

Diplomarbeit

**Akupunktur bei IVF: Placebo oder unbekannter
Wirkmechanismus?**

Ein Literaturreview

eingereicht von

Ing. Sandrina Monika Gebhard

Geburtsdatum: 08. April 1981

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Uwe Lang

Baden, 9. Oktober 2013

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Ich bedanke mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. Uwe Lang für seine Betreuung dieser Diplomarbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Ass.-Dr. Eva-Christine Weiss für Ihre fach einschlägige Beratung bei der Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	vi
Tabellenverzeichnis	viii
Zusammenfassung	x
Abstract.....	xi
1 Einleitung	1
1.1 Sterilität/Infertilität	1
1.1.1 Weibliche Sterilität.....	2
1.1.2 Männliche Sterilität	8
1.1.3 Diagnostisches Vorgehen bei Fertilitätsstörungen	12
1.2 In vitro Fertilisation	14
1.2.1 Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation	14
1.2.2 Eizellgewinnung und In vitro Fertilisation.....	15
1.2.3 Embryotransfer	16
1.2.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.....	16
1.2.5 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	17
1.3 Daten aus Österreich (IVF-Fonds, Jahresbericht 2012).....	18
1.4 Akupunktur	19
1.4.1 Das Meridiansystem	20
1.4.2 Ohrakupunktur.....	22
1.4.3 Diagnostik in der TCM.....	23
1.4.4 Reproduktion in der TCM	24
1.4.5 Komplikationen/Nebenwirkungen der Akupunktur	27
1.5 Ethische Aspekte der In vitro Fertilisation	28
2 Material und Methoden	30

3	Ergebnisse – Resultate.....	31
3.1	Studien.....	32
3.1.1	Paulus et al. 2002, Deutschland.....	32
3.1.2	Dieterle et al. 2006, Deutschland.....	33
3.1.3	Westergaard et al. 2006, Dänemark.....	35
3.1.4	Smith, Coyle & Norman 2006, Australien.....	37
3.1.5	So et al. 2009, China.....	38
3.1.6	Domar et al. 2009, USA.....	41
3.1.7	Magarelli, Cridennda & Cohen 2009, USA.....	42
3.1.8	Balk et al. 2010, USA.....	44
3.1.9	Moy et al. 2011, USA.....	45
3.1.10	Zhang et al. 2011, China.....	47
3.1.11	Hullender Rubin et al. 2013, USA.....	49
3.1.12	nur als Abstract veröffentlicht.....	56
3.2	Reviews mit Meta-Analyse.....	59
3.2.1	Manheimer et al. 2008, USA.....	59
3.2.2	El-Toukhy et al. 2008, UK.....	60
3.2.3	Cheong, Hung Yu Ng & Ledger 2008, Cochrane Review.....	61
3.2.4	El-Toukhy & Khalaf 2009, UK.....	62
3.2.5	Zheng et al. 2012b, China.....	63
3.2.6	Zheng et al. 2012a, China.....	65
4	Diskussion.....	71
4.1	Vermeintliche Wirkmechanismen der Akupunktur auf die weibliche Fertilität... 72	
4.1.1	Möglicher Einfluss auf die Hormonregulation.....	72
4.1.2	Möglicher Einfluss auf die Immunregulation (Nidation).....	74
4.1.3	Möglicher Einfluss auf die Durchblutung und Rezeptivität des Uterus.....	76
4.1.4	Mögliche Stressreduktion (Sympathikus-Hemmung).....	77

4.1.5	Möglicher reiner Placebo-Effekt	79
4.1.6	Mögliche schädliche Nebenwirkungen	80
4.2	Studiendesign	80
4.2.1	Mängel im Design	80
4.2.2	Effektivität der Placebo-Kontrolle.....	83
4.2.3	Akupunkturprotokolle	85
4.2.4	Heterogenität der inkludierten Studien.....	87
4.3	Zukunft.....	90
4.3.1	Kosten-Nutzen-Analyse.....	93
4.4	Konklusion.....	94
5	Literaturverzeichnis	96
Anhang	103
	Entsprechungssystem der fünf Wandlungsphasen	103
	Fortpflanzungsmedizingesetz	104

Glossar und Abkürzungen

3E	3 Erwärmer/Sanjiao-Meridian	He	Herz-Meridian
AG	Akupunkturgruppe	HMG	humanes menopausales Gonadotropin
ART	assistierte Reproduktionstechnik	i.m.	intramuskulär
Bl	Blasen-Meridian	ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
CC	Clomifen Citrat	IL-12	Interleukin 12
CI	Konfidenzintervall	IR	Implantationsrate
CORT	Kortisol	IVF	in vitro Fertilisation
COX-2	Zyklooxygenase-2	KG	Konzeptionsgefäß
CP	clinical pregnancy / klinische Gravidität	KoG	Kontrollgruppe
CPR	clinical pregnancy rate / klinische Schwangerschaftsrate	KOH	kontrollierte ovarielle Hyperstimulation
De Qi	Sensibilitätsstörungen rund um einen Akupunkturpunkt	KS	Perikard/Kreislauf-Meridian
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron- Sulfat	LA	Laserakupunktur
Di	Dickdarm-Meridian	LB	Lebendgeburt
donor	Spender(Eizelle)	LBR	Lebendgeburtenrate
Dü	Dünndarm-Meridian	Le	Leber-Meridian
E ₂	Östradiol	LG	Lenkergefäß
EA	Elektroakupunktur	LH	luteinisierendes Hormon / Lutropin
FP	Follikelpunktion	LIF	Leukaemia Inhibitor Faktor
FSH	Follikel stimulierendes Hormon / Follitropin	Lu	Lungen-Meridian
Gb	Gallenblasen-Meridian	Ma	Magen-Meridian
GnRH	Gonadotropin-Releasing- Hormon/Gonadoliberin	MESA	mikro-epididymale Spermienaspiration
HbA1c	Glykohämoglobin	MP	Milz/Pankreas-Meridian
hCG	humanes Choriongonadotropin	n	Stichprobenumfang
		Ni	Nieren-Meridian
		NNT	number needed to treat
		nondonor	kein(e) Spender(Eizelle)

OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom	Pro	Progesteron
OP	ongoing pregnancy / laufende Schwangerschaft	RAC	aurikulokardialer Reflex
OPN	Osteopontin	RCT	randomisierte kontrollierte Studie
OPR	ongoing pregnancy rate / laufende Schwangerschaftsrate	RR	relatives Risiko
OR	Odds Ratio / Quotenverhältnis	s.c.	subkutan
P	Wahrscheinlichkeit / Signifikanzwert	SS	Schwangerschaft
p.o.	orale Verabreichung	SSR	Schwangerschaftsrate
PCOS	Syndrom der polyzystischen Ovarien	SSW	Schwangerschaftswoche
PG	Prostaglandin	TCM	traditionelle chinesische Medizin
PI	Pulsatilitäts-Index	TEAS	transkutane elektrische Akupunkturpunkt- Stimulation
POMC	Proopiomelanokortin	TESE	testikuläre Spermiensextraktion
PP14	Plazenta Protein 14	US	Ultraschall
PRL	Prolaktin	WHO	Weltgesundheitsorganisation
		Xue	„Blut“ in der TCM
		ZNS	Zentralnervensystem

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 relative Häufigkeit von Sterilitätsursachen bei der Frau (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 433)</i>	2
<i>Tabelle 2 WHO-Klassifikation der Zyklusanomalien (eds Breckwoltd, Kaufmann & Pfeiderer 2008, pp. 71-79)</i>	4
<i>Tabelle 3 Verteilung der Infertilitätsursachen bei unselektierten Patienten der andrologischen Sprechstunde der Univ.-Frauenklinik Freiburg (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 90)</i>	9
<i>Tabelle 4 Normalwerte im Spermogramm (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 431)</i>	11
<i>Tabelle 5 pathologische Befunde im Spermogramm (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 431)</i>	11
<i>Tabelle 6 diagnostische Abklärung der Sterilitätsursache eines Paares</i>	13
<i>Tabelle 7 Übersicht: Vor- und Nachteile von GnRH-Agonisten und Antagonisten (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 104-5)</i>	15
<i>Tabelle 8 Schweregrade und Therapie des OHSS (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 443)</i>	17
<i>Tabelle 9 zwölf Hauptmeridiane (Stux, et al. 2003, pp. 116-229)</i>	21
<i>Tabelle 10 acht außerordentliche Meridiane (Stux, et al. 2003, pp. 230-50)</i>	22
<i>Tabelle 11 vier Untersuchungsmethoden der TCM (Stux et al. 2003, pp. 79-85)</i>	23
<i>Tabelle 12 acht diagnostische Kriterien der TCM (Stux et al. 2003, pp. 76-9)</i>	24
<i>Tabelle 13 Menstruationszyklus aus Sicht der TCM (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 213)</i>	25
<i>Tabelle 14 Funktionskreise/Meridiane die, entsprechend den Prinzipien der TCM, die Reproduktion steuern (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 149-50, 213)</i>	25
<i>Tabelle 15 die fünf Wandlungsphasen in der Schwangerschaft (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 17)</i>	26
<i>Tabelle 16 verbotene Punkte in der Schwangerschaft (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 17, 59)</i>	27
<i>Tabelle 17 Literaturrecherche bis April 2013</i>	30
<i>Tabelle 18 Punkteauswahl Paulus et al. (2002)</i>	33
<i>Tabelle 19 Punkteauswahl Dieterle et al. (2006)</i>	34
<i>Tabelle 20 Akupunkturprotokoll Westergaard et al. (2006a)</i>	36
<i>Tabelle 21 Akupunkturprotokoll So et al. (2009)</i>	39
<i>Tabelle 22 Resultate SSR (So et al. 2009)</i>	40
<i>Tabelle 23 geratene Gruppenzuteilung (So et al. 2009)</i>	40
<i>Tabelle 24 Akupunkturprotokoll Moy et al. (2011)</i>	46
<i>Tabelle 25 Akupunkturprotokoll Zhang et al. (2011)</i>	48
<i>Tabelle 26 Akupunkturprotokoll nach Craig et al. (2007)</i>	49
<i>Tabelle 27 Übersicht aller in diese Arbeit inkludierten Studien, die als vollständiger Artikel veröffentlicht wurden</i>	52
<i>Tabelle 28 Übersicht aller in diese Arbeit inkludierten Studien, die nur als Abstract veröffentlicht wurden</i>	56
<i>Tabelle 29 Übersicht der inkludierten RCT (Zheng et al. 2012b), unterteilt nach Zeitpunkt der Akupunkturapplikation</i>	64
<i>Tabelle 30 Unterteilung der inkludierten RCT nach Art der KoG (Zheng et al. 2012b)</i>	65
<i>Tabelle 31 Resultate, getrennt nach Zeitpunkt der Akupunkturapplikation (Zheng et al. 2012a)</i>	67
<i>Tabelle 32 Übersicht, aller in diese Arbeit inkludierten Reviews mit Meta-Analyse</i>	68

<i>Tabelle 33 Übersicht: Durchschnittalter und SSR der in diese Arbeit inkludierten Studien</i>	88
<i>Tabelle 34 Übersicht der Akupunkturprotokolle, der in diese Arbeit inkludierten (als vollständiger Artikel veröffentlichten) Studien</i>	91
<i>Tabelle 35 Entsprechungssystem der fünf Wandlungsphasen (ed. Kubierna 2009, p. 10)</i>	103

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit Ende der 1970er Jahre ist es möglich sterilen Paaren mittels extrakorporaler Konzeption den, meist lang ersehnten, Kinderwunsch zu erfüllen. Auch nach über 30 Jahren Erfahrung mit In vitro Fertilisation (IVF) kann nur mit einer Schwangerschaftsrate von rund 30% beziehungsweise einer Baby-Take-Home-Rate von rund 25% pro Zyklus gerechnet werden. Eine komplementäre Akupunkturtherapie wird heutzutage vermehrt angeboten und angewandt, um die Erfolgchancen bei IVF vermeintlich zu verbessern.

Design: Literaturreview

Resultate: Insgesamt wurden 19 Studien (zwölf RCT, vier Fall-Kontroll-Studien, drei Kohortenstudien) und sechs Reviews mit Meta-Analyse in diese Diplomarbeit eingeschlossen. Der Stichprobenumfang, der inkludierten Studien, erstreckte sich von 13 bis zu 472 Teilnehmerinnen. Die Reviews mit Meta-Analyse inkludierten mindestens sieben (1.366 Probandinnen) bis maximal 24 RCT (5.807 Probandinnen). Sowohl die Studien als auch die Reviews kamen zu kontroversen Resultaten. Nur sechs der inkludierten Studien sahen eine statistisch signifikante Verbesserung der Erfolgchance bei IVF durch komplementäre Akupunkturtherapie. Im Vergleich dazu, stellten vier der Reviews in ihrer Meta-Analyse eine signifikante Erhöhung des Outcomes bei IVF durch Akupunktur fest. Jedoch wurde in allen sechs Reviews eine signifikante Heterogenität zwischen den RCT gefunden. Deshalb sind die Resultate der Meta-Analysen zu relativieren. Auch die, in diese Diplomarbeit inkludierten Studien, wiesen neben den unterschiedlichen Studiendesigns, eine offensichtliche Heterogenität auf.

Konklusion: Aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien zum Thema Akupunktur bei IVF ist eine evidenzbasierte Konklusion derzeit nicht möglich. Zukünftige Akupunktur-RCT sollten die Prinzipien der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) berücksichtigen und ein individualisiertes Akupunkturprotokoll beinhalten. Eine qualitativ hochwertige Dokumentation (CONSORT, STRICTA) ist erforderlich, um die Reproduzierbarkeit dieser Studien zu gewährleisten.

Abstract

Background: Since the late of 1970s it is possible by using extracorporeal conception to enable sterile pairs to meet their most long-awaited wish to get their own child. After more than 30 years' experience with in vitro fertilization (IVF) a pregnancy rate of about 30% and a baby take home rate of around 25% per cycle can be expected. A complementary therapy of acupuncture is now increasingly offered and applied, supposedly to improve the chances of IVF success.

Design: Literature review

Results: This thesis includes 19 studies (twelve RCT, four case-control studies, three cohort studies) and six reviews with meta-analysis. The sample size of the included studies ranged from 13 up to 472 participants. The reviews with meta-analysis include at least seven (1.366 subjects) to maximum of 24 RCT (5.807 subjects). The studies as well as the reviews came to controversial results. Only six of the included studies saw a statistically significant improvement in the chance of success with IVF by complementary acupuncture therapy. In contrast, four of the reviews found a significant increase of the outcomes for IVF with acupuncture in their meta-analysis. However, a significant heterogeneity between the RCT was found in all six reviews. Therefore, the results of the meta-analyses are to put into perspective. As well those in this thesis included studies recorded an apparent heterogeneity additional to their different study designs.

Conclusion: An evidence-based conclusion is currently not possible due to the heterogeneity between the studies on acupuncture during IVF. Future acupuncture RCT should take into account the principles of traditional Chinese medicine (TCM) and include an individualized acupuncture protocol. A high-quality documentation (CONSORT, STRICTA) is required to ensure the reproducibility of future studies.

1 Einleitung

Rund 10-15% aller Paare in Mitteleuropa leiden unter ungewollter Kinderlosigkeit. Mit der Geburt von Louise Brown 1978 konnte die, bereits in Tierversuchen erprobte (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 98), extrakorporale Befruchtung erstmals erfolgreich am Menschen angewandt werden. Die Methodik der In vitro Fertilisation (IVF) hat sich in den letzten drei Jahrzehnten deutlich verbessert. Dennoch sind die Erfolgchancen (Kern 2013), mit einer Schwangerschaftsrate von derzeit rund 30% und einer Baby-take-Home-Rate von derzeit ca. 25% pro IVF-Zyklus, recht moderat. Methoden zur Optimierung der SSR sind Gegenstand der aktuellen Forschung, da jeder IVF-Zyklus eine erhebliche physische, psychische und soziale Belastung für die Patientin/das sterile Paar darstellt.

1.1 Sterilität/Infertilität

Sterilität (Impotentia generandi) kann in verschiedener Hinsicht definiert werden. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gibt folgende Definitionen an:

- Klinische Definition: “Eine Erkrankung des Reproduktionssystems definiert als Unvermögen eine klinische Schwangerschaft, nach zwölf oder mehr Monaten regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr, zu erreichen.“ (World Health Organization 2013)
- Epidemiologische Definition: “(zur Beobachtung und Überwachung) Frauen im reproduktionsfähigem Alter (15-49 Jahre) mit der Möglichkeit schwanger zu werden (nicht schwanger, sexuell aktiv, keine Anwendung einer Kontrazeption und nicht laktierend), die seit zwei oder mehr Jahren erfolglos versuchen eine Schwangerschaft zu erzielen.“ (World Health Organization 2013)

War die Frau schon einmal schwanger, spricht man von einer sekundären Sterilität (unabhängig vom Verlauf der Schwangerschaft). Ist noch niemals eine Schwangerschaft eingetreten, so handelt es sich um eine primäre Sterilität.

Von der Sterilität ist die Infertilität zu unterscheiden. Von Infertilität (Impotentia gestandi) spricht man (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 429), wenn es der Frau nicht möglich ist, trotz erfolgreicher Befruchtung die Frucht auszutragen. Die Infertilität ist durch habituelle Aborte gekennzeichnet. Von Infertilität/Subfertilität des Mannes spricht man, wenn eine Unfruchtbarkeit aufgrund eines pathologischen Spermioграмms vorliegt.

Die Ursache für die Sterilität eines Paares (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 84) liegt in 40-50% der Fälle ausschließlich bei der Frau, in rund 35-40% ist der Mann der alleinige Grund und bei ca. 15% sind beide Partner in ihrer Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

Ungefähr 10-15% der Paare in Mitteleuropa (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 12) sind trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr ungewollt kinderlos. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Befruchtung stattfindet, liegt bei einem durchschnittlich fertilen Paar bei 20-25% pro Ovulation. Innerhalb eines Jahres, ohne kontrazeptive Maßnahmen, ist bei rund 80% der Paare mit einer Schwangerschaft zu rechnen. Nach zwei Jahren sollte bei rund 90% der Paare eine Schwangerschaft eintreten. Mit dauerhafter, therapieresistenter Unfruchtbarkeit ist bei weniger als 5% aller Paare zu rechnen. Die Konzeptionswahrscheinlichkeit ist abhängig von der Kohabitationsfrequenz, der Parität, dem Alter der Frau sowie der Dauer des konzeptionsfreien Intervalls.

1.1.1 Weibliche Sterilität

Die Ursachen für weibliche Sterilität lassen sich am besten nach ihrer anatomischen Lokalisation in ovariell/hormonell, tubar, uterin, zervikal, vaginal, extragenital und idiopathisch/psychisch unterteilen. Sie können aber auch kombiniert auftreten. Tabelle 1 stellt die Verteilung der einzelnen Lokalisationen prozentuell dar.

