfassung	84
7 Literaturverzeichnis.....	86
8 Abbildungsverzeichnis	99
9 Tabellenverzeichnis.....	100
10 Abkürzungsliste.....	101
11 Anhang	103
11.1 Patienteninformationsbogen und Einverständniserklärung	103
11.2 Fragebogen für Patientinnen.....	107
12 Danksagung	108
13 Lebenslauf	109

1 Einleitung

1.1 Infertilität

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland 672.724 Kinder geboren, wobei sich die zusammengefasste Geburtenziffer desselben Jahres auf durchschnittlich 1,3 Kinder je Frau beläuft, bezogen auf alle Frauen, die im Jahr 2006 im Alter von 15 bis 49 Jahren waren. Das Alter der Mütter bei der Geburt ihrer lebendgeborenen Kinder betrug in Deutschland im Jahr 2006 durchschnittlich 30,1 Jahre. Mütter, die ihr erstes Kind gebären, waren 2006 im Durchschnitt 29,8 Jahre alt (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2009). Im Vergleich dazu betrug 1970 das Alter westdeutscher Erstgebärender durchschnittlich 24,3 Jahre (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend 2005), was zeigt, dass das Alter der Mütter bei der Geburt ihrer Kinder seit Mitte der siebziger Jahre deutlich angestiegen ist (Botting et al. 2000).

Mit zunehmendem Alter der Frau ist jedoch mit einer Abnahme der Fertilität zu rechnen; insbesondere nach dem 35. Lebensjahr nimmt die weibliche Fertilität innerhalb von zehn Jahren dramatisch ab. Verglichen mit der Fertilität einer 20-jährigen Frau ist die relative Fertilität einer Frau mit 35 Jahren nur noch etwa halb so groß, bei einer 45 Jahre alten Frau beträgt sie nur noch ungefähr 5% (Stein 1985; Imthurn et al. 2008). Das Alter der Frau stellt einen wichtigen, die kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit beeinflussenden, Faktor dar, das heißt die kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit nimmt mit zunehmendem Alter der Frau signifikant ab (Dunson et al. 2004, Gnoth et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsrate pro Zyklus bei bis zu 30 – 35% liegt, unter der Voraussetzung von Geschlechtsverkehr an den fruchtbaren Tagen, wobei rund 80% der natürlichen Schwangerschaften in den ersten sechs Zyklen eintreten, die meisten davon bereits in den ersten drei Zyklen (Wang et al. 2003; Gnoth et al. 2003).

Tritt trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs nach 12 Monaten keine Schwangerschaft ein, so spricht man von Infertilität (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2008). Die Begriffe „Infertilität“ und „Sterilität“ können dabei inzwischen im Deutschen, wie auch bereits in der angloamerikanischen Literatur üblich, nebeneinander und synonym verwendet werden (Gnoth et al. 2004), da sich beide Begriffe als „Unfruchtbarkeit“ übersetzen lassen (Duden, 1996). Es wurde mehrfach angeregt, die klinische Definition von Infertilität als unerfüllten Kinderwunsch seit 12 Monaten zu ersetzen

(Gnoth et al. 2004; Habbema et al. 2004). Habbema et al. schlagen zur prognostischen Einteilung der von unerfülltem Kinderwunsch betroffenen Paare fünf unterschiedliche Grade (0-4) von normaler Fruchtbarkeit bis hin zur absoluten Sterilität vor, wobei insbesondere die Zeitdauer des unerfüllten Kinderwunsches und das Alter der Frau Berücksichtigung finden sollen. Gnoth et al. legen ihrer Einteilung zugrunde, dass von allen Paaren mit Kinderwunsch nach sechs erfolglosen Zyklen ca. 20% zumindest leicht subfertile Paare verbleiben, von denen 50% in den nächsten sechs Monaten konzipieren werden, nach 12 erfolglosen Zyklen verbleiben ca. 10% erheblich subfertile Paare, von denen etwa 50% noch Aussicht auf eine Spontankonzeption in den nächsten 36 Monaten haben; schließlich verbleiben nach 48 Monaten ca. 5% definitiv infertile Paar mit nur noch sporadischer Aussicht auf eine Konzeption.

Man geht davon aus, dass weltweit mehr als 70 Millionen Paare von Infertilität betroffen sind, wobei man für die entwickelten Länder einen Anteil an betroffenen Paaren von bis zu 15% annimmt. In einem ähnlichen Bereich bewegen sich auch die Zahlen für infertile Paare in Entwicklungsländern (Boivin et al. 2007; Fathalla 1992). In Deutschland begeben sich aufgrund unerfüllten Kinderwunsches etwa 14% aller Paare in medizinische Betreuung (Ochsenkühn et al. 1998).

1.1.2 Ätiologie

Hinsichtlich der Ursachenfindung der Infertilität muss sowohl der Mann als auch die Frau in gleicher Weise berücksichtigt werden, da man davon ausgehen kann, dass in etwa einem Drittel der Fälle die Ursache allein bei der Frau zu finden ist, in 20 % allein beim Mann und bei 39 % der infertilen Paare bei beiden Partnern. Bei 8 % der infertilen Paare lässt sich keine Ursache eruieren (Thonneau et al. 1991).

1.1.2.1 Ätiologie männlicher Fertilitätsstörungen

Das Vorhandensein einer Fertilitätsstörung des Mannes geht in der Regel mit einem auffälligen Spermogramm einher (The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006). Hierbei findet man am häufigsten eine Oligo-terato-asthenozoospermie, gefolgt von Asthenozoospermie, Teratozoospermie und Azoospermie; selten spielen immunologische Ursachen eine Rolle (Thonneau et al. 1991).

Dabei gilt es eine Vielzahl möglicher Ursachen in Betracht zu ziehen, welche eine Fertilitätsstörung des Mannes bedingen können:

<p>1. Physiologisch</p> <ul style="list-style-type: none"> - zu häufige Ejakulation (Erschöpfungsoligozoospermie) - zu lange sexuelle Karenz (> 5 Tage) - Stresssituationen - Z. n. fieberhaften Allgemeininfekten - Alter (< 18 Jahre, > 60 Jahre) <p>2. Testikulär (hypergonadotroper Hypogonadismus)</p> <ul style="list-style-type: none"> - kongenital Anorchie, Maldescensus testis, Varikozele, Klinefelter-Syndrom (XXY-Syndrom), Germinalzellaplasie, Mukoviszidose (kombiniert mit Samenwegsmisbildungen), hereditär degenerative Syndrome (Myotonica dystrophica) - postinfektiös: Mumpsorchitis (postpubertär), Z. n. Orchitis anderer Genese - iatrogen: medikamentös (Zytostatika, Glucocorticoide, Azulfidine, Ketoconazol, Hormone, Psychopharmaka, Carbromal, Levamisol, Cimetidin, Spironolacton, Phenytoin), postoperativ (Z. n. Hodentorsion, Orchidopexie, Herniotomie, Hodentrauma), radiogen (Strahleneinwirkung auf Gonaden im Rahmen diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen) - Umwelttoxen: Arbeitsplatzkontamination durch organische Lösungsmittel, Pestizide, Herbizide, Dioxin, Schwermetalle, Anästhesiegase, Nikotin, Alkohol, exogene Hyperthermie des Genitale 	<ul style="list-style-type: none"> - bei Systemerkrankungen (Leberzirrhose, Sichelzellanämie, Nierenversagen, Galaktosämie, Hämochromatose, Nebennierenerkrankungen) <p>3. Ableitende Samenwege</p> <ul style="list-style-type: none"> - kongenital (Hoden-Nebenhoden-Dissoziation, Nebenhodenagenesie, Samenstrangaplasie, Samenblasenaplasie, Samenblasenzysten, angeborene Mündungsstenose der Samenleiter) - postentzündlich (Z. n. Epididymitis) - iatrogen (Z. n. Vasektomie, Herniotomie) <p>4. Endokrin (hypogonadotroper Hypogonadismus)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gonadotropinmangel - Unterernährung - Idiopathischer FSH-, LH-Mangel - Medikamentös (Androgene, Östrogene) - Z. n. Hypophysektomie, Verdrängung der gonadotropen Funktion durch Tumoren (Prolaktinom) - Hyperthyreose, Hypothyreose <p>5. Ejakulationsstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - iatrogen: postoperativ (Beckenchirurgie, retroperitoneale Lymphadenektomie, Aortenprothese), medikamentös (Alpha-Blocker, Neuroleptika, Monoaminoxidasehemmer) - Drogen: Methadon, Heroin - neurogen: vegetative Neuropathie, Querschnittslähmung
--	---

Tabelle 1: Mögliche Ursachen einer Fertilitätsstörung beim Mann (modifiziert nach Derouet 1999)

1.1.2.2 Ätiologie weiblicher Fertilitätsstörungen

Fertilitätsprobleme der Frau beruhen in rund einem Drittel der Fälle auf Ovulationsstörungen, in einem weiteren Viertel auf Pathologien der Eileiter. Seltener lässt sich die weibliche Infertilität auf eine Endometriose, auf Erkrankungen des Genitaltrakts, auf abnormen Zervixschleim oder auf eine Hyperprolaktinämie zurückführen (Thonneau et al. 1991).

<p>1. Ovarielle Sterilität:</p> <ul style="list-style-type: none">- Anovulatorische Zyklen- Corpus luteum Insuffizienz- Fehlbildungen- Tumoren- Endometriose der Ovarien	<p>5. Vaginale Sterilität</p> <ul style="list-style-type: none">- Fehlbildungen und Narben- Kolpitis
<p>2. Tubare Sterilität</p> <ul style="list-style-type: none">- Tubenverschluss- Motilitätsstörungen- Endometriose der Tuben	<p>6. Extragenitale Sterilität</p> <ul style="list-style-type: none">- Endokrine Störungen: z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen- Hypophysenfunktionsstörung- Nikotinabusus, Medikamentenabusus- Übergewicht, Anorexia nervosa
<p>3. Uterine Sterilität</p> <ul style="list-style-type: none">- Myome- Fehlbildungen und Vernarbungen- Endometriumdefekte nach Abrasio	<p>7. Psychogene Sterilität</p> <ul style="list-style-type: none">- „Zeugungsstress“- Konflikt- / Stresssituation- Partnerschaftsprobleme
<p>4. Zervikale Sterilität</p> <ul style="list-style-type: none">- Entzündungen und Narben des Zervikalkanals- Unzureichende Schleimbildung- Spermaantikörper im Zervixschleim	

Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer Fertilitätsstörung bei der Frau (modifiziert nach Goerke, Junginger)

1.1.3 Diagnostik

Tritt bei einem Paar mit Kinderwunsch nach einem Jahr ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft ein, sollte eine Infertilitätsdiagnostik erfolgen. Bei Vorhandensein verschiedener männlicher beziehungsweise weiblicher Risikofaktoren für Infertilität, wie beispielsweise ein bekannter bilateraler Kryptorchismus oder ein weibliches Alter von mehr als 35 Jahren, soll eine Evaluation bereits vor diesem Zeitraum durchgeführt werden (The Male Infertility Best Practice Policy Committee and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

1.1.3.1 Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen

Eine vollständige Evaluation bezüglich männlicher Infertilität beinhaltet eine umfassende Anamnese, eine körperliche Untersuchung und mindestens zwei Samenanalysen (The Male Infertility Best Practice Policy Committee and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Anamnese

In der Anamnese sollen reproduktionsmedizinisch relevante Fragen bezüglich Zeitpunkt und Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs, Dauer der Infertilität und früherer Fertilität, Kinderkrankheiten und Verlauf der Entwicklung, Systemerkrankungen, früheren Operationen und Toxinexposition der Gonaden aufgegriffen werden, ebenso sollte eine Sexualanamnese einschließlich sexuell übertragbarer Krankheiten stattfinden. Ergänzend sollte eine vollständige medizinische und chirurgische Anamnese stattfinden, sowie eine Medikamenten- und Allergianamnese, eine Familienanamnese, ein Systemüberblick und eine Erhebung durchgemachter Infektionen (The Male Infertility Best Practice Policy Committee and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Körperliche Untersuchung

Neben einer allgemeinen körperlichen Untersuchung gilt der Untersuchung des Genitales besondere Aufmerksamkeit. Das Augenmerk sollte dabei auf die Untersuchung des Penis, die Palpation der Hoden und deren Größenmessung, das Vorhandensein von Samenleitern und Nebenhoden, das Vorhandensein einer Varikozele, und die sekundären Geschlechtsmerkmale wie Körperbau, Behaarung und Brustentwicklung gerichtet sein. Zudem wird die Durchführung einer digital rektalen Untersuchung empfohlen (The Male Infertility Best Practice Policy Committee and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Samenanalysen

Den zentralen Bestandteil der männlichen Fertilitätsdiagnostik bildet die Durchführung zweier Samenanalysen, welche nach zwei- bis siebentägiger sexueller Karenz in einem Abstand von 7 – 21 Tagen durchgeführt werden sollen (WHO, 1999). Dabei weisen Werte außerhalb des Referenzbereichs auf eine männliche Fertilitätsstörung hin und können Anlass zu weiterführenden Untersuchungen geben, wobei zu bedenken ist, dass Patienten mit Werten außerhalb des Referenzbereichs durchaus fertil sein können, wohingegen auch trotz Werten im Normalbereich eine Infertilität gegeben sein kann (The Male Infertility Best Practice Policy Committee and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Normalwerte des Spermiogramms nach WHO	
Volumen	≥ 2 ml
pH	$\geq 7,2$
Spermatozoenkonzentration	$\geq 20 \times 10^6$ /ml
Gesamtzahl der Spermatozoen	$\geq 40 \times 10^6$
Motilität	≥ 50 % (WHO a+b) oder ≥ 25 % (WHO a)
Morphologie	Aktuell kein bestimmter Grenzwert festgelegt*
Anteil vitaler Spermatozoen	≥ 75 %
Peroxidase positive Zellen (Leukozyten)	$\leq 1 \times 10^6$ /ml
*Die WHO nennt in ihrem Laborhandbuch von 1999 nur indirekt einen Grenzwert für normale Morphologie, indem sie darauf hinweist, dass Untersuchungen eine Abnahme der Fertilisierungsraten in vitro bei < 15 % normal geformter Spermatozoen demonstrieren.	

Tabelle 3: Normalwerte des Spermiogramms (WHO, 1999)

Nomenklatur zur Beurteilung des Spermiogramms	
Normozoospermie	normale Ejakulatparameter
Oligozoospermie	Spermatozoenkonzentration reduziert
Asthenozoospermie	Motilität reduziert
Teratozoospermie	Anteil von Spermatozoen mit normaler Morphologie reduziert
Oligoasthenoteratozoospermie	Dichte, Motilität und Morphologie pathologisch
Azoospermie	keine Spermien im Ejakulat (nach Zentrifugation)
Aspermie	kein Ejakulat

Tabelle 4: Nomenklatur zur Beurteilung des Spermiogramms (WHO 1999)

Weiterführende Diagnostik

Je nach Abweichungen von den Referenzwerten des Spermiogramms sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen (The Male Infertility Best Practice Policy Committee and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006):

Das Vorliegen einer ungewöhnlich niedrigen Spermienkonzentration, insbesondere bei unter 10 Millionen pro Milliliter, sowie eine eingeschränkte sexuelle Funktion oder andere klinische Befunde, welche auf eine endokrine Störung hinweisen, geben Anlass, eine endokrine Untersuchung durchzuführen, welche initial die Messung der Serumspiegel von Testosteron und FSH beinhalten sollte.

Bei Patienten, deren Ejakulatvolumen trotz mehr als eintägiger Karenz und vollständiger Gewinnung weniger als einen Milliliter beträgt, sollte eine postejakulatorische Urinanalyse stattfinden, um eine retrograde Ejakulation, eine Obstruktion des Ductus ejaculatorius, eine fehlende Ejakulation, einen Hypogonadismus oder eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens auszuschließen.

Eine transrektale Sonographie kann bei Patienten mit Azoospermie, niedrigem Ejakulatvolumen und tastbaren Samenleitern Aufschluss über eine Obstruktion des Ductus ejaculatorius liefern.

Eine Ultraschalluntersuchung der Hoden sollte durchgeführt werden, wenn anatomische Verhältnisse die klinische Untersuchung der Hoden erschweren oder die Untersuchung suspekter Befunde liefert.

Eine Reihe zusätzlicher spezieller Untersuchungen von Samen und Spermien sollen in erster Linie Patienten mit unklarer männlicher Infertilität oder Patienten, bei denen weitere Befunde für eine Therapieentscheidung wegweisend sein können, vorbehalten sein. Dazu zählen die Quantifizierung der Leukozytenzahl im Ejakulat, die Untersuchung auf Antispermien-Antikörper, Vitalfärbungen der Spermien, der Postkoitaltest, der Hamster-Oozyten-Penetrations-Test und die computerunterstützte Spermienanalyse.

Schließlich können in bestimmten Fällen genetische Untersuchungen angezeigt sein. Aufgrund einer starken Assoziation zwischen der kongenitalen bilateralen Aplasie des Vas deferens und Genmutationen der Zystischen Fibrose, bedarf es insbesondere in diesen Fällen einer genetischen Untersuchung auf Mutationen im CFTR-Gen. Bei Partnerinnen von Patienten mit CBAVD ist vor Durchführung einer künstlichen Befruchtung ebenfalls eine genetische Untersuchung auf Mutationen im CFTR-Gen notwendig. Auch sollten Männer mit nicht-obstruktiver Azoospermie beziehungsweise schwerer Oligozoospermie darüber in Kenntnis gesetzt werden, dass diese Befunde mit einem erhöhten Risiko genetischer Mutationen in Verbindung gebracht werden. Patienten mit Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie, bei denen eine ICSI-Behandlung angestrebt wird, sollten zudem eine Karyotypisierung und Y-Chromosom-Analyse auf Mikrodeletionen erhalten.

1.1.3.2 Diagnostik weiblicher Fertilitätsstörungen

Auch in der Diagnostik weiblicher Fertilitätsstörungen stellt eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung die Basis für weiterführende Untersuchungen hinsichtlich der jeweils wahrscheinlichsten Ursachen für die weibliche Infertilität dar (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Anamnese

Eine umfassende Anamnese soll Fragen hinsichtlich Schwangerschaften, deren Verlauf und Ausgang, Geburten und jeweils damit verbundene Komplikationen beinhalten. Zudem sind Fragen hinsichtlich des Alters bei Menarche, der Zykluslänge, sonstiger Zyklusbesonderheiten und des Beginns und der Schwere einer Dysmenorrhoe bedeutsam, ebenso die Art der Verhütungsmethoden, die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs, die Dauer der Infertilität und die Ergebnisse möglicherweise vorangegangener Untersuchungen und Behandlungen. Beachtung sollte auch vorangegangenen Operationen und Krankenhausaufenthalten, ernsten Erkrankungen und Verletzungen, unüblichen Kinderkrankheiten, entzündlichen Erkrankungen der Beckenorgane und sexuell übertragbaren Krankheiten geschenkt werden, sowie früheren auffälligen Muttermund-Abstrichen und erfolgten Behandlungen. Wichtig sind auch Fragen nach aktueller Medikation, Allergien, der Berufstätigkeit und Tabak-, Alkohol- oder Drogenkonsum. Ebenso ist eine Familienanamnese bezüglich Geburtsfehlern, geistiger Behinderung und Infertilität von Bedeutung. Auch Symptome hinsichtlich Schilddrüsenerkrankungen, Schmerzen im Bereich von Becken und Abdomen, Galaktorrhoe, Hirsutismus und Dyspareunie sollten erfasst werden (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung soll Gewicht und Body-Mass-Index der Patientin erfassen, sowie eine Vergrößerung, Knoten oder eine Druckschmerzhaftigkeit der Schilddrüse, Brustsekretionen und deren Beschaffenheit, Zeichen eines Androgenüberschusses, Druckschmerzhaftigkeit des Beckens oder Abdomens, Organvergrößerungen oder Raumforderungen, vaginale oder zervikale Abnormitäten, Sekretionen oder Ausfluss, Größe, Form, Position und Mobilität des Uterus, Druckschmerzhaftigkeit oder Raumforderungen der

Adnexe und Schmerzhaftigkeit, Raumforderungen oder Knoten des Douglas-Raums (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Diagnostik von Ovulationsstörungen

Zur Erfassung von Ovulationsstörungen, der häufigsten Ursache für weibliche Fertilitätsstörungen, ist eine schrittweise, individuell angepasste Diagnostik hinsichtlich der Funktion der Ovarien angezeigt. Dabei können folgende Untersuchungen Teil der Diagnostik sein (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006):

Bei Patientinnen mit einer gut dokumentierten Geschichte dysfunktionaler Blutungen und/oder Oligo-/Amenorrhoe können weitere diagnostische Schritte überflüssig sein.

Die Basaltemperaturmessung kann anhand monophasischer Temperaturkurven oder extrem kurzer Dauer der Temperaturerhöhung in der Lutealphase Patientinnen mit fehlender oder ungenügender Funktion der Ovarien identifizieren.