Tabelle 1 relative Häufigkeit von Sterilitätsursachen bei der Frau (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 433)

Lokalisation	Relative Häufigkeit
ovariell	~ 30%
tubar	~ 30%
uterin	~ 5%
zervikal	~ 5%
vaginal	~ 5%
extragenital	~ 15%
psychisch	~ 10%

1.1.1.1 Ovarielle/hormonelle Sterilitätsursachen

Die Ovarien sind der Ort an dem die Keimzellen/Follikel einer geschlechtsreifen Frau heranreifen. Dieser Prozess wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse vom ZNS gesteuert, durch eine pulsatile Ausschüttung von GnRH des Hypothalamus. Die GnRH-

Sekretion führt zur Freisetzung der Gonadotropine FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen. Diese Gonadotropine stimulieren die Sekretion von Östrogenen und Gestagenen aus den Ovarien, um den Menstruationszyklus zu steuern. Reguliert wird diese Achse (eds Breckwoltd, Kaufmann & Pfeiderer 2008) über negative/positive Rückkopplung der Geschlechtshormone sowie über Inhibin aus dem Ovar. Hohe Prolaktinspiegel beeinflussen diese Achse ebenfalls durch Hemmung der Pulsatilität.

Die ovariellen/hormonellen Störungen zählen mit den tubaren Störungen zu den häufigsten Sterilitätsursachen bei Frauen (Tabelle 1). Zur besseren Übersicht und Einteilung hat die WHO eine therapieorientierte Klassifikation vorgeschlagen, die in Tabelle 2 aufgelistet ist.

Erste Hinweise auf eine ovarielle Sterilitätsursache erhält man anhand der Anamnese (Zyklusstörungen, neurologische Auffälligkeiten) und der körperlichen Untersuchung (Körperbau, Behaarung, Schilddrüse, Galaktorrhoe). Die Beurteilung der Eierstöcke und der Ovulation (Follikulometrie) erfolgt mittels transvaginaler Palpation und Sonographie.

Aufschluss über die Hormonkonzentrationen liefern die Basaltemperaturkurve (Temperaturanstieg durch Progesteroneinfluss), die Vaginalzytologie, die Beurteilung der Zervix (Muttermundweite, Sekret) sowie die Hormonspiegel im Blut. Die Bestimmung von FSH, LH, Östradiol, Prolaktin, Testosteron, DHEA-S und der Schilddrüsenhormone sollte idealerweise zwischen dem 2. und 5. Zyklustag (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 436) erfolgen. Bei Verdacht auf eine Corpus-luteum-Insuffizienz sollten zwischen dem 20. und 24. Zyklustag mehrmalige Progesteronbestimmungen durchgeführt werden.

Tabelle 2 WHO-Klassifikation der Zyklusanomalien (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, pp. 71-79)

WHO-Gruppe	Diagnose	Ätiologie/Beispiele
I	hypogonadotrope, normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	mangelnde bzw. fehlende GnRH-Sekretion Kallmann-Syndrom, chronifizierte Anorexia nervosa, Sheehan-Syndrom
II	normogonadotrope, normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	
IIa	<i>Menstruation in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden</i>	Anovulation, Corpus-luteum-Insuffizienz
IIb	<i>Amenorrhoe</i>	häufig während der Adoleszenz in Verbindung mit Gewichtsreduktion (desynchronisierte GnRH-Sekretion)
Sonderform	normogonadotrope, hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz	PCOS, Hyperthecosis ovarii, adrenogenitales Syndrom
III	hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz	Ullrich-Turner-Syndrom (45,X0), Gonadendysgenese, autoimmunologisch, iatrogen (Chemotherapie, Bestrahlung)
IV	anatomisch bedingte Amenorrhö	Mayer-v. Rokitansky-Küster-Syndrom, Asherman-Syndrom
V	hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	Prolaktinom
VI	dysfunktionelle Hyperprolaktinämie	Hyperprolaktinämie ohne Tumornachweis: Hypothyreose, Stress, Medikamente
VII	Hypogonadismus durch Kompression	raumfordernde Prozesse in der Hypothalamus-Hypophysen-Region: Kraniopharyngeome, Hamartome, andere intrakranielle Tumoren

1.1.1.2 Tubare Sterilitätsursachen

Aufgrund von vorangegangenen Entzündungen oder Endometrioseherde kann es im Verlauf der Eileiter zu Verwachsungen oder sogar zum kompletten Verschluss der Tuben kommen. Dies behindert die Wanderung der Oozyte in den Uterus und bedingt folglich eine Fertilitätsstörung. Weitere Gründe der tubaren Sterilität sind Verwachsungen (Adhäsionen) der Tuben mit der Umgebung, die ebenfalls postentzündlich oder durch Endometriose verursacht wurden. Adnexitiden können durch verschiedene Erreger hervorgerufen werden, wobei die Infektion durch Chlamydien (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 433) die häufigste Ursache in den Industrieländern darstellt.

Erste Hinweise auf eine Sterilitätsursache im Bereich der Tuben liefert die Anamnese, in der gezielt nach Infektionen und Dysmenorrhoe (Endometriose) gefragt werden sollte. Im Zuge der gynäkologischen Routineuntersuchung erfolgen die Palpation, sowie die Ultraschalluntersuchung des inneren Genitales. Um die Durchgängigkeit der Eileiter zu prüfen, stehen unterschiedliche Methoden zur Auswahl. Bei der Hysterosalpingo-Kontrastsonografie (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 39-42) wird ein Sonokontrastmittel in das Cavum uteri injiziert und anschließend mittels transvaginaler Ultraschalluntersuchung der Austritt dessen, in das kleine Becken, überprüft. Diese Methode hat den Vorteil der fehlenden Strahlenbelastung, jedoch ist die Interpretation von der Erfahrung der Untersucherin/des Untersuchers abhängig. Bei der Hysterosalpingografie (eds Breckwoltdt, Denschlag & Pfeiderer 2008, p. 93; Stauber & Weyerstahl 2000, pp. 436-7) wird ebenfalls ein Kontrastmittel in das Cavum uteri eingebracht. In diesem Fall wird die Verteilung des Kontrastmittels im inneren Genitale mittels Durchleuchtung verfolgt. Der Vorteil dieser Methode ist, dass nicht nur die Eileiter sondern auch die Gebärmutterhöhle dargestellt werden. Nachteil dieser Untersuchung besteht in der Strahlenbelastung sowie der fehlenden Aussagekraft über die Motilität der Tuben. Der Goldstandard (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 43-5) zur Beurteilung der Eileiter ist die diagnostische Laparoskopie mit Chromopertubation. Dies entspricht gleichzeitig der invasivsten Art, um eine tubare Sterilitätsursache auszuschließen. Im Zuge dieser minimal invasiven Operation können zusätzlich therapeutische Maßnahmen, wie Entfernen von Endometrioseherden oder Lösen von Adhäsionen erfolgen. Zur Überprüfung der Tubendurchgängigkeit erfolgt eine Blauinstillation über das Cavum uteri. Dieser Eingriff kann bei entsprechendem Verdacht, auf Anomalien der Gebärmutter, um eine Hysteroskopie erweitert werden.

1.1.1.3 Uterine Sterilitätsursachen

Uterusanomalien führen primär zu keinem Konzeptionshindernis (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 434), jedoch ist die Einnistung der Zygote gehemmt. Zu den Sterilitätsursachen im Bereich der Gebärmutter zählen angeborene Fehlbildungen, postentzündliche oder posttraumatische Verwachsungen (Synechien), sowie Myome und andere Tumore.

Hinweise auf eine uterine Sterilitätsursache geben die transvaginale Palpation und Sonographie im Rahmen der gynäkologischen Routineuntersuchung. Anhand der Hysterosalpingografie (siehe Kapitel 1.1.1.2) kann die Kontrastmittelverteilung in der Gebärmutterhöhle und dem Tubenverlauf verfolgt werden. Die detaillierteste, aber auch invasivste Untersuchungsmethode stellt die Endoskopie dar, mittels der die Gebärmutter sowohl von außen (Laparoskopie) als auch von innen (Hysteroskopie) beurteilt werden kann.

Die Reaktion des Endometriums auf die Geschlechtshormone kann mittels des Gestagen- (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 113) und in weiterer Folge des Östrogen/Gestagen-Tests überprüft werden. Im Zuge des Gestagen-Tests wird für zehn Tage (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 70) ein oral wirksames Gestagen verabreicht. Tritt nach 2-7 Tagen eine Abbruchblutung ein, so ist der Gestagen-Test positiv, denn das Endometrium wurde zuvor ausreichend durch endogene Östrogene proliferiert. Erfolgt keine Abbruchblutung, so ist der Gestagen-Test negativ und es sollte im Anschluss ein Östrogen/Gestagen-Test durchgeführt werden. Dieser Test beurteilt die Reaktionsfähigkeit des Endometriums, indem durch exogene Gabe von Östrogenen und Gestagenen eine Proliferation sowie Sekretion und in weiterer Folge eine Abbruchblutung erzielt werden sollte.

1.1.1.4 Zervikale Sterilitätsursachen

Der Zervixmucus ist ein Hindernis, das die Spermatozoen zu überwinden haben. Posttraumatische oder postentzündliche Veränderungen können die Penetration der Spermien durch die Zervix erschweren oder verhindern. Die Viskosität des Zervixschleims ist östrogenabhängig und so mit einer ovariellen Sterilitätsursache eng verbunden. Ebenso könnte eine Spermmunität vorliegen (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 434), d.h. eine Behinderung der Aszension der Spermatozoen durch Antikörper im Zervixmucus.

Erste Aufschlüsse über eine in Frage kommende zervikale Sterilitätsursache gibt die Inspektion der Zervix (posttraumatische/postentzündliche Anomalien, Infektion). Das Vorhandensein von ausreichend endogenem Östrogen (eds Breckwoldt, Kaufmann &

Pfeiderer 2008, p. 90) lässt sich durch Inspektion der Muttermundweite, der Spinnbarkeit des Zervixschleims (10-12cm) und dem Farnkrautphänomen (Anordnung der Kristalle des getrockneten Zervixsekretes) eruieren.

Zur Prüfung der Penetrationsfähigkeit der Spermien durch den Zervixmucus wurden verschiedene Tests (Stauber & Weyerstahl 2000, pp. 439-40) entwickelt, die zusätzlich auf eine mögliche Immunreaktion gegen die Spermatozoen hinweisen. Beim Postkoitaltest nach Sims-Huhner werden Sekretproben aus dem hinteren Scheidengewölbe und aus dem Zervikalkanal, einige Stunden nach stattgehabter, ungeschützter Kohabitation, mikroskopisch untersucht. Der Geschlechtsverkehr sollte zur Ovulationszeit und nach fünftägiger sexueller Karenz des Mannes erfolgen. Der Test gilt als positiv, wenn bewegliche Spermien im Zervikalsekret vorhanden sind. Fällt der Test negativ aus, sollte dieser wiederholt werden bevor die Diagnose zervikale Sterilität gestellt wird. Beim Kurzrok-Miller-Test werden ein Tropfen Zervixschleim (zum Ovulationszeitpunkt gewonnen) und ein Tropfen Sperma auf einen Objektträger direkt nebeneinander aufgebracht. Der Test fällt positiv aus, wenn sich Spermatozoen im Zervixsekret befinden und er ist negativ, wenn keine Spermienpenetration stattgefunden hat. Bei dem Kapillar-Sperma-Penetrationstest wird der Zervixmucus (ebenfalls zum Ovulationszeitpunkt) in eine Kapillare aspiriert. Diese Kapillare wird in Ejakulat getaucht und anschließend Eindringtiefe, Anzahl und Beweglichkeit der Spermatozoen im Sekret beurteilt. Der Kapillar-Sperma-Penetrationstest und der Kurzrok-Miller-Test können durch Verwendung von Zervixsekret einer fertilen Frau bzw. Sperma eines fertilen Mannes erweitert (gekreuzt) werden.

1.1.1.5 Vaginale Sterilitätsursachen

Die vaginale Sterilität kann durch angeborene Fehlbildungen sowie durch posttraumatische oder postentzündliche Stenosen verursacht sein. Ebenso kommen Kolpituden als auch funktionelle Störungen (Vaginismus) in Frage. Deshalb sollten neben der Inspektion der Vagina ein bakteriologischer Abstrich sowie eine gezielte Anamnese über Kohabitationsstörungen (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 440) erfolgen, um eine vaginale Sterilität auszuschließen.

Die Zytologie des Vaginalepithels ermöglicht zusätzlich eine Aussage über endogene Konzentrationen von Östrogenen und Gestagenen.

1.1.1.6 Extragenitale Sterilitätsursachen

Da die Reproduktion ein Teil des endokrinen Systems ist können Allgemeinerkrankungen (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 434), die dieses beeinflussen, ebenfalls als Sterilitätsursachen in Frage kommen. Dabei ist in erster Linie an Erkrankungen der Nebenniere, der Schilddrüse und an Diabetes mellitus zu denken. Jedoch kann jede andere chronische Allgemeinerkrankung ebenso zu Fertilitätsstörungen führen.

Erste Hinweise auf eine extragenitale Sterilitätsursache bietet die Anamnese (Tabelle 6), in der man unter anderem nach bekannten Allgemeinerkrankungen fragt. Die körperliche Untersuchung gibt weiteren Aufschluss über in Frage kommende Pathologien. Eine Blutuntersuchung, in der Testosteron, DHEA-S, die Schilddrüsenhormone, der Blutzucker und eventuell HbA1c bestimmt werden, sollte im Zuge jeder Sterilitätsabklärung erfolgen.

Da Medikamente ebenfalls den Hormonhaushalt beeinflussen (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 434) und folglich als extragenitale Sterilitätsursache in Frage kommen, ist es notwendig sowohl eine genaue Medikamentenanamnese zu erheben als auch auf einen möglichen Missbrauch von Suchtmitteln (wie Alkohol, Zigaretten und Pharmaka) einzugehen. Ebenso sollten vermeintliche schädliche Umweltbedingungen (wie Strahlenbelastung oder Kontakt mit gefährlichen Substanzen), sowohl am Arbeitsplatz als auch im privaten Umfeld, zur Sprache kommen.

1.1.1.7 Psychische Sterilitätsursachen

Die psychogene Sterilität (Stauber & Weyerstahl 2000, pp. 434-5) kann sich sowohl anhand von Symptomen (endokrines und neurovegetatives System) als auch asymptomatisch/idiopathisch präsentieren. Aus diesem Grund ist es unerlässlich im Anamnesegespräch auf die biopsychosoziale Bedeutung der ungewollten Kinderlosigkeit einzugehen und mögliche Konflikte anzusprechen und aufzudecken.

1.1.2 Männliche Sterilität

Die Ursache für eine Sterilität beim Mann kann, wie bei der Frau, durch anatomische Anomalien, Hormonstörungen, Infektionen und agglutinierende Antikörper hervorgerufen sein. Ebenso ist bei der Sterilitätsabklärung eines Mannes auf eine psychische (Kapitel 1.1.1.7) sowie auf eine extragenitale Ätiologie (Kapitel 1.1.1.6) zu achten.

Tabelle 3 zeigt die Verteilung der Sterilitätsursachen bei Männern am Beispiel der Universitäts-Frauenklinik Freiburg.

Tabelle 3 Verteilung der Infertilitätsursachen bei unselektierten Patienten der andrologischen Sprechstunde der Univ.-Frauenklinik Freiburg (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 90)

Ätiologie	Anteil
Idiopathische Infertilität	28%
Varikozele	18%
Infektionen	11%
Deszensusstörungen	7%
Endokrine Störungen	5%
Erektionsstörungen	2%
Tumorerkrankungen	1%
Sonstige Ursachen	16%

Die Abklärung der männlichen Sterilität sollte mit einer ausführlichen Anamnese beginnen (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 72-4). Diese soll Fragen über bekannte Allgemeinerkrankungen, Kinderkrankheiten (insbesondere Mumps), andrologische Erkrankungen, Traumata, Exposition mit Strahlen oder chemischen Stoffen, die Einnahme von Medikamenten und Suchtmittel enthalten. Wesentlich ist, sowohl das seelische Befinden (aufgrund der ungewollten Kinderlosigkeit) als auch Kohabitationsstörungen anzusprechen.

Anschließend folgt eine allgemeine körperliche Untersuchung des Mannes und des männlichen Genitales. Dabei ist zunächst auf den Körperbau (Fettverteilung, Gynäkomastie) und die Behaarung zu achten, um erste Hinweise auf Hormonstörungen zu erhalten. Die Untersuchung des Genitales (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 75-7) beginnt mit Inspektion der Behaarung, Beurteilung von Form und Größe des äußeren Genitales sowie Lokalisation der Urethralmündung. Danach erfolgt die Palpation des Skrotalinhaltes, zur Beurteilung der Hoden und Nebenhoden. Dabei sind auf die Lage der Hoden, deren Volumen und Konsistenz, das Vorhandensein einer Spermatozele oder Varikozele, einer Aplasie der Samenleiter sowie auf Missempfindungen (Hinweis auf eine Infektion) während der Untersuchung zu achten. Zum Ausschluss einer asymptomatischen Varikozele sollte zusätzlich eine Ultraschalluntersuchung des Skrotalinhaltes durchgeführt werden. Am Ende der Untersuchung erfolgt die rektale Palpation der Prostata.

Zur Beurteilung des Hormonhaushaltes ist eine Blutuntersuchung erforderlich. Erste Hinweise können jedoch schon durch die Anamnese und die körperliche Untersuchung vorhanden sein. Die Serumspiegel von FSH, Testosteron, LH und Prolaktin werden als

Basisdiagnostik (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 90) bestimmt. Bei Verdacht auf eine andere hormonelle Störung kann die Blutanalyse erweitert werden (z.B.: Östradiol, Kortisol, Schilddrüsenhormone).

Die Untersuchung des Ejakulats, zur Beurteilung der männlichen Sterilität, ist ein obligates Verfahren. In Tabelle 4 sind die Grenzwerte eines gesunden Ejakulats (Normozoospermie) angeführt. Die Tabelle 5 zeigt die Kriterien pathologischer Befunde im Spermogramm.

Eine Spermienprobe wird nach 3-7tägiger sexueller Karenz durch Masturbation gewonnen (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 80-3). Die Analyse des Ejakulats erfolgt zunächst makroskopisch, indem Volumen und Färbung festgestellt werden. Danach werden der pH-Wert bestimmt sowie die Anzahl, die Form und die Beweglichkeit der Spermatozoen im Mikroskop beurteilt. Da sowohl exogene, endogene als auch psychische Faktoren einen großen Einfluss auf die Qualität des Ejakulats haben können, sollte die Analyse dessen, nach ausreichender Wartezeit (Spermatozoen benötigen ca. 70 Tage zum Reifen), wiederholt werden (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 431), bevor eine endgültige Diagnose gestellt wird. Des Weiteren ist zu beachten, dass die mikroskopische Beurteilung der Spermien subjektiven Unterschieden unterliegt. Deshalb muss die neuerliche Untersuchung des Ejakulats von demselben Institut (der Untersucherin/dem Untersucher) wie die erste durchgeführt werden, um diese sicher vergleichen zu können.