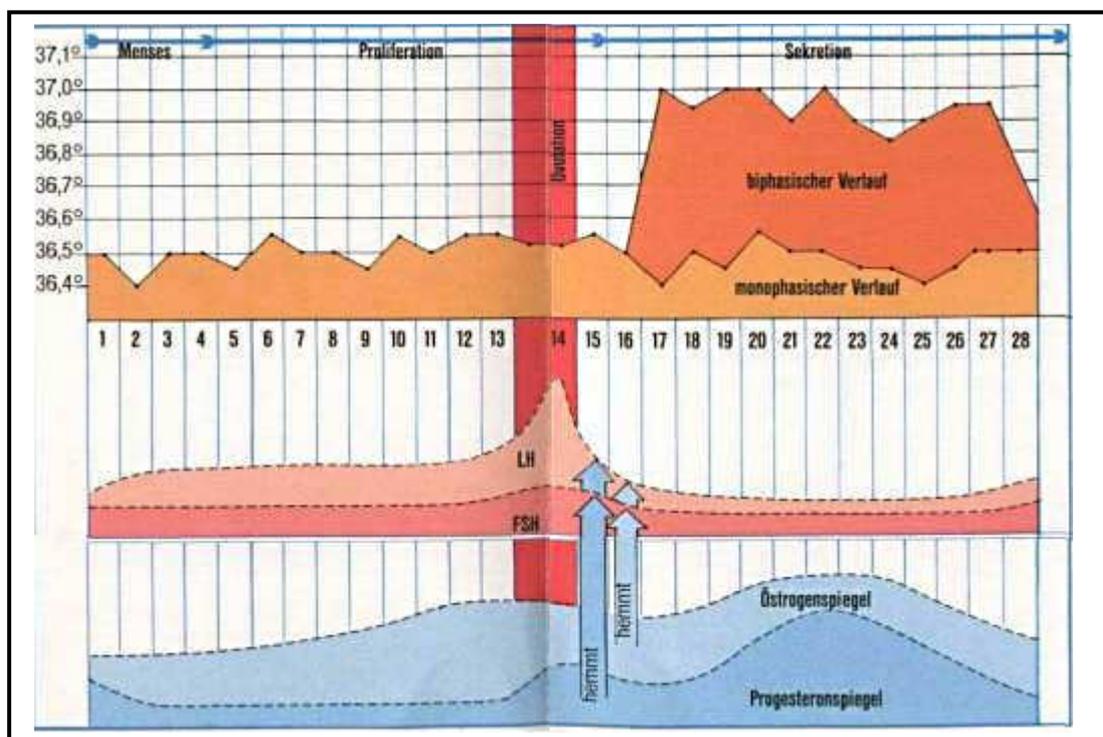


Abbildung 1: Basaltemperaturkurve (Offermanns 2009)

Bestimmungen des Serum-Progesterons während der Lutealphase können ebenfalls hilfreich sein, um die Funktion der Ovarien zu beurteilen.

LH-Bestimmungen im Urin identifizieren den LH-Anstieg in der Zyklusmitte und liefern damit einen indirekten Nachweis für die Funktion der Ovarien und tragen dazu bei, den Zeitraum höchster Konzeptionswahrscheinlichkeit zu bestimmen.

Die histologische Beurteilung einer Biopsie des Endometriums kann zeigen, ob eine sekretorische Transformation unter dem Einfluss von Progesteron stattgefunden hat, welche annehmen lässt, dass eine Ovulation stattgefunden hat. Ebenso ist es anhand histologischer Kriterien möglich, eine verzögerte Reifung des Endometriums zu erkennen und daraus auf eine Schwäche der Lutealphase zu schließen.

Aufeinanderfolgende transvaginale Ultraschalluntersuchungen stellen Größe und Anzahl wachsender Follikel, Anzeichen eines Eisprungs und die Luteinisierung dar.

Patientinnen, bei denen eine geringe oder fehlende ovarielle Funktion diagnostiziert wird, sollten zusätzliche diagnostische Maßnahmen erfahren, um weitere Therapieentscheidungen treffen zu können. Dies kann eine TSH- und Prolaktin-Bestimmung beinhalten, eine Bestimmung des Serum-FSH-Spiegels oder die Ermittlung der „ovariellen Reserve“ mittels FSH-Bestimmung an Zyklustag drei oder Clomiphene-Citrat-Challenge-Test.

Diagnostik von Pathologien der Eileiter

Pathologien der Eileiter stellen ebenfalls eine häufige Ursache für Fertilitätsstörungen dar, weshalb deren Ausschluss einen wichtigen Punkt in der Diagnostik infertiler Paare darstellt. Dabei können die Hysterosalpingographie (HSG) mit Wasser oder Kontrastmittel und die diagnostische Laparoskopie mit Chromopertubation jeweils für sich genommen oder bei unklaren Ergebnissen ergänzend zur Anwendung kommen (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006). Eine neuere, verglichen mit der Laparoskopie mit Chromopertubation weniger invasive Methode zur Abklärung von Tubenpathologien stellt die Fertiloskopie dar (Watrelet 2007).

Chromopertubation (Blauprobe)

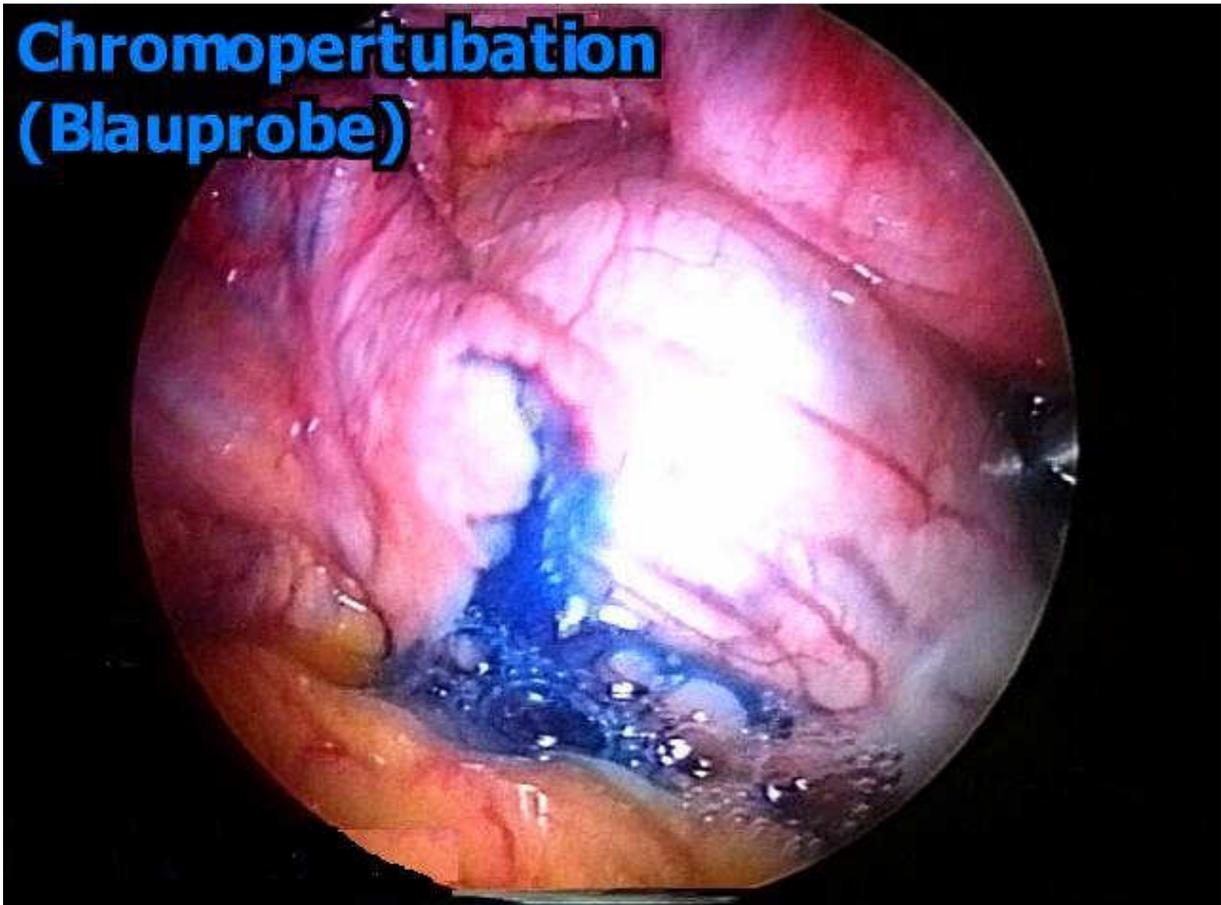


Abbildung 2: Laparoskopie mit Chromopertubation, Normalbefund (Singer 2009)

Weitere Diagnostik

Die routinemäßige Durchführung des Postkoitaltestes zur Identifizierung zervikaler Ursachen einer Infertilität wird nicht empfohlen. Der Postkoitaltest bleibt Patientinnen, bei denen anhand des Tests Therapieentscheidungen getroffen werden sollen, vorbehalten (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Obwohl anatomische oder funktionelle Störungen des Uterus eine eher seltene Ursache für Infertilität sind, sollten sie dennoch in jedem Fall ausgeschlossen werden. Dabei kann die Sonographie, die Hysterosalpingographie oder die Hysteroskopie zum Einsatz kommen (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

Peritoneale Faktoren wie Endometriose oder Adhäsionen können ebenfalls eine Infertilität bedingen und sollten bei begründetem Verdacht mittels Ultraschall oder bei überzeugenden

Hinweisen mittels Laparoskopie abgeklärt werden (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006).

1.2 Intrauterine Insemination

1.2.1 Historischer Hintergrund der Insemination

Die Geschichte der künstlichen Insemination beim Menschen lässt sich wohl bis ins 2.-3. Jahrhundert nach Christus zurückverfolgen. Dokumente aus der jüdischen Geschichte bezeugen, dass man sich im jüdischen Kulturkreis mit der Möglichkeit der Schwängerung der Frau ohne sexuellen Verkehr befasst hat. Man geht davon aus, dass die ersten, welchen die Insemination beim Menschen bekannt war und die theoretisch über die Thematik diskutierten, die alten Talmud-Juristen waren (Haman 1948; Katzorke 2008). Weiterhin war die Methode der künstlichen Insemination vor allem im arabischen Raum in der Pferdezucht bekannt und üblich (Katzorke 2008). Es heißt im Jahre 1322 habe ein auf einen Rivalen eifersüchtiger arabischer Scheich heimlich allen dessen Stuten den Samen eines minderwertigen Hengstes inseminiert (Garner 1979; Guttmacher 1943; Haman 1948).

Im 18. Jahrhundert experimentierte der italienische Arzt und Naturwissenschaftler Abbé Lazzaro Spallanzani (1729-1799) erfolgreich an Fröschen und am Hund und bewies, dass neues Leben nicht nur durch Geschlechtsverkehr an sich entstehen kann, sondern auch durch Einführen von Sekret, welches dem Geschlechtsorgan des männlichen Tieres entnommen wurde, in das weibliche Tier. Die Bedeutung der in diesem Sekret gefundenen „kleinen Lebewesen“ (Spermien) blieb ihm jedoch unklar (Guttmacher 1943, Haman 1948; Katzorke 2008). Die erste erfolgreiche Insemination beim Menschen wird John Hunter zugeschrieben. Um 1790 soll er den Samen eines Ehemannes, der wegen einer hochgradigen Hypospadie zeugungsunfähig war, mittels einer Spritze in die Scheide der Ehefrau eingebracht haben, welche dadurch schwanger wurde (Guttmacher 1943; Katzorke 2008). Weiterhin ist der amerikanische Gynäkologe James Marion Sims zu nennen, der 1866 in seiner Arbeit „Uterine Surgery“ über 55 künstliche Inseminationen an sechs verschiedenen Patientinnen berichtete, wobei in jedem Fall der Samen des Ehemanns verwendet und intrauterin injiziert wurde; dabei wurde eine Patientin schwanger hatte jedoch später eine Fehlgeburt (Guttmacher 1943; Katzorke 2008; Sims 1873).

Die erste erfolgreiche donogene Insemination, also die Insemination unter Verwendung des Spermas eines anderen Mannes als des Ehemannes, wurde 1884 von Dr. William Pancoast am Jefferson Medical College, Philadelphia, USA, durchgeführt. Einem Ehepaar, bei dem der Mann durch eine Geschlechtskrankheit unfruchtbar geworden war, half er, indem er der in der Ehe bislang kinderlos gebliebenen Frau die Samenflüssigkeit eines Medizinstudenten

inseminierte. Ab 1890 führte Robert L. Dickinson (Philadelphia, USA) regelmäßig donogene Inseminationen durch und gilt somit als „Pionier der donogenen künstlichen Insemination“ (Katzorke 2008).

Auch in Frankreich befasste man sich im 19. Jahrhundert mit der künstlichen Insemination, wobei insbesondere Girault zu erwähnen ist, der bereits 1838 von einer erfolgreichen homologen Insemination durch unmittelbares Einspritzen von männlicher Samenflüssigkeit in den äußeren Muttermund berichtete; 1868 berichtete er über bereits zehn erfolgreich behandelte Fälle. Girault könnte auch der erste Arzt gewesen sein, der den Samen in das Corpus uteri einbrachte. 1865 veröffentlichte der Franzose Dehaut die erste wissenschaftliche Arbeit über die Möglichkeiten der künstlichen Insemination; dem folgte eine Anzahl weiterer Veröffentlichungen über erfolgreiche Inseminationen (Katzorke 2008).

Von Fraenkel aus dem Jahre 1909 stammt die erste Publikation über die künstliche Insemination in der deutschen Fachliteratur (Fraenkel 1909). Durch Döderlein wurde seit 1912 die künstliche Insemination beim Menschen zu einem streng wissenschaftlich orientierten Bestandteil der Sterilitätstherapie (Döderlein 1912). Döderlein und Hirsch berichteten 1912 über einen erfolgreich verlaufenen Fall künstlicher Insemination, warnten aber auch vor Gefahren. Des Weiteren wurden erfolgreiche homologe künstliche Inseminationen durchgeführt von Rohleder (1912), Fraenkel (1914), Prochownik (1915), Bumm (1917) und Sellheim (1924) (Katzorke 2008).

Die künstliche Insemination während der Zeit der nationalsozialistischen Herrschaft (1933-1945) wird meist mit der Organisation Lebensborn e.V. in Verbindung gebracht. Um diese Organisation ranken sich zahlreiche Legenden, wobei den Nationalsozialisten bis in die Nachkriegszeit aktive Bevölkerungspolitik unter Zuhilfenahme der künstlichen Befruchtung unterstellt wurde (Mayer 1954). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass der Lebensborn keine derartige Praxis beschrieben hat (Schmitz-Köster 1997).

Insbesondere für die donogene Insemination war die Einführung der Kryokonservierung von Sperma in der Zeit nach dem 2. Weltkrieg von Bedeutung. Diese beruht auf einer zufälligen Entdeckung vor rund 70 Jahren in München. Janel, der Leiter des Instituts für Spirochätenforschung an der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Kaiser-Wilhelm-Institut), befasste sich 1938 mit der Resistenz von Syphilisspirochäten bei extrem tiefen Temperaturen. Er beobachtete zufällig nach Einfrieren von syphilitischem Hodengewebe eines Kaninchens in flüssigem Stickstoff bei -196 °C und dem Auftauen, dass einige

Spermatozoen beweglich geblieben waren. Bei gleichartigen Versuchen mit Humansperma stellte Janel ebenfalls ein Wiederauftreten der Beweglichkeit der Spermatozoen fest. Wichtig war im Folgenden die zufällige Feststellung von Polge, Smith und Parkes im Jahr 1949, dass Glycerin die Spermatozoen vor den schädlichen Wirkungen des Gefrier- und Auftauprozesses bewahren kann. Bald darauf, 1952, gaben Polge und Rowson eine praxisreife Methode zur Tiefgefrierung von Bullensperma bekannt. Die erste Schwangerschaft mit auf Trockeneis konserviertem Sperma berichtete 1954 Sherman, 1963 erfolgte dann die Anwendung der Kryokonservierung in flüssigem Stickstoff. Schließlich publizierten 1964 Nagase und Niwa das sogenannte Pellet-Verfahren, welches die Langzeitkonservierung von Humansperma vereinfachte. Im Zuge dessen entstanden bereits 1960 in den USA die ersten Samenbanken. Seit 1970 wurden allein in der Bundesrepublik Deutschland schätzungsweise mindestens 100.000 Kinder nach Behandlung mit Spendersamen geboren (Katzorke 2008).

Wichtig zu erwähnen ist jedoch auch, dass die Technik der künstlichen Insemination während der vergangenen Jahrhunderte immer wieder kritisch diskutiert wurde und auf Ablehnung stieß und immer noch stößt. Der amerikanische Gynäkologe J. Marion Sims, welcher als einer der ersten erfolgreich künstliche Inseminationen durchführte, verurteilte die Methode später als unmoralisches medizinisches Verfahren (Katzorke 2008). Eine 1880 gegründete Gesellschaft mit dem Namen „Do Vitam“ befasste sich mit den Problemen der künstlichen Insemination, zeitgleich wurde die künstliche Insemination von der Pariser Medizinischen Fakultät sogar für „unnatürlich“ und „unmoralisch“ erklärt (Katzorke 2008). In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts war insbesondere die donogene Insemination ein umstrittenes Thema. Der 62. Deutsche Ärztetag lehnte 1959 die donogene Insemination aus sittlichen Gründen als standesunwürdig ab, erst 1970 wurde dieser Beschluss revidiert und die donogene Insemination nur noch als nicht empfehlenswert erklärt. 1986 erklärte auch der Deutsche Juristentag die donogene Inseminationsbehandlung als nicht sittenwidrig und nicht rechtswidrig. Rechtlich konkretisiert wurde die Thematik durch das Kindschaftsreformgesetz 1998 und das Kinderrechteverbesserungsgesetz 2002 (§ 1600 Abs. 2 BGB) (Katzorke 2008). Bis heute wird sowohl die homologe als auch die donogene künstliche Insemination von der katholischen Kirche als unsittlich abgelehnt, da „sie die Zeugung von dem Akt trennen, bei dem sich die Gatten einander hingeben, und so eine Herrschaft der Technik über den Ursprung und die Bestimmung der menschlichen Person errichten“. Die donogene Insemination verletze zudem das Recht des Kindes, von einem Vater und einer Mutter abzustammen, die es kennt, die miteinander ehelich verbunden sind und die das

ausschließliche Recht haben, dass der eine nur durch den anderen Vater oder Mutter wird
(Benedictus PP XVI, 2005).

1.2.2 Indikationen für die intrauterine Insemination

Für ausgewählte Indikationen stellt die intrauterine Insemination mit beziehungsweise ohne ovarielle Stimulation eine kosteneffektive, wenig invasive Therapieoption der ersten Wahl dar (Nuojua-Huttunen 1999; Goverde et al. 2000; Rowell et al. 2003).

Insbesondere bei Paaren mit idiopathischer Infertilität ist die Indikation zur intrauterinen Insemination zu stellen, da hierbei auf kosteneffektive Weise ähnlich gute Erfolge hinsichtlich einer Schwangerschaft erzielt werden können wie durch eine IVF-Behandlung (Keck et al. 1998; Nuojua-Huttunen et al. 1999; Stone et al. 1999; Goverde et al. 2000). Zudem ist zu bemerken, dass sich bei Paaren mit idiopathischer Infertilität eine deutliche Überlegenheit einer intrauterinen Insemination in Verbindung mit einer Gonadotropinstimulation gegenüber einer Gonadotropinstimulation alleine mit Verkehr zum Optimum feststellen lässt (Zeyneloglu et al. 1998), ebenso wie gegenüber einer alleinigen Insemination ohne ovarielle Stimulation (Guzick et al. 1999).

Auch bei männlicher Subfertilität, vor allem aufgrund milder Oligozoospermie, Asthenozoospermie oder Teratozoospermie, sollte als first-line Therapie eine intrauterine Insemination angestrebt werden, da hierbei ebenfalls auf verhältnismäßig kostengünstige und wenig invasive Weise gute Ergebnisse erzielt werden (Ombelet et al. 1995; Keck et al. 1998; Dickey et al. 1999; Goverde et al. 2000). Bei dieser Indikation ist die intrauterine Insemination alleine ebenso effektiv wie die Insemination mit ovarieller Stimulation (Cohlen et al. 2000). Eine Spermienkonzentration von 5 Millionen pro Milliliter in der ursprünglichen Samenprobe, eine Gesamtzahl an Spermien von 10 Millionen, eine Motilität von 30 % und eine Gesamtzahl motiler Spermien von 5 Millionen wurden als Grenzwert vorgeschlagen, um bei männlicher Subfertilität gute Ergebnisse zu erlangen (Dickey et al. 1999).

Leidet bei Paaren mit Kinderwunsch die Frau an Ovulationsstörungen, insbesondere am Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS), stellt die intrauterine Insemination mit ovarieller Stimulation einen sehr effektiven Therapieansatz mit guter Prognose dar. Hierbei lassen sich Schwangerschaftsraten pro Zyklus von 11 - 13 % erreichen und kumulative Schwangerschaftsraten von 84 % (Sahakyan et al. 1999; Gerli et al. 2004). Bei diesen Patientinnen scheint die Durchführung von mindestens drei Zyklen intrauteriner Insemination gerechtfertigt, da bis zum sechsten Inseminationszyklus relativ konstant hohe Schwangerschaftsraten pro Zyklus beobachtet werden konnten (Sahakyan et al. 1999; Peuker et al. 2007).