Tabelle 4 Normalwerte im Spermogramm (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 431)

Ejakulatvolumen	≥2,0ml
pH	7,2 bis 7,8
Spermienkonzentration	≥20 – 250 Mio./ml
Gesamtspermienzahl	≥40 Mio. pro Ejakulat
Motilität	>50% mit Vorwärtsbeweglichkeit oder >25% mit schneller linearer Beweglichkeit innerhalb von 60min nach Probengewinnung
Morphologie	>30% mit normaler Form
Anteil der lebenden Spermien	>50% vitale Zellen
Leukozyten	<1 Mio./ml
Zink (gesamt)	>2,4 µmol pro Ejakulat
Zitronensäure (gesamt)	>52 µmol (10mg) pro Ejakulat
Fruktose (gesamt)	>13µmol pro Ejakulat, weniger als 10% Spermatozoen mit anhaftenden Partikeln

Tabelle 5 pathologische Befunde im Spermogramm (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 431)

Normozoospermie	normale Zahl, Form und Beweglichkeit (entsprechend Tabelle 4)
Oligozoospermie	Spermienkonzentration <20 Mio./ml
Asthenozoospermie	<50% Spermien mit Vorwärtsprogression oder <25% Spermien mit schneller linearer Beweglichkeit
Teratozoospermie	<50% Spermien mit normaler Morphologie
Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom)	alle drei Variablen (Anzahl, Morphologie und Beweglichkeit) sind gestört
Azoospermie	keine Spermien im Ejakulat
Aspermie	kein Ejakulat
Parvispermie	zu geringes Ejakulatvolumen

1.1.3 Diagnostisches Vorgehen bei Fertilitätsstörungen

Unabhängig davon, ob nur ein Partner oder beide in ihrer Fertilität beeinträchtigt sind (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 84), sind immer beide von der Sterilität betroffen. Deshalb bedeutet Sterilitätsabklärung und deren Therapie immer eine Paarbehandlung (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 88), auch wenn bei einzelnen Maßnahmen nur ein Partner untersucht/behandelt wird.

Die diagnostische Vorgehensweise findet interdisziplinär statt. Es werden Gynäkologinnen/Gynäkologen, Urologinnen/Urologen, Androloginnen/Andrologen, Internistinnen/Internisten und Psychologinnen/Psychologen, abhängig vom Prozessverlauf, in die Betreuung eines sterilen Paares eingebunden.

Im Idealfall erfolgt die Sterilitätsabklärung an einem dafür spezialisierten Zentrum aufgrund der spezifischen Erfahrung. Wie bei der Abklärung einer jeden anderen Erkrankung sollte zuerst mit der Anamnese begonnen werden. Diese Anamnese (Erstgespräch) erfolgt mit beiden Partnern gleichzeitig, da sie in gleicher Weise betroffen sind. In diesem Gespräch (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 89) wird auf die Dauer des Kinderwunsches/Sterilität, auf vorangegangene Untersuchungen, auf mögliche Ursachen (gynäkologisch, andrologisch oder internistisch), auf Therapieversuche sowie auf den Einfluss des unerfüllten Kinderwunsches auf die Lebensweise und das Sexualverhalten des Paares eingegangen. Danach folgen weitere Abklärungsschritte wie die allgemeine körperliche Untersuchung und die gynäkologische/andrologische Untersuchung. Zur Beurteilung des Hormonhaushaltes (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 436) werden Gonadotropine, Geschlechtshormone, Prolaktin und Schilddrüsenhormone bestimmt. Beim Mann wird zusätzlich das Ejakulat analysiert. In Abhängigkeit der Resultate der obligaten Untersuchungsschritte einer Sterilitätsabklärung, folgen spezifische weiterführende Untersuchungen. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der diagnostischen Schritte bei einem sterilen Paar. Detaillierte Angaben sind in den Kapiteln Weibliche Sterilität (Seite 2) und Männliche Sterilität (Seite 8), entsprechend der Sterilitätsursache, zu finden.

Tabelle 6 diagnostische Abklärung der Sterilitätsursache eines Paares

	♀	♂
Anamnese	Dauer der Sterilität, Kohabitationsverhalten, frühere Schwangerschaften (evtl. mit anderen Partnern), bei Frauen Zyklusanamnese, biopsychosoziale Reaktion auf ungewollte Kinderlosigkeit, Familienanamnese, bisherige Diagnostik/Therapie, Allgemeinerkrankungen, gynäkologische/andrologische Erkrankungen, Infektionen, Operationen, Traumata, Medikamente, Suchtmittel, Arbeitsplatz/Umweltfaktoren, soziale Anamnese	
Allgemeine körperliche Untersuchung	Habitus (Muskel-/Fettverteilung), Behaarung, Brust, Galaktorrhö, Schilddrüse	
Untersuchung des Genitales	bakteriologischer Abstrich	
	Inspektion Vagina und Portio, Vaginalzytologie, Zervixsekret, transvaginale Palpation und Sonographie von Uterus und Adnexen, Basaltemperaturkurve	Inspektion des Penis, der Urethralmündung und des Skrotums, Palpation und Sonographie des Skrotalinhaltes
Hormonanalyse	FSH, LH, Testosteron, DHEA-S, Prolaktin, Schilddrüsenhormone bei entsprechender Fragestellung: Östradiol, Progesteron, Kortisol	
Spermiogramm	nach 3-7tägiger sexueller Karenz, Wiederholung nach 2- 3 Monaten beim gleichen Labor	
fakultativ weiterführende Diagnostik	Postkoitaltest nach Sims-Huhner, Kurzrok-Miller-Test, Kapillar-Sperma-Penetrationstest, genetische Abklärung	
	Gestagen-Test, Östrogen/Gestagen-Test, Hysterosalpingo-Kontrastsonographie, Hysterosalpingografie, Laparoskopie mit Chromopertubation, Hysteroskopie	Hodenbiopsie

1.2 In vitro Fertilisation

Im Jahr 1978 (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 97) wurde erstmals ein Kind nach erfolgreicher In vitro Fertilisation (IVF) geboren. Die englischen Ärzte Edwards und Steptoe hatten ein eigenes Verfahren zur Eizellgewinnung und der anschließenden in vitro Befruchtung entwickelt. Dieses Verfahren wurde im Laufe der Zeit, des technischen und wissenschaftlichen Fortschritts weiterentwickelt und optimiert. Andere assistierte Reproduktionstechniken (ART), wie Hormontherapie und Insemination (Keck, Denschlag & Kissel, 2002, pp. 98-109), werden aufgrund der Thematik dieser Arbeit nicht besprochen. Sie sind aber, mit rekonstruierenden Operationen (wie Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit oder Myomenukleation), ein Teil der Sterilitätstherapie. Die Wahl der ART bzw. Sterilitätsbehandlung wird in Abhängigkeit der Sterilitätsursache getroffen, aber auch das Alter der Frau spielt einen entscheidenden Faktor (Kern 2013; Maier 2000). Nach dem 35. Lebensjahr (Kern 2013, p. 12) reduziert sich die Schwangerschaftsrate bei IVF drastisch (bis 35 Jahre SSR/FP rund 34%, Altersgruppe 36 bis 40 Jahre: SSR/FP 25,8%). Deshalb ist bei jedem Paar individuell zu entscheiden, welche ART man empfiehlt und wie lange man mit invasiveren Methoden wartet.

1.2.1 Kontrollierte ovarielle Hyperstimulation

Im Zuge eines IVF-Zyklus (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 100) werden die Ovarien gezielt überstimuliert (kontrollierte ovarielle Hyperstimulation KOH), um möglichst viele Eizellen auf einmal gewinnen zu können. Die Gonadotropinstimulation beginnt am 2. bzw. 3. Zyklustag. Die erste Kontrolle der Follikelreifung erfolgt eine Woche danach und dann in Abhängigkeit vom weiteren Verlauf. Zur Stimulation der Follikelreifung werden die Gonadotropine HMG und FSH (idealerweise rekombinantes FSH (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 101)) genutzt. HMG (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 442) wird aus dem Urin menopausaler Frauen extrahiert und weist sowohl FSH- als auch LH-Aktivität, im Verhältnis 1:1, auf. Werden nur Gonadotropine zur ovariellen Stimulation angewandt (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 102), so kommt es in 20% der Fälle zu einem vorzeitigen Eisprung aufgrund des endogenen LH-Einflusses. Durch die Gabe von GnRH-Agonisten oder Antagonisten kann die physiologische Gonadotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen gehemmt werden. Der Wirkmechanismus (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 104-5) von GnRH-Agonisten beruht auf einer Reduktion der Hypophysensensitivität gegen GnRH, aufgrund der hohen, nicht pulsatilen Konzentrationen dessen. GnRH-Antagonisten hingegen bewirken eine sofortige Hemmung

des GnRH-Rezeptors durch Blockade des Rezeptors. In Tabelle 7 sind Vor- und Nachteile von GnRH-Agonisten und Antagonisten aufgelistet.

Tabelle 7 Übersicht: Vor- und Nachteile von GnRH-Agonisten und Antagonisten (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 104-5)

GnRH-Agonisten	GnRH-Antagonisten
erhöhte Inzidenz ovarieller Zysten vor Beginn der Gonadotropinstimulation (durch flare-up-Effekt)	geringere Inzidenz für Ovarialzysten
relativ lange Behandlungsdauer (Wirkungseintritt erst nach 12-14 Tagen)	Vorzyklus entfällt → kürzere Behandlungsdauer
klimakterische Symptome durch ausgeprägte ovarielle Suppression	keine klimakterischen Symptome
erhöhter Gonadotropinbedarf durch ausgeprägte ovarielle Suppression	geringerer exogener Gonadotropinbedarf
verzögertes Wiedereinsetzen der ovariellen Funktion durch Depot-Effekt	Therapieeffekt „physiologischer“

Je nach Behandlungsmodus werden verschiedene Stimulationsprotokolle unterschieden (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 102-3): Beim Long-Protokoll beginnt die GnRH-Agonist Gabe zwischen dem 21. und 24. Tag des Vorzyklus und endet mit der Ovulationsauslösung. Beim Short-/Ultrashort-Protokoll versucht man den initialen flare-up-Effekt der GnRH-Agonisten auszunutzen und beginnt deren Substitution gleichzeitig mit der Gonadotropingabe. Im Vergleich zum Long-Protokoll sind die erzielten SSR jedoch geringer. Bei den Step-up- bzw. Step-down-Protokollen werden die Gonadotropinkonzentrationen variiert, je nachdem entweder aufsteigend oder fallend. Wendet man einen GnRH-Antagonisten an (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 105), so ist die Gabe dessen erst 5-6 Tage nach Beginn der Gonadotropinstimulation notwendig, um eine sichere Hypophysensuppression zu gewährleisten.

1.2.2 Eizellgewinnung und In vitro Fertilisation

Konnten durch die KOH ausreichend große Follikel, mit entsprechend hohen E₂-Konzentrationen, heranreifen, so kann die Ovulation (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 106-7) mittels hCG, GnRH oder LH ausgelöst werden. Etwa 36 Stunden nach der Ovulationsinduktion erfolgt die, meist transvaginale, Follikelpunktion zur

Eizellgewinnung. Durchschnittlich können pro Follikelpunktion 6-10 Oozyten (Keck, Denschlag & Kissel, 2002, pp. 110-1) gewonnen werden. Vor der Insemination wird sowohl bei den Eizellen als auch bei den Spermatozoen eine Vorinkubation durchgeführt (eds Breckwolddt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 98) von 4-6 Stunden in einem spezifischen Kulturmedium. Rund 8-20 Stunden nach erfolgter Insemination werden die Oozyten auf das Vorhandensein von Vorkernen untersucht. Die Wahrscheinlichkeit einer in vitro Befruchtung liegt bei ca. 80%. Nur die, für den IVF-Zyklus benötigten Zygoten werden zu Embryonen weiterentwickelt. Die restlichen befruchteten Eizellen können, in diesem Pronukleusstadium, für einen weiteren Zyklus kryokonserviert werden.

1.2.3 Embryotransfer

Nach einer weiteren Inkubationszeit (eds Breckwolddt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 98) von 40-48 Stunden (idealerweise 4- bis 8-Zellstadium) werden die Embryonen in das Cavum uteri, über einen Katheter, eingebracht. Beim Embryotransfer ist darauf zu achten (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 111), dass die Zeit, in der sich die Embryonen weder im Inkubator noch im Uterus befinden, so kurz als möglich zu halten ist. Des Weiteren ist zu beachten, dass der Katheter nicht zu weit in das Cavum uteri vorgeschoben wird, um Extrateringraviditäten zu vermeiden. Danach folgt eine Bettruhe von bis zu einer Stunde. Zur hormonellen Unterstützung der Lutealphase und Begünstigung der Nidation erhält die Frau hCG (erhöhtes Risiko für OHSS (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 117)) oder Progesteron. Diese Hormonsubstitution wird mindestens bis zum ersten Schwangerschaftstest (frühestens nach zwei Wochen) aufrechterhalten. Im Falle eines positiven Testergebnisses wird die Substitution fortgeführt.

1.2.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Die Methode der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wurde Anfang der 1990er Jahre erstmals durch Palermo et al. (cited in Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 112) erfolgreich angewandt. Mit diesem Verfahren (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 112-4) kann auch bei ausgeprägter männlicher Subfertilität/Infertilität eine in vitro Befruchtung durchgeführt werden. Ebenso kann diese Methode bei deutlich reduzierter Fertilisationsrate durch „klassische“ Insemination zur Anwendung kommen. Zunächst wird die Oozyte mittels des Enzyms Hyaluronidase von anhaftenden Granulozyten befreit. Danach folgt die eigentliche ICSI. Dazu wird ein aufbereitetes Spermatozoon über eine feine Glaspipette direkt in das Zytoplasma der Eizelle injiziert. Können durch

Masturbation nicht ausreichend gesunde Spermien gewonnen werden, so besteht die operative Möglichkeit die Spermatozoen direkt aus dem Hoden (TESE = testikuläre Spermienextraktion) oder aus den Nebenhoden (MESA = mikro-epididymale Spermienaspiration) zu gewinnen.

1.2.5 Unerwünschte Nebenwirkungen

Wie bei jeder therapeutischen Maßnahme können es auch im Zuge eines IVF-Zyklus Komplikationen auftreten. Die Stimulation der Follikelreifung durch exogen zugefügte Gonadotropine kann zum Syndrom der ovariellen Überstimulation (OHSS) führen, welches lebensbedrohliche Formen (Tabelle 8) annehmen kann. Das OHSS (eds Breckwoldt, Kaufmann & Pfeiderer 2008, p. 99) tritt vermehrt bei Patientinnen mit PCOS auf.

Tabelle 8 Schweregrade und Therapie des OHSS (Stauber & Weyerstahl 2000, p. 443)

Grad	Symptome	Maßnahmen
1	stark erhöhte Steroidsekretion im Urin oder stark erhöhter Steroidspiegel im Blut (Östradiol, Progesteron) und mäßige Vergrößerung der Ovarien (<5cm), keine oder mäßige abdominelle Beschwerden	engmaschige Überwachung
2	ausgeprägte Ovarialzysten (bis 10cm), Auftreibung des Abdomens, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	stationäre Aufnahme, symptomatische Therapie, Kreislaufstabilisierung, speziell Hämatokrit und Gerinnung kontrollieren
3	schwere Überstimulation mit vielen ovariellen Zysten (>10cm), Aszites, Hydrothorax, starke Auftreibung des Abdomens, Bauchschmerzen, evtl. Atemnot, erhöhte Blutviskosität durch Verschiebung großer Flüssigkeitsmengen in die Zysten und die Peritoneal-/Pleurahöhle, erhöhtes thrombembolisches Risiko	stationäre Aufnahme, Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, sorgfältige Flüssigkeitsbilanzierung, niedermolekulares Heparin, Infusion von Plasmaexpandern, evtl. Aszites-/Pleurapunktion

Wegen deutlicher Vergrößerung der Ovarien im Rahmen der kontrollierten Hyperstimulation ist die Wahrscheinlichkeit (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 117-8) einer Stieldrehung eines Ovars erhöht. Dies kann im extremsten Fall zur Exstirpation des Eierstocks führen.

Durch den invasiven Eingriff der Follikelpunktion können in seltenen Fällen (Keck, Denschlag & Kissel 2002, pp. 111-2) Blutungen oder Infektionen im kleinen Becken auftreten. Das Risiko einer Extrauterin gravidität (Keck, Denschlag & Kissel 2002, p. 118) erhöht sich mit Anwendung einer ART auf 5% von 1,5%, bei spontan konzipierten Schwangerschaften. Ebenso ist das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft im Rahmen einer IVF erhöht, da oft mehrere Embryonen in das Cavum uteri eingebracht werden. Die Rate erhöht sich dadurch um das 10 bis 20fache einer spontanen Schwangerschaft.

1.3 Daten aus Österreich (IVF-Fonds, Jahresbericht 2012)

Seit dem Jahr 2000 unterstützt das österreichische Bundesministerium für Gesundheit (Kern 2013) Paare mit unerfülltem Kinderwunsch finanziell über den IVF-Fonds. Unter bestimmten Voraussetzungen (nachgewiesene Sterilität, entsprechendes Alter, Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten) werden 70% der Kosten pro IVF-Zyklus für maximal vier Versuche übernommen.

An der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH Graz ist mit Kosten von rund € 4.000,- pro Zyklus zu rechnen. Erfüllt das Paar die Voraussetzungen für eine Unterstützung durch den IVF-Fonds, so reduziert sich die finanzielle Belastung auf rund € 1.000,- pro Zyklus.

Im Jahr 2012 (Kern 2013) wurden an den 27 Vertragskrankenanstalten des IVF-Fonds 7.196 Versuche (bei 5.099 Paaren) durchgeführt, die zu 2.191 Schwangerschaften (Definition: mittels Ultraschalluntersuchung dargestellte Herzaktion frühestens fünf Wochen nach dem Embryotransfer) führten. Die IVF-Fonds tauglichen Indikationen der Paare teilten sich in 55,2% auf alleinige Sterilitätsursache des Mannes, in 27,0% hatten beide Partner Fertilitätsstörungen und bei den restlichen 17,8% lag die Ätiologie einzig bei der Frau (tubare Sterilität, Endometriose, PCOS). Von den im Jahr 2012 durchgeführten 7.196 IVF-Zyklen wurden 11,8% (847) vor dem Embryotransfer abgebrochen. Der Abbruchgrund vor der Follikelpunktion war in erster Linie der Mangel an herangereiften Follikel (in 51,1% der Fälle weniger als vier Follikel >17mm). Die Abbruchgründe nach der Punktion waren vor allem die fehlgeschlagene Befruchtung (31,6%) sowie das OHSS (23,8%). So wurden gesamt 6.349 Embryotransfers durchgeführt, wobei in 71,3% der Fälle

eine ICSI zur Anwendung kam. In 13,7% der Transfers wurde die klassische In vitro Fertilisationsmethode angewandt und in 15,0% erfolgte ein Transfer von kryokonservierten Embryonen. Bei 3.245 Zyklen wurden zwei Embryonen und bei 2.953 Zyklen wurde nur ein Embryo transferiert. Bei den restlichen Versuchen (145) wurden drei Embryonen und bei je einem Zyklus vier bzw. fünf Embryonen in das Cavum uteri instilliert. Diese 6.349 Embryotransfers führten zu 2.191 Schwangerschaften.

Von den, im Jahr 2012 (Kern 2013) durchgeführten, 5.954 Follikelpunktionen resultierten 1.861 Schwangerschaften, dies ergibt eine SSR von 31,3% pro Follikelpunktion. Zur Berechnung der Baby-Take-Home-Rate muss auf die Ergebnisse des Jahres 2011 zurückgriffen werden. Im Jahr 2011 wurden gesamt 6.769 Follikelpunktionen und IVF-Zyklen mit kryokonservierten Embryonen durchgeführt. 1.674 Geburten wurden dem IVF-Fonds basierend auf erfolgreicher IVF im Jahr 2011 gemeldet. Daraus errechnet sich eine Baby-Take-Home-Rate von 24,7%. Historisch zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion von 22,8% im Jahr 2001 auf 31,3% im Jahr 2012. Ebenso gab es einen deutlichen Anstieg der durchgeführten Versuche von 4.726 im Jahr 2001 auf 7.196 im Jahr 2012. Jedoch ist anzumerken, dass sich die SSR pro Follikelpunktion in den letzten Jahren auf einen Wert zwischen 31,1% (Jahre 2005, 2006, 2011) auf maximal 33,9% (Jahr 2010) eingependelt hat.

1.4 Akupunktur

Die Akupunktur ist ein Teilgebiet der traditionellen chinesischen Medizin (TCM). Der Begriff (ed. Kubiena 2009, p. 4) setzt sich aus den lateinischen Worten *acus* (Nadel, Spitze) und *pungere* (stechen) zusammen. Im Chinesischen gibt es keinen vergleichbaren Wortlaut, sondern nur die Therapieform *zhen jiu* (Nadeln und Moxibustion). Zu den weiteren Therapieformen der TCM zählen die Diätetik, Bewegungsübungen (Qigong, Taijiquan), die Arzneitherapie (Dekokt aus Pflanzenbestandteilen sowie tierischen und mineralischen Substanzen), die Heilmassage (Tuina) und das Schröpfen. Die alleinige Anwendung von Akupunktur findet folglich in der TCM nur selten statt.

Der genaue Ursprung (Stux, et al. 2003, pp. 1-2) der Nadeltherapie ist nicht bekannt. Die TCM selbst hat sich im 5. bis 2. Jhdt. v. Chr. aus verschiedenen, teils widersprüchlichen, naturphilosophischen Schulen entwickelt. Sie beruht in erster Linie auf Beobachtung der Natur, ihren Funktionen und Kreisläufen sowie des Menschen als Teil dieser. Die Grundvorstellung (Stux, et al. 2003, pp. 64-8) besteht darin, dass das Tao („das Eine/Absolute“) aus einem ungegliederten Urzustand die Polaritäten Yin (Schattenseite

eines Berges) und Yang (Sonnenseite eines Berges) hervorbringt. Zwischen diesen Gegensätzen Yin und Yang kann Qi („Lebensenergie“) fließen. Qi und Xue (Blut) (ed. Kubiena 2009, p. 8) fließen gemeinsam im Körper durch Kanäle (Meridiane) und gewährleisten so seine Funktionen und Ernährung. Folglich wird Gesundheit in der TCM (ed. Kubiena 2009, p. 12) als Gleichgewicht zwischen Körper und Umwelt, harmonischer Ausgleich zwischen Yin und Yang sowie ungehinderter Fluss von Xue und Qi verstanden. Krankheiten (Stux, et al. 2003, pp. 72-5) entsprechen einem Ungleichgewicht, dass durch äußere/klimatische (Wind, Kälte, Feuchtigkeit, Trockenheit, Hitze) oder innere/emotionale (Zorn, Erregung, Sorge, Grübeln, Trauer, Angst, Schreck) pathogene Faktoren entstanden ist. Neben der Yin-Yang-Philosophie wurde die fünf Elemente Lehre (ursprünglich aus Indien) in die TCM integriert (ed. Kubiena 2009, pp. 9-12), um physische Abläufe (z.B. den Alterungsprozess, die Jahreszeiten) darzustellen. Die fünf Elemente/Wandlungsphasen sind Holz, Feuer, Erde, Metall und Wasser. Diese Elemente fördern und kontrollieren (ed. Kubiena 2009, pp. 9-11) sich in physiologischer Hinsicht (Hervorbringungs- und Interaktions-Zyklus). Überschießende und gegenläufige Prozesse (ed. Kubiena 2009, p. 11) führen zu pathologischen Zuständen (Über-Kontrolle- und Rebellions-Zyklus). Eine Übersichtstabelle (Tabelle 35) der, den fünf Wandlungsphasen zugeordneten, Eigenschaften befindet sich im Anhang.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Modell der TCM ausschließlich auf Beobachtungen von Funktionen/Kreisläufen von Natur und Mensch beruht und so einen idealistischen Gegensatz zur naturwissenschaftlichen (anatomischen, histologischen, biochemischen) Schulmedizin darstellt. Des Weiteren sind die kulturellen und sprachlichen Unterschiede zwischen China und Europa sehr groß und viele Begriffe können nicht eindeutig übersetzt werden, da in der westlichen Kultur diese Begriffe nicht vorhanden sind und so Alternativen verwendet wurden.

1.4.1 Das Meridiansystem

Das Meridiansystem (ed. Kubiena 2009, pp. 37-41) beruht auf der Vorstellung, dass Xue und Qi in Kanälen (Meridianen) und Kollateralen durch den Körper fließen und die Homöostase so gewährleistet wird. Es gibt zwölf Hauptmeridiane (Tabelle 9) und acht außerordentliche Meridiane (Tabelle 10), die als Energiereservoir dienen. Jeweils vier, der Hauptmeridiane bilden einen Meridian-Umlauf (Stux, et al. 2003, p. 97). Der erste Meridian beginnt am Thorax und endet an einem Finger. Der zweite Meridian beginnt bei einem Nagelfalz und endet am Kopf. Vom Kopf verläuft der dritte Meridian zu einem Zeh

und der vierte Meridian beginnt am Fuß und endet wieder am Thorax. Die Meridiane eines Umlaufes befinden sich vorwiegend ventral, dorsal oder lateral (Tabelle 9). Das Energiereservoir (ed. Kubiena 2009, p. 76) der acht außerordentlichen Meridiane kann mittels bestimmter Punkte (Kardinalpunkte) aktiviert werden.

Tabelle 9 zwölf Hauptmeridiane (Stux, et al. 2003, pp. 116-229)

YIN		YANG		
gekoppelt = Ausgleich zwischen Innen + Außen				
Meridian-Umlauf	ventral	Lunge Milz/Pankreas	Dickdarm Magen	korrespondierend = Ausgleich zwischen Oben + Unten
	dorsal	Herz Niere	Dünndarm Blase	
	lateral	Perikard/Kreislauf Leber	3 Erwärmer /Sanjiao Gallenblase	

Insgesamt 361 klassische Akupunkturpunkte (ed. Kubiena 2009, p. 41) befinden sich auf den zwölf Hauptmeridianen sowie auf zwei außerordentlichen Meridianen, dem Konzeptionsgefäß und dem Lenkergefäß. Akupunkturpunkte (im Chinesischen: Öffnung, Loch) sind nach Vorstellung der TCM (Stux, et al. 2003, p. 100) Zugänge zu dem Meridiansystem und können für den therapeutischen Effekt manipuliert werden. Akupunkturpunkte wirken auf Pathologien des zugehörigen Meridians, des gekoppelten Meridians, der zugehörigen Organe, dem zugeordneten Gewebe und den zugehörigen Sinnesorganen (siehe Tabelle 9 + Tabelle 35).

Tabelle 10 acht außerordentliche Meridiane (Stux, et al. 2003, pp. 230-50)

enge Beziehung zum Funktionskreis Niere	Ren Mai (Konzeptionsgefäß)	Du Mai (Lenkergefäß)	Beckenraum Ursprung im
	Chong Mai (Gefäß der breiten Bahn)	Dai Mai (Gürtelgefäß)	
enge Verbindung zum Blasenmeridian	Yinqiao (aufsteigendes Yin Gefäß)	Yangqiao (aufsteigendes Yang Gefäß)	Verlauf von kaudal nach kranial
	Yinwei (Haltegefäß des Yin)	Yangwei (Haltegefäß des Yang)	

1.4.2 Ohrakupunktur

Im „Buch des Gelben Kaisers“ (Huang Di Nei Jing) findet sich der Satz (Stux, et al. 2003, p. 288): „Das Ohr ist der Ort, an dem sich alle Meridiane treffen.“ In China sind Akupunkturpunkte an der Ohrmuschel schon seit der Antike bekannt. Ebenso kannte man in der arabischen Medizin Punkte an der Ohrmuschel, die gegen körperliche Erkrankungen kauterisiert wurden. Diese Methode griff *Nogier* (Dr. Paul Nogier, französischer Arzt (eds Focks & Hillenbrand 2006, p. 1406)) Anfang der 1950er Jahre auf und entwickelte sie weiter.

Über 200 Akupunkturpunkte (Stux et al. 2003, pp. 288-99) auf der Ohrmuschel wurden beschrieben, von denen jedoch meist nur rund 50 in die Therapie einfließen. Aufgrund der hohen Anzahl an möglichen Punkten und der geringen Oberfläche der Ohrmuschel ist eine genaue Punktlokalisierung wesentlich für eine effiziente Therapie. Die Grundlage (Stux et al. 2003, pp. 292-3) für die Ohrakupunktur bildet die Vorstellung, dass die Ohrmuschel den gesamten Körper (einen auf den Kopf gestellten Embryo) repräsentiert. Die Ohrpunkte werden nach Nummern oder korrespondierenden Organen/Strukturen benannt (abhängig von der Ohrakupunktur-Lehre/Schule). In der Aurikulodiagnostik (Stux et al. 2003, pp. 288-90) macht man sich den veränderten Hautwiderstand von Arealen, die erkrankte Strukturen repräsentieren, zunutze. Mit einem sogenannten Punktsuchgerät werden verminderte Hautwiderstände gesucht und entsprechend therapiert. *Nogier* entdeckte einen Zusammenhang zwischen der Ohruntersuchung und dem Kreislaufsystem (RAC...aurikulokardialer Reflex), mit Hilfe dessen er seine Diagnostik durchführte. Reizt

man Areale die mit erkrankten Organen/Strukturen korrespondieren, so kann man eine deutliche Veränderung des Radialispulses ertasten. Anders als bei der Körperakupunktur (Stux et al. 2003, p. 290) ist das Material, aus dem die Nadeln bestehen, einflussreich auf die Wirkung der Ohrakupunktur. Goldene Nadeln wirken tonisierend und silberne Nadeln sedierend. Ebenso ist der Durchmesser größer und die Länge der Nadeln geringer, als bei der Körperakupunktur. Deshalb und wegen der ausgeprägten Innervation der Ohrmuschel ist die Ohrakupunktur schmerzhafter als die Körperakupunktur. Ein weiterer Unterschied zur Körperakupunktur besteht darin, dass an der Ohrmuschel eine erhöhte Infektionsgefahr besteht. Deshalb ist die Ohrmuschel vor der Behandlung gründlich zu desinfizieren und der Knorpel sollte so wenig als möglich traumatisiert werden.

1.4.3 Diagnostik in der TCM

Die Untersuchung aus Sicht der TCM (Stux et al. 2003, pp. 79-85) erfolgt nach vier Hauptkriterien, die Betrachten/Sehen, Hören/Riechen, Erfragen und Untersuchen/Tasten sind (Tabelle 11).

Tabelle 11 vier Untersuchungsmethoden der TCM (Stux et al. 2003, pp. 79-85)

Betrachten/Sehen	Erscheinung des Patienten mit Zuordnung zu den chinesischen Konstitutionstypen, Beurteilung der Motorik, der Augen („Geist“ Shen), der Hautfarbe, <u>Zungendiagnostik</u> (ed. Kubiena 2009, p. 26) durch Beurteilung von Form, Farbe und Belag der Zunge
Hören/Riechen	Beurteilung von Atmung, Sprache und Husten sowie von Körpergeruch und Geruch der Ausscheidungen
Erfragen	Anamnese mit Augenmerk auf die Eigenschaften der Meridiane bzw. fünf Funktionskreise/Wandlungsphasen
Untersuchen/Tasten	Beurteilung von Temperatur und Spannungszustand des Gewebes, druckdolente Akupunkturpunkte?, <u>Pulsdiagnostik</u> (ed. Kubiena 2009, pp. 26-7) mit je drei Fingern an beiden Aa. radiales zur Beurteilung von Tiefe, Frequenz, Strömung und Rhythmus

Die Resultate des Untersuchungsablaufes werden in acht diagnostische Kriterien eingeordnet (Tabelle 12).

Tabelle 12 acht diagnostische Kriterien der TCM (Stux et al. 2003, pp. 76-9)

Yin	Yang
Innen	Außen
Mangel	Fülle
Kälte	Hitze

Die daraus resultierenden Diagnosen (TCM-Syndrome) sind Beschreibungen (Stux et al. 2003, pp. 85-92) des erkrankten Funktionskreises/Meridians. Diese Syndrome werden nach ihrer Ätiologie oder nach ihrem Effekt bezeichnet und beinhalten die acht diagnostischen Kriterien, die äußeren/klimatischen pathogenen Faktoren sowie Qi und Xue. Beispiele für TCM-Syndrome sind: „Wind-Kälte schädigt die Lunge“, „Nieren-Yin-Mangel“, „Leber-Blut-Mangel“, „Milz-Qi-Mangel“ aber auch „aufsteigendes Herz-Feuer“. Diese Beispiele sollen zeigen, dass chinesische Syndrome nicht mit der westlichen Diagnostik erfassbar sind. Deshalb können weder chinesische Syndrome in naturwissenschaftliche Pathologien übersetzt werden, noch umgekehrt. Folglich sollten immer beide (chinesische und westliche) diagnostische Verfahren durchgeführt werden.

1.4.4 Reproduktion in der TCM

Nach Vorstellung der TCM entsteht eine Befruchtung (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 14) durch Verbindung der „roten Essenz“ der Mutter (Menstruationsblut) und der „weißen Essenz“ des Vaters (Ejakulat). Die Entwicklung des Embryos/Fetus ist nach chinesischer Sichtweise (Schuler 1993, p. 68) abhängig von der Qualität dieser beiden „Grundsubstanzen“ und unterliegt zusätzlich dem Einfluss der Jahreszeiten sowie der Himmelszeiten, da der Mensch einen Teil des Gesamten (Tao) darstellt. Deshalb wird bei der Untersuchung von sterilen Paaren ein besonderes Augenmerk auf den Menstruationszyklus, die Abbruchblutung und das Ejakulat gelegt. Aus Sicht der TCM entsteht die Menstruation durch einen Überfluss von Qi und Xue im Uterus (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 161), die zum Energieausgleich vom Körper „abgestoßen“ werden. Tabelle 13 beschreibt den Menstruationszyklus aus Sicht der TCM.

Tabelle 13 Menstruationszyklus aus Sicht der TCM (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 213)

Phase	
I	Menstruation: Mobilisation von Xue, Verlust von Yin
II	Milz produziert Qi und Xue und nährt Niere, Leber und Herz
III	Ovulation: Umwandlung von Yin und Yang, Qi und Xue fließen nach unten zum Uterus
IV	Qi und Xue Überschuss/Stagnation im Uterus, Leber reguliert Beginn der Menstruation

Tabelle 14 Funktionskreise/Meridiane die, entsprechend den Prinzipien der TCM, die Reproduktion steuern (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 149-50, 213)

Funktionskreis/Meridian	Eigenschaften nach TCM
Niere	speichert Essenz (Jing), reguliert Konzeption, Wurzel von Yin/Yang aller Organe
Milz	Quelle des erworbenen Qi, Produktion und Transformation von Xue, hält Xue in den Gefäßen
Leber	speichert Xue, sorgt für harmonischen Qi-Fluss, kontrolliert Zyklusphasen und Ovulation
Chong Mai (Gefäß der breiten Bahn)	„Meer des Blutes“, kontrolliert Menstruationsblut
Ren Mai (Konzeptionsgefäß)	„Meer des Yin“, reguliert Uterus/Schwangerschaft
Du Mai (Lenkergefäß)	„Meer des Yang“, wärmt Uterus, stärkt Nieren-Yang
Dai Mai (Gürtelgefäß)	Gürtelgefäß, steht mit den drei oben genannten außerordentlichen Meridianen in Verbindung

Die Funktionskreise/Organe die die Reproduktion beeinflussen (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 4-7, 149-50) sind die Niere, die Milz und die Leber. Die Niere beherbergt die „vorgeburtliche Essenz“ (Erbanlagen), die Milz hält das Xue in den Gefäßen und ernährt das Gewebe/die Organe. Die Leber ist für den harmonischen Fluss von Qi und Xue verantwortlich. Folglich lassen sich konsumierende/angeborene Erkrankungen dem Funktionskreis Niere, „Ernährungsstörungen“ dem Funktionskreis Milz und Stagnation

von Qi oder Xue (entspricht Schmerzen) dem Funktionskreis Leber zuordnen. Zusätzlich fließen die vier außerordentlichen Meridiane, deren Ursprung sich im Becken befindet (Tabelle 10), in die Therapie von Fertilitätsstörungen ein. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die Funktionskreise/Meridiane, die Einfluss auf die Reproduktion nehmen.

Die TCM geht davon aus (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 18), dass jede Störung eines Funktionskreises während der Schwangerschaft die Entwicklung des Embryos/Fetus beeinflusst und deshalb wird versucht jegliche Disharmonie während der Schwangerschaft unverzüglich auszugleichen. In China (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 7-9) wird noch heute die Phytotherapie in der Gynäkologie und Geburtshilfe bevorzugt. Die Anwendung von Akupunktur in der Gynäkologie und Geburtshilfe ist vor allem in Europa verbreitet. Die Reifung des Kindes im Uterus (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 17) erfolgt, aus Sicht der TCM, entsprechend den fünf Wandlungsphasen (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15 die fünf Wandlungsphasen in der Schwangerschaft (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 17)

Schwangerschaftsmonat	Meridian
1.	Leber: Anfang des Lebens
2.	Gallenblase
3.	Herz: zu viel Hitze von außen führt zu einer gestörten Herzentwicklung
4.	Dünndarm
5.	Milz/Pankreas: Einfluss auf psychische, soziale, intellektuelle und emotionale Entwicklung, erworbene Konstitution
6.	Magen
7.	Lunge: Frühgeburt erst ab diesem Monat lebensfähig
8.	Dickdarm
9.	Niere: bereitstellen der Lebensessenz
10.	Blase

Da eine Akupunkturtherapie während der Schwangerschaft zu Komplikationen führen kann (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, p. 59), sollte in diesem Zeitraum grundsätzlich so wenig als möglich genadelt werden. Entsprechend Tabelle 15 haben, abhängig vom Schwangerschaftsmonat, unterschiedliche Funktionskreise/Meridiane Einfluss auf die Kindsentwicklung. Basierend auf dieser Vorstellung, dürfen, abhängig vom

Schwangerschaftszeitpunkt, bestimmte Punkte während der Schwangerschaft nicht stimuliert werden (Tabelle 16).