Das Grundprinzip der intrauterinen Insemination besteht darin, die Chance auf eine Konzeption dadurch zu erhöhen, dass eine möglichst hohe Zahl intakter Spermien den Ort der Befruchtung erreicht. Bei Paaren mit abnormem Zervixschleim besteht der Gedanke darin, eine mögliche zervikale Ursache der Infertilität zu umgehen (Allen et al. 1985; The ESHRE Capri Workshop Group 2009). Es konnte belegt werden, dass Paare mit Infertilität, welche ausschließlich durch zervikale Ursachen bedingt ist, von einer Inseminationsbehandlung profitieren, im Vergleich zu abwartendem Vorgehen (Steures et al. 2007). In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass Paare mit zervikaler Infertilität alleine durch intrauterine Insemination Schwangerschaftsraten pro Zyklus von 11 % erreichen können, in Kombination mit kontrollierter ovarieller Hyperstimulation sogar 14 % pro Zyklus (Steures et al. 2004). Da verschiedene Leitlinien den Postkoitaltest nicht für die Routinediagnostik infertiler Paare empfehlen, können Paare, deren Infertilität ausschließlich zervikaler Ursache ist, jedoch nicht mehr identifiziert werden (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2006; Steures et al. 2007).

Auch bei milder Endometriose kann eine intrauterine Inseminationsbehandlung indiziert sein (The ESHRE Capri Workshop Group 2009).

Zu erwähnen ist schließlich, dass die Inseminationsbehandlung eine Behandlungsoption für Paare mit Kinderwunsch darstellt, die unter verschiedenen koitalen Problemen oder Ejakulationsproblemen leiden, beispielsweise Impotenz, Ejakulationsversagen, retrograde Ejakulation oder Dyspareunie (Barton et al 1945; Duran et al. 2002; Rowell et al. 2003).

Bei Frauen jenseits des 40. Lebensjahres sollte die Indikationsstellung zur intrauterinen Insemination aufgrund eingeschränkter Erfolgsaussichten jedoch stark hinterfragt werden (Frederick et al. 1994; Nuojuu-Huttunen et al. 1999).

Mögliche Indikationen für eine intrauterine Insemination
Idiopathische Infertilität
Männliche Subfertilität
Ovulationsstörungen (z.B. PCOS)
Zervikale Infertilität
Endometriose
Koitale Probleme
Ejakulationsprobleme

Tabelle 5: Überblick über mögliche Indikationen für eine intrauterine Insemination

1.2.3 Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination und Faktoren, die darauf Einfluss nehmen

Für das Jahr 2004 wurden in 19 europäischen Ländern insgesamt 98.388 Zyklen homologer intrauteriner Insemination verzeichnet, davon 94.100 Zyklen bei Frauen unter 40 Jahren und 4.288 Zyklen bei Frauen über 40 Jahren. Zudem wurden 17.592 Zyklen intrauteriner Insemination mit Spendersamen durchgeführt. Dabei ließen sich insgesamt 15.324 Schwangerschaften erzielen, wovon 13.185 (87%) Einlingsgeburten waren. 1.942 (13%) waren Mehrlingsgeburten, also Zwillings- oder Drillingsgeburten (Andersen et al. 2008).

Die Schwangerschaftsraten pro Zyklus bewegen sich nach Angaben der Literatur meist im Bereich zwischen rund 10% und 20% (Allen et al. 1985; Ombelet et al. 1995; Tomlinson et al. 1996; Burr et al. 1996; Nuojua-Huttunen et al. 1999; Sahakyan et al. 1999; Ibérico et al. 2004; Peuker et al. 2007). Dabei scheint es keinen Unterschied zu machen, ob die Infertilität primären oder sekundären Typs ist (Ombelet et al. 1995; Nuojua-Huttunen et al. 1999; Peuker et al. 2007).

Die Mehrzahl der Schwangerschaften nach intrauteriner Insemination tritt in den ersten zwei bis drei Zyklen ein; 90 % der Schwangerschaften werden in den ersten sechs Zyklen erreicht (Sahakyan et al. 1999; Wang et al. 2003; Ibérico et al. 2004; Peuker et al. 2007). Bereits nach dem dritten bis vierten Zyklus lässt sich eine deutliche Abnahme der Schwangerschaftsraten beobachten (Ombelet et al. 1995; Dickey et al. 2002). Ab dem sechsten Zyklus gehen die Schwangerschaftsraten gegen Null (Nuojua-Huttunen et al. 1999). In Anlehnung an die Literatur scheinen 3-4 Inseminationen mit entsprechend guten Erfolgswahrscheinlichkeiten gerechtfertigt und somit empfehlenswert (Peuker et al. 2007).

Zu beobachten ist, dass die intrauterine Insemination in Verbindung mit ovarieller Stimulation mit Gonadotropinen wohl generell höhere Wahrscheinlichkeiten für eine Konzeption bewirken kann als die Intrauterine Insemination alleine im natürlichen Zyklus (Hughes et al. 1997).

Es ließen sich jedoch verschiedene andere Faktoren identifizieren, welche möglicherweise Einfluss auf die Erfolgsaussichten einer intrauterinen Insemination Einfluss nehmen.

Die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches vor Beginn einer Inseminationstherapie scheint insofern ein Prognosefaktor zu sein, als dass mit zunehmender Kinderwunschdauer die Erfolgsaussichten einer intrauterinen Insemination schwinden. Eine signifikante Abnahme der

Schwangerschaftsraten ließ sich allerdings in verschiedenen Studien erst nach einer Kinderwunschdauer von mehr als 5 beziehungsweise 6 Jahren verzeichnen (Zadehmodarres et al. 2009; Nuojuua-Huttunen et al. 1999; Tomlinson et al. 1996).

Der Zusammenhang zwischen dem Alter der Frau und den Erfolgsaussichten einer intrauterinen Insemination wurde bereits mehrfach untersucht. Eine allmähliche Abnahme der Konzeptionswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter der Frau konnte festgestellt werden, wobei eine Reduktion der Konzeptionswahrscheinlichkeit um 50 % im Alter von 38 Jahren zu verzeichnen war, verglichen mit Frauen im Alter von 28 Jahren (Sahakyan et al. 1999; Goverde et al. 2000). Das Alter der Frau kann somit als indirekter Indikator für die Qualität der Oozyten gelten (Duran et al. 2002). In verschiedenen anderen Studien ließ sich eine signifikante Abnahme der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit jedoch erst bei einem weiblichen Alter von mehr als 40 Jahren beobachten (Frederick et al. 1994; Hull et al. 1992; Tomlinson et al. 1996; van der Westerlaken et al. 1998; Nuojuua-Huttunen et al. 1999).

Von Bedeutung scheint auch die Anzahl vorhandener Follikel zu sein. Verschiedene Studien zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen Follikelzahl und Schwangerschaftsraten auf (Tomlinson et al. 1996; Nuojuua-Huttunen et al. 1999; Stone et al. 1999, Dickey et al 2002; Ibérico et al. 2004; van Rumste 2008). Es wurde beobachtet, dass Inseminationszyklen mit zwei vorhandenen Follikeln zu Schwangerschaftsraten von 26,0 % führten, verglichen mit nur 7,6 % bei einem Follikel. Drei vorhandene Follikel mit mindestens 18 mm Durchmesser erhöhten die Schwangerschaftsraten sogar auf 44 % (Tomlinson et al. 1996). Auch in einer anderen Studie wurden bei Vorhandensein von drei präovulatorischen Follikeln mit einem Durchmesser von mindestens 16 mm fast dreifach höhere Schwangerschaftsraten verzeichnet als bei nur einem Follikel (Ibérico et al. 2004). Zu bedenken ist dabei jedoch auch, dass mit zunehmender Follikelzahl möglicherweise auch das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft ansteigt (van Rumste et al. 2008).

Ob auch die Dicke des Endometriums zum Zeitpunkt der Insemination einen prognostischen Faktor hinsichtlich der Aussicht auf eine Schwangerschaft darstellt scheint noch unklar zu sein, da sich hierzu widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur finden lassen (Tomlinson et al. 1996, Nuojuua-Huttunen et al. 1999; Esmailzadeh et al. 2007).

Finden sich in der Anamnese der Frau Hinweise auf Entzündungen der Beckenorgane, Operationen in diesem Bereich oder das Vorhandensein einer Endometriose, so ist mit einer ungünstigen Prognose einer Inseminationsbehandlung zu rechnen (Duran et al. 2002).

Zudem kann auch das Spermogramm Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Inseminationsbehandlung liefern. Ein Anteil motiler Spermien von mehr als 80 % in der ursprünglichen Samenprobe kann entscheidend zum Erfolg einer intrauterinen Insemination beitragen, ebenso wie eine Gesamtzahl von mindestens 10 Millionen motiler Spermien im Ejakulat (Zhao et al. 2004, van Voorhis et al. 2001). Auch wurde mehrfach bestätigt, dass eine hohe Anzahl progressiv motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit positiv beeinflusst (Campana et al. 1996; Tomlinson et al. 1996; van der Westerlaken et al. 1998; Stone et al. 1999; Ibérico et al. 2004). Eine Gesamtzahl motiler Spermien zwischen 11 und 100 Millionen scheint dabei optimale Ergebnisse zu liefern (van der Westerlaken et al. 1998; Zhao et al. 2004). Die Insemination von weniger als einer Million motiler Spermien erscheint wegen geringer Erfolgsraten wenig sinnvoll (Campana et al. 1996). In einer anderen Studie jedoch nahm die Zahl der motilen Spermien keinen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschaftsraten (Burr et al. 1996). Des Weiteren ließ sich beobachten, dass bei einem Anteil an Spermien in der ursprünglichen Samenprobe mit normaler Morphologie von mehr als 10 % nach drei Zyklen intrauteriner Insemination die Schwangerschaftsraten vierfach höher waren als bei einem Anteil von weniger als 10% normal geformter Spermien (Burr et al. 1996). Dennoch ließ sich in einer anderen Studie ein Zusammenhang zwischen der Anzahl normal geformter Spermien und dem Erfolg der intrauterinen Insemination nicht nachweisen (Dickey et al. 1999).

Unabhängig von den Werten des Spermogramms scheint auch die Dauer der sexuellen Karenz eine Rolle zu spielen, wobei mit zunehmender Karenzdauer signifikant geringere Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination beobachtet wurden. Bereits ab einem Zeitraum von mehr als drei Tagen ist mit erniedrigten Schwangerschaftsraten zu rechnen, besonders negativ wirkt sich aber eine Karenzdauer von mehr als zehn Tagen aus. Es wurde somit eine optimale Zeitspanne sexueller Karenz von nicht mehr als drei Tagen empfohlen (Jurema et al. 2005).

Die Vermutung, dass die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination von saisonalen Veränderungen beeinflusst werden, konnte nicht bestätigt werden. Volumen, pH-Wert und Spermienkonzentration blieben von jahreszeitlichen Faktoren unbeeinflusst, hingegen konnte eine verbesserte Motilität in den Sommermonaten gegenüber den Wintermonaten beobachtet werden, sowie ein höherer Anteil an Spermien normaler Morphologie in den Wintermonaten; diese Variationen führten jedoch nicht zu

Veränderungen in den Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination (Proctor et al. 2004).

Faktoren, welche mit den Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination in Zusammenhang gebracht werden.:	
- Dauer des unerfüllten Kinderwunsches vor Therapiebeginn	
Bei der Frau: <ul style="list-style-type: none"> - Alter der Frau - Anzahl vorhandener Follikel im Inseminationszyklus - Aufbau des Endometriums - Vorhandensein einer Endometriose; Entzündungen / Voroperationen der Beckenorgane 	Beim Mann: <ul style="list-style-type: none"> - Motilität und Morphologie der Spermien im Ejakulat - Anzahl progressiv motiler Spermien im Inseminat - Dauer der sexuellen Karez - jahreszeitliche Faktoren

Tabelle 6: Überblick über die Faktoren, welche mit den Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination in Zusammenhang gebracht werden.

1.3 Oxytocin

1.3.1 Historische und chemische Daten

Die Entdeckung und Benennung von Oxytocin geht zurück auf den Nobelpreisträger für Medizin des Jahres 1936, Sir Henry Hallett Dale. Dieser fand im Jahr 1906 heraus, dass ein Extrakt aus dem Hypophysenhinterlappen in der Lage ist, bei einer schwangeren Katze Kontraktionen der glatten Muskulatur des Myometriums hervorzurufen (Dale 1906). Die Bezeichnung „Oxytocin“ leitet sich von dem griechischen Begriff OKYTOKOS“ ab, und bedeutet übersetzt „schnelle Geburt“ (IUPAC-IUB 1974). Bei Oxytocin handelt es sich um ein Nonapeptid, bestehend aus den Aminosäuren Cystein, Tyrosin, Isoleucin, Glutamin, Asparagin, Cystein, Prolin, Leucin und Glyzin, welches erstmals im Jahr 1953 von Vincent du Vigneaud, dem Nobelpreisträger für Chemie des Jahres 1955, synthetisiert wurde (Du Vigneaud et al. 1953b; Du Vigneaud et al. 1953a). Oxytocin weist ein Molekulargewicht von 1.007 kDa auf (Zeeman et al. 1997).

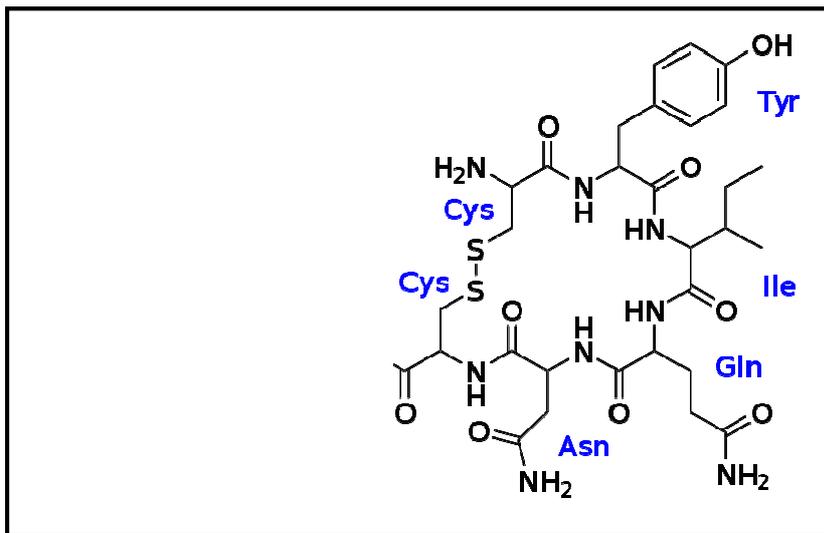


Abbildung 3: Oxytocin, Strukturformel (Wikipedia 2009)

1.3.2 Synthese und Freisetzung

Den klassischen Bildungsort für Oxytocin stellt der Hypothalamus dar. Dort erfolgt die Synthese im Nucleus paraventricularis und im Nucleus supraopticus. Zusammen mit Neurophysin gelangt Oxytocin in neurosekretorischen Granula zur Neurohypophyse, von wo es mittels Exozytose in die Blutbahn abgegeben wird und als freies Peptid zirkuliert (Zeeman et al. 1997).

Abgesehen vom Hypothalamus wird das Oxytocin-Gen in geringerem Ausmaß auch in einer Reihe weiterer Organe exprimiert (Mohr et al. 1991), so dass auch Dezidua, Amnion, Chorion, Plazenta und Ovar als Orte der Oxytocin-Synthese angenommen werden (Chibbar et al. 1993).

Bei der Frau erfolgt die Freisetzung von Oxytocin durch neurohumorale Reflexe, welche durch periphere Stimuli, wie beispielsweise die Stimulation der Brustwarzen durch das Saugen des Babys beim Stillen, ausgelöst werden (Dawood et al. 1981). Zudem geht man davon aus, dass ovarielle Steroidhormone das hypothalamische und das periphere oxytocinerge System beeinflussen, wobei Östrogene die Feuerrate oxytocinerger Neuronen erhöhen und eine gesteigerte Oxytocin-Sekretion in den Blutkreislauf bewirken (Mohr et al. 1991, Richard et al. 1990).

1.3.3 Metabolismus

Die Metabolisierung von Oxytocin scheint überwiegend in den Nieren und in der Leber stattzufinden (Dawood et al. 1985; Takeda et al. 1989).

In den Nieren wird Oxytocin durch zwei spezifische Peptidasen inaktiviert, wohingegen in zahlreichen anderen Geweben unspezifische Peptidasen Oxytocin abzubauen vermögen. Während der Schwangerschaft erfolgt der Abbau von Oxytocin durch die plazentale Oxytocinase (Cystin-Amino-Peptidase) (Dawood et al. 1985).

Die plazentale Cystin-Amino-Peptidase (CAP) ist in der Lage, Oxytocin mittels Spaltung der Bindung zwischen dem N-terminalen Cystein-Rest und dem anliegenden Tyrosin zu inaktivieren, wobei schwangere Frauen signifikant höhere CAP-Spiegel aufweisen als nicht-schwangere Frauen. Welche Rolle CAP bei nicht-schwangeren Frauen im Oxytocin-Metabolismus einnimmt ist jedoch noch nicht geklärt (Takeda et al. 1989). Die hohen Spiegel an CAP während der Schwangerschaft dienen möglicherweise dazu, den ruhenden Uterus vor Oxytocin zu schützen (Mitchell et al. 2001).

Abgesehen von der Cystin-Amino-Peptidase ist auch die Postprolin-Endopeptidase in der Lage, das Oxytocin-Molekül abzubauen. Dies geschieht durch Abspaltung des C-terminalen Leu-Gly-NH₂-Dipeptids (Mitchell et al. 2001).

Die Halbwertszeit von Oxytocin wird offenbar vom Hormonstatus der Frau beeinflusst, wobei ein Östrogen-dominiertes Hormonstatus eine verlängerte und ein Gestagen-dominiertes Hormonstatus eine kürzere Halbwertszeit zu bewirken scheint. Insgesamt gesehen kann man mit einer Halbwertszeit von circa 3-5 Minuten rechnen (Rydén et al. 1969).

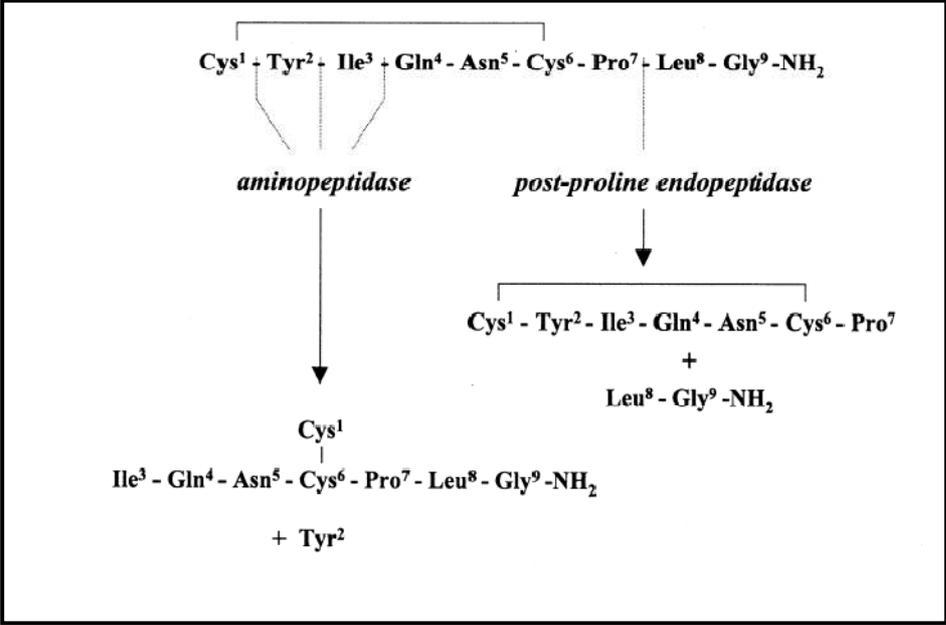


Abbildung 4: Oxytocin-Metabolismus (aus Mitchell et al. 2001)

1.3.4 Oxytocin-Rezeptor

Wie auch die Vasopressin-Rezeptoren V_{1a} , V_{1b} und V_2 gehört der Oxytocin-Rezeptor der Familie der Oxytocin-Vasopressin Rezeptoren an, bei welchen es sich um G-Protein gekoppelte Rezeptoren handelt (Mitchell et al. 2001). Bei dem 43 kDa schweren Oxytocin-Rezeptor des humanen Myometriums handelt es sich um ein Polypeptid aus 389 Aminosäuren mit sieben transmembranen Domänen (Kimura et al. 1992).

Oxytocin-Rezeptoren werden insbesondere in Myometrium und Dezidua (Fuchs et al. 1982), sowie im Mammagewebe exprimiert (Kimura et al. 1998), aber auch auf anderen Geweben konnten Oxytocin-Rezeptoren nachgewiesen werden, so im Gehirn (Loup et al. 1991), auf vaskulären Endothelzellen (Thibonnier et al. 1999), Myoblasten (Breton et al. 2002), Osteoblasten (Copland et al. 1999) und Karzinomgewebe (Ito et al. 1996).