Tabelle 16 verbotene Punkte in der Schwangerschaft (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 17, 59)

Schwangerschaftsmonat	traditionell verbotene Punkte	nach Bachmann
1.	Gb2, Di4, Le2, MP1	Mi2, Le2
2.	Gb3	Gb34
3.	KS8, 3E4	KS8
4.	KS6, Gb9, 3E10	3E4, 3E10, KS6
5.	Lu4, MP6/8/9	Le9
6.	Lu7, Dü10, Ma45	Ma40, Ma45, Di10
7.	Lu2	Lu7, Lu11
8.	Di2/10	Di1/2/10/11
9.	Ni1/2/7, Ma36	Di4, Ni1/2/7
immer Vorsicht bei	MP6, Di4	Ma36

Die in Tabelle 16 angeführten verbotenen Punkte während der Schwangerschaft sind nur relative Angaben (Schuler 1993, pp. 56, 71) und in erster Linie historisch bedingt. Erfahrungsberichten (eds Römer, Weigel & Zieger 1998, pp. 61-4) zu Folge ist nicht das Akupunkturprotokoll, für Komplikationen in der Schwangerschaft, verantwortlich sondern die Qualität der Akupunkturbehandlung. Zu viele Nadeln und zu heftige Stimulation sind immer bedenklich in der Schwangerschaft. Jedoch kann sanfte Stimulation, auch der verbotenen Punkte, einen guten ausgleichenden Effekt bewirken. Deshalb ist es wesentlich, dass eine Akupunkturbehandlung während der Schwangerschaft ausschließlich von erfahrenen/darin unterwiesenen Ärztinnen/Ärzten zu erfolgen hat.

1.4.5 Komplikationen/Nebenwirkungen der Akupunktur

Grundsätzlich stellt die Akupunktur eine nebenwirkungsarme Therapiemethode (Stux et al. 2003, pp. 274-5) dar, jedoch darf sie dennoch nicht unbedacht angewandt werden. Als unerwünschte Begleiterscheinungen können Kreislaufbeschwerden bis zum Kollaps, Schmerzen während und nach der Behandlung, lokale Infektionen und Hämatome auftreten.

Zur Vorbeugung von Kreislaufbeschwerden und Kollaps (ed. Kubierna 2009, p. 31) sollte die Patientin/der Patient liegend behandelt werden. Lokale Infektionen können durch Desinfektion der Einstichstelle und Verwendung von sterilen Einwegnadeln vermieden

werden. Hämatome sind immer möglich, jedoch sollten sie aufgrund der relativ dünnen Nadeln keine allzu große Ausprägung erlangen. Vorsicht ist dennoch bei Patientinnen/Patienten mit Gerinnungsstörungen (Anamnese) geboten, da mehrere Nadeln gleichzeitig gesetzt werden und so multiple Hämatome entstehen können. Schmerzen während der Nadeltherapie sind durch eine entspannte Lagerung der Patientin/des Patienten oder einer Korrektur der Nadelposition zu vermeiden/auszugleichen. Nicht zu verwechseln sind Schmerzen während der Behandlung mit Empfindungsänderungen (Stux et al. 2003, p. 271), eventuell entlang eines Meridianverlaufs. Werden Taubheit, Kribbeln, Druck, Wärme- oder Schweregefühl rund um die Nadel beschrieben, so handelt es sich um die sogenannte „De Qi“-Sensation, die eine richtige Lokalisation der Nadelspitze anzeigt. Persistierende Schmerzen nach der Behandlung sollten nicht länger als 1-2 Tage bestehen und können Zeichen einer sogenannten „Erstverschlechterung“ sein, die auf ein deutliches Ansprechen des Körpers auf die Akupunkturtherapie hinweist. Komplikationen, die nicht auftreten sollten (Stux et al. 2003, p. 275), sind Perforationen von inneren Organen, wie Lunge, Magen oder Rückenmark. Des Weiteren ist zu beachten, dass die Akupunktur nur Einfluss auf die vorhandenen Reserven/Energien des Körpers nehmen kann, um Disharmonien auszugleichen. Die chinesischen Syndrome der Mangelzustände (ed. Kubiena 2009, p. 28) sowie entsprechende naturwissenschaftliche Pathologien (konsumierende Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, Tumore, Abszesse, u.a.) dürfen auf keinen Fall ausschließlich mit Akupunktur behandelt werden (ed. Kubiena 2009, pp. 1-2)!

1.5 Ethische Aspekte der In vitro Fertilisation

IVF bietet sterilen Paaren die Möglichkeit eine oder mehrere Schwangerschaften zu erzielen. Diese Methode darf nicht unkritisch angewandt werden (Maier 2000, pp. 59-60), denn sie birgt die Gefahr Auslöser einer psychischen Erkrankung zu werden. Dieses Verfahren ist für beide Partner in vielerlei Hinsicht eine große Herausforderung. Die Frau übernimmt dabei fast ausschließlich die Bürde der physischen Beanspruchungen (ovarielle Hyperstimulation, Follikelpunktion, Embryotransfer, Mehrlings-/Schwangerschaft) und hat folglich auch einen erhöhten Zeitaufwand und einen vermehrten Einfluss auf ihren Beruf zu erwarten. Beide Partner haben die Herausforderungen der psychischen, sozialen und finanziellen Beanspruchungen zu tragen. Vor dem ersten Behandlungszyklus haben die Paare vergeblich versucht eine Schwangerschaft zu erzielen und zusätzlich noch einen mehr oder weniger aufwendigen Untersuchungs- und Behandlungszyklus hinter sich. Der Enttäuschung, der nicht auf dem natürlichen Wege möglichen Reproduktion (dem Sinn des

Lebens in vielen Kulturen) und den Vorurteilen der Gesellschaft gegenüber unfruchtbaren Paaren, auch dieser psychischen Belastung haben sich sterile Paare zu stellen. Ist die Frau zwischen 30 und 40 Jahren (Kern 2013, p. 10; Maier 2000, p. 57), so unterliegt das Paar dann noch zusätzlich einem Zeitdruck. Denn im Durchschnitt sind vier IVF-Zyklen notwendig um eine erfolgreiche Schwangerschaft zu erzielen und diese Rate erhöht sich mit dem Alter der Frau.

Die Paare werden heutzutage nicht nur gründlich untersucht sondern auch ausführlich über die möglichen Therapiemethoden und eventuell eintretende Komplikationen aufgeklärt. Der Reproduktionsmediziner kann dennoch nur für Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit Sorge tragen (Maier 2000, p. 66), jedoch das Endergebnis nicht zu hundert Prozent vorhersagen. Dementsprechend ist die tatsächliche, individuelle Belastung des jeweiligen Paares sowie deren Umgang mit den Herausforderungen eines IVF-Zyklus und dessen Folgen (auch im Falle einer erfolgreichen Schwangerschaft) nicht abzuschätzen.

Sich einer therapeutischen Maßnahme zu unterziehen bedeutet (Maier 2000, p. 68) in eine Veränderung zu „investieren“, die Erkrankung Sterilität zu „bekämpfen“ und eventuell die Möglichkeit der permanenten ungewollten Kinderlosigkeit zu verdrängen. Dementsprechend bedeutet ein IVF-Zyklus Hoffnung und (eventuell unerfüllbare) Erwartungen auf ein oder mehrere Kinder, die jedoch in rund drei Viertel der Fälle enttäuscht werden. Dieses Auf und Ab von Hoffnung, Erwartung und Enttäuschung sowie die zusätzlichen sozialen, zeitlichen, finanziellen und auch physischen Herausforderungen an ein steriles Paar bergen die Gefahr der Entwicklung einer psychischen Störung. Zu diesen Folgeerkrankungen (Maier 2000, p. 75) zählen vor allem psychosomatische Symptome, Depression, soziale Isolation, Sucht und auch Sucht nach Behandlung. Daher ist es wichtig, dass im Zuge der Anamnesegespräche diese möglichen Konflikte zur Sprache kommen und bei jedem weiteren Zyklus erneut eine Anamnese durchgeführt wird. Der/die Reproduktionsmediziner/in ist vorrangig Techniker/in, der/die die Verfahren IVF/ISCI beherrscht jedoch keine Psychotherapie durchführen kann. In Österreich ist das Angebot einer psychologischen Begleitbehandlung im Zuge eines IVF-Zyklus gesetzlich vorgeschrieben (siehe Anhang: *Gesamte Rechtsvorschrift für Fortpflanzungsmedizingesetz* (2013) §7 Abs. 2, Fassung vom 25.03.2013).

Kapitel 1.5 befasst sich mit den physischen, psychischen und sozioökonomischen Belastungen der Sterilität und der IVF. Jedoch sind die Erfolgchancen eines IVF-Zyklus mit einer SSR von rund 30% (Kern 2013) begrenzt. Folglich ist die Anhebung der SSR

eines IVF-Zyklus Gegenstand der aktuellen Forschung. Durch Anwendung von Akupunktur würden sich, entsprechend der Lehre der TCM (ed. Kubiena 2009, pp. 1-3), zwei Vorteile ergeben: Diese Therapieform ist nebenwirkungsarm und behandelt gleichzeitig die psychische und physische Konstitution der Patientin/des Patienten.

Aus den oben genannten Gründen befasst sich diese Diplomarbeit mit der Verbesserung der SSR eines IVF-Zyklus durch Akupunkturbehandlung anhand der aktuellen Literatur. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass eine Akupunkturbehandlung im Rahmen eines IVF-Zyklus die SSR erhöht.

2 Material und Methoden

Die Literaturrecherche erfolgte anhand der, über die Bibliothek der medizinischen Universität Graz, zugänglichen Datenbanken (CINAHL, ISI Web of Knowledge, OvidSP, PubMed). Es wurde nach den Begriffen „acupuncture + in vitro fertilization“ und den Wortlauten „acupuncture + assisted reproduction“ gesucht. Der Zeitraum erstreckte sich auf alle veröffentlichten wissenschaftlichen Artikel bis zum April 2013. In Tabelle 17 befinden sich die, nach Datenbanken getrennten, Suchergebnisse.

Tabelle 17 Literaturrecherche bis April 2013

Suchbegriffe	Anzahl Resultate			
	<i>CINAHL</i>	<i>ISI Web of Knowledge</i>	<i>OvidSP: ACP Journal Club, EMBASE, Medline, Pascal, Biomed, Cochrane Library</i>	<i>PubMed</i>
acupuncture + in vitro fertilization	54	133	291	73
acupuncture + assisted reproduction	11	36	144	32

In diese Diplomarbeit wurden Studien und Reviews, die den Einfluss von Akupunktur auf die SSR bei IVF untersuchten, eingeschlossen. Die Art der Akupunktur (traditionelle Nadelakupunktur, Elektrostimulation oder Laserakupunktur) und die Art der Kontrolle (Standard-IVF-Procedure, Sham- oder Placebo-Akupunktur) spielten dabei keine Rolle. Studien und Reviews, die Akupunktur zur Schmerzreduktion während der Follikelpunktion betrachteten, wurden nicht in diese Arbeit inkludiert, da diese Methode

keinen Einfluss auf die SSR ausübt (Cheong, Hung Yu Ng & Ledger 2008; El-Toukhy et al. 2008; Kwan et al. 2013; Zheng et al. 2012b). Um die Rahmenbedingungen einer Diplomarbeit aufrecht zu erhalten, wurde beschlossen nur Publikationen, die über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz verfügbar waren, in diese Arbeit aufzunehmen.

Die Entscheidung auch Reviews in diese Arbeit zu inkludieren beruhte auf zwei Argumenten: Zum einen beinhalten diese unveröffentlichte Daten, die auf Anfrage von den Studienautoren ergänzt wurden, zum anderen wurden auch RCT auf Chinesisch (Zheng et al. 2012a; Zheng et al. 2012b) in einige Reviews eingeschlossen. Mit dem Einschluss deskriptiver Studien (Weiß 2008, pp. 264-78) und RCT sollten die unterschiedlichen Umweltbedingungen, klinischer Alltag und starre Versuchsbedingungen, aufgezeigt werden.

3 Ergebnisse – Resultate

Insgesamt entsprachen 19 Studien und sechs Reviews mit Meta-Analyse den Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit. Acht der inkludierten Studien wurden nur als Abstract veröffentlicht. Der Stichprobenumfang, der inkludierten Studien, erstreckte sich von 13 bis zu 472 Teilnehmerinnen. Die Reviews mit Meta-Analyse inkludierten mindestens sieben (1.366 Probandinnen) bis maximal 24 RCT (5.807 Probandinnen).

Sechs der eingeschlossenen Studien (n=1.169) konnten eine statistisch signifikante Verbesserung der SSR bei IVF durch komplementäre Akupunkturtherapie aufzeigen. Eine, als Abstract veröffentlichte, Studie (Omodei et al. 2010) führte keine statistische Auswertung durch. Die Resultate (n=168) dieser sprechen für eine Erhöhung der SSR durch Akupunktur. Zwölf der inkludierten Studien (n=2.122) konnten hingegen keine statistisch signifikante Verbesserung der SSR bei IVF durch begleitende Akupunkturapplikation feststellen (Tabelle 27 + Tabelle 28). Im Gegensatz dazu, ergaben vier Meta-Analysen eine signifikante Verbesserung der SSR durch komplementäre Akupunkturbehandlung. Zwei der inkludierten Reviews konnten keinen signifikanten Effekt von Akupunkturtherapie auf die SSR bei IVF aufzeigen (Tabelle 32). Alle in diese Arbeit eingeschlossenen Reviews stellten eine signifikante Heterogenität zwischen den, in ihren Publikationen, inkludierten RCT fest.

3.1 Studien

3.1.1 Paulus et al. 2002, Deutschland

Vor Veröffentlichung dieser Studie gab es nur wenige Publikationen die die Anwendung von Akupunktur bei ART erforschten. Mit diesem RCT wollten die Autorinnen/Autoren den Effekt von Akupunktur auf die SSR bei IVF untersuchen, wenn Akupunktur am Tag des Embryotransfers (ET) appliziert wird.

160 Frauen, die einen IVF-Zyklus am Christian-Lauritzen-Institut (Ulm) planten und eine gute Embryoqualität aufwiesen wurden in die Studie inkludiert. Patientinnen bei denen kein ET durchgeführt werden konnte wurden aus der Studie ausgeschlossen. Mittels einer computerunterstützten Randomisierungsmethode wurden die Probandinnen in zwei Gruppen (Akupunktur AG vs. Kontrolle KoG) mit je 80 Frauen geteilt. Die IVF erfolgte, bei allen Teilnehmerinnen, entsprechend dem Standardverfahren des Instituts. Dieses beinhaltete eine transvaginale Follikelpunktion 36-38 Stunden nach der hCG-Gabe. 48 Stunden nach der Insemination (101 IVF, 59 ICSI) wurden die Embryonen entsprechend ihrer Qualität beurteilt. Der ET erfolgte zwei bis drei Tage nach der Follikelpunktion. Beim ET wurden maximal drei Embryonen (ausschließlich mit guter Qualität) in das Cavum uteri instilliert (entsprechend der deutschen Gesetzgebung). Alle FP und ET führte dieselbe Ärztin/derselbe Arzt durch. Dieser/diesem war die jeweilige Gruppenzuteilung der Teilnehmerinnen nicht bekannt. Direkt vor und nach dem ET wurde mittels Doppler-Ultraschall die Durchflussrate der Aa. uterinae gemessen. Ein/e Untersucher/in führte alle Ultraschallmessungen durch. Nach dem ET folgte eine Bettruhe von 25 Minuten. Die Gelbkörperphase wurde mittels transvaginaler Applikation von Progesteron unterstützt (Beginn nach der Follikelpunktion). Die Bestimmung des Serum- β -hCG Wertes erfolgte 14 bis 16 Tage nach dem ET. Im Falle einer Schwangerschaft wurde die Progesterongabe bis zur achten SSW fortgeführt, ansonsten endete diese umgehend.

Die Patientinnen der AG erhielten, zusätzlich zur IVF, je eine Akupunkturbehandlung 25 Minuten vor und 25 Minuten nach dem ET. Die Behandlungsdauer betrug ebenfalls 25 Minuten, wobei eine De Qi-Sensation beim Einstich und 10 Minuten danach durch Nadelrotation ausgelöst wurde. Ziel der Akupunkturtherapie war die Harmonisierung des Uterus und die Relaxation der Patientin (siehe Tabelle 18). Alle Akupunkturapplikationen wurden von dem/derselben Akupunkteur/in, in dergleichen Art und Weise, ausgeführt.

Tabelle 18 Punkteauswahl Paulus et al. (2002)

Zeitpunkt	Körperakupunktur	Ohrakupunktur
	<i>Einwegstahlnadeln 0,25x25mm</i>	<i>Einwegstahlnadeln 0,2x13mm</i>
vor ET	KS6, MP8, Le3, LG20, Ma 29	Punkte 55, 58, 22, 34; jeweils zwei Nadeln am rechten bzw. linken Ohr,
nach ET	Ma36, MP6, MP10, Di4	deren Positionen bei der 2. Sitzung gewechselt wurden
Wirkung	Milz-, Magen- und Dickdarm-Punkte sowie Ohrpunkt 58 stabilisieren Xue und Qi im Uterus; KS6, Le3 und LG20 sowie Ohrpunkte 34, 55 wirken beruhigend; Ohrpunkt 22 harmonisiert das endokrine System	

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Student's-t-Test zur Testung von Ungleichheiten zwischen den demografischen und klinischen Eigenschaften der Probandinnen und dem Chi-Quadrat Test zum Vergleich der Studienarme. Die beiden Studiengruppen wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf ihre demografischen und klinischen Charakteristika auf. Es konnte kein Unterschied bei der Blutflussimpedanz der Aa. uterinae beider Gruppen (sowohl vor als auch nach dem ET) festgestellt werden. Die CPR (Definition: Fruchtsack im Ultraschall sechs Wochen nach dem ET sichtbar) war in der AG im Vergleich zur KoG signifikant erhöht (42,5% vs. 23,6%, P=0,03).

Die Autorinnen/Autoren sehen anhand ihrer Studienergebnisse einen möglichen positiven Effekt von Akupunktur auf die SSR bei IVF, wenn die Behandlung rund um den ET erfolgt.

3.1.2 Dieterle et al. 2006, Deutschland

Ziel dieses RCT war den Einfluss von Akupunktur, in der Lutealphase, auf das IVF-Outcome zu bestimmen. Zur Minimierung des psychologischen (Placebo) Effekts erhielt die KoG eine Placebo-Akupunkturbehandlung. Eine Poweranalyse ergab eine geschätzte Anzahl von 110 Teilnehmerinnen pro Gruppe, bei einer vermuteten CPR von 20% in der KoG und einem Minimalunterschied von 15% zwischen den beiden Armen sowie einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Insgesamt nahmen 225 Frauen an der Studie teil. Diese wurden mittels versiegelter Umschläge in zwei Gruppen randomisiert (AG n=116, KoG n=109). Die Zuteilung fand verblindet von der Ärztin/dem Arzt, die/der den ET durchführten, statt. Alle Patientinnen erhielten einen GnRH-

Agonisten ab dem 21. Tag des vorherigen Zyklus bis zur hCG-Injektion. Die KOH wurde mit rekombinanten FSH oder HMG durchgeführt. Eine Einleitung der Ovulation erfolgte mittels hCG, wenn mindestens drei Follikel ≥ 18 mm und eine adäquate Serum-E₂-Konzentration vorhanden waren. 35 Stunden danach fand die transvaginale FP statt. Zwei bis drei Tage nach der Punktion wurden maximal drei nicht selektierte Embryonen (entsprechend dem deutschen Embryonenschutzgesetz) in die Gebärmutter eingebracht. Zur Unterstützung der Gelbkörperphase erhielten die Patientinnen Progesteron ab dem Zeitpunkt der FP. Eine SS-Bestimmung (β -hCG-Serum-Konzentration) erfolgte zwei Wochen nach dem ET. Das Vorhandensein eines Fruchtsacks im transvaginalen Ultraschall 4-6 Wochen nach dem ET bestätigte eine klinische Gravidität (CP).

Bei beiden Armen wurde eine Akupunkturtherapie, mit einer Dauer von je 30 Minuten, direkt nach dem ET und drei Tage danach durchgeführt. Die De Qi-Sensation wurde beim Einstich und 15 Minuten danach durch Nadelrotation ausgelöst. Die Akupunkturprotokolle beider Gruppen sind in Tabelle 19 dargestellt. Alle Teilnehmerinnen erhielten die Akupunkturtherapie von derselben Ärztin/demselben Arzt. Die Akupunkturpunkte der KoG wurden so gewählt, dass sie, aus Sicht der TCM, keinen Einfluss auf die Fertilität nahmen. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass die Anzahl der Punkte bei allen Sitzungen vergleichbar war.

Tabelle 19 Punkteauswahl Dieterle et al. (2006)

Gruppe	Zeitpunkt	Körperakupunktur	Ohrakupunktur
		<i>4 cm lange Einweg-Stahlnadeln</i>	<i>Samen von Nelkengewächsen; für 2 Tage mit 10 minütiger Massage 2 x täglich</i>
Verum-Akupunktur (AG)	nach ET	Ma29, KS6, MP10, MP8, KG4, KG6	55, 58 22, 33
	3 Tage nach ET	Di4, MP6, Ma36, Ni3, Le3	gleiche Punkte wie nach ET nur auf dem anderen Ohr
Placebo-Akupunktur (KoG)	nach ET + 3 Tage nach ET	3E9, 3E12, Gb31, Gb32, Gb34	17, 14, 8, 53

Zur statistischen Analyse wurden der Student's-t-Test für stetige Merkmale und der Chi-Quadrat Test für diskrete Variablen angewandt. Bei allen Teilnehmerinnen wurde ein ET, mit mindestens einem Embryo, durchgeführt. Zwischen den beiden Studienarmen konnten

keine signifikanten Unterschiede, in Bezug auf demografische oder klinische Eigenschaften, festgestellt werden. Die Resultate zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied der Implantationsrate IR (14,2% AG vs. 5,9% KoG, $P < 0,01$), der CPR (33,6% AG vs. 15,6% KoG, $P < 0,01$) und der OPR (28,4% AG vs. 13,8% KoG, $P < 0,01$) zwischen den beiden Studienarmen. Daraus ergeben sich eine NNT von 5,5 bei der CP und eine NNT von 6,8 bei der OP. Sowohl die IR als auch die CPR nahmen mit der Anzahl der vorangegangenen IVF-Zyklen ab.

Der Effekt von Akupunktur auf den menschlichen Körper ist noch ungeklärt. Es werden sowohl neurologische, hormonelle als auch rein psychische Abläufe diskutiert. Dieser RCT zeigt eine signifikante Verbesserung der SSR durch Verum-Akupunktur bei IVF. Dennoch können die Autorinnen/Autoren einen negativen Effekt der Placebo-Akupunktur auf die SSR nicht ausschließen.

3.1.3 Westergaard et al. 2006, Dänemark

Basierend auf dem positiven Ergebnis der Studie von Paulus et al. (2002) soll dieser RCT den Effekt von Akupunktur nicht nur am Tag des ET sondern auch zwei Tage danach (näher am Zeitpunkt der Nidation) untersuchen. Diese Studie wurde von März 2003 bis Juni 2004 an einer privaten IVF-Klinik in Kopenhagen durchgeführt. Eine Poweranalyse ergab, dass bei einem signifikanten Unterschied zwischen AG und KoG von 11% und einer durchschnittlichen CPR von 25%, an dieser Klinik, ein Stichprobenumfang von rund 100 Patientinnen pro Gruppe erforderlich wäre. In dem Studienzeitraum von 16 Monaten wurde die Klinik von ca. 1.000 Paaren aufgesucht und 300 von ihnen stimmten einer Studienteilnahme zu. Das Randomisieren in drei Gruppen (je $n=100$) erfolgte mittels Ziehung von versiegelten Umschlägen zum Zeitpunkt der FP. 27 Patientinnen wurden nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen (aufgrund von fehlgeschlagenem IVF-Zyklus oder weil sie die Studie beendeten). Folglich war bei nur 273 Teilnehmerinnen ein IVF-Outcome verfügbar (AG1 $n=95$, AG2 $n=91$, KoG $n=87$).

Die KOH gestaltete sich unterschiedlich. Es kamen sowohl GnRH-Agonisten (Long-Protokoll), als auch GnRH-Antagonisten und in seltenen Fällen keine KOH zur Anwendung. 36 Stunden vor der transvaginalen FP erfolgte die Ovulationsauslösung mittels hCG. Drei Tage nach der FP wurden maximal drei Embryonen in die Gebärmutter eingebracht. Nach dem ET folgte eine Unterstützung der Lutealphase mittels intravaginalem Progesteron und Östrogen p.o. Rund zwei Wochen nach dem Transfer wurde die β -hCG-Konzentration im Serum bestimmt. Die CP wurde als Vorhandensein

eines Fruchtsacks fünf Wochen nach dem ET definiert. Als OP bezeichneten die Autorinnen/Autoren eine Schwangerschaft die länger als 12 Wochen bestand.

Tabelle 20 Akupunkturprotokoll Westergaard et al. (2006a)

Gruppe	Zeitpunkt	Akupunkturpunkte
AG1	25min vor ET	LG20, Ma29, MP8, KS6, Le3
	25min nach ET	Ma36, MP6, MP10, Di4
AG2	25min vor ET	LG20, Ma29, MP8, KS6, Le3
	25min nach ET	Ma36, MP6, MP10, Di4
	2 Tage nach ET	LG20, KG3, Ma29, MP10, MP6, Ma36, Di4
KoG		Standard-IVF-Procedure
Wirkung		MP6, MP8, MP10, Ma36 und Ma29 regulieren Qi und Xue im Uterus; Di4 und Le3 sind die sogenannten „vier Tore“, die Meridiane öffnen; KS6 und LG20 wirken gemeinsam mit Di4 und Le 3 beruhigend und entspannend

Tabelle 20 beschreibt das Akupunkturprotokoll dieser Studie. Alle Akupunkturtherapien dauerten 25 Minuten und die De Qi-Sensation wurde am Beginn und 10 Minuten danach erneut, durch Nadelmanipulation, ausgelöst. Die Punktauswahl erfolgte nach den Prinzipien der TCM (Niere reguliert die Reproduktion, Leber harmonisiert Qi-Fluss, Milz und Magen sind Quellen von Qi und Xue). Das Protokoll vor und nach dem ET gleicht, bis auf die fehlende Ohrakupunktur, dem von Paulus et al. (2002). Die Nadelapplikation erfolgte durch Krankenschwestern/Krankenpfleger, die zuvor von zwei Akupunkturinnen/Akupunkteuren unterwiesen wurden. Die Patientinnen der KoG hielten eine Bettruhe von einer Stunde nach dem ET ein und wurden nicht akupunktiert.

Die Datenauswertung erfolgte mittels des Student's-t-Tests und des Fishers Exakter Test. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der demografischen und klinischen Parameter zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Die CPR und die OPR waren in der AG1 im Vergleich zur KoG statistisch signifikant erhöht (CPR: 39% vs. 24%, P=0,038, OPR: 36% vs. 22%, P=0,049). Die CPR (36%) und OPR (26%) der AG2 waren im Vergleich zur KoG erhöht, aber nicht signifikant.

Dieser Versuch weist auf eine signifikante Erhöhung der SSR bei IVF hin, wenn eine komplementäre Akupunkturtherapie am Tag des ET erfolgt. Eine weitere Behandlung zwei Tage nach dem ET konnte keine signifikante Verbesserung der SSR erzielen. Der

Mechanismus von Akupunktur auf den menschlichen Körper ist nicht zur Gänze geklärt und wird immer wieder als reiner Placebo-Effekt bezeichnet. Nach Meinung der Autorinnen/Autoren sprechen zwei Tatsachen dieser Studie gegen einen reinen Placebo-Effekt. Erstens sollte man bei einem Placebo-Effekt annehmen, dass durch vermehrte Behandlung eine bessere Wirkung erzielt wird, welche in der AG2 nicht nachgewiesen werden konnte. Zweitens konnte in der Gruppe der ≥ 38 jährigen Frauen kein signifikanter Unterschied der SSR zwischen der AG1 und der KG festgestellt werden.

3.1.4 Smith, Coyle & Norman 2006, Australien

Dieser RCT fand an der Universität von Adelaide statt. Im Zeitraum von Mai 2003 bis Jänner 2005 wurde Frauen, bei denen ein ET geplant war, die Teilnahme an dieser Studie angeboten. Die Zielgrößen dieser Studie waren die CP (definiert als: fetale Herzaktivität im Ultraschall) und die OP (definiert als: SS ≥ 18 Wochen). Eine Poweranalyse, basierend auf den Daten von Paulus et al. (2002), ergab eine erforderliche Anzahl von 114 Teilnehmerinnen pro Gruppe bei einer Power von 80%, einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% und einer durchschnittlichen SSR von 30% an dieser Klinik. Die stratifizierte Randomisierung mit variablen Blockgrößen (2, 4, 6) erfolgte durch eine/n unabhängige/n Forscher/in, in Abhängigkeit vom Alter der Frauen und der Anzahl der erfolglosen IVF-Zyklen. 228 Studienteilnehmerinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert (AG n=110, KoG n=118). Alle Patientinnen erhielten unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung drei Akupunkturbehandlungen (Tag 9 der KOH, vor und nach dem ET) mit einer Dauer von je 25 Minuten. Das Akupunkturprotokoll basierte auf dem TCM-Syndrom der Frau und dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002) ohne *Le4* und LG20. Daraus resultierte eine Nadelanzahl von 6-14 bei der ersten Behandlung und 13 bzw. 10 Nadeln bei der zweiten und dritten Sitzung. Die Akupunktur wurde von zwei verschiedenen Akupunkturinnen /Akupunkteuren durchgeführt. In der AG kamen Nadeln (0,18 x 30mm) mit Führungsröhrchen zur Anwendung und eine De Qi-Sensation wurde mittels Nadelmanipulation ausgelöst. Die Frauen der KoG erhielten eine Sham-Akupunkturbehandlung (Punkte in der Nähe von richtigen Akupunkturpunkten) mit nicht invasiven Placebo-Nadeln nach Streitberger (0,30 x 30mm). Jeder Sham-Punkt wurde bilateral für ca. drei Minuten stimuliert.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels Chi-Quadrat Test, einer Intention-to-Treat-Analyse sowie der Berechnung des RR mit 95% Konfidenzintervall. Da bei einigen Frauen kein ET durchgeführt werden konnte, waren die SSR in der AG von nur 107

Teilnehmerinnen und in der KoG von nur 114 verfügbar. Zwischen den beiden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der demografischen und klinischen Merkmale festgestellt werden. Die SSR (Intention-to-Treat) waren zwar beide in der AG erhöht, jedoch erreichten sie keine statistische Signifikanz (CPR: 31% vs. 23%, $P=0,18$, $RR = 1,50$ 95% CI 0,82-2,71; OPR: 28% vs. 18%, $P = 0,08$). Die Frauen füllten nach Beendigung der Akupunkturtherapie einen Fragebogen bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen durch Akupunktur aus. Die häufigsten Antworten waren Entspannung, Beruhigung und sich energiegeladener zu fühlen, wobei die KoG signifikant ($P<0,05$) mehr Entspannungsgefühl angab. Um die Verblindung zu überprüfen wurden die Teilnehmerinnen nach ihrer vermeintlichen Gruppenzuteilung befragt, 11% errieten ihre Gruppe richtig.

Die Resultate zeigen keinen statistisch signifikanten Effekt von Akupunktur auf das IVF-Outcome, jedoch auch keine unerwünschten Nebenwirkungen dieser Behandlung. Nach Meinung der Autorinnen/Autoren liegt die Begründung der nicht signifikanten Differenz zwischen den beiden Armen in einem geringeren Effekt von komplementärer Akupunkturtherapie, als der von Paulus et al. (2002) beschrieben wurde. Dies könnte in einem Versuch mit größerer Fallzahl verifiziert werden. Ebenso zeigt eine detailliertere Datenauswertung, dass das Alter der Patientinnen einen wesentlichen Einfluss auf die SSR hatte (<35 Jahre: 46,5% AG vs. 38,6% KoG; 35-39 Jahre: 30,9% AG vs. 35,0% KoG).

3.1.5 So et al. 2009, China

Als erweitertes Studiendesign im Vergleich zu früheren Studien soll in diesem doppelblinden RCT Verum-Akupunktur mit Placebo-Akupunktur verglichen werden. Die Studie wurde an der Universität von Hong Kong/Queen Mary Hospital durchgeführt. Patientinnen wurden zum Zeitpunkt der FP eingeladen an der Studie teilzunehmen. Frauen mit einer Uterusanomalie oder nicht durchgeführtem ET (fehlgeschlagene Konzeption, OHSS) wurden von der Studie ausgeschlossen. Die KOH erfolgte nach dem Schema des Long-Protokolls, mit Beginn in der mittleren Gelbkörperphase des Vor-Zyklus, durch Gabe eines GnRH-Agonisten, 4x täglich transnasal. Am zweiten Tag des Behandlungszyklus folgte eine transvaginale Ultraschallkontrolle. Bei Fehlen einer Ovarialzyste und einem Serum-Östrogen-Wert <200 pmol/l wurde mit der KOH, durch Einnahme von HMG, begonnen. Zeigten sich bei der Follikulometrie ein Follikel ≥ 18 mm und mindestens drei Follikel ≥ 16 mm, so wurde die Ovulation mittels hCG i.m. initiiert. 36 Stunden danach erfolgte die transvaginale Follikelpunktion. Zwei Tage nach der Punktion wurden maximal zwei Embryonen in den Uterus eingebracht. Eine Unterstützung der

Gelbkörperphase fand durch Gabe von hCG oder Progesteron transvaginal statt. 16 Tage nach dem ET wurde anhand einer Harnprobe ein SS-Test durchgeführt. Bei positivem Ergebnis folgte 10-14 Tage danach eine Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der SS (Vorhandensein mindestens eines Fruchtsacks). Die primären und sekundären Zielgrößen dieses Versuchs waren: positiver Harntest, die CP (definiert als: Fruchtsack im US oder eine histologische Betätigung eines Fruchtsacks bei Abortus), die OP (definiert als: ≥ 10 Wochen SS) und die Lebendgeburt (definiert als: Lebendgeburt nach mindestens 24 SSW). Eine Poweranalyse ergab, dass bei einer SSR von 35% pro ET an dieser Klinik und einer angenommenen Verbesserung von 15% dieser, bei einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% eine Anzahl von 185 Teilnehmerinnen pro Gruppe erforderlich sei. 370 Frauen stimmten in einem Zeitraum von August 2006 bis Juli 2007 der Studienteilnahme zu und alle beendeten diese (SSR bei allen verfügbar). Die Randomisierung der Probandinnen erfolgte elektronisch, mit einer Blockgröße von 10 (Verhältnis 1:1) und stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen IVF-Zyklen. Weder die Patientinnen noch das Klinikpersonal oder die Embryologin/der Embryologe erfuhren von der Gruppenzuteilung der Frauen. Alle Akupunkturbehandlungen wurden von derselben Akupunkteurin (E.W.S. So) durchgeführt, die TCM studiert hatte und eine Akupunkturerfahrung von zwei Jahren aufwies. Das Akupunkturprotokoll glich dem von Paulus et al. (2002) mit Ausnahme der Ohrakupunktur. (Tabelle 21)

Tabelle 21 Akupunkturprotokoll So et al. (2009)

Gruppe	Zeitpunkt	Akupunkturpunkte	Bemerkung
Verum-Akupunktur AG	vor ET	KS6, MP8, Le3, LG20, Ma29	<i>Einwegstahlnadeln 0,30x40m; Dauer: 25min; De Qi-Sensation bei Einstich und 10min danach</i>
	nach ET	Ma36, MP6, MP10, Di4	<i>durch Nadelmanipulation,</i>
Placebo-Akupunktur KoG	gleiche Punktlokalisation und Zeitpunkt wie AG		<i>nicht invasive, stumpfe Streitberger Placebo-Nadeln 0,30x30mm</i>

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde eingesetzt um eine Normalverteilung der stetigen Merkmale zu testen. Die Datenauswertung erfolgte mit einer Intention-to-treat-Analyse (Student's-t-Test) sowie mit dem Wilcoxon-Rangsummentest (U-Test von Mann-Whitney)

und dem Chi-Quadrat-Test. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der demografischen und klinischen Charakteristika zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Alle SSR waren in der KoG (n=185) im Vergleich zur AG (n=185) erhöht. Eine signifikante Differenz der Resultate konnte nur beim positiven Harntest gefunden werden (Übersicht in Tabelle 22).

Tabelle 22 Resultate SSR (So et al. 2009)

SSR	AG [%]	KoG [%]	P-Wert
positiver Harntest	43,8	55,1	0,038
CPR	38,9	49,2	0,059
OPR	31,9	40,5	0,105
LBR	29,7	38,4	0,100

Nach der letzten Akupunkturbehandlung füllten die Teilnehmerinnen einen Fragebogen über ihre vermeintliche Gruppenzuteilung aus, um die Validität der Doppelblindstudie zu überprüfen. Die Verteilung der geratenen Gruppenzuteilungen (Tabelle 23) war zwischen beiden Studienarmen vergleichbar, obwohl rund 30% der Frauen bereits Erfahrung mit Akupunktur aufwiesen.

Tabelle 23 geratene Gruppenzuteilung (So et al. 2009)

Gruppe erraten	AG [%]	KG [%]
AG	60,0	51,4
KG	8,1	15,7
unentschlossen	31,9	32,9

Neben der SSR und der vermeintlichen Gruppenzuteilung wurden auch die Uterusdurchblutung (vor und nach der ersten Akupunktursitzung) sowie die Serum-Kortisol-Konzentrationen und das Angstempfinden (vor der ersten und nach der zweiten Akupunktursitzung) bestimmt. All diese Parameter waren, unabhängig vom Messzeitpunkt, bei beiden Gruppen vergleichbar. Betrachtet man den Unterschied zwischen der ersten und zweiten Messung, so veränderten sich diese Parameter signifikant (d.h. bei beiden Studienarmen signifikant weniger Blutfluss nach der ersten Sitzung und signifikant geringere Serum-Kortisol-Konzentrationen und geringeres subjektives Angstempfinden nach der zweiten Akupunktursitzung im Vergleich zu vor der ersten).

Da bekannt ist, dass Akupunktur einen starken Placebo-Effekt hervorrufen kann sollte diese Doppelblindstudie, nach Vorstellung der Autorinnen/Autoren, den bestmöglichen Versuchsaufbau darstellen. Dieses unerwartete Ergebnis lässt zwei Rückschlüsse zu: 1.) Verum-Akupunktur senkt die SSR oder 2.) Placebo-Akupunktur erhöht die SSR. Aufgrund der Resultate dieses Versuchs gehen die Autorinnen/Autoren davon aus, dass stumpfe Placebo-Nadeln nach Streitberger keine inerte Kontrolle darstellen sondern möglicherweise einen ähnlichen Effekt wie Akupressur ausüben.