Die Oxytocin-Rezeptor-Expression ist starken zellspezifischen Hoch- und Runterregulierungen unterworfen. So geht im Uterus der Geburt eine dramatische Zunahme myometrialer Oxytocin-Rezeptoren voraus, was eine Zunahme der uterinen Sensitivität gegenüber Oxytocin zur Folge hat. Dabei scheinen Östrogene zu einer Erhöhung der Rezeptorneubildung beizutragen (Soloff et al. 1979). Progesteron hingegen ist in der Lage, die uterine Sensitivität gegenüber Oxytocin durch direkte Interaktion mit dem Oxytocin-Rezeptor zu reduzieren (Grazzini et al. 1998).

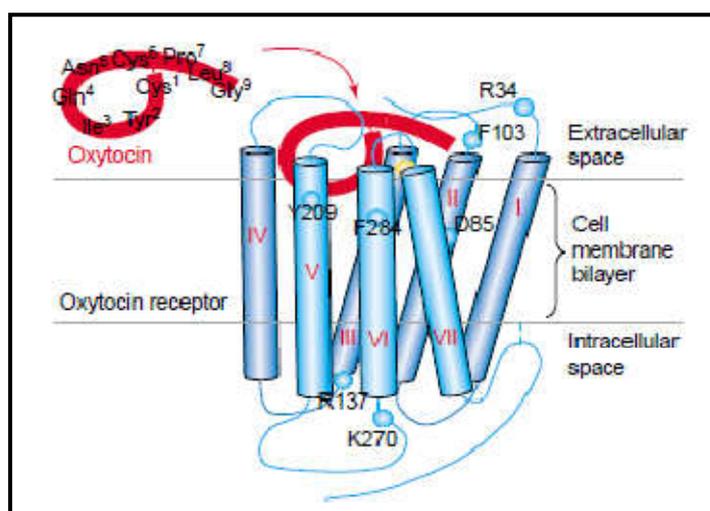


Abbildung 5: Schematisches Modell der Struktur des Oxytocin-Rezeptors und seine Interaktion mit dem Liganden Oxytocin (aus Zingg et al. 2003)

1.3.5 Wirkungen von Oxytocin

1.3.5.1 Wirkungen von Oxytocin im zentralen Nervensystem

Oxytocin wird im zentralen Nervensystem vorwiegend in den magnozellularen Neuronen des hypothalamischen Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis synthetisiert, in geringerem Umfang auch in den kleineren parvozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis, sowie speziesabhängig in verschiedenen weiteren Hirnregionen (Lee et al. 2009). Oxytocin-Bindungsstellen konnten im humanen Gehirn insbesondere im Nucleus basalis Meynert, im vertikalen Schenkel des diagonalen Broca-Bandes und im ventralen Teil des Nucleus septalis lateralis nachgewiesen werden, aber auch im anterioren und posterioren Bereich des Hypothalamus, im Globus pallidus und im ventralen Pallidum, sowie in geringem Ausmaß im dorsalen Teil des Nucleus septalis lateralis, im Nucleus paraventricularis und in den Calleja'schen Inseln (Loup et al. 1991). Auch im Bereich von Hirnstamm und oberem Rückenmark lassen sich Oxytocin-Bindungsstellen finden, vor allem in der pars compacta der Substantia nigra, in der Substantia gelatinosa des caudalen Nucleus spinalis nervi trigemini, im Hinterhorn des oberen Rückenmarks und im medio-dorsalen Bereich des Nucleus tractus solitarius. In geringerem Ausmaß weisen auch der übrige Nucleus tractus solitarius, die Area postrema, weitere Teile des Nucleus spinalis nervi trigemini und der Nucleus nervi hypoglossi Oxytocin-Bindungsstellen auf, ebenso der Colliculus superior, das zentrale Höhlengrau, der Nucleus nervi facialis und der Nuclus cervicalis centralis (Loup et al. 1989). Das Vorhandensein von Oxytocin-Rezeptoren in Bereichen des zentralen Nervensystems, die an sensorischen, motorischen und autonomen Prozessen beteiligt sind, sowie in Bereichen des limbischen Systems, legt die Vermutung nahe, dass Oxytocin im zentralen Nervensystem als Neurotransmitter oder Neuromodulator fungiert (Loup et al. 1989; Loup et al. 1991).

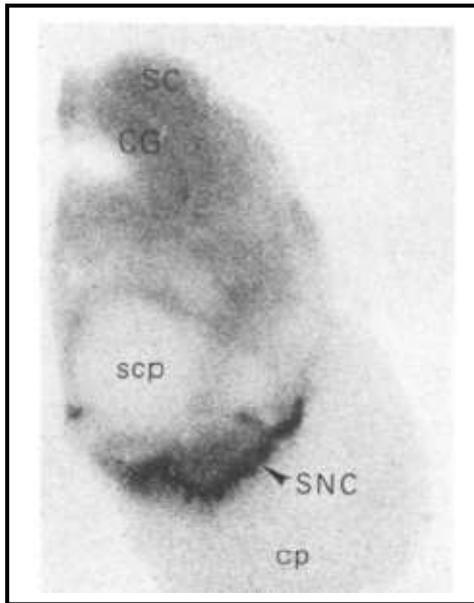


Abbildung 6: Autoradiographische Charakterisierung von [¹²⁵I]Oxytocin-Antagonist (OTA)-Bindungsstellen in der Substantia nigra im Transversalschnitt durch das Mittelhirn einer 78-jährigen Frau. SNC: Substantia nigra, pars compacta; SC: Colliculus superior; CG: zentrales Höhlengrau; scp: Pedunculus cerebellaris superior; cp: Pedunculus cerebralis; (aus Loup et al. 1991)

1.3.5.1.1 Analgesie

Es konnte gezeigt werden, dass Oxytocin eine analgetische Wirkung aufweist. Bei Patienten mit Schmerzen im Bereich des unteren Rückens erwies sich die intrathekale Injektion von Oxytocin als schmerzlindernd, wobei zugleich ein Anstieg an endogenen Opioiden des Rückenmarks zu beobachten war, welcher möglicherweise an der durch Oxytocin verursachten Analgesie beteiligt ist (Yang 1994).

1.3.5.1.2 Sozialverhalten

Verschiedene soziale Verhaltensweisen scheinen von Oxytocin beeinflusst zu werden, was zahlreiche Untersuchungen an Nagetieren belegen (Lee et al. 2009). Doch auch beim Menschen konnte der Einfluss von Oxytocin auf verschiedene Bereiche des Sozialverhaltens nachgewiesen werden:

Möglicherweise wirkt Oxytocin beim Menschen auf das soziale Gedächtnis ein. Insbesondere das Wiedererkennungsvermögen für Gesichter wird vermutlich durch Oxytocin unterstützt (Savaskan et al. 2008).

Auch gibt es Hinweise darauf, dass Oxytocin fördernd auf das Vertrauen wirkt. In einer doppelblinden Studie konnte gezeigt werden, dass Personen, die nasal Oxytocin appliziert bekommen hatten, in einem Investment-Spiel im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein signifikant höheres Maß an Vertrauen zeigten. Dies trifft offenbar nur für das Vertrauen in zwischenmenschlichen Interaktionen zu, nicht aber für Risikosituationen (Kosfeld et al. 2005).

Darüber hinaus wurde festgestellt, dass bei Personen mit unsicherem Bindungsmuster die intranasale Applikation von Oxytocin eine gesteigerte Erfahrung von Bindungssicherheit hervorruft. Dabei versteht man unter Bindungssicherheit das Vertrauen eines Individuums auf seine Bindungsperson, durch diese Schutz und Sicherheit zu erfahren, und in deren Abwesenheit Zugang zu verinnerlichten Bindungsmustern zu haben. Verglichen mit Placebo führte der Einfluss von Oxytocin bei den Probanden mit unsicherem Bindungsmuster zu einer erhöhten Neigung, in dem durchgeführten Test Sätze als für sich passend auszuwählen, deren Inhalt Bindung mit Wohlbefinden und Sicherheit assoziiert (Buchheim et al. 2009).

Oxytocin stimuliert vermutlich die Auslösung mütterlichen Verhaltens nach der Geburt. Weibliche Ratten, denen nach der Geburt intraventrikulär ein Oxytocin-Antagonist injiziert wurde zeigten verglichen mit einer Kontrollgruppe einen deutlich verzögerten Beginn mütterlicher Verhaltensweisen, wie das Tragen und Lecken der Jungen und das Nestbauen (Leengood et al. 1987). Im Gegenzug konnte gezeigt werden, dass die intraventrikuläre Injektion von Oxytocin bei weiblichen jungfräulichen Ratten in der Lage ist, vollständiges mütterliches Verhalten auszulösen (Pedersen et al. 1979). Beim Menschen ist der Einfluss von Oxytocin auf mütterliches Verhalten noch ungeklärt (Gimpl et al. 2001). Zumindest scheint beim Menschen das Stillen innerhalb einer Stunde nach der Entbindung bei noch hohem

Oxytocin-Spiegel eine beständige Mutter-Kind-Beziehung und eine positive Entwicklung des Kindes zu unterstützen (Kennell et al. 1974).

1.3.5.1.3 Andere durch Oxytocin beeinflusste Verhaltensweisen

Oxytocin weist offenbar eine anxiolytische Wirkung auf. Angsteinflößende visuelle Stimuli rufen eine starke Stimulation der Amygdala hervor, einem Kerngebiet des Gehirns, welches wesentlich an der Verarbeitung emotionaler Reize wie der Angst beteiligt ist. Es ließ sich beobachten, dass diese Aktivierung der Amygdala bei Personen, denen vor Präsentation der Stimuli Oxytocin verabreicht worden war, deutlich geringer ausfiel. Zudem zeigten letztere gegenüber der Kontrollgruppe eine verringerte funktionelle Konnektivität der Amygdala zu Regionen des Hirnstamms, die mit autonomen und das Verhalten betreffenden Reaktionen in Zusammenhang gebracht werden (Kirsch et al. 2005). Anzumerken ist, dass bisher beim Menschen kein Nachweis spezifischer Oxytocin-Rezeptoren in der Amygdala gebracht wurde (Loup et al. 1991).

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Oxytocin Erinnerungsvermögen und Lernprozesse beeinträchtigt. Oxytocin scheint sich insbesondere auf das langfristige Erinnerungsvermögen von Wörtern und auf die Fähigkeit, Bilder zuzuordnen, negativ auszuwirken (Ferrier et al. 1980), ebenso auf Lernprozesse, genauer gesagt auf das initiale Abspeichern verbaler Inhalte (Bruins et al. 1992).

1.3.5.1.4 Neuropsychiatrische Erkrankungen

Möglicherweise ist Oxytocin an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt. An Schizophrenie erkrankte Patienten weisen gegenüber Kontrollpersonen erhöhte Oxytocin-Werte im Liquor cerebrospinalis auf, noch höhere Oxytocin-Konzentrationen wurden nach neuroleptischer Therapie beobachtet (Beckmann et al. 1985). Zudem ließen sich auch im Plasma an Schizophrenie erkrankter Personen erhöhte Oxytocin-Neurophysin-Konzentrationen nachweisen (Legros et al. 1992).

Abweichungen im Oxytocin-System scheinen auch bei Autismus eine Rolle zu spielen. Untersuchungen an autistischen Kindern zeigten, dass diese signifikant geringere Oxytocin-Spiegel im Blut aufwiesen als eine gesunde Kontrollgruppe (Modahl et al. 1998). Bei erwachsenen Autisten ließ sich nach Infusion von Oxytocin eine Reduktion der Symptomatik repetitiver Verhaltensweisen beobachten (Hollander et al. 2003), ebenso eine Verbesserung bestimmter Bereiche der sozialen Kognition, so dass Oxytocin bei Autismus einen möglichen Therapieansatz darstellen könnte (Hollander et al. 2007).

Die hohe Dichte an Oxytocin-Rezeptoren im Nucleus basalis Meynert, einem der wichtigsten Kerngebiete cholinergischer Neuronen, und dessen Degeneration im Rahmen eines Morbus Alzheimer legen die Vermutung nahe, dass Oxytocin im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung von Bedeutung sein könnte (Loup et al. 1991).

Auch weist eine reduzierte Anzahl Oxytocin-immunoreaktiver Neuronen im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus bei Patienten mit Morbus Parkinson auf eine mögliche Beteiligung des Oxytocin-Systems an dieser Erkrankung hin (Purba et al. 1994).

1.3.5.2 Wirkungen von Oxytocin auf periphere Organe

1.3.5.2.1 Mamma

Bereits im Jahr 1910 wiesen Ott und Scott bei Ziegen nach, dass Extrakte des Hypophysenhinterlappens den Milchfluss fördern (Ott et Soctt 1910). Seit 1959 stand zum Hervorrufen des sogenannten „Milk-Let-Down“-Reflexes bei stillenden Frauen ein Oxytocin-Präparat als Spray zur Verfügung, wobei Dosen von 5 Einheiten intranasal appliziert wurden (Baumgarten et Hofhansl 1959).

Die Vermittlung des Lactationsreflexes als klassische Wirkung von Oxytocin kommt durch Freisetzung von Oxytocin aus der Hypophyse und darauffolgender Interaktion von Oxytocin mit spezifischen Rezeptoren in der Brustdrüse zustande. Die Oxytocin-Rezeptoren der Brustdrüse sind sowohl auf den myoepithelialen Zellen als auch den glandulären und duktalem Epithelien lokalisiert (Kimura et al. 1998). Infolge der Stimulation taktiler Rezeptoren der Brustwarzen durch das Saugen des Babys erreichen sensorische Impulse über spinale Nerven den Hypothalamus. Dort werden oxytocinerge Neuronen zu synchronen hochfrequenten Entladungen angeregt, welche die Freisetzung von Oxytocin in die Blutbahn bewirken, so dass Oxytocin die Brustdrüse erreicht. Die Oxytocin-vermittelte Kontraktion myoepithelialer Zellen in den Wänden der Milchgänge, der Sinus und der Alveoli ruft innerhalb von 30 Sekunden bis einer Minute nach Beginn des Saugens den Milchfluss hervor (Gimpl et al. 2001).

Es konnte gezeigt werden, dass in der Brustdrüse der Ratte bereits während der Schwangerschaft eine stetige Zunahme der Anzahl von Oxytocin-Rezeptoren erfolgt, welche während der Laktation ein Maximum erreicht (Soloff et al. 1979). Für die humane Brustdrüse konnte eine derartige Hochregulierung der Rezeptorexpression während der Laktation nicht bestätigt werden (Kimura et al. 1998). Es ist jedoch von einer sehr hohen Sensitivität der humanen laktierenden Brust gegenüber Oxytocin auszugehen, da bereits sehr geringe Mengen Oxytocin eine messbare Erhöhung des intraduktalen Drucks bewirken (Cobo et al. 1967).

1.3.5.2.2 Sexuelle Reaktionen

Sowohl beim Mann als auch bei der Frau lassen sich während sexueller Erregung zunehmend höhere Oxytocin-Spiegel im Plasma messen (Carmichael et al. 1987). Insbesondere Orgasmus beziehungsweise Ejakulation führen zu einer signifikanten Erhöhung des Oxytocin-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert vor sexueller Erregung. Dies legt nahe, dass Oxytocin eine wichtige Rolle in der Physiologie sexueller Reaktionen einnimmt (Blaicher et al. 1999; Carmichael et al. 1987; Murphy et al. 1987).

1.3.5.2.3 Uterus

Bereits bald nach der Erforschung seiner kontraktile Wirkung auf den Uterus durch Sir Henry Hallet Dale wurde das Extrakt des Hypophysenhinterlappens zur Behandlung von Frauen mit postpartalen Blutungen verwendet (Blair Bell 1909), wenig später auch um Wehen zu induzieren (Hofbauer et Hoerner 1927).

Oxytocin nimmt eine bedeutende Rolle bei der Vermittlung von Myometriumkontraktionen ein. Nach Bindung von Oxytocin an den Oxytocin-Rezeptor aktiviert dieser ein Guanosin Bindungsprotein (G-Protein), welches der G-Protein-Subfamilie $G\alpha_q$ angehört. Das aktivierte G-Protein stimuliert die Phospholipase C_β (PPLC β), welche Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP $_2$) zu Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP $_3$) und Diacylglycerol (DAG) hydrolysiert. IP $_3$ bewirkt dann einen Einstrom von Ca^{++} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma. Der daraus resultierende intrazytoplasmatische Ca^{++} -Anstieg wird unterstützt durch eine Zunahme des Ca^{++} -Einstroms über Calciumkanäle der Membran aus dem Extrazellulärraum. Der Anstieg des intrazellulären Ca^{++} führt zur Interaktion von Aktin und Myosin und damit schließlich zur Kontraktion (Mitchell et al. 2001).

In der Dezidua bewirkt die Bindung von Oxytocin an dort vorhandene Oxytocin-Rezeptoren die Freisetzung von Prostaglandinen, insbesondere Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) (Fuchs et al. 1989). Diese Prostaglandine wirken wiederum parakrin auf das Myometrium und verursachen eine gesteigerte Synthese von Oxytocin-Rezeptoren, was in einer Verstärkung der oxytocininduzierten myometrialen Kontraktionen resultiert (Fuchs et al. 1989; Mitchell et al. 2001). Zudem fördert Prostaglandin $F_{2\alpha}$ die Reifung der Zervix (Zingg et al. 2003).

Somit geht man davon aus, dass die Vermittlung von Myometriumkontraktionen durch Oxytocin auf zweierlei Weisen erfolgt, nämlich einerseits durch direkte Wirkung auf das Myometrium und andererseits auf indirektem Wege durch Steigerung der Prostaglandinsynthese des Deziduagewebes. Diese Doppelrolle von Oxytocin kommt bei der Initiierung des Geburtsvorgangs zum Tragen (Fuchs et al. 1982).

Darüber hinaus mehren sich in jüngerer Vergangenheit die Hinweise darauf, dass uterine Kontraktionen auch beim Transport von Spermien durch den weiblichen Genitaltrakt eine bedeutsame Rolle einnehmen. Untersuchungen an radioaktiv markierten Albumin-Teilchen der Größe von Spermien zeigen deutlich, dass peristaltische uterine Kontraktionen den Spermientransport vom Zervikalkanal zum Eileiter unterstützen. Mit Voranschreiten der Follikelphase lässt sich eine Zunahme der Intensität und der Frequenz uteriner peristaltischer

Wellen in zervico-fundaler Richtung beobachten, bei gleichzeitiger Abnahme von peristaltischen Wellen in fundo-zervikaler Richtung. Dadurch gelangt ein zunehmend größerer Anteil an Spermien ins Cavum uteri und vor allem in der späten Follikelphase in die Eileiter, wobei der Spermientransport deutlich bevorzugt in Richtung des Eileiters ipsilateral zum dominanten Follikel erfolgt (Kunz et al. 1996; Kunz et al. 1997; Leyendecker et al. 1996; Wildt et al. 1998). Hingegen scheint der zum dominanten Follikel kontralaterale Eileiter funktionell verschlossen zu sein (Wildt et al. 1998; Zervomanolakis et al. 2007).

Bereits ab Mitte der Follikelphase lässt sich eine bevorzugte Richtung des Spermientransports in den Einleiter ipsilateral zum dominanten Follikel beobachten. Die Abhängigkeit der Richtung der uterinen Kontraktionen, sowie deren Frequenz und Intensität von der Zyklusphase, lässt eine ovarielle Kontrolle dieses Phänomens mittels Freisetzung von Östradiol durch den dominanten Follikel annehmen, wobei Oxytocin und Prostaglandine möglicherweise als Mediatoren fungieren (Kunz et al. 1996; Kunz et al. 1998; Wildt et al. 1998).

Es wurde beobachtet, dass die systemische Verabreichung von Oxytocin zu einer Steigerung von Frequenz und Stärke der uterinen Kontraktionswellen in zerviko-fundaler Richtung führt, ebenso zu einer erheblichen Zunahme des Transports in Richtung des Eileiters ipsilateral zum dominanten Follikel, jedoch nicht in Richtung des kontralateralen Eileiters. Diese Wirkung von Oxytocin ist ausschließlich in der Follikelphase zu beobachten (Kunz et al. 1998; Wildt et al. 1998). Dass Oxytocin womöglich ein bedeutender Mediator bezüglich dieses peristaltischen uterinen Transportmechanismus ist setzt das Vorhandensein von Oxytocin-Rezeptoren im nicht-schwangeren Uterus voraus (Fuchs et al. 1985). Ein asymmetrisches Kontraktionsmuster des Uterus aufgrund einer asymmetrischen Verteilung von Oxytocin-Rezeptoren könnte somit zum gerichteten unilateralen Spermientransport beitragen (Wildt et al. 1998).

Man nimmt an, dass in erster Linie die steigende Östradiol-Sekretion des wachsenden dominanten Follikels die Voraussetzung für die Bereitschaft des Uterus zu peristaltischen Kontraktionen und damit für den gerichteten Spermientransport darstellt. Der physiologische lokale und systemische Anstieg der Oxytocin-Konzentration bei der Frau infolge vaginaler Stimulation beim Geschlechtsverkehr und Orgasmus unterstützt wohl zusätzlich diesen uterinen peristaltischen Pumpmechanismus, um einen schnellen und gezielten Aufstieg der Spermien von der Vagina zum Eileiter zu erreichen (Carmichael et al. 1987; Kunz et al. 2007).

Patientinnen mit einer Störung der uterinen Peristaltik weisen sehr niedrige Schwangerschaftsraten nach Inseminationen oder nach Geschlechtsverkehr zum optimalen Zeitpunkt auf, wohingegen bei Patientinnen, die spontan oder nach Insemination konzipieren in über 90 % eine gerichtete Peristaltik hin zum Eileiter ipsilateral zum dominanten Follikel beobachtet worden war. Möglicherweise stellt das Versagen dieses gerichteten uterinen Transportmechanismus für Spermien in den Eileiter ipsilateral zum dominanten Follikel bei Patientinnen mit durchgängigen Tuben eine Ursache für eine anderweitig nicht erklärbare Infertilität dar. Es wurde vorgeschlagen, hierbei von „tubal transport disorder“ zu sprechen (Kunz et al. 1997; Leyendecker et al. 1996; Wildt et al. 1998; Zervomanolakis et al. 2007).

2 Fragestellung

Es ist davon auszugehen, dass etwa 14% aller Paare aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches medizinische Beratung suchen (Ochsenkühn et al. 1998). Dabei stellt die intrauterine Insemination für ausgewählte Fälle eine vielversprechende Behandlungsoption dar (Duran et al. 2002). Insbesondere Paare mit idiopathischer Infertilität oder Paare, deren unerfüllter Kinderwunsch auf männlicher Subfertilität oder einem Syndrom der polyzystischen Ovarien beruht, profitieren von einer intrauterinen Inseminationsbehandlung in natürlichen oder stimulierten Zyklen (Goverde et al. 2000; Gerli et al. 2004).

Untersuchungen an Haustieren weisen nach, dass die Applikation von Oxytocin in Verbindung mit einer künstlichen Insemination eine die Fertilität steigernde Wirkung aufweist. Bei Hausschweinen kann durch das Hinzufügen von 4 IU Oxytocin zur Samenflüssigkeit vor Durchführung künstlicher Inseminationen eine signifikante Verbesserung der Fertilität, sowie eine Zunahme der Wurfgröße erreicht werden (Pena et al. 1998). Ebenso führt bei Stuten mit intrauteriner Flüssigkeitsansammlung die intravenöse Verabreichung von Oxytocin vor einer künstlichen Insemination zu deutlich verbesserten Trächtigkeitsraten (Rasch et al. 1996).

Beim Menschen können durch die intranasale Applikation von 8 IE Oxytocin Spitzenkonzentrationen an Oxytocin im Plasma im Bereich von 50 Picogramm pro Milliliter erreicht werden (Landgraf 1985). Ähnlich hohe endogene Oxytocin-Spiegel lassen sich bei sexuell erregten Frauen unmittelbar nach dem Orgasmus nachweisen (Blaicher et al. 1999).

Hier wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten doppelblinden Studie untersucht, ob die nasale Applikation von 8 IU Oxytocin bei Patientinnen, die sich einer intrauterinen Insemination unterziehen, eine Zunahme der Schwangerschaftsraten bewirkt. Zudem erfolgte die Erfassung möglicher Nebenwirkungen der nasalen Applikation von Oxytocin.

3 Materialien und Methoden

3.1 Materialien

Die verwendeten Materialien werden im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt:

<u>Material</u>	<u>Hersteller / Bezugsquelle</u>
Echovist 200	Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland
FSH, rekombinant (Puregon)	Organon GmbH, Oberschleißheim, Deutschland
hCG (Predalon)	Organon GmbH, Oberschleißheim, Deutschland
hCG, rekombinant (Ovitrelle)	Serono GmbH, Unterschleißheim, Deutschland
Inseminationskatheter (Kremer Delafontaine)	Prodimed, Neuilly-en-Thelle, Frankreich
Placebo-Nasenspray	Apotheke, Klinikum Großhadern, München, Deutschland
Sil Select	FertiPro N.V., Beernem, Belgien
Synthocinon-Spray	Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland
Universal IVF Medium	Medi Cult, Jyllinge, Dänemark

3.2 Methoden

3.2.1 Studienplanung

Die Planung und Darstellung des Ablaufs dieser randomisierten kontrollierten Studie erfolgte unter Berücksichtigung der Empfehlungen der CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Group (Altman et al. 2001; Moher et al. 2001).

Im Vorfeld der Studie wurde eine Berechnung der Power (Teststärke) durchgeführt. Dafür wurde ein Anstieg der Schwangerschaftsraten pro Inseminationszyklus in der Oxytocin-Gruppe von der am Klinikum Großhadern durchschnittlich nach intrauterinen Inseminationen erzielten Schwangerschaftsrate von 15 % auf 20 % angenommen. Geht man von einer Power von 0,8 aus, um einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen zu können ($p = 0,05$; zweiseitig), wäre für jede der beiden Studiengruppen die Durchführung von 942 Zyklen intrauteriner Insemination erforderlich gewesen. Anhand dieser Berechnungen war bereits zum Zeitpunkt der Studienplanung offensichtlich, dass diese Anzahl an Inseminationszyklen in einem angemessenen Zeitraum nicht erreicht werden könnte. Zudem finden sich in der Literatur keine Daten hinsichtlich des zu erwartenden Anstiegs der Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination in Verbindung mit Oxytocin.

Somit wurde die Entscheidung getroffen, die Hypothese, dass die intranasale Applikation von 8 IE Oxytocin während einer intrauterinen Insemination zu einer Zunahme der Schwangerschaftsraten führt, anhand einer Pilotstudie zu überprüfen, um einen möglichen Trend zu erkennen.

3.2.2 Studienaufbau

Es wurde eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Pilotstudie an der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums Großhadern in München durchgeführt, welche 86 Paare mit seit mindestens einem Jahr bestehender primärer oder sekundärer Infertilität einschloss. Die Patientinnen, beziehungsweise deren Partner, litten unter idiopathischer Infertilität, dem Syndrom der polyzystischen Ovarien oder männlicher Subfertilität (siehe Tabelle 10).

Im Zeitraum von April 2005 bis März 2007 erfolgte die Behandlung der 86 Patientinnen mit 132 Zyklen homologer intrauteriner Insemination, wobei mehrfache Inseminationszyklen der Patientinnen beider Gruppen möglich waren. Zeitgleich zur intrauterinen Insemination erfolgte die nasale Applikation von Oxytocin beziehungsweise Placebo.

Als primärer Endpunkt wurde das Eintreten einer Schwangerschaft definiert. Die Diagnose Schwangerschaft war gebunden an das Vorhandensein einer Fruchthöhle im transvaginalen Ultraschall 21 – 23 Tage nach intrauteriner Insemination in Verbindung mit einem positiven hCG-Test. Zudem erfolgte eine Evaluation möglicher Nebenwirkungen der intranasalen Verabreichung von Oxytocin.

Alle Patientinnen gaben nach vorheriger Information ihre Einverständniserklärung ab (Patienten-Information und Einwilligungserklärung siehe Anhang). Die Durchführung der Studie ist in Übereinstimmung mit dem Ethikcode der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt. Das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) willigte ebenfalls in die Studie ein.

3.2.3 Patientenauswahl und Diagnostik

Bei allen in Frage kommenden Paaren mit einem weiblichen Alter zwischen 18 und 42 Jahren wurde in einem diagnostischen Zyklus sowohl eine allgemeine als auch eine fertilitäts-spezifische Anamnese erhoben. Alle Patientinnen wurden umfassend gynäkologisch untersucht. Dies beinhaltete auch eine vaginale Sonographie mit einem 7,5 MHz Schallkopf, um spezielle Pathologien, wie beispielsweise Polypen, Myome oder ungeklärte Ovarialzysten, auszuschließen. Patientinnen mit uterinen Defekten, Leiomyomen des Uterus, aktiver Endometriose oder mit einer akuten Entzündung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Zudem wurden am 2. – 5. Zyklustag die endokrinen Serumparameter FSH, LH, Östradiol, Testosteron, SHBG, DHEA-S, Prolaktin und TSH bestimmt. Für den Einschluss in die Studie mussten hierbei die endokrinen Serumparameter im normogonadotropen Bereich liegen ohne Hinweise auf eine Schilddrüsendiffunktion oder eine Hyperprolaktinämie.

Bei 15 Patientinnen konnte nach den Kriterien der Rotterdam ESHRE/ASRM Consensus Workshop Group ein Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) diagnostiziert werden (ESHRE/ASRM 2003).

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen konnte mittels Ultraschall-Kontrast-Hysterosalpingographie beziehungsweise Laparoskopie mit Chromopertubation die Durchgängigkeit der Eileiter nachgewiesen werden.

Eine Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C, sowie HIV wurde bei allen Paaren ausgeschlossen. Bei allen Patientinnen lag eine Immunität gegen das Röteln-Virus vor.

Einschlusskriterien		
Alter der Frau zwischen 18 und 42 Jahren		
Ursache der Infertilität: idiopathische Infertilität, männliche Subfertilität oder PCOS		
endokrine Serumparameter an Zyklustag 2 – 5 im normogonadotropen Bereich		
Ausschlusskriterien		
Allgemein	bei der Frau	beim Mann
Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV bei einem der Partner	partieller oder vollständiger Verschluss eines oder beider Eileiter	Gesamtzahl progressiv motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat < 1 Million
fehlende schriftliche Einverständniserklärung	Hyperprolaktinämie	
	Schilddrüsendysfunktion	
fehlende Bereitschaft, einen weiteren Termin hinsichtlich Schwangerschaftstest inklusive transvaginaler Sonographie wahrzunehmen	Hyperandrogenämie (wenn nicht als PCOS-Patientin klassifiziert)	
	spezielle Pathologien der Genitalorgane wie uterine Fusionsdefekte, Leiomyome des Uterus	
	aktive Endometriose	
	akute Entzündung der Genitalorgane	
	fehlende Immunität gegen das Röteln-Virus	

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

3.2.4 Durchführung des Inseminationszyklus

Im geplanten Inseminationszyklus erfolgte die erste Einbestellung der Patientinnen am 2. – 5. Zyklustag. Hierbei wurde mittels vaginaler Sonographie die Gebärmutter Schleimhaut beurteilt und eine Blutentnahme zur Bestimmung von LH, Östradiol und Progesteron durchgeführt. Eine flache Gebärmutter Schleimhaut, sowie niedrige Werte der Hormone LH, Östradiol und Progesteron wurden als Bestätigung für eine echte Monatsblutung und damit für den Beginn eines neuen Zyklus angesehen. Unter diesen Voraussetzungen konnte am 3. – 5. Zyklustag der Inseminationszyklus gestartet werden.

25 % der intrauterinen Inseminationen fanden in natürlichen Zyklen statt. Zu 75 % wurden stimulierte Zyklen durchgeführt, wobei beginnend am 3. bis 5. Tag des Menstruationszyklus die Stimulation mittels täglicher subkutaner Injektion von 37 oder 50 IU rekombinanten FSH erfolgte.

Das Zyklusmonitoring beinhaltete die transvaginale Sonographie zur Beobachtung des Follikelwachstums, sowie Serumspiegel-Bestimmungen der Hormone Östradiol und LH. Beides wurde erstmals eine Woche nach Beginn der Stimulation beziehungsweise in den natürlichen Zyklen eine Woche nach der ersten Einbestellung der Patientinnen durchgeführt. Anschließend erfolgten die Kontrollen im Abstand von zwei Tagen.

Sobald maximal drei Follikel einen mittleren Durchmesser von 20 mm erreicht hatten oder der LH-Spiegel 10 mIU/ml überschritten hatte, in Kombination mit einem Follikel von mindestens 16 mm mittlerem Durchmesser, wurde die Ovulation induziert. Dies erfolgte mittels subkutaner Injektion von 5.000 IU hCG oder von 250 µg rekombinanten hCG.

	Gesamt	Placebo	Oxytocin	
Estradiol (pg/ml)				
- Mittelwert	357	337	377	<i>n.s.</i>
- Spannweite	82 – 1083	88 – 1083	82 – 1075	
- Median	315	320	310	
- SD	206	190	322	
LH (mIU/ml)				
- Mittelwert	14,1	15,2	12,9	<i>n.s.</i>
- Spannweite	0,5 – 89,5	0,5 – 89,5	1,0- 58,8	
- Median	10,1	11,3	9,0	
- SD	14,9	16,8	12,7	
Progesteron (ng/ml)				
- Mittelwert	0,66	0,65	0,66	<i>n.s.</i>
- Spannweite	0,1 – 1,2	0,1 – 1,2	0,1 – 1,2	
- Median	0,6	0,6	0,6	

Tabelle 8: Serum-Hormon-Parameter bei Ovulationsinduktion

3.2.5 Gewinnung und Aufbereitung der Samenproben

Die Gewinnung der homologen Samenproben erfolgte durch Masturbation nach einem 3- bis 5-tägigen Zeitraum sexueller Karenz. Nach Verflüssigung des Ejakulats über einen Zeitraum von 30 Minuten erfolgte die Analyse der Samenparameter gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1999). Die Spermienmorphologie war nach WHO-Richtlinien in mindestens einer, der Studie nicht mehr als drei Monate vorausgehenden, Samenanalyse untersucht worden.

Die Durchführung der Samenaufbereitung erfolgte wie im WHO-Handbuch beschrieben mittels Dichte-Gradient-Trennung. Hierbei wurde das im WHO-Handbuch empfohlene Percoll durch Sil Select ersetzt (WHO 1999). Durch den Dichte-Gradienten (90%/45%) wurde nach Zentrifugation bei 500 g für 20 Minuten eine Separation der Spermien erreicht. Das Pellet wurde in 5,0 ml Universal IVF-Medium gewaschen, für 5 Minuten bei 500 g zentrifugiert und anschließend in einem Gesamtvolumen von 0,3 ml resuspendiert. Im Anschluss an die Aufbereitung wurde eine Evaluation hinsichtlich Spermienmorphologie und –motilität durchgeführt. Es wurden ausschließlich Paare mit einer Gesamtzahl progressiv motiler Spermien von mindestens einer Million in der aufbereiteten Spermisuspension in die Studie eingeschlossen.

	Gesamt	Placebo	Oxytocin	
Native Spermienkonzentration (Mio./ml)				
- Mittelwert	56,3	51,1	61,6	<i>n.s.</i>
- Spannweite	3,0 – 192,0	3,0 – 170,0	8,0 – 192,0	
- Median	51,0	50,0	53,0	
- SD	37,0	34,7	38,8	
Progressive Motilität WHO a+b (%)				
- Mittelwert	46,6	46,4	46,7	<i>n.s.</i>
- Spannweite	20 – 70	20 – 65	25 – 70	
- Median	45,0	45,0	45,0	
- SD	10,2	10,7	9,7	
Normale Spermienmorphologie (%)				
- Mittelwert	15,8	15,7	15,9	<i>n.s.</i>
- Spannweite	4 – 33	4 – 33	6 – 32	
- Median	15,0	15,0	15,0	
- SD	5,2	5,2	5,3	
Ejakulatvolumen (ml)				
- Mittelwert	3,1	3,1	3,0	<i>n.s.</i>
- Spannweite	0,8 – 10,0	0,8 – 7,0	1,0 – 10,0	
- Median	3,0	3,0	2,5	
- SD	1,5	1,2	1,7	
Gesamtzahl progressiv motiler Spermien pro IUI (Mio.)				
- Mittelwert	10,7	10,4	10,9	<i>n.s.</i>
- Spannweite	1,0 – 56,1	1,0 – 39,3	1,0 – 56,1	
- Median	7,0	7,0	7,0	
- SD	10,1	9,5	10,8	

Tabelle 9: Samen-Parameter in den Studiengruppen

3.2.6 Placebo- und Verum-Nasenspray

Sowohl Placebo als auch Verum, welche sich in identischen, entweder mit „A“ oder „B“ gekennzeichneten Nasenspray-Applikatoren befanden, wurden von der Apotheke des Klinikums Großhadern bezogen und waren Klinikpersonal und Patienten gegenüber verblindet. Beide Nasensprays wurden bei 4°C gelagert und monatlich ersetzt.

Das Verum enthielt Synthocinon-Spray. Nach Angaben des Herstellers waren im Spray zur Konservierung Chlorobutanol, Methyl-4-Hydroxybenzoat und Propyl-4-Hydroxybenzoat enthalten. Berechnungen zufolge wurden mit einem Hub Nasenspray 4 IU Oxytocin verabreicht.

Das Placebo-Nasenspray bestand aus isotonischer NaCl-Lösung mit 0,01 % Benzalkoniumchlorid und 0,1 % Na-EDTA zur Konservierung.

3.2.7 Randomisierung und Verblindung

Eine Computer-generierte Randomisierungsliste wurde von Statistikern erstellt und der Apotheke des Klinikums Großhadern ausgehändigt. So wurden von unabhängigen Pharmazeuten jeweils anhand der Liste Placebo- oder Verum-Nasenspray-Applikatoren ausgehändigt. Dem Studienpersonal war diese Zufallsliste nicht zugänglich.

Das gesamte Studienpersonal, sowie alle Studienteilnehmer, waren hinsichtlich der Zuteilung zu den beiden Behandlungsgruppen verblindet. Ausschließlich den Statistikern der Studie war der Zugang zu den unverblindeten Daten möglich, diese hatten aber keinen Kontakt zu den Studienteilnehmern.

Erst nach Abschluss der Patientenrekrutierungen, der Datenerfassung und sämtlicher Laboranalysen wurde der Code entblindet.

3.2.8 Applikation von Verum- beziehungsweise Placebo-Nasenspray

Es war eine randomisierte, doppelblinde Zuweisung der Patientinnen zu beiden Studiengruppen erfolgt. Die Patientinnen beider Gruppen wurden gebeten, einen Probehub des Sprays in die Luft abzugeben, um den Pumpmechanismus zu überprüfen. Sie wurden angewiesen sich anschließend während der Durchführung der intrauterinen Insemination zwei Hübe des jeweiligen Nasensprays in eine Nasenöffnung zu verabreichen. In der Verum-Gruppe wurden somit 8 IU Oxytocin verabreicht.

	Gesamt	Placebo	Oxytocin	
Anzahl der Patientinnen^a	86	55	49	
Alter der Patientinnen (in Jahren)				
- Mittelwert	34,2	34,4	33,9	<i>n.s.</i>
- Spannweite	24 – 42	25 – 42	24 – 41	<i>n.s.</i>
- Median	33,0	33,0	33,0	<i>n.s.</i>
- SD	4,3	4,4	4,3	<i>n.s.</i>
Dauer der Infertilität (in Jahren)				
- Mittelwert	2,6	2,5	2,7	<i>n.s.</i>
- Spannweite	1 – 8	1 – 8	1 – 7	<i>n.s.</i>
- Median	2,0	2,0	3,0	<i>n.s.</i>
- SD	1,5	1,5	1,6	<i>n.s.</i>
Art der Infertilität				
- primär (%)	51,8	52,7	51,0	<i>n.s.</i>
- sekundär (%)	48,2	47,3	49,0	<i>n.s.</i>
Ätiologie der Infertilität				
- idiopathische Infertilität (%)	20,9	22,0	19,2	<i>n.s.</i>
- PCOS (%)	18,6	18,2	19,1	<i>n.s.</i>
- männliche Subfertilität ^b (%)	60,5	59,8	61,7	<i>n.s.</i>

Tabelle 10: Verteilung von Alter und Infertilitäts-Charakteristika in den Studiengruppen; ^a bis zu 3 Inseminationszyklen pro Patientin möglich, dabei jeweils erneute Randomisierung; ^b männliche Subfertilität nach WHO (WHO 1999)

3.2.9 Durchführung der intrauterinen Insemination

Die Durchführung der intrauterinen Insemination fand 24–35 Stunden nach Ovulationsinduktion statt.

Für die Durchführung der intrauterinen Insemination wurde ein Inseminationskatheter (Kremer Delafontaine) mit einer 1- oder 2-ml-Spritze verwendet. Die Patientinnen wurden für die Insemination in Steinschnittlage gebracht. Unter sterilen Kautelen wurde der Inseminationskatheter vorsichtig durch den Zervikalkanal geschoben und die Spermiesuspension ins Cavum uteri eingebracht. Anschließend verblieben die Patientinnen für 10 bis 15 Minuten in Rückenlage.

Nach vorangegangener Abgabe eines Probehubs, applizierten sich die Patientinnen zeitgleich zur intrauterinen Insemination zwei Hübe des entweder mit „A“ oder mit „B“ gekennzeichneten Nasensprays in eine Nasenöffnung.