3.1.6 Domar et al. 2009, USA

Mehrere, bis zu Beginn dieser Studie, veröffentlichte RCT zeigten einen positiven Effekt von Akupunktur auf die SSR bei IVF auf. Trotz der positiven Resultate dieser RCT gibt es keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass diese Ergebnisse nicht auf einen reinen Placebo-Effekt sondern auf einen bis dato unbekanntem Wirkmechanismus der Akupunktur zurückzuführen sind. Paulus und Kollegen (Paulus et al. 2002) publizierten einen Versuch bei dem mittels 25 minütiger Akupunkturtherapie, vor und nach dem ET, eine signifikante Erhöhung der SSR erzielt werden konnte ($P=0,03$). Dieselben Autorinnen/Autoren (cited in Domar et al. 2009, p. 723) veröffentlichten ein Jahr später eine weitere Studie (nur als Abstract) in der Verum- mit Placebo-Akupunktur verglichen wurden. Diesmal konnte kein signifikanter Unterschied der SSR zwischen den Studienarmen festgestellt werden ($P=0,39$). Aus diesen Gründen wollten die Autorinnen/Autoren den Versuch von Paulus et al. (2002) reproduzieren, um einen reinen Placebo-Effekt ausschließen zu können.

Dieser RCT fand an einer privaten IVF-Klinik bei Boston im Zeitraum von Jänner bis Juli 2006 statt. Frauen die für einen ET (keine Spendereizellen) vorgesehen waren, wurden zuvor (am Tag als sie ihre Fertilisationsrate erfuhren oder bei der Aufklärung zum ET) eingeladen an der Studie teilzunehmen. Die Befragung und Einwilligung der Patientinnen erfolgte abgeschirmt vom Klinikpersonal durch den Akupunkteur (J. Kelliher) und die Paare wurden darauf hingewiesen ihre Gruppenzuteilung nicht bekannt zu geben. Die Randomisierung der Teilnehmerinnen fand elektronisch statt. Die Probandinnen der AG wurden am Tag des ET entsprechend dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002) akupunktiert. Die Frauen in der KoG hielten einzig und allein eine 25 minütige Bettruhe nach dem ET ein.

Eine Gesamtanzahl von 150 Frauen willigte in diese Studie ein, wovon vier aus unterschiedlichen Gründen die Studie nicht beendeten. Die verbleibenden Teilnehmerinnen wurden in zwei Gruppen (AG, KoG) zu je 68 Frauen randomisiert. Der erste SS-Test

erfolgte elf Tage nach dem ET (β -hCG-Bestimmung). Die CP war definiert als Vorhandensein mindestens eines Fruchtsacks mit fetaler Herzaktivität. Zur statistischen Auswertung der quantitativen und qualitativen Variablen wurden der Student's-t-Test und der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich ihrer demografischen und klinischen Charakteristika vergleichbar. Keine signifikante Differenz konnte bei der β -hCG-Bestimmung (50,0% AG vs. 42,6% KoG, $P=0,47$) oder der CPR (30,8% AG vs. 33,8% KoG, $P=0,69$) zwischen den beiden Studienarmen aufgezeigt werden. Eine getrennte Analyse der Patientinnen mit guter Embryoqualität, entsprechend Paulus et al. (2002), ergab ebenfalls keine signifikante Veränderung der SSR (CPR: 42% AG vs. 47% KoG). Eine Auswertung von Fragebögen, die die Teilnehmerinnen am Ende ihres IVF-Zyklus ausfüllten, ergab signifikant weniger Angst- und vermehrt Entspannungsgefühl in der AG im Vergleich zur KoG.

Diese Studie konnte die Ergebnisse von Paulus et al. (2002) nicht reproduzieren. Dennoch gehen die Autorinnen/Autoren nicht von einem reinen Placebo-Effekt von Akupunktur aus. Die SSR der AG hätte folglich deutlich erhöht sein sollen, da die Patientinnen dieser Gruppe eine signifikante subjektive Verbesserung der Emotionen beim ET angaben. Vielmehr meinen die Autorinnen/Autoren, dass die fehlende Verblindung in anderen Studien (Dieterle et al. 2006; Paulus et al. 2002) zu einem Placebo-Effekt beim Klinikpersonal und folglich zu einer erhöhten SSR geführt hat. Ebenso könnte die Qualität der Embryonen eine entscheidende Rolle spielen. Dieser RCT ist der erste aus den USA, der die Auswirkung von Akupunktur bei IVF untersucht. Möglicherweise haben die geographisch unterschiedlichen Verfahren einen Einfluss auf die Resultate.

3.1.7 Magarelli, Cridennda & Cohen 2009, USA

Mehrere Publikationen wiesen darauf hin, dass erhöhter Stress (erhöhte Konzentrationen von Adrenalin oder Kortisol) mit einer verminderten SSR bei IVF einhergehen könnte. Das Ziel dieses Versuchs war herauszufinden, ob eine komplementäre Akupunkturtherapie bei IVF eine Veränderung der Stresshormone Kortisol (CORT) und Prolaktin (PRL) bewirkt.

Diese prospektive Kohortenstudie basierte auf folgenden Prinzipien: das Laborpersonal informierte in Frage kommende Patientinnen, weder die Akupunkteurin/der Akupunkteur noch das Klinikpersonal wussten wer an dieser Studie teilnahm, alle Blutproben wurden eingefroren, die IVF wurde ausschließlich aufgrund klinischer Aspekte durchgeführt, die Entscheidung für eine Akupunkturbehandlung kam ausschließlich von der Patientin/dem Paar und die Datenanalyse erfolgte erst nach Vollständigkeit aller Ergebnisse (rund ein

Jahr nach Studienbeginn). Die Blutabnahmen erfolgten an folgenden Fixpunkten: beim Erstgespräch, drei Tage danach, am Beginn der Down-Regulation, täglich während der KOH, am Tag der hCG-Gabe, einen Tag danach und am Tag des SS-Tests. Unterschiedliche Variable können den Hormonhaushalt beeinflussen. Um diese Variablen zu dezimieren wurden folgende Richtlinien für diese Studie festgelegt: alle Blutproben wurden vor 8:00 Uhr morgens entnommen, alle Patientinnen erhielten Gonadotropine, Kinderaspirin sowie einen GnRH-Agonisten und die beiden Gruppen wurden anhand mehr als 80 verschiedenen Parametern miteinander verglichen. Alle Probandinnen beendeten ihren IVF-Zyklus mit einem ET.

Eine Poweranalyse basierend auf einer 26% Differenz der SSR (entsprechend fünfjähriger Erfahrung mit dem Cridennda/Magarelli-Protokoll) ergab eine Mindestanzahl von 20 Frauen pro Gruppe. Insgesamt nahmen 67 Frauen an der Studie teil, wovon 34 nach dem Cridennda/Magarelli-Protokoll akupunktiert wurden und 33 keine Akupunktur erhielten. Das Cridennda/Magarelli-Protokoll ist eine Modifikation zweier Akupunkturprotokolle vorangegangener Publikationen (Paulus et al. 2002; Stener-Victorin et al. 1996). Es besteht aus neun EA-Sitzungen vor der FP und zwei Akupunkteinheiten um den ET herum (24 Stunden vor dem ET + eine Stunde nach dem ET). Die Akupunkturtherapie führten Akupunkteurinnen/Akupunkteure in der Nähe der Wohnsitze der Teilnehmerinnen durch. Diese Akupunkteurinnen/Akupunkteure waren Vertragspartner der IVF-Klinik und in dem starren Cridennda/Magarelli-Protokoll unterwiesen worden. Zur statistischen Auswertung der Daten wurden der t-Test, der Chi-Quadrat-Test, eine Logrank-Analyse (Kurvenvergleich mit allen Punkten über die Zeit) und eine Varianzanalyse genutzt.

Die CPR wies eine signifikante Differenz zwischen den beiden Studienarmen auf (51% AG vs. 37% KoG, $P < 0,05$). Die Analysen der Blutproben zeigten teils signifikante Unterschiede bei den Hormonkonzentrationen (CORT und PRL). In der AG waren sowohl die CORT- als auch die PRL-Konzentrationen erhöht (ein eher unerwartetes Ergebnis). Aufgrund der Resultate dieses Versuchs und der Ergebnisse anderer Publikationen gehen die Autorinnen/Autoren davon aus, dass verminderte PRL-Konzentrationen nicht förderlich für eine erfolgreiche IVF sind. Ebenso wie die PRL-Konzentrationen waren auch die CORT-Spiegel in der AG im Vergleich zur KoG erhöht (ab rund einer Woche nach Beginn der Gonadotropingabe signifikant). In einigen Studien werden erhöhte CORT-Konzentrationen mit einer erhöhten SSR verbunden. Dennoch gibt es viele andere Studien in denen erhöhter Stress mit vermindertem Outcome korreliert. Deshalb ist fraglich, ob erhöhte CORT-Spiegel den IVF-Ausgang positiv oder negativ beeinflussen.

Die Autorinnen/Autoren sind der Meinung, dass ihr spezielles Akupunkturprotokoll (9 EA-Sitzungen vor der FP und zwei Behandlungen um den ET herum), aufgrund der hohen Anzahl an Sitzungen, einen signifikanten Effekt auf die SSR der AG bewirkte. Nur zwei Akupunktur-Einheiten vor und nach dem ET halten die Autorinnen/Autoren für einen zu geringen Einfluss auf eine langjährige Fertilitätsstörung und folglich auf die SSR. Der Wirkmechanismus von Akupunktur auf die Reproduktion konnte in diesem Versuch nicht geklärt werden. Für die Autorinnen/Autoren steht der Wirkmechanismus von Akupunktur bei IVF in engem Zusammenhang mit der unnatürlichen Hormonsituation aufgrund der KOH.

3.1.8 Balk et al. 2010, USA

Am Magee-Womens Krankenhaus in Pittsburgh können sich Patientinnen aussuchen, ob sie eine begleitende Akupunkturtherapie, zu ihrem IVF-Zyklus, in Anspruch nehmen möchten oder nicht. Die Autorinnen/Autoren dieser prospektiven Kohortenstudie gehen davon aus, dass ein erhöhtes Stresslevel, über regulative Mechanismen des Sympathikus, zu einer Senkung der SSR führt. Sie postulieren, dass reduziertes Stressempfinden am Tag des ET zu einer Verbesserung der Uterusdurchblutung führt und folglich eine Optimierung der Rezeptivität erfolgt.

Am Tag des ET wurde allen Patientinnen der Klinik (außer Leihmüttern) eine Teilnahme an der Studie angeboten. Die Entscheidung, ob sie eine Akupunkturbehandlung wünschten oder nicht, erfolgte bereits vor dem ET. Eine Powerkalkulation ergab, dass bei einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% eine Teilnehmerinnenanzahl von 20 pro Gruppe erforderlich sei, um eine signifikante Differenz der SSR zu bestimmen. Eine Gesamtanzahl von 57 Frauen stimmte der Studienteilnahme zu. Alle Probandinnen füllten, jeweils vor und nach dem ET, einen Fragebogen (Perceived Stress Scale nach Cohen) zur Bestimmung des subjektiven Empfindens aus. Die Frauen der AG erhielten zusätzlich eine Akupunkturtherapie entsprechend dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002). Alle Akupunkturbehandlungen wurden durch eine einzige Ärztin/einen einzigen Arzt durchgeführt. Die Patientinnen der KoG hielten eine Bettruhe von 25 Minuten vor den ET und 30 Minuten (wie alle anderen Teilnehmerinnen) nach dem ET ein.

Die Auswertung der Perceived Stress Scale nach Cohen erfolgte mittels des t-Tests für verbundene Stichproben und die SSR wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Zum Vergleich stetiger Merkmale kam der Pearson Korrelationskoeffizient zur Anwendung. Das Durchschnittsalter in der AG (n=17) war im Vergleich zur KoG (n=40) erhöht, jedoch

nicht signifikant (37,5 Jahre AG vs. 35,8 Jahre KoG). Die Teilnehmerinnen der AG hatten sowohl vor als auch nach dem ET ein signifikant geringeres Stressempfinden ($P=0,01$ vor ET, $P=0,02$ nach ET). Auch zunehmendes Alter führte zu einer signifikanten Stressreduktion ($P=0,04$). Die SSR war in der AG, im Vergleich zur KoG, erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant (64,7% AG vs. 42,5% KoG, $P=0,13$). Vergleicht man aber die SSR der Frauen bei denen sich das Stressempfinden um mehr als zwei Punkte reduziert hatte (unabhängig deren Gruppenwahl), so ist die Veränderung signifikant (75,9% vs. 42,2%, $P=0,04$).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass subjektives Stressempfinden am Tag des ET einen signifikanten Einfluss auf den Ausgang eines IVF-Zyklus hat. Diese Studie zeigte, dass die Punkteauswahl nach Paulus et al. (2002) um den ET herum vermutlich keine Stressreduktion bewirkt. Die Stresslevels vor und nach dem ET beider Gruppen waren vergleichbar. Aus Sicht der Autorinnen/Autoren wird die SSR dennoch durch dieses Paulus-Protokoll über einen anderen, noch unbekanntem, Mechanismus beeinflusst. Die signifikant erniedrigten Stresslevels der AG beruhen nach Meinung der Autorinnen/Autoren auf Vorbehandlungen mit Akupunktur, die eine große Mehrheit der Probandinnen dieser Gruppe durchführen ließ. Limitationen dieser Studie sind: die geringe Anzahl der Teilnehmerinnen, die fehlende Randomisierung, die fehlende Verblindung und die fehlende Placebo-Kontrolle.

3.1.9 Moy et al. 2011, USA

Die Autorinnen/Autoren stellten die Hypothese auf, dass Verum-Akupunktur einen stärkeren Einfluss auf die SSR bei IVF habe als Sham-Akupunktur. Dieser doppelblinde RCT wurde an einer universitären Reproduktionsklinik in Chicago im Zeitraum von August 2006 bis Februar 2009 durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien zählten: sterile Frauen im Alter zwischen 18-38 Jahren, die einen frischen IVF-Zyklus starteten, keine Akupunkturerfahrung aufwiesen und deren ET drei Tage nach der Follikelpunktion durchgeführt wurde. Geeignete Patientinnen wurden am Tag ihrer FP eingeladen an der Studie teilzunehmen. Die Randomisierung der Teilnehmerinnen erfolgte mittels eines Zufallsgenerators (random number generator). Diese Zuteilung fand verblindet von Ärztinnen/Ärzten und Patientinnen statt und blieb bis zum Studienende geheim. Alle Probandinnen erhielten zwei 25 minütige Akupunktursitzungen mit sterilen Einwegstahlnadeln (siehe Tabelle 24). Diese Behandlungen wurden von unterschiedlichen Akupunkteurinnen/Akupunkteuren in einem separaten Raum durchgeführt.

Tabelle 24 Akupunkturprotokoll Moy et al. (2011)

Gruppe	Zeitpunkt	Körperakupunktur	Ohrakupunktur
AG	vor ET	KG6, MP8, Le3, Ma29, LG20	Shenmen, Sympathikus, Uterus, endokrines System; <i>Seitenwechsel</i>
	nach ET	Ma36, MP6, MP10, Di4	<i>bei der 2. Sitzung</i>
KoG	vor und	auf nicht-Meridian	Knie, Ferse, Allergie, Mund;
	nach ET	Punkten	<i>Seitenwechsel bei der 2. Behandlung</i>

14 Tage nach der Follikelpunktion erfolgte eine β -hCG Bestimmung und eine Kontroll-Analyse zwei Tage danach, wenn der SS-Test positiv ausfiel. Eine fetale Herzaktivität 5-6 Wochen nach der Punktion zählte als klinische Gravidität (CP). Alle Patientinnen wurden gebeten einen McGill-Schmerz-Fragebogen nach ihrer letzten Akupunkturbehandlung auszufüllen, um ihr subjektives Schmerzempfinden zu bestimmen.

Eine durchgeführte Poweranalyse basierte auf den Resultaten von Paulus et al. (2002) und ergab bei einer durchschnittlichen SSR von 32% der <38 jährigen Patientinnen dieser Klinik, einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% eine erforderliche Teilnehmerinnenanzahl von 109 pro Gruppe. Der Student's-t-Test und der Chi-Quadrat-Test wurden angewandt um die beiden Gruppen miteinander zu vergleichen.

161 Frauen stimmten der Studienteilnahme zu und wurden in zwei Gruppen randomisiert (Verum-Akupunktur AG n=87, Sham-Akupunktur KoG n=74). Eine Dame beendete die Studie nicht und deshalb waren in der AG die Ergebnisse von nur 86 Teilnehmerinnen verfügbar. Zwischen den beiden Gruppen konnten weder demografische noch klinische Unterschiede festgestellt werden. Die CPR betrug 45,3% in der AG und 52,7% in der KoG. Diese Differenz war nicht statistisch signifikant (P=0,353). 81,4% der Patientinnen in AG errieten ihre Gruppenzuteilung richtig. Im Gegensatz dazu errieten nur 23,3% der KoG ihre wahre Gruppenzuteilung. Die Auswertung der McGill-Fragebögen ergab eine signifikante Verschlechterung des subjektiven Empfindens in der AG bei den Punkten: ermüdend/einschläfernd, beängstigend und schmerzhaft.

Die CPR war bei diesem Versuch in der KoG im Vergleich zur AG erhöht, jedoch nicht signifikant. Dieser Unterschied könnte auf einen möglichen Placebo-Effekt durch Sham-Akupunktur zurückzuführen sein. Der kalkulierte Stichprobenumfang konnte in diesem RCT nicht erreicht werden. Zu wenige Frauen, die die Klinik konsultierten und keine Akupunkturerfahrung aufwiesen, stimmten einer Studienteilnahme (zwischen August 2006 und Februar 2009) zu. Eine post hoc Analyse anhand der Daten dieses Versuchs ergab eine

erforderliche Anzahl von 1.400 Frauen pro Gruppe, um eine klinisch signifikante Differenz zu sichern. Die Auswertung der McGill-Schmerz-Fragebögen (signifikant vermehrt schmerzhaft, ermüdend und beängstigend in der AG) könnte auch einen Hinweis auf eine vorhandene De Qi-Sensation sein, die entsprechend den Prinzipien der TCM nur an Akupunkturpunkten auslösbar ist.

3.1.10 Zhang et al. 2011, China

Die bis zum Studienbeginn veröffentlichten RCT zum Thema Akupunktur bei IVF führten zu widersprüchlichen Resultaten. Die Autorinnen/Autoren dieser Studie wollten mit Hilfe eines neuen Designs herausfinden, ob die unterschiedlichen Ergebnisse auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sind. Um eine hohe Reproduzierbarkeit zu erzielen und eine Hautpenetration zu vermeiden, entschieden sich die Autorinnen/Autoren für eine transkutane elektrische Akupunkturpunkt-Stimulation (TEAS).