	Gesamt	Placebo	Oxytocin	
Anzahl der IUI-Zyklen	132	67	65	<i>n.s.</i>
Anzahl der IUI-Zyklen pro Patientin				
- Mittelwert	1,5	1,2	1,3	<i>n.s.</i>
- Spannweite	1 – 3	1 – 3	1 – 3	<i>n.s.</i>
- Median	1,0	1,0	1,0	<i>n.s.</i>
- SD	0,8	0,4	0,6	<i>n.s.</i>
IUI-Zyklen mit low-dose FSH Stimulation				
- Anzahl	101	49	52	<i>n.s.</i>
- %	77	73	80	<i>n.s.</i>
Follikelzahl				
- Mittelwert	1,2	1,2	1,3	<i>n.s.</i>
- Spannweite	1 – 3	1 – 3	1 – 3	<i>n.s.</i>
- Median	1,0	1,0	1,0	<i>n.s.</i>
- SD	0,5	0,4	0,5	<i>n.s.</i>
Mittlere doppelte Endometriumdicke vor OI (in Millimeter)	8,5	8,8	8,2	<i>n.s.</i>
- Spannweite	6 – 16	6 – 13	6 – 16	<i>n.s.</i>
- Median	8,0	8,0	8,0	<i>n.s.</i>
- SD	1,8	1,7	1,9	<i>n.s.</i>

Tabelle 11: IUI-Zyklen, Follikelzahl und Endometriumdicke in den Studiengruppen

3.2.10 Erfassung von Nebenwirkungen

Um mögliche Nebenwirkungen zu erfassen, wurden die Patientinnen gebeten, 10 Minuten nach Abschluss der intrauterinen Insemination einen Fragebogen hinsichtlich Beschwerden nach intrauteriner Insemination beziehungsweise nach Gabe des Nasensprays auszufüllen (Fragebogen für Patienten siehe Anhang). Hierbei konnten die Patientinnen die möglichen Beschwerden „Ziehen im Unterleib (Kontraktionen)“, „Reizung der Nasenschleimhaut“, „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Kopfschmerzen“ jeweils auf einer Skala von 1 bis 10 bewerten, wobei „1“ für „keine Beschwerden“ und „10“ für „maximale Beschwerden“ stand.

3.2.11 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit SPSS, Version 16.0, durchgeführt. Für die Berechnung von Odds Ratio und für den Likelihood-Ratio-Test wurde die logistische Regression angewandt. Bei allen Vergleichen wurde $p < 0,05$ als signifikant angesehen.

Die Poweranalyse wurde mit dem G*Power Programm, Version 3.0.10 (Universität Kiel, Deutschland, 2008) durchgeführt. Es wurde der exakte Fisher-Test für zwei unabhängige Gruppen angewandt (α -Fehler-Wahrscheinlichkeit = 0,05; Power (1 - β -Fehler-Wahrscheinlichkeit) = 0,80).

4 Ergebnisse

4.1 Flussdiagramm der Studie

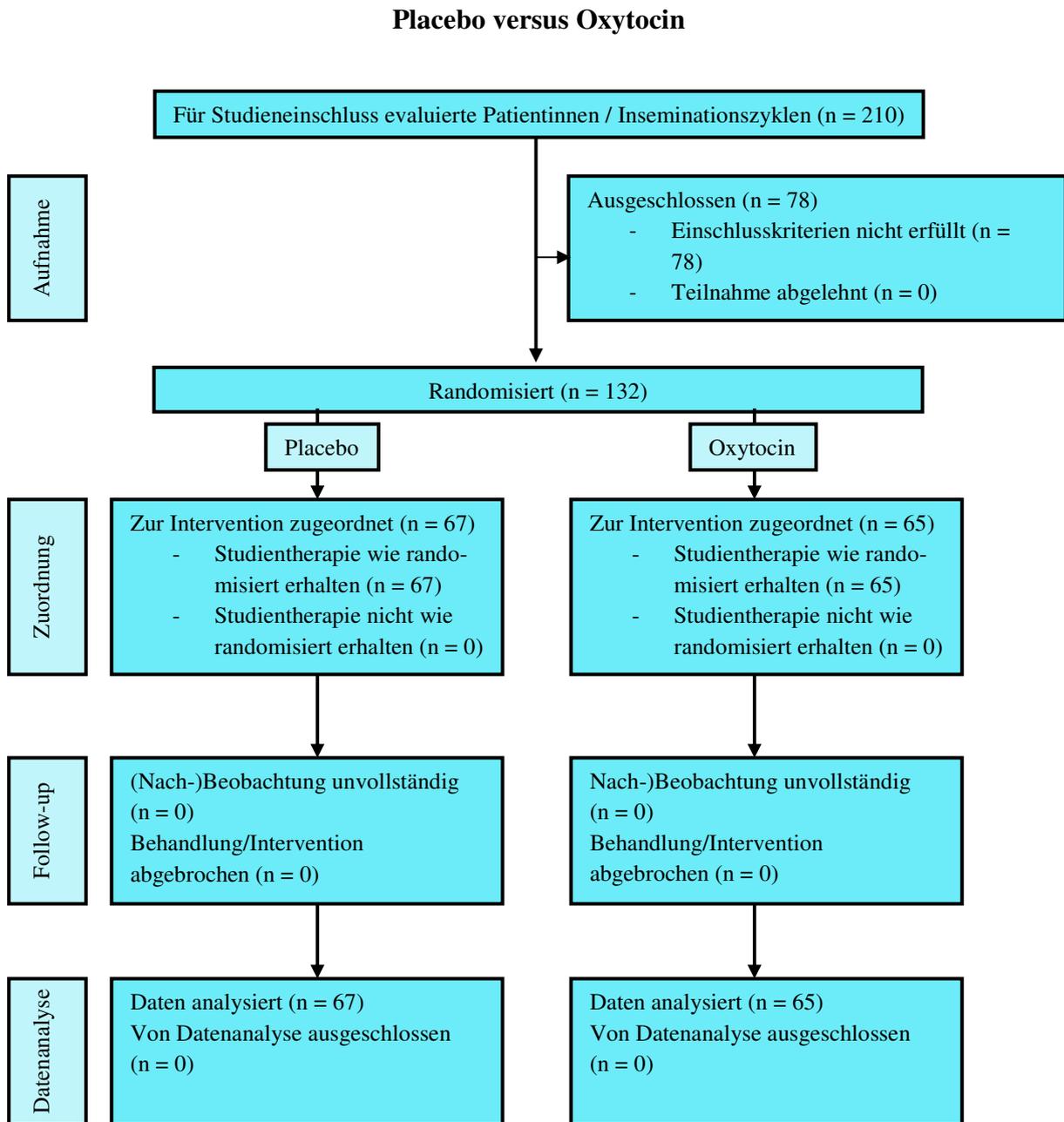


Abbildung 7: Flussdiagramm der Studie nach CONSORT (Moher et al. 2001)

4.2 Vergleich der beiden Studiengruppen

Insgesamt waren im Verlauf der Studie keinerlei Abweichungen vom Studienprotokoll zu verzeichnen.

Die Rekrutierung der hinsichtlich des Alters für die Studie geeigneten Teilnehmerinnen erfolgte im Zeitraum von April 2005 bis März 2007. Es wurden 86 Patientinnen in die Studie eingeschlossen, wobei mehrfache Inseminationszyklen der Patientinnen beider Gruppen möglich waren. Im Durchschnitt wurden pro Studienteilnehmerin 1,5 Inseminationszyklen durchgeführt, bei maximal drei Inseminationszyklen pro Studienteilnehmerin. Alle Studienteilnehmerinnen fanden sich zum Zeitpunkt der Randomisierung, also am Tag der Insemination, sowie 21 – 23 Tage nach der intrauterinen Insemination in der Klinik ein.

Die 132 Zyklen intrauteriner Insemination verteilten sich gleichmäßig auf beide Studiengruppen (siehe Tabelle 11). Hinsichtlich der Verteilung von Dauer, Art und Ätiologie der Infertilität sowie des Alters der Patientinnen war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Placebo- und Verum-Gruppe zu verzeichnen (siehe Tabelle 10). Auch die Follikelzahl, die Endometriumdicke und die endokrinen Serum-Hormon-Parameter zeigten in den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabellen 11 und 8), ebenso die Samen-Parameter (siehe Tabelle 9).

4.3 Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination

Es wurden an 86 Patientinnen insgesamt 132 Zyklen intrauteriner Insemination durchgeführt. Bei 17 Patientinnen trat eine Schwangerschaft ein, was einer Schwangerschaftsrate pro Inseminations-Zyklus von 12,9 % entspricht.

Von den 17 Schwangerschaften traten 9 Schwangerschaften in der Placebo-Gruppe und 8 Schwangerschaften in der Verum-Gruppe ein. Damit belaufen sich die Schwangerschaftsraten pro Inseminations-Zyklus auf 13,4 % in der Placebo-Gruppe und 12,3 % in der Verum-Gruppe.

Die Schwangerschaftsraten pro Inseminationszyklus weisen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und Oxytocin-Gruppe auf.

	Gesamt	Placebo	Oxytocin
Anzahl der Patientinnen	86	55	49
Anzahl der IUI-Zyklen	132	67	65
Anzahl der Schwangerschaften nach IUI	17	9	8
Schwangerschaftsraten pro Zyklus (%)	12,9	13,4	12,3

Tabelle 12: Schwangerschaftsraten pro Zyklus in den Studiengruppen

4.4 Nebenwirkungen

In der gesamten Studienpopulation waren keine ernsthaften Nebenwirkungen durch die Anwendung des Nasensprays zu verzeichnen. Die Anzahl beziehungsweise Ausprägung der durch den Fragenbogen erfassten Nebenwirkungen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Placebo- und Oxytocin-Gruppe.

	Gesamt	Placebo	Oxytocin	
Ziehen im Unterleib	1,40	1,30	1,49	<i>n.s.</i>
Reizung der Nasenschleimhaut	1,20	1,13	1,25	<i>n.s.</i>
Übelkeit	1,06	1,07	1,05	<i>n.s.</i>
Kopfschmerzen	1,03	1,03	1,02	<i>n.s.</i>
Erbrechen	1,00	1,00	1,00	<i>n.s.</i>

Tabelle 13: Nebenwirkungen des Sprays in den Studiengruppen, durchschnittlicher Wert auf einer Skala von 1 – 10

4.5 Weitere Ergebnisse

Die Anwendung der linear logistischen Regression zeigte, dass eine Dauer der Infertilität von mehr als zwei Jahren einen signifikanten unabhängigen Faktor für das Eintreten einer Schwangerschaft darstellt ($p = 0,006$) mit einer Odds Ratio von 0,121 ($X^2 = 11,34$; $p = 0,001$) im Likelihood-Ratio-Test.

Die Gesamtzahl progressiv motiler Spermien ($\geq 4,0$ Millionen) und das weibliche Alter (≥ 35 Jahre) stellen keine unabhängigen Faktoren für das Erreichen einer Schwangerschaft dar.

5 Diskussion

5.1 Schwangerschaftsraten pro Zyklus in der Studie und Vergleich mit anderen Studien

In dieser randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurde erstmals untersucht, ob sich die nasale Applikation von Oxytocin während der Durchführung einer intrauterinen Insemination auf die Schwangerschaftsraten auswirkt.

Insgesamt konnte in der Studie eine Schwangerschaftsrate pro Inseminations-Zyklus von 12,9 % erreicht werden, wobei sich die Schwangerschaftsraten pro Zyklus für die Oxytocin-Gruppe und die Placebo-Gruppe mit 12,3 % beziehungsweise 13,4 % statistisch nicht signifikant unterscheiden. Die Hypothese, dass die nasale Applikation von 8 IE Oxytocin während einer intrauterinen Insemination bei Paaren mit idiopathischer Infertilität, männlicher Subfertilität oder PCOS Einfluss auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination nimmt, kann somit durch diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Die hier erzielte Schwangerschaftsrate pro Inseminations-Zyklus von 12,9 %, bezogen auf die gesamte Studienpopulation, lässt sich gut mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien in Einklang bringen. Die Schwangerschaftsraten pro Inseminationszyklus bewegen sich nach Angaben der Literatur meist in einem Bereich von rund 10 – 20 % (Allen et al. 1985; Ombelet et al. 1995; Tomlinson et al. 1996; Burr et al. 1996; Nuojuua-Huttunen et al. 1999; Sahakyan et al. 1999; Ibérico et al. 2004; Peuker et al. 2007).

5.2 Mögliche Erklärungen für das Ergebnis der Studie

Um einen möglichen Effekt von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination erkennen zu können, sollten primär nur Paare mit guten Aussichten auf eine Schwangerschaft in die Studie eingeschlossen werden. Verschiedene Kriterien waren deshalb für den Einschluss in die Studie von besonderer Bedeutung:

Ein Auswahlkriterium für die Teilnahme an der Studie stellte die Ursache für die Infertilität dar. Es wurden nur Paare in die Studie eingeschlossen, deren unerfüllter Kinderwunsch auf idiopathischer Infertilität, männlicher Subfertilität oder einem PCOS beruhte, da hierfür von guten Ergebnissen einer Inseminationsbehandlung in natürlichen oder stimulierten Zyklen auszugehen ist (Goverde et al. 2000; Gerli et al. 2004).

Zudem wurde das Alter der Frauen für die Studienteilnahme auf maximal 42 Jahre begrenzt, da bereits ab einem weiblichen Alter von mehr als 40 Jahren von signifikant verminderten Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination auszugehen ist (Campana et al. 1996; Frederick et al. 1994; Hull et al. 1992; Tomlinson et al. 1996; van der Westerlaken et al. 1998; Nuojua-Huttunen et al. 1999) und danach die Aussicht auf eine Schwangerschaft durch Insemination rapide schwindet (Stone et al. 1999).

Des Weiteren wurden nur Paare mit einer Gesamtzahl motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat von mindestens einer Million in diese Studie eingeschlossen. Diese Anzahl scheint einen Grenzwert darzustellen, ab welchem bereits mit guten Schwangerschaftsraten zu rechnen ist (Campana et al. 1996).

Außerdem wurde, um eine potentielle Inhomogenität auszugleichen, bei allen Frauen, sowohl in den natürlichen als auch den stimulierten Zyklen, das Follikelwachstum überwacht und durch hormonelle Induktion für alle durchgeführten Zyklen eine Ovulation sichergestellt.

Durch die Randomisierung wurde darüber hinaus eine gleiche Verteilung der Infertilitätsursachen und der Häufigkeit der FSH-stimulierten Zyklen auf die Studiengruppen geschaffen.

Insgesamt sollten dadurch zwei vergleichbare, möglichst homogene Studiengruppen mit jeweils guten Aussichten auf eine Schwangerschaft geschaffen werden, um den möglichen Einfluss von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten erkennen zu können.

Für diese Studie wurde die nasale Applikation einer Dosis 8 IU Oxytocin gewählt. Die nasale Verabreichung ist gegenüber einer intravenösen Applikation für die Patientinnen wesentlich angenehmer und sollte die zusätzliche Belastung der Patientinnen während der Durchführung der Insemination möglichst gering halten. Die Höhe der Dosis von 8 IU intranasalem Oxytocin wurde gewählt, da hiermit ein deutlicher Anstieg der Oxytocin-Konzentrationen im Plasma auf bis zu etwa 50 pg/ml beobachtet worden war (Landgraf 1985). Ähnlich hohe endogene Oxytocin-Spiegel konnten bei sexuell erregten Frauen unmittelbar nach dem Orgasmus nachgewiesen werden (Blaicher et al. 1999).

Dennoch zeigte sich in dieser Studie der vermutete Einfluss von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination nicht. Dafür könnte es verschiedene Erklärungen geben.

Möglicherweise war die Anzahl der durchgeführten Zyklen zu gering, um auch nur einen Trend hinsichtlich der Wirkung von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten erkennen zu können. Der im Vorfeld der Studie durchgeführten „Poweranalyse“ zufolge, für die ein Anstieg der Schwangerschaftsraten pro Zyklus in der Oxytocin-Gruppe von 15 % auf 20 % angenommen worden war und eine Power von 0,8, um einen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen erkennen zu können, wäre für jede der beiden Studiengruppen die Durchführung von 942 Inseminationszyklen erforderlich gewesen. Diese Anzahl an Zyklen wurde bei weitem nicht erreicht. Der fehlende Trend hinsichtlich der Wirkung von Oxytocin schließt einen positiven Effekt auf die Schwangerschaftsraten bei einer deutlich größeren Patientengruppe nicht aus.

Auch könnte die verabreichte Dosis von 8 IU Oxytocin generell zu gering sein, um einen Effekt auf die Schwangerschaftsraten hervorrufen zu können. Die Verabreichung höherer oder multipler Oxytocin-Dosen könnte möglicherweise zu anderen Ergebnissen führen.

Der Applikationsweg für Oxytocin könnte ebenfalls für den fehlenden Effekt auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination verantwortlich sein. Möglicherweise führt die nasale Applikation zu einer ungenügenden Aufnahme von Oxytocin in den Kreislauf. Somit wäre beispielsweise durch die intravenöse Applikation der gleichen Dosis ein Effekt auf die Schwangerschaftsraten denkbar.

Zudem könnte der zeitliche Zusammenhang zwischen Oxytocin-Applikation und intrauteriner Insemination eine Rolle spielen. In dieser Studie erfolgte die Verabreichung von Oxytocin zeitgleich zur intrauterinen Insemination. Es wäre denkbar, durch die Wahl eines anderen

Zeitintervalls zwischen Oxytocin-Applikation und der intrauterinen Insemination zu anderen Ergebnissen zu gelangen.

5.3 Grenzen dieser Studie

Diese Pilotstudie basiert auf einer relativ geringen Anzahl an Inseminationszyklen. Dies schränkt die Aussagekraft der Studie ein. Der fehlende Trend bezüglich der Wirkung von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten kann somit lediglich einen Hinweis darstellen, ob es für Oxytocin Einsatzmöglichkeiten in der Therapie des unerfüllten Kinderwunsches geben könnte, und Ansätze für weitere Forschung schaffen.

Zu bedenken gilt es auch, dass zwar durch die Beachtung verschiedener Einschlusskriterien, sowie durch die Randomisierung und Verblindung, zwei vergleichbare Studiengruppen entstanden, jedoch handelte es sich insgesamt um eine in verschiedenen Bereichen nicht homogene Studienpopulation.

Die Ätiologie der Infertilität reichte von männlicher Subfertilität über PCOS bis hin zu idiopathischer Infertilität. Dabei muss man davon ausgehen, dass die Wirkung von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten je nach Ursache der Infertilität jeweils eine andere sein könnte, so dass hier eine noch differenzierte Betrachtung erfolgen müsste.

Die Behandlung der Patientinnen erfolgte teils in stimulierten und teils in unstimulierten Zyklen, wobei jeweils die Berücksichtigung der Ätiologie der Infertilität eine Rolle spielte. Durch die generelle Durchführung oder Nicht-Durchführung einer hormonellen Stimulation könnten noch einheitlichere Voraussetzungen für die Erfassung des Effekts von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten geschaffen werden und eine mögliche Beeinflussung des Ergebnisses durch diese Heterogenität könnte reduziert werden.

Schließlich wurden die Patientinnen auch nicht ausdrücklich darauf hingewiesen, sexuelle Handlungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Insemination zu unterlassen, welche die endogene Oxytocin-Freisetzung stimulieren könnten, wie Stimulation der Brustwarzen, Geschlechtsverkehr oder Orgasmus. Ein derartiges Bias sollte aufgrund der Randomisierung und Verblindung jedoch von untergeordneter Bedeutung sein.

5.4 Bedeutung der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches

Es konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches mit den durch eine intrauterine Insemination erreichten Schwangerschaftsraten in Zusammenhang steht. Dabei zeigte sich, dass eine seit langem bestehende Infertilität mit signifikant geringeren Schwangerschaftsraten verbunden ist als ein erst kürzer bestehender unerfüllter Kinderwunsch (Nuojuu-Huttunen et al. 1999; Zadehmodarres et al. 2009; Tomlinson et al. 1996).

Auch in unserer Studie konnte bestätigt werden, dass die Dauer der Infertilität einen signifikanten unabhängigen Faktor für das Erreichen einer Schwangerschaft darstellt. Dabei zeigte sich, dass eine Dauer der Infertilität von mehr als zwei Jahren mit signifikant geringeren Schwangerschaftsraten einhergeht, im Vergleich zu einer Kinderwunschdauer von weniger als zwei Jahren.

Tomlinson et al. wiesen in einer retrospektiven Analyse von 260 Zyklen intrauteriner Insemination eine signifikante Reduktion der Schwangerschaftsraten ab einer Infertilitätsdauer von mehr als sechs Jahren nach, gegenüber einer kürzeren Dauer der Infertilität (Tomlinson et al. 1996). Eine andere Studie, welche 811 Inseminationszyklen umfasste, stellte ebenfalls ab einer Kinderwunschdauer von mehr als sechs Jahren signifikant verminderte Schwangerschaftsraten fest (Nuojuu-Huttunen et al. 1999). Eine aktuellere retrospektive Analyse von 350 Zyklen intrauteriner Insemination zeigte signifikant höhere Schwangerschaftsraten bei einer weniger als fünf Jahre bestehenden Infertilität als bei schon länger andauerndem Kinderwunsch (Zadehmodarres et al. 2009).

Trotz nicht einheitlicher Angaben in der Literatur, ab welcher Dauer der Infertilität mit einer Abnahme der Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination zu rechnen ist, konnte dabei aber dennoch gezeigt werden, dass bei einer kürzeren Infertilitätsdauer mit höheren Schwangerschaftsraten zu rechnen ist, wohingegen mit zunehmender Kinderwunschdauer die Aussichten auf eine Schwangerschaft nach intrauteriner Insemination abnehmen. Dieser Zusammenhang wurde auch durch unsere Studie bestätigt. Somit sollte, wie auch schon durch Nuojuu-Huttunen et al. und Zadehmodarres et al. angeregt wurde (Nuojuu-Huttunen et al. 1999; Zadehmodarres et al. 2009), die Empfehlung zur Durchführung einer intrauterinen Insemination bei Paaren mit einem seit langer Zeit bestehenden unerfüllten Kinderwunsch kritisch überdacht werden.

5.5 Bedeutung des Alters der Frau

Mit zunehmendem Alter der Frau ist von einer Abnahme der Fertilität auszugehen. Dabei nimmt die weibliche Fertilität insbesondere nach dem 35. Lebensjahr innerhalb von zehn Jahren dramatisch ab. Verglichen mit der Fertilität einer 20-jährigen Frau ist die relative Fertilität einer Frau mit 35 Jahren nur noch etwa halb so groß, bei einer 45 Jahre alten Frau beträgt sie nur noch ungefähr 5% (Stein 1985; Imthurn et al. 2008). Vor diesem Hintergrund scheint es naheliegend, dass sich die mit zunehmendem weiblichen Alter abnehmende Fertilität auch in verminderten Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination widerspiegelt.

Die Analyse der Daten unserer Studie zeigte, dass das weibliche Alter (≥ 35 Jahre) keinen signifikanten unabhängigen Faktor für das Erreichen einer Schwangerschaft darstellt. Das heißt, Frauen unter 35 Jahren erreichten insgesamt keine signifikant höheren Schwangerschaftsraten als Frauen mit einem Alter von 35 oder mehr Jahren. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass ausschließlich Frauen mit einem Alter von maximal 42 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden, die Spannweite für das Alter der Studienteilnehmerinnen reichte von 24 bis 42 Jahre.

Der Vergleich mit einer Reihe anderer Studien hinsichtlich der Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination zeigt, dass ab einem weiblichen Alter von mehr als 40 Jahren von einer signifikanten Abnahme der Schwangerschaftsraten auszugehen ist (Campana et al. 1996; Frederick et al. 1994; Hull et al. 1992; Tomlinson et al. 1996; van der Westerlaken et al. 1998; Nuojuua-Huttunen et al. 1999). Dabei sinkt nach dem 40. Lebensjahr die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft nach intrauteriner Insemination rapide (Stone et al. 1999). Bei Frauen mit einem Alter über 42 beziehungsweise 44 Jahren konnte durch intrauterine Insemination keine Schwangerschaft erreicht werden (Nuojuua-Huttunen et al. 1999; Campana et al. 1996).

Aufgrund dieser Daten wurden in unsere Studie ausschließlich Frauen mit einem Alter von maximal 42 Jahren eingeschlossen. Dies sollte in Verbindung mit weiteren Einschlusskriterien eine Studienpopulation mit guten Aussichten auf eine Schwangerschaft durch die Inseminationsbehandlung gewährleisten, um einen möglichen Einfluss von Oxytocin besser erkennen zu können. Dies könnte ebenfalls ein Grund dafür sein, dass sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Schwangerschaftsraten von über und unter 35-jährigen Studienteilnehmerinnen zeigte.

5.6 Einfluss der Gesamtzahl motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat

Die Gesamtzahl motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat scheint eine nicht unwesentliche Rolle für den Erfolg einer intrauterinen Insemination zu spielen (van der Westerlaken et al. 1998). Da in unsere Studie nur Paare mit einer guten Aussicht auf eine Schwangerschaft eingeschlossen werden sollten, wurde für den Einschluss in die Studie eine Gesamtzahl motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat von mindestens einer Million gefordert. Die Insemination von weniger als einer Million motiler Spermien erscheint aufgrund geringer Erfolgsraten wenig sinnvoll (Campana et al. 1996). Dies wurde bereits in verschiedenen anderen Studien berücksichtigt, welche ebenfalls Paare mit weniger als einer Million Spermien im aufbereiteten Inseminat ausschlossen (Nuojuu-Huttunen et al. 1999; Zadehmodarres et al. 2009).

Dabei werden in der Literatur verschiedene Werte hinsichtlich der Gesamtzahl motiler Spermien im Inseminat diskutiert, welche zu optimalen Schwangerschaftsraten führen sollen. Westerlaken et al. berichten anhand einer retrospektiven Analyse von 1763 Zyklen intrauteriner Insemination von signifikant verbesserten Schwangerschaftsraten ab der Insemination einer Gesamtzahl motiler Spermien von mehr als 20 Millionen (van der Westerlaken et al. 1998). In ihrer 1010 Inseminationszyklen umfassenden Studie erreichten Ibérico et al. die höchsten Schwangerschaftsraten, wenn mehr als 30 Millionen motile Spermien inseminiert wurden (Ibérico et al. 2004). Zhao et al. analysierten retrospektiv 1007 Inseminationszyklen und stellten die besten Schwangerschaftsraten nach Insemination von 11 bis 100 Millionen motiler Spermien fest (Zhao et al. 2004). In einer weiteren retrospektiven Studie, welche 9963 Zyklen intrauteriner Insemination umfasste, konnten die höchsten Schwangerschaftsraten erzielt werden, wenn zwischen vier und sechs Millionen motile Spermien inseminiert wurden (Stone et al. 1999).

Die Analyse der Daten unserer Studie zeigte jedoch beim Vergleich der Schwangerschaftsraten nach Insemination von ≥ 4 Millionen motiler Spermien mit Inseminationen von weniger als vier Millionen motiler Spermien keinen signifikanten Unterschied. Dass in unserer Studie die Gesamtzahl progressiv motiler Spermien keinen signifikanten unabhängigen Faktor für das Erreichen einer Schwangerschaft darstellt, könnte darin begründet sein, dass ausschließlich Paare mit mindestens einer Million progressiv motiler Spermien im aufbereiteten Inseminat eingeschlossen wurden. Diese Anzahl scheint einen Grenzwert darzustellen, ab welchem bereits mit guten Aussichten auf eine Schwangerschaft zu rechnen ist (Campana et al. 1996).

5.7 Nebenwirkungen der Nasenspray-Applikation

In der gesamten Studienpopulation waren keine gravierenden Nebenwirkungen der Nasenspray-Applikation in Verbindung mit der intrauterinen Insemination zu verzeichnen. Dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Anzahl und Ausprägung der Nebenwirkungen zwischen den beiden Studiengruppen.

Die Studienpatientinnen konnten 10 Minuten nach Abschluss der Insemination die Beschwerden „Ziehen im Unterleib“, „Reizung der Nasenschleimhaut“, „Übelkeit“, „Kopfschmerzen“ und „Erbrechen“ jeweils auf einer Skala von 1 („keine Beschwerden“) bis 10 („maximale Beschwerden“) bewerten. Dabei liegen die durchschnittlichen Werte sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die jeweiligen Studiengruppen für alle diese möglichen Beschwerden in einem Bereich zwischen 1 und 2.

Die obere Dosisgrenze für eine sichere Verabreichung von Oxytocin bei nicht-schwangeren Frauen scheint nicht bekannt zu sein. In dieser Studie bewegt sich die Ausprägung verschiedener Nebenwirkungen auf einem sehr niedrigen Niveau, insbesondere auch in der Oxytocin-Gruppe. Dabei ist davon auszugehen, dass die Verabreichung von Dosen im Bereich von 8 IU zu einem Anstieg der Oxytocin-Konzentration im Plasma führt, welcher mit dem physiologischen endogenen Oxytocin-Spiegel sexueller erregter Frauen unmittelbar nach dem Orgasmus vergleichbar ist (Landgraf 1985; Blaicher et al. 1999), was unterstützend zu den vorliegenden Ergebnissen dafür spricht, dass die nasale Verabreichung der niedrigen Dosis von 8 IU Oxytocin eine für die Patientinnen sichere und nebenwirkungsarme Applikationsform darstellt.

Darüber hinaus gilt es in diesem Zusammenhang zu bedenken, dass allein die Behandlungssituation der Durchführung einer intrauterinen Insemination für die jeweiligen Frauen eine nicht zu vernachlässigende psychische Belastung darstellt. Somit wäre es durchaus denkbar, dass Beschwerden wie Übelkeit bis hin zu Erbrechen und Kopfschmerzen zumindest teilweise nicht auf die Verabreichung von Oxytocin, sondern auf die psychische Stresssituation, der die Patientinnen im Rahmen der Behandlung ausgesetzt sind, zurückzuführen sind. Auch für ein Ziehen im Unterleib nach der intrauterinen Insemination kann man als Ursache nicht nur die Verabreichung von Oxytocin in Betracht zu ziehen, sondern ebenso die mechanische Reizung der Zervix durch das Einführen des Katheters. Dass hinsichtlich Anzahl und Ausprägung der genannten Beschwerden kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen besteht, unterstützt die Vermutung, dass

diese Beschwerden nicht zwingend als Nebenwirkungen des verabreichten Oxytocin-Sprays angesehen werden müssen, sondern zumindest zum Teil auch den Behandlungsumständen zugeschrieben werden können. Dies spricht umso mehr dafür, dass die nasale Applikation von 8 IE Oxytocin als für die Patientinnen sicher und nebenwirkungsarm anzusehen ist.

5.8 Schlussfolgerung

Die intranasale Verabreichung von 8 IU Oxytocin nimmt in dieser Studie keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination. Dabei konnten keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet werden.

Anhand dieser Pilotstudie, welche auf einer relativ geringen Anzahl an Inseminationszyklen beruht, kann jedoch ein möglicher Effekt von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination nicht ausgeschlossen werden. Durch eine größere Anzahl an Studienteilnehmerinnen, ein anderes Zeitintervall zwischen Oxytocin-Verabreichung und intrauteriner Insemination, höhere oder multiple Oxytocin-Applikation oder durch einen anderen Applikationsweg könnten möglicherweise andere Ergebnisse erzielt werden.

6 Zusammenfassung

Hier wurde in Form einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Pilotstudie untersucht, ob sich die nasale Verabreichung von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination auswirkt. Zudem wurden mögliche Nebenwirkungen des in Form eines Nasensprays verabreichten Oxytocins erfasst.

Die Studienpopulation umfasste 86 Paare mit einem weiblichen Alter zwischen 24 und 42 Jahren. Die Patientinnen, beziehungsweise deren Partner, litten unter idiopathischer Infertilität, dem Syndrom der polyzystischen Ovarien oder männlicher Subfertilität. Als primärer Endpunkt wurde das Eintreten einer Schwangerschaft definiert. Die Diagnose Schwangerschaft war gebunden an das Vorhandensein einer Fruchthöhle im transvaginalen Ultraschall 21 – 23 Tage nach intrauteriner Insemination in Verbindung mit einem positiven hCG-Test.

Insgesamt wurden 132 Zyklen homologer intrauteriner Insemination durchgeführt, wobei zeitgleich zur Insemination die nasale Verabreichung von entweder Placebo oder 8 IE Oxytocin erfolgte. Im Anschluss an die Insemination füllten die Patientinnen einen Fragebogen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen aus. Die Beschwerden „Ziehen im Unterleib“, „Reizung der Nasenschleimhaut“, „Übelkeit“, „Kopfschmerzen“ und „Erbrechen“ konnten dabei jeweils auf einer Skala von 1 bis 10 bewertet werden.

Die Durchführung von 132 Zyklen intrauteriner Insemination bei den 86 Studienteilnehmerinnen führte zu 17 Schwangerschaften (17/132), was einer Schwangerschaftsrate pro Zyklus von 12,9 % entspricht. Die Schwangerschaftsraten pro Zyklus in der Oxytocin- und in der Placebo-Gruppe unterschieden sich mit 12,3 % (8/65) beziehungsweise 13,4 % (9/67) nicht statistisch signifikant. In der gesamten Studienpopulation waren keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verzeichnen.

Entgegen der Annahme, dass sich Oxytocin möglicherweise auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination auswirkt, nimmt in dieser Studie die nasale Verabreichung von 8 IU Oxytocin keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination. Dabei konnten keine relevanten Nebenwirkungen beobachtet werden.

Anhand dieser Pilotstudie, welche auf einer relativ geringen Anzahl an Inseminationszyklen beruht, kann jedoch ein möglicher Effekt von Oxytocin auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination nicht ausgeschlossen werden. Durch eine größere Anzahl an

Studienteilnehmerinnen, ein anderes Zeitintervall zwischen Oxytocin-Verabreichung und intrauteriner Insemination, höhere oder multiple Oxytocin-Applikation oder durch einen anderen Applikationsweg könnten möglicherweise andere Ergebnisse erzielt werden.

7 Literaturverzeichnis

Allen NC, Herbert CM III, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC (1985): Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* 44: 569-580

Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gøtzsche PC, Lang T (2001): The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 134(8): 663-694

Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) (2008): Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 23(4): 756-771

Barton M, Walker K, Wiesner BP (1945): Artificial Insemination. *BMJ* 1(4384): 40-43

Baumgarten K, Hofhansl W (1959): Syntocinon zur Therapie und Prophylaxe bei Mastitis puerperalis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 19: 913-921

Beckmann H, Lang RE, Gattaz WF (1985): Vasopressin-oxytocin in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients and normal controls. *Psychoneuroendocrinology* 10(2): 187-191

Benedictus PP XVI (2005): Kompendium des Katechismus der Katholischen Kirche. http://www.vatican.va/archive/compendium_ccc/documents/archive_2005_compendium-ccc_ge.html

Blaicher W, Gruber D, Bieglmayer C, Blaicher AM, Knogler W, Huber JC (1999): The role of oxytocin in relation to female sexual arousal. *Gynecol Obstet Invest* 47: 125-126

Blair Bell W (1909): The pituitary body and the therapeutic value of the infundibular extract in shock, uterine atony, and intestinal paresis. *BMJ* 2: 1609-1613

Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG (2007): International estimates of infertility and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22(6): 1506-1512

Botting B, Dunnell K (2000): Trends in fertility and contraception in the last quarter of the 20th century. *Popul Trends* 100: 32-39

Breton C, Haenggeli C, Barberis C, Heitz F, Bader CR, Bernheim L, Tribollet E (2002): Presence of functional oxytocin receptors in cultured myoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 87(3): 1415-1418

Breton C, Zingg H (1997): Expression and region-specific regulation of the oxytocin receptor gene in rat brain. *Endocrinology* 138(5):1857-1862

Bruins J, Hijman R, van Ree JM (1992): Effect of a single dose of des-glycinamide[Arg⁸]-vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. *Peptides* 13: 461-468

Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, Henningsen P, O'Connor MF, Gündel H (2009): Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 34: 1417-1422

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (2005): Gender-Datenreport. 1. Datenreport zur Gleichstellung von Frauen und Männern in der Bundesrepublik Deutschland, 2. Fassung. ISBN: 3-938968-05-2

<http://www.bmfsfj.de/bmfsfj/generator/Publikationen/genderreport/4-Familien-und-lebensformen-von-frauen-und-maennern/4-4-Heirat-und-uebergang-zur-elternschaft/4-4-1-alter-bei-erster-heirat-und-geburt-des-ersten-kindes.html>

Burr RW, Sieberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD (1996): The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril* 65(1): 127-132

Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D (1996): Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 11(4): 732-736

Carmichael MS, Humbert R, Dixen J, Palmisano G, Greenleaf W, Davidson JM (1987): Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *Clin Endocrinol Metab* 64(1): 27-31

Chibbar R, Miller FD, Mitchell BF (1993): Synthesis of oxytocin in amnion, chorion, and deciduas may influence the timing of human parturition. *J Clin Invest* 91(1): 185-192

Cobo E, de Bernal MM, Gaitan E, Quintero C (1967): Neurohypophyseal hormone release in the human. II. Experimental study during lactation. *Am J Obstet Gynecol* 97: 519-529

Cohlen BJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD (2000): Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000360

Copland JA, Ives KL, Simmons DJ, Soloff MS (1999): Functional oxytocin receptors discovered in human osteoblasts. *Endocrinology* 140(9): 4371-4374

Dale HH (1906): On some physiological actions of ergot. *J Physiol* 34: 163-206

Dawood MY, Khan-Dawood FS (1985): Oxytocin. In: Shearman RF, ed. *Clinical reproductive endocrinology*. New York: Churchill Livingstone 233-249

Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wahi RS, Fuchs F (1981): Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal hormones in women during lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 52(4): 678-683

Derouet H (1999): Abklärung und Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch. *Urologe [A]* 38: 380-387

Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH (1999): Comparison on the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 71(4): 684-689

Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R (2002): Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 78(5): 1088-1095

Döderlein A (1912): Über künstliche Befruchtung. *Münch Med Wsch* 1081-1084

Duden (1996): Die deutsche Rechtschreibung, 21. Auflage. Dudenverlag Mannheim Leipzig Wien Zürich

Dunson DB, Baird DD, Colombo B (2004): Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 103(1): 51-56

- Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S (2002): Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 8(4): 373-384
- Du Vigneaud V, Ressler C, Swan JM, Roberts CW, Katsoyannis PG, Gordon S (1953a): The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. *J Am Chem Soc* 75: 4879-4880
- Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S (1953b): The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 205: 949-957
- Esmailzadeh S, Faramarzi M (2007): Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 88(2): 432-437
- Fathalla MF (1992): Reproductive health: a global overview. *Early Hum Dev* 29: 35-42
- Ferrier BM, Kennett DJ, Devlin MC (1980): Influence of oxytocin on human memory processes. *Life Sci* 27: 2311-2317
- Fraenkel PL (1909): Über die künstliche Befruchtung beim Menschen und ihre gerichtsärztliche Bedeutung. *Ärztl Sachv Ztg* 15:169
- Frederick JL, Denker MS, Rojas A, Horta I, Stone SC, Asch RH, Balmaceda JP (1994): Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40? *Hum Reprod* 9(12): 2284-2286
- Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernström MT (1982): Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215(4538): 1396-1398
- Fuchs AR, Fuchs F, Soloff MS (1985): Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 37-41
- Fuchs AR, Vangsted A, Ivanisevic M, Demarest K (1989): Oxytocin antagonist (dTVT) and oxytocin receptors in myometrium and decidua. *Am J Perinatol* 6(2): 205-208
- Garner PR (1979): Artificial Insemination. *Can Med Assoc J* 120(1): 11-12
- Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Mignosa M, Di Renzo GC (2004): Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a

prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reproductive BioMedicine Online* 9(5): 494-499

Gimpl G, Fahrenholz F (2001): The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81: 629-683

Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G (2003): Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 18(9): 1959-66

Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G, Friol K, Godehardt E, Tigges J (2004): Zur Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 1(4): 272-278

Goerke K, Junginger C (Hrsg.) (2007): *Pflege konkret Gynäkologie Geburtshilfe*, 3. Auflage Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH, München

Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J (2000): Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 355: 13-18

Grazzini E, Guillon G, Mouillac B, Zingg HH (1998): Inhibition of oxytocin receptor function by direct binding of progesterone. *Nature* 392: 509-512

Guttmacher AF (1943): The role of artificial insemination in the treatment of human sterility. *Bull N Y Acad Med* 19(8): 573-591

Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE for the National Cooperative Reproductive Medicine Network (1999): Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 340: 177-183

Habbema JDF, Collins J, Leridon H, Evers JLH, Lunenfeld B, te Velde ER (2004): Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Hum Reprod* 19(7): 1497-1501

Haman JO (1948): Artificial Insemination. *Calif Med* 68(5): 353-357

Hofbauer J, Hoerner JK (1927): Nasal application of pituitary extract for the induction of labor. *Amer J Obstet Gynec* 14: 137-148

Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, Anagnostou E, Wasserman S (2007): Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 61: 498-503

Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, Mosivich S (2003): Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 28: 193-198

Hughes EG (1997): The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta analysis. *Hum Reprod* 12(9): 1865-1872

Hull MGR, Eddowes HA, Fahy U, Abuzeid MI, Mills MS, Cahill DJ, Fleming CF, Wardle PG, Ford WCL, McDermott A (1992): Expectations of assisted conception for infertility. *BMJ* 304: 1465-1469

Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, Berabeu R (2004): Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril* 81(5): 1308-1313

Imthurn B, Maurer-Major E, Stiller R (2008): Sterilität/Infertilität – Ursachen und Abklärung. *Schweiz Med Forum* 8(7): 124-130

IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology) (1974): The Nomenclature of Peptide Hormones.