Diese Studie fand an der Universität für TCM in Shandong im Zeitraum zwischen Juli und Dezember 2009 statt. Die Einschlusskriterien dieses einfachblinden RCT waren: sterile Frauen im Alter zwischen 21 und 44 Jahren, bei denen ein ET geplant war (kryokonserviert oder frischer Zyklus), die diesen IVF-Zyklus auch beendeten und über keine vorherige Akupunkturerfahrung verfügten. Die entsprechenden Patientinnen wurden beim Erstgespräch eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Die Randomisierung der Teilnehmerinnen in drei Gruppen erfolgte mittels einer computerunterstützten Methode (AG1=einmal TEAS, n=110; AG2=zweifach TEAS, n=110 und KoG=Sham-TEAS, n=110). Weder die Probandinnen noch die Ärztinnen/Ärzte, die den ET durchführten, erfuhren von der Gruppenzuteilung. Die Behandlungsprotokolle der unterschiedlichen Gruppen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Die Intensität der KoG (5mA intermittierend) war so gewählt, dass eine spürbare Stimulation ohne körperliche Reaktion erfolgte (psychologisch aktiv, physiologisch inaktiv).

14 Tage nach der Follikelpunktion wurde eine β -hCG-Bestimmung im Harn durchgeführt. Die Definition einer klinischen Gravidität (CP) war vorhandene Herzaktivität im Ultraschall sechs Wochen nach der Punktion. Mittels einer Poweranalyse wurde eine erforderliche Teilnehmerinnenanzahl von 110 pro Gruppe unter den Voraussetzungen einer Durchschnitts-CPR von 30% an der Klinik, einer signifikanten Differenz von 15% zwischen den Armen, einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% kalkuliert. Die statistische Auswertung erfolgte mittels der one-way analysis of variance (ANOVA) und des Bonferroni's multipler Vergleichstests für stetige Merkmale sowie des

Chi-Quadrat-Tests für diskrete Merkmale. Von den 330 Teilnehmerinnen konnten 21 die Studie aus verschiedenen Gründen nicht beenden. In der AG1 war das Outcome von allen 110 Teilnehmerinnen verfügbar. Bei der AG2 erhielten 100 Frauen einen ET und in der KoG 99 Frauen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der demografischen und klinischen Eigenschaften zwischen den drei Gruppen festgestellt werden. Eine Intention-to-Treat-Analyse wurde durchgeführt. Der Versuch führte zu einer signifikanten Verbesserung der CPR und LBR zwischen der AG1 und der KoG (CPR: 42,7% vs. 29,3%, P=0,044; LBR: 37,3% vs. 21,2%, P=0,011). Die CPR und LBR war in der AG2 im Vergleich zur AG1 ebenfalls erhöht, jedoch nicht signifikant (CPR: 50,0% vs. 42,7%, P=0,291, LBR: 42,0% vs. 37,3%, P=0,484).

Tabelle 25 Akupunkturprotokoll Zhang et al. (2011)

Gruppe	Zeitpunkt	Akupunkturpunkte	Elektrostimulation mit selbstklebenden Hautelektroden (2,9x2,9mm)
AG1	30min nach ET	Ma 36, Ni3, Bl23, KG4	<i>Frequenz 2Hz, Intensität 10-12mA, Dauer 30min</i>
AG2	24h vor ET	MP8, Ma29, EX-CA1 (Zigong), MP10	<i>Frequenz 2Hz, Intensität 15-20mA, Dauer 30min</i>
	30min nach ET	Ma36, Ni3, Bl23, KG4	<i>Frequenz 2Hz, Intensität 10-12mA, Dauer 30min</i>
KoG	30min nach ET	Ma36, Ni3, Bl23, KG4	<i>Frequenz 2Hz intermittierend (10sec an/20sec aus), Intensität 5mA, Dauer 30min</i>

Die Resultate weisen darauf hin, dass TEAS am Tag des ET die SSR bei IVF erhöht. Die Gründe, warum vorangegangene Studien keine Verbesserung der SSR bei IVF durch Akupunktur erzielen konnten, sind in den Augen der Autorinnen/Autoren unterschiedliche. Erstens wurden verschiedene Protokolle angewandt und zweitens ist die Durchführung der korrekten Nadelapplikation eine schwer zu erlernende Kunst. Drittes sind die Autorinnen/Autoren der Meinung, dass die Punkte Di4, MP6 und KG5 aufgrund ihrer Wirkung auf den Uterus nicht nach dem ET stimuliert werden sollten. Durch die Anwendung einer Sham-TEAS kann ein Placebo-Effekt höchstwahrscheinlich ausgeschlossen werden. Die TEAS weisen eine Einschränkung auf. Aufgrund des Mangels

an Elektrodenausgängen mussten immer zwei Stimulationsgeräte pro Patientin parallel gestartet werden. Deshalb können die Autorinnen/Autoren nicht garantieren, dass alle TEAS synchron appliziert wurden.

3.1.11 Hullender Rubin et al. 2013, USA

Craig et al. (2007) erweiterten das Protokoll von Paulus et al. (2002) um KG6 vor dem Transfer und Ni3 nach dem ET. Beim diesem RCT erzielte die KoG (n=46) mit Standard-IVF-Procedure eine signifikant höhere SSR (CPR: 69,6% vs. 43,8%, $P \leq 0,03$) als die AG (n=48). Lee E. Hullender Rubin war bis 2005 in den Versuch von Craig und Kollegen involviert, jedoch änderte sich sein Arbeitgeber bevor die Studie beendet war.

Alle frischen IVF-Zyklen (donor + nondonor), unabhängig von deren Embryoqualität, einer privaten Fertilitätsklinik (Northwest Center for Reproductive Sciences, Kirkland, WA.) im Zeitraum zwischen August 2005 und Dezember 2007 wurden in diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie inkludiert. Die Patientinnen dieser Klinik konnten bei ihrer FP oder bei Bekanntgabe der Fertilisationsrate wählen, ob sie eine komplementäre Akupunkturtherapie, entsprechend dem Craig-Protokoll (Tabelle 26), in Anspruch nehmen möchten oder nicht. Die Akupunkturbehandlungen wurden von vier verschiedenen Akupunkteurinnen/Akupunkteuren (1-6 Jahre Erfahrung) durchgeführt. Dabei wurde auf eine sanfte und nicht schmerzhaftige Nadelpenetration geachtet.

Tabelle 26 Akupunkturprotokoll nach Craig et al. (2007)

Zeitpunkt	Körperakupunktur	Ohrakupunktur
	<i>Einwegstahlnadeln mit Führungsröhrchen 0,20x25mm, 0,20x30mm</i>	<i>Einwegstahlnadeln 0,16x15mm</i>
vor ET	LG20, KS6, KG6, Ma29, MP8, Le3	links: Shenmen (55), Gehirn (34); rechts: Uterus (58), endokrines System (22);
nach ET	Di4, MP10, Ma36, MP6, Ni3	links: Uterus (58), endokrines System (22); rechts: Shenmen (55), Gehirn (34)

Die Frauen der AG sollten 1¼ Stunden vor dem ET mit voller Blase in der Klinik eintreffen. Nach ihrer Ankunft entleerten sie ihre Blase und erhielten auf Wunsch Clorazepat (Standardprozedere dieser Klinik). Alle Akupunkturbehandlungen dauerten 25 Minuten mit einer erneuten Nadelstimulation nach 10 Minuten. Die Punkte wurden in der Reihenfolge: Ohr, Stamm, obere Extremität und zum Schluss untere Extremität gestochen.

Die Akupunktursitzungen nach dem ET starteten üblicherweise 15 Minuten nach Ende des Transfers. Während der Akupunkturapplikationen konnten die Patientinnen optional eine Schlafbrille aufsetzen, sanfte Musik vor dem ET hören sowie eine geführte Meditation nach dem ET auswählen.

Die Anzahl der im Studienzeitraum durchgeführten ET betrug 528. 56 davon wurden aus folgenden Gründen von dieser Studie exkludiert: 1.) kryokonservierte Embryonen, 2.) Teilnahme an einer anderen Studie, 3.) Akupunkturprotokoll nicht beendet, 4.) der/die Akupunkteur/in war nicht in Studie involviert.

Bei 402 ET wurden eigene Eizellen transferiert (nondonor). 199 dieser Patientinnen wählten eine Akupunkturbehandlung und 203 keine. Die Frauen dieser AG waren signifikant älter, wiesen höhere FSH-Konzentrationen auf und bei ihnen konnten weniger reife Eizellen entnommen werden. Diese Faktoren stehen in Zusammenhang mit einer erniedrigten SSR. Nach Anpassung dieser Parameter (logistische Regression) konnte kein signifikanter Unterschied in der LBR zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (52,2% AG vs. 55,7% KoG, OR=1,04, 95% CI 0,68-1,57). Bei den Spender-ET (n=70) wählten 23 Patientinnen eine Akupunkturbehandlung und 47 keine. Die LBR war bei diesen Frauen in der AG deutlich verbessert (LBR: 87,0% vs. 66,0%, RR=1,31, 95% CI 1,02-1,71).

Die Auswertung der inkludierten IVF-Zyklen zeigt keinen signifikanten Unterschied der LBR zwischen AG und KoG bei Zyklen ohne Spendereizelle (mit KOH). Erfolgt der ET jedoch mit einer Spendereizelle, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt um 30%. Eine signifikante erhöhte SSR in der KoG, wie bei Craig et al. (2007), konnte mit dieser Fall-Kontroll-Studie nicht reproduziert werden. Die Anzahl der Patientinnen die eine Eizellenspende erhielten (n=70) ist jedoch nicht aussagekräftig. Mehrere Ursachen für die unterschiedlichen Resultate der beiden Studien kommen in Frage. Einerseits hatten die Probandinnen bei Craig et al. keine vorangegangene Akupunkturerfahrung und ihre Akupunkturbehandlungen wurden außerhalb der IVF-Klinik durchgeführt (erhöhter Stressfaktor durch Ortswechsel?). Andererseits sind die Studiendesigns und statistischen Auswertungen der beiden Studien unterschiedlich. Deshalb können die beiden Studien nur bedingt verglichen werden. Craig und Kollegen unterschieden in ihrer Auswertung nicht zwischen donor- und nondonor-Zyklen. Patientinnen ohne Spendereizellen benötigen eine vorherige KOH. Möglicherweise beeinflusst die unnatürliche Hormonsituation, aufgrund der KOH, den Effekt des starren Craig-Protokolls und deshalb sollte die Akupunktur angepasst an der Art des Transfers (donor/nondonor) erfolgen.

Diese Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie ohne Randomisierung. Daraus ergibt sich, dass mögliche unspezifische Faktoren, die das Outcome beeinflussen, nicht ausgeschlossen werden können. Des Weiteren könnten Frauen der KoG anderenorts eine Akupunkturtherapie in Anspruch genommen haben. Drittens konnten die Patientinnen in der AG eine Schlafmaske, entspannende Musik vor dem ET und geführte Meditation nach dem ET wählen. Diese Daten flossen nicht in die Auswertung ein. Ebenso erfolgten die Akupunkturtherapien nach einem starren Protokoll, unabhängig von den TCM-Syndromen der Frauen. Dies widerspricht den Prinzipien der TCM und führt zu einer nicht zielgerichteten Behandlung.

Tabelle 27 Übersicht aller in diese Arbeit inkludierten Studien, die als vollständiger Artikel veröffentlicht wurden

Autor	Stichprobenumfang / Studiendesign	Akupunkturgruppe AG	Kontrollgruppe KoG	Resultate	Diskussion	signifikante Verbesserung
Paulus et al. (2002)	n=160 (nur gute Embryoqualität); RCT	25min vor und nach ET, Körper- und Ohrakupunktur, n=80	Standard-IVF- Procedere, n=80	CPR: 42,5% AG vs. 26,3% KoG, P=0,03	signifikante Erhöhung der CPR; keine Verbesserung der Durchblutung im Uterus	JA
Dieterle et al. (2006)	n=225; RCT	30min und 3 Tage nach ET, Körper- und Ohrakupunktur, n=116	Placebo-Akupunktur an Punkten die keinen Einfluss auf die Fertilität nehmen, Zeitpunkt wie AG, n=109	CPR: 33,6% AG vs. 15,6% KoG, P<0,01	signifikante Differenz der SSR; negativer Effekt der Placebo-Akupunktur kann nicht ausgeschlossen werden	JA
Westergaard et al. (2006a)	n=273; RCT	AG1: 25min vor und nach ET, n=95 AG2: 25min vor und nach ET und 2 Tage danach, n=91	Standard-IVF- Procedere mit einer Stunde Bettruhe nach ET, n=87	CPR: 39% AG1 vs. 36% AG2 vs. 26% KoG	signifikante Erhöhung der CPR zwischen AG1 und KoG (P=0,038); nicht signifikant zwischen AG2 und KoG	JA

Smith, Coyle & Cohen (2006)	n=228; RCT einfachblind	3 Akupunktursitzungen: Tag 9 der KOH, vor und nach ET; Protokoll basierend auf TCM- Syndrom und Paulus- Protokoll (Paulus et al. 2002), n=110	nicht invasive Sham- Akupunktur mit Placebo-Nadeln nach Streitberger an Punkten nahe Akupunkturpunkten, n=118	CPR: 31% AG vs. 23% KoG, P=0,18, RR=1,50, 95% CI 0,82-2,71	keine signifikante Erhöhung der SSR in der AG; signifikant vermehrt Relaxation in der KoG (51% AG vs. 67% KoG, P<0,05)	NEIN
So et al. (2009)	n=370; RCT doppelblind	vor und nach ET, entsprechend dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002) ohne Ohrakupunktur, n=185	Placebo-Akupunktur mit nichtinvasiven Placebo-Nadeln nach Streitberger, gleiche Lokalisation und Dauer wie AG, n= 85	CPR: 38,9% AG vs. 49,2% KoG, P=0,059	alle SSR in KoG erhöht; positiver Harntest signifikant erhöht; Placebo- Akupunktur nicht inert?	NEIN
Domar et al. (2009)	n=150; RCT einfachblind (IVF- Personal)	vor und nach ET, entsprechend dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002), n=68	Standard-IVF- Procedere, n=68	CPR: 30,8% AG vs. 33,8% KoG, P=0,69	Resultate von Paulus et al. (2002) konnten nicht reproduziert werden; signifikant verbessertes subjektives Befinden der AG	NEIN

Magarelli, Cridennda & Cohen (2009)	n=67; prospektive Kohortenstudie	9 EA-Sitzungen vor FP + manuelle Akupunktur 24h vor und 1h nach dem ET, Protokoll basierend auf den RCT von Stener-Victorin et al. (1996) und Paulus et al. (2002), n=34	Standard-IVF-Procedere, n=33	CPR: 51% AG vs. 37% KoG, P<0,05	signifikant erhöhte SSR; teilweise signifikant erhöhte Prolaktin- und Kortisol-Konzentration in AG	JA
Balk et al. (2010)	n=57; prospektive Kohortenstudie	vor und nach ET, entsprechend dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002), n=17	Standard-IVF-Procedere, Bettruhe 25min vor und 30min nach dem ET, n=40	SSR gesamt: 64,7% AG vs. 42,5% KoG, P=0,13	keine signifikante Verbesserung der SSR; signifikante Erhöhung der SSR wenn Stress nach ET deutlich reduziert war	NEIN
Moy et al. (2011)	n=160 (18-38 Jahre); RCT doppelblind	Körper- und Ohrakupunktur für 25min vor und nach dem ET, n=87	Sham-Akupunktur auf nicht-Meridian Punkten sowie ungeeignete Ohrpunkte, n=74	CPR: 45,3% AG vs. 52,7% KoG, P=0,353	CPR in der KoG nicht signifikant erhöht; subjektives Schmerzempfinden in der AG signifikant erhöht	NEIN

Zhang et al. (2011)	n=330 (21-44 Jahre); RCT einfachblind	transkutane elektrische Akupunkturpunkt-Stimulation (TEAS), AG1 : TEAS 30min nach ET, n=110/110 Resultate; AG 2 : TEAS 24h vor ET und 30min nach ET, n=110/100 Resultate	TEAS spürbar aber physiologisch inaktiv, 30min nach ET mit 5mA intermittierend, n=110/99 Resultate	CPR: 42,7% AG1 vs. 50,0% AG2 vs. 29,3% KoG	signifikante Erhöhung der SSR durch TEAS (P=0,044); mit TEAS 24h vor ET weitere Verbesserung, jedoch nicht signifikant im Vergleich zu AG1 (P=0,291)	JA
Hullender Rubin et al. (2013)	n=472; retrospektive Fall-Kontroll-Studie	vor und nach ET, entsprechend dem Craig-Protokoll (Craig et al. 2007), n=222 (199 nondonor, 23 donor)	Standard-IVF-Procedure, n=250 (203 nondonor, 47 donor)	LBR nondonor: 52,2% AG vs. 55,7% KoG; LBR donor: 87,0% AG vs. 66,0% KoG	statistisch signifikante Verbesserung der LBR bei donor IVF (jedoch Fallzahl zu gering), RR=1,31 (95% CI 1,02-1,71); nicht signifikant bei nondonor IVF, OR=1,04 (95% CI 0,68-1,57)	NEIN (nondonor) / JA (donor)

3.1.12 nur als Abstract veröffentlicht

Tabelle 28 Übersicht aller in diese Arbeit inkludierten Studien, die nur als Abstract veröffentlicht wurden

Autor	Stichprobenumfang / Studiendesign	Akupunkturgruppe AG	Kontrollgruppe KoG	Resultate / Diskussion	signifikante Verbesserung
Magarelli, Cridennda & Cohen (2004), USA	n=114 (mit guter Prognose); retrospektive Fall-Kontroll-Studie (Daten von 2001 bis 2003)	Akupunktur mit Elektrostimulation und/oder traditionell mit Ohrakupunktur, n=53	Standard-IVF- Procedere, n=61	kein signifikanter Unterschied der klinischen Charakteristika zwischen den Gruppen; signifikante Verbesserung der SSR: 51% AG vs. 36% KoG	JA
Magarelli, Cridennda & Cohen (2005), USA	n=178 (nur Zyklen bei denen FP und ET durchgeführt wurden); retrospektive Fall-Kontroll-Studie	spezifisches Akupunktur-Protokoll, n=81	Standard-IVF- Procedere, n=97	kein signifikanter Unterschied der klinischen Charakteristika zwischen den Gruppen; kein Unterschied der SSR (49,5% AG vs. 46,3% KoG)	NEIN
Wang et al. (2005), USA	n=32; Kohortenstudie	Beginn: 5. Tag des Zyklus, 2x wöchentlich Akupunktur bis 2 Wochen nach der FP, Dauer: 30min, n=13	Standard-IVF- Procedere, n=17	erhöhtes Durchschnittsalter in der AG (37,9 AG vs. 36,7 KoG); mit diesem Akupunkturprotokoll konnte die SSR nicht erhöht werden (37,5% AG vs. 43,7% KoG)	NEIN

Benson et al. (2006), USA	n=258; RCT einfachblind	AG1: Nadel-Akupunktur, n=53; AG2: Laser-Akupunktur, n=53; alle Behandlungen 25min vor und nach dem ET	KoG1: Sham-LA, n=52; KoG2: Relaxation, n=50; KoG3: keine Intervention, n=50; Dauer und Zeitpunkt wie AG	keine signifikanten Unterschiede der klinischen Eigenschaften zwischen den Gruppen; keine signifikanten Unterschiede zwischen den SSR (60,4% AG1, 54,7% AG2, 53,8% KoG1, 52% KoG2, 50% KoG3)	NEIN (klinisch signifikant)
Udoff et al. (2006), USA	n=14 Zyklen (13 Patientinnen, <40 Jahre, ohne Akupunkturerfahrung); Pilot-RCT