<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/misc/phorm.html>

Ito Y, Kobayashi T, Kimura T, Matsuura N, Wakasugi E, Takeda T, Shimano T, Kubota Y, Nobunaga T, Makino Y, Azuma C, Saji F, Monden M (1996): Investigation of the oxytocin receptor expression in human breast cancer tissue using newly established monoclonal antibodies. *Endocrinology* 137(2): 773-779

Jurema MW, Vieira AD, Bankowski B, Petrella C, Zhao Y, Wallach E, Zacur H (2005): Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 84: 678-681

Katzorke T (2008): Entstehung und Entwicklung der Spendersamenbehandlung in Deutschland. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 5(1): 14-20

- Keck C, Gerber-Schäfer C, Breckwoldt M (1998): Intrauterine insemination as first line treatment of unexplained and male factor infertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 79: 193-197
- Kennell JH, Jerauld R, Wolfe H, Chesler D, Kreger NC, McAlpine W, Steffa M, Klaus MH (1974): Maternal behaviour one year after early and extended post-partum contact. *Dev Med Child Neurol* 16: 172-179
- Kimura T, Tanizawa O, Mori K, Brownstein MJ, Okayama H (1992): Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 356: 526-529; *Nature* 357:176
- Kimura T, Ito Y, Einspanier A, Tohya K, Nobunaga T, Tokugawa Y, Takemura M, Kubota Y, Ivell R, Matsuura N, Saji F, Murata Y (1998): Expression and immunolocalization of the oxytocin receptor in human lactating and non-lactating mammary glands. *Hum Reprod* 13(9): 2645-2653
- Kirsch P, Esslinger C, Chen Q, Mier D, Lis S, Siddhanti S, Gruppe H, Mattay VS, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A (2005): Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *J Neurosci* 25(49): 11489-11493
- Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E (2005): Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435: 673-676
- Kunz G, Beil D, Deininger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G (1997): The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exp Med Biol* 424: 267-277
- Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G (1996): The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 11(3): 627-632
- Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G (2007): Oxytocin – a stimulator of directed sperm transport in humans. *Reproductive BioMedicine Online* 14: 32-39
- Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G (1998): Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antiestrogen and oxytocin. *Hum Reprod Update* 4(5): 647-654

- Landgraf R (1985): Plasma oxytocin concentrations in man after different routes of administration of synthetic oxytocin. *Exp Clin Endocrinol* 85(2): 245-248
- Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young 3rd WS (2009): Oxytocin: the great facilitator of life. *Progress in Neurobiology* 88: 127-151
- Legros JJ, Gazzotti C, Carvelli T, Franchimont P, Timisit-Berthier M, von Frenckell R, Anseau M (1992): Apomorphine stimulation of vasopressin- and oxytocin-neurophysins. Evidence for increased oxytocinergic and decreased vasopressinergic function in schizophrenics. *Psychoneuroendocrinology* 17(6): 611-617
- Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H (1996): Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 11(7): 1542-1551
- Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ (1991): Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res* 555: 220-232
- Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Pizzolato G, Dreifuss JJ (1989): Localization of oxytocin binding-sites in the human brainstem and upper spinal cord: an autoradiographic study. *Brain Res* 500: 223-230
- Mayer A (1954): Über juristische und psychologische Fragen der künstlichen Befruchtung. *Münch Med Wschr* 15: 393-395
- Mitchell BF, Schmid B (2001): Oxytocin and its receptor in the process of parturition. *J Soc Gynecol Invest* 8(3):122-133
- Modahl C, Green LA, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, Levin H (1998): Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 43: 270-277
- Moher D, Schulz KF, Altman DG (2001): The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet* 357: 1191-1194
- Mohr E, Schmitz E (1991): Functional characterization of estrogen and glucocorticoid responsive elements in the rat oxytocin gene. *Mol Brain Res* 9: 293-298

- Murphy MR, Seckl JR, Burton S, Checkley SA, Lightman SL (1987): Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 65(4): 738-741
- Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H (1999): Intrauterine insemination treatment in subfertility: a analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 14(3): 698-703
- Ochsenkühn R, Nieschlag E (1998): Therapeutische Möglichkeiten bei Infertilität des Mannes. *Münch Med Wschr* 140: 628-633
- Offermanns T (2009): Der Cyclus. <http://www.offermanns-web.de/offermanns.htm>
- Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E (1995): Intrauterine insemination: a first-step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 10 (Suppl. 1): 90-102
- Ott I, Scott JC (1910): The action of infundibulin upon the mammary secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 8: 48
- Pedersen CA, Prange AJ (1979): Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA* 76(12):6661-6665
- Pena FJ, Dominguez JC, Carbajo M, Anel L, Alegre B (1998): Treatment of swine summer infertility syndrome by means of oxytocin under field conditions. *Theriogenology* 49: 829-836
- Peuker A, Hitzl W, Jäger T, Maier B, Staudach A (2007): Homologe intrauterine Insemination. Förderung oder Hindernis auf dem Weg zum erfüllten Kinderwunsch? *Gynäkologische Endokrinologie* 5: 97-101
- Proctor JG, Blackhurst DW, Boone WR (2004): Does seasonality alter intrauterine insemination outcome: a 5-year-study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 21(7): 263-270
- Purba JS, Hofman MA, Swab DF (1994): Decreased number of oxytocin-immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in Parkinson`s disease. *Neurology* 44: 84-89

- Rasch K, Schoon HA, Sieme H, Klug E (1996): Histomorphological endometrial status and influence of oxytocin on the uterine drainage and pregnancy rates in mares. *Equine Vet J* 28(6): 455-460
- Richard S, Zingg HH (1990): The Human oxytocin gene promoter is regulated by estrogens. *J Biol Chem* 265(11): 6098-6103
- Rowell P, Braude P (2003): ABC of subfertility. Assisted conception. I-General principles. *BMJ* 327(7418): 799-801
- Rydén G, Sjöholm I (1969): Half-life of oxytocin in blood of pregnant and non-pregnant women. *Acta Endocrinologica* 61: 425-431
- Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD (1999): Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 72(3): 500-504
- Savaskan E, Ehrhardt R, Schulz A, Walter M, Schächinger H (2008): Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology* 33: 368-374
- Schmitz-Köster D (1997): *Deutsche Mutter, bist du bereit... Alltag im Lebensborn*. Aufbau-Verlag, Berlin
- Sims JM (1873): *Clinical notes on uterine surgery*. New York, William Wood & Co
- Singer M (2009): Abklärungen bei Kinderwunsch. <http://www.singer.ch/sterilit.php>
- Soloff MS, Alexandrova M, Fernstrom MT (1979): Oxytocin receptors: triggers for parturition and lactation? *Science* 204(4399): 1313-1315
- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden (2009):
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Navigation/Statistiken/Bevolkerung/GeburtenSterbefaelle/GeburtenSterbefaelle.psm1>
- Stein ZA (1985): A woman's age: childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol* 121: 327-342
- Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PGA, Bossuyt PMM, van der Veen F, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Mol BWJ (2004): Does ovarian

hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 19(10): 2263-2266

Steures P, van der Steeg JW, Hompes PGA, Bossuyt PMM, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Schöls WA, Burggraaff JM, van der Veen F, Mol BWJ (2007): Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor: a randomized clinical trial. *Fertil Steril* 88(6): 1692-1696

Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP (1999): Determinants of the outcome of intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 180(6): 1522-1534

Takeda S, Kuwabara Y, Mizuno M (1989): Metabolic clearance rate of oxytocin in human subjects. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 65(3): 182-189

The ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004): Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81(1): 19-25

The ESHRE Capri Workshop Group (2009): Intrauterine Insemination. *Hum Reprod Update* 15(3): 265-277

The Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006): Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril* 86(Suppl 4): 202-209

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006): Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 86(Suppl 4): 264-267

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008): Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 90(Suppl 3): 60

Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Plesnicher CL, Dweik RA, Erzurum SC (1999): Human vascular endothelial cells express oxytocin receptors. *Endocrinology* 140(3): 1301-1309

Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A (1991): Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 6(6): 811-816

- Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B (1996): Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 11(9): 1892-1896
- Van der Westerlaken LA, Naaktgeboren N, Helmerhorst FM (1998): Clinical assisted reproduction. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age and sperm parameters. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 15(6): 359-364
- Van Leengoed E, Kerker E, Swanson HH (1987): Inhibition of post-partum maternal behaviour in the rat by injecting an oxytocin antagonist into the cerebral ventricles. *J Endocrinology* 112: 275-282
- Van Rumste MME, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ (2008): The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 14(6): 563-570
- Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AET, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J (2001): Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 75(4): 661-668
- Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, GuangW, French J (2003): Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population based prospective study. *Fertil Steril* 79(3): 577-84
- Watrelet A (2007): Place of transvaginal fertiloscopy in the management of tubal factor disease. *Reprod BioMed Online* 15(4): 389-395
- WHO (Hrsg) (1999): *Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion*. 4. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Wikipedia (2009): Oxytocin. <http://de.wikipedia.org/wiki/Oxytocin>
- Wildt L, Kissler S, Licht P, Becker W (1998): Sperm transport in the human female genital tract and its modulation by oxytocin as assessed by hysterosalpingoscintigraphy, hystero-tonography, electrohystero-graphy and Doppler sonography. *Hum Reprod Update* 4(5): 655-666

Yang J (1994): Intrathecal administration of oxytocin induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine* 19(8): 867-871

Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F, Ashraf H (2009): Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet* 26: 7-11

Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY (1997): Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 89(5)pt2: 873-883

Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, Mattle V, Seeber BE, Virgolini I, Heute D, Kissler S, Leyendecker G, Wildt L (2007): Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann NY Acad Sci* 1101: 1-20

Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ (1998): Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta analysis. *Fertil Steril* 69(3): 486-491

Zhao Y, Vlahos N, Wyncott D, Petrella C, Garcia J, Zacur H, Wallach EE (2004): Impact of semen characteristics on the success of intrauterine insemination. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 21(5): 143-148

Zingg HH, Laporte SA (2003): The oxytocin receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 14(5): 222-227

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Basaltemperaturkurve	Seite 19
Abbildung 2:	Laparoskopie mit Chromopertubation, Normalbefund	Seite 21
Abbildung 3:	Oxytocin, Strukturformel	Seite 34
Abbildung 4:	Oxytocin-Metabolismus	Seite 37
Abbildung 5:	Schematische Modell des Oxytocin-Rezeptors und seine Interaktion mit dem Liganden Oxytocin	Seite 38
Abbildung 6:	Autoradiographische Charakterisierung von [¹²⁵ I]Oxytocin-Antagonist (OTA)-Bindungsstellen in der Substantia nigra im Transversalschnitt durch das Mittelhirn einer 78-jährigen Frau.	Seite 40
Abbildung 7:	Flussdiagramm der Studie nach CONSORT	Seite 68

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mögliche Ursachen einer Fertilitätsstörung beim Mann	Seite 11
Tabelle 2:	Mögliche Ursachen einer Fertilitätsstörung bei der Frau	Seite 12
Tabelle 3:	Normalwerte des SpermioGRAMMS	Seite 15
Tabelle 4:	Nomenklatur zur Beurteilung des SpermioGRAMMS	Seite 16
Tabelle 5:	Überblick über mögliche Indikationen für eine intrauterine Insemination	Seite 29
Tabelle 6:	Überblick über Faktoren, welche mit den Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Insemination in Zusammenhang gebracht werden	Seite 33
Tabelle 7:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie	Seite 56
Tabelle 8:	Serum-Hormon-Parameter bei Ovulationsinduktion	Seite 58
Tabelle 9:	Samen-Parameter in den Studiengruppen	Seite 60
Tabelle 10:	Verteilung von Alter und Infertilitäts-Charakteristika in den Studiengruppen	Seite 63
Tabelle 11:	IUI-Zyklen, Follikelzahl und Endometriumdicke in den Studiengruppen	Seite 65
Tabelle 12:	Schwangerschaftsraten pro Zyklus in den Studiengruppen	Seite 70
Tabelle 13:	Nebenwirkungen des Sprays in den Studiengruppen, durchschnittlicher Wert auf einer Skala von 1 - 10	Seite 71

10 Abkürzungsliste

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
Ca ⁺⁺	Calcium
CAP	Cystin-Amino-Peptidase
CBAVD	Congenitale Bilaterale Aplasie des Vas deferens
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
Da	Dalton
DAG	Diacylglycerol
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-Protein	Guanosin-Bindungsprotein
HSG	Hysterosalpingographie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IU	International Unit
IUI	Intrauterine Insemination
IUPAC-IUB	International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry and Molecular Biology
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KI	Konfidenz-Intervall
LH	Luteinisierendes Hormon
NaCl	Natriumchlorid
Na-EDTA	Natrium-Ethylendiamintetraacetat
n.s.	nicht signifikant
OI	Ovulationsinduktion
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PPLC _β	Phospholipase C _β
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin

TSH

Thyreoidea-stimulierendes Hormon

WHO

World Health Organization

11 Anhang

11.1 Patienteninformationsbogen und Einverständniserklärung

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. K. Friese

Lokal verantwortlicher Prüfarzt: Dr. R. Ochsenkühn,

Tel: 089-7095-1 (über Funk)

Seite 1 von 3 (Stand: 01.2005)

Patienten-Information zur Untersuchung:

Einfluss von nasaler Oxytocingabe auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Inseminationsbehandlung

Sehr geehrte Patientin,

wir schlagen Ihnen vor, an einer klinischen Studie teilzunehmen, in der eine mögliche Verbesserung der Schwangerschaftsraten durch Oxytocingabe als Nasenspray im Rahmen der bei Ihnen geplanten intrauterinen Insemination (IUI) überprüft werden soll.

Oxytocin ist ein natürliches Hormon, das in der Hirnanhangsdrüse freigesetzt wird. Bei der Geburt wird die Wehentätigkeit durch Oxytocin verstärkt und bei der stillenden Frau die Austreibung der Milch gefördert. Die Gebärmutter reagiert auch außerhalb der Schwangerschaft auf Oxytocin mit Kontraktionen, die sich unter den Voraussetzungen einer IUI positiv auf das Entstehen einer Schwangerschaft auswirken könnten.

Studienverlauf: Geplant ist die Gabe von Oxytocin-Nasenspray (1 Hub, entspricht 4 I.E.) unmittelbar vor der intrauterinen Insemination bei der Hälfte der teilnehmenden Patienten und die Gabe von Nasenspray ohne Wirkstoffe (Plazebo) bei der anderen Hälfte. Im Anschluss an die IUI sollte ein kurzer Fragebogen (Zeitbedarf ca. 1 min) ausgefüllt werden. Es werden im Rahmen der Studie keine zusätzlichen Untersuchungen, z.B. Blutabnahmen, durchgeführt. Welches Spray Sie erhalten, wissen zunächst weder Sie noch Ihr Arzt; im Notfall kann dies aber festgestellt werden. Nur so kann am Ende der Studie herausgefunden werden, ob die Oxytocintherapie Vorteile gegenüber der herkömmlichen Therapie ohne Oxytocin hat.

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. Hermann Hepp

Lokal verantwortlicher Prüfarzt: Dr. R. Ochsenkühn,

Tel: 089-7095-1 (über Funk)

Seite 2 von 3 (Stand: 01.2005)

Risiken: Wir erwarten keine relevanten Nebenwirkungen nach Anwendung von Oxytocin-Nasenspray bei den von uns verwendeten niedrigen Dosierung. Es kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden, dass schmerzhafte Kontraktionen der Gebärmutter, Reizung der Nasenschleimhaut, Blutdruckanstieg oder -abfall, Verminderung der Wasserausscheidung, allergische Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen oder Kopfschmerzen auftreten.

Versicherungsschutz: Als Teilnehmerin an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung nach dem Arzneimittelgesetz, maximale Deckungssumme 500.000 € pro Patient), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können; ausgenommen sind genetische Schäden. Die Versicherung wurde für Sie bei der Zürich Versicherung AG (Deutschland) abgeschlossen (Vertragsnummer: 890.178.503.923) (Anschrift: Solmsstr. 27-37, 60252 Frankfurt, Tel: 069-7115-0, Fax: 069-7115-3358). Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen; ausgenommen davon sind Notfälle. Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten. Auch müssen Sie eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, dem behandelnden Prüfarzt und der oben genannten Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. Hermann Hepp

Lokal verantwortlicher Prüfarzt: Dr. R. Ochsenkühn,

Tel: 089-7095-1 (über Funk)

Seite 3 von 3 (Stand: 01.2005)

Vertraulichkeit: Nur die erwähnten Ansprechpartner haben Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutz verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen und wissenschaftlichen Zwecken, und sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

Freiwilligkeit der Studienteilnahme: Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit die Teilnahme an der Studie ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne daß dadurch Nachteile in der weiteren Behandlung für Sie entstehen. Ergebnisse aus dieser Studie tragen wahrscheinlich nicht unmittelbar zur Behandlung Ihrer ungewollten Kinderlosigkeit bei. Jedoch könnten sich in Zukunft neue Behandlungskonzepte für bestimmte Formen der Unfruchtbarkeit ergeben, worüber wir Sie gerne informieren werden.

Für alle weiteren Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung. Überdenken Sie die Informationen sorgfältig und unterzeichnen Sie die nachfolgende Einwilligungserklärung, wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten.

München, den

.....

Unterschrift der Patientin

.....

Unterschrift des aufklärenden Arztes)

Ansprechpartner:

Dr. R. Ochsenkühn, Dr. H. Budiman, Prof. Dr. C. J. Thaler (Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum der Universität München – Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München; Tel.: 089 – 7095 – 6825)

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Großhadern

Direktor: Prof. Dr. Hermann Hepp

Lokal verantwortlicher Prüfarzt: Dr. R. Ochsenkühn,

Tel: 089-7095-1 (über Funk), (Stand: 01.2005)

**Einfluß von nasaler Oxytocingabe auf die Schwangerschaftsraten nach
intrauteriner Inseminationsbehandlung**

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Ich erkläre, dass mit die Studienbedingungen vollständig erläutert worden sind. Das beiliegende Formblatt, auf dem diese beschrieben sind, wurde mir in Kopie mitgegeben. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Mögliche Risiken und Nachteile sind mir erklärt worden. Mir ist bekannt, dass meine Zustimmung zur Teilnahme an der oben genannten Untersuchung freiwillig ist und dass ich mein Einverständnis zur Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass daraus Nachteile für die weitere Behandlung entstehen. Einer anonymisierten Aufzeichnung und Auswertung der Daten erteile ich meine Zustimmung.

Ich willige hiermit in die Teilnahme ein:

München, den

.....

.....

Unterschrift der Patientin

Unterschrift des aufklärenden Arztes)

Ansprechpartner: Dr. R. Ochsenkühn, Dr. H. Budiman, Prof. Dr. C. J. Thaler (Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum der Universität München – Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München; Tel.: 089 – 7095 – 6825)

11.2 Fragebogen für Patientinnen

Einfluss von nasaler Oxytocingabe auf die Schwangerschaftsraten nach intrauteriner Inseminationsbehandlung

FRAGEBOGEN FÜR PATIENTEN (Stand: 01.2005)

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Sehr geehrte Patientin,

bitte füllen Sie diesen Fragebogen 10 min nach der Insemination aus und übergeben ihn anschließend der Krankenschwester oder dem behandelnden Arzt.

Innerhalb der letzten 10 min im Anschluss an die Insemination bzw. nach der Gabe des Nasenspray hatte ich folgende Beschwerden (bitte entsprechend markieren):

Skala von 1-10 (1 = keine Beschwerden, 10 = maximale Beschwerden)

Ziehen im Unterleib (Kontraktionen) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Reizung der Nasenschleimhaut 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Übelkeit 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Erbrechen 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Kopfschmerzen 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sonstige Beschwerden (freier Text mit oder ohne Skalierung):

.....

.....

.....

Ansprechpartner: Dr. R. Ochsenkühn, Dr. H. Budiman, Prof. Dr. C. J. Thaler (Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Klinikum der Universität München – Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München; Tel.: 089 – 7095 – 6825)

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Bei Herrn Prof. Dr. med. C. J. Thaler bedanke ich mich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Robert Ochsenkühn für die hervorragende Betreuung der Arbeit. Er stand stets für Fragen und Hilfestellungen zur Verfügung und trug mit seiner Geduld und seiner kritischen Durchsicht schließlich maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Bei Frau Heidi Ritzerfeld und bei Frau Katharina-Barbara Linke möchte ich mich für die fachkundige technische Unterstützung bedanken, sowie bei Herrn Dr. Markus Möschl für die Bereitstellung und Verblindung der Nasensprays. Dr. Alexander Crispin und Dr. Jutta Engel danke ich für die Unterstützung der statistischen Auswertung der Daten.

Darüber hinaus danke ich noch meiner Familie und allen Freunden, die mich stets unterstützt und motiviert haben, insbesondere meinem Lebensgefährten Martin Fischer, meiner Schwester Veronika Bauer, meiner besten Freundin Christine Kindsmüller und schließlich meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht und damit die Grundlage für die Entstehung dieser Arbeit geschaffen haben.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Roswitha Karin Bauer
Geburtsdatum	04.08.1981
Geburtsort	Kösching
Familienstand	in Lebensgemeinschaft
Kinder	Sophia Katharina Bauer, geb. 17.07.2008

Schulbildung

1988-1992	Grundschule Geisenfeld
1992-2001	Gabelsberger Gymnasium Mainburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

2001-2008	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
08/2003	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
05/2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/2008	Approbation als Ärztin

Famulaturen

03/2004	Innere Medizin, Kardiologie (Deutsches Herzzentrum, München)
09/2004-10/2004	Innere Medizin, Pneumologie (Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik - Innenstadt, München)
02/2005-03/2005	Allgemeinmedizin (Gemeinschaftspraxis Dr. Dolleschel und Dr. Weiss, Geisenfeld)

03/2005	Allgemeinmedizin (Praxis Dr. Eberle, Geisenfeld)
08/2005-09/2005	Gynäkologie und Geburtshilfe (Holy Cross Hospital, Kottiyam, Kollam, Indien)

Praktisches Jahr

12/2006-04/2007	Innere Medizin (Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik – Innenstadt, München)
04/2007-07/2007	Chirurgie (Klinikum der Universität München, Chirurgische Klinik und Poliklinik – Innenstadt, München)
08/2007-12/2007	Anaesthesiologie (Klinikum der Universität München, Klinik für Anaesthesiologie, München)

Beruf

seit 02/2010	Assistenzärztin in der Anästhesiologie; Ilmtalklinik GmbH, Pfaffenhofen
--------------	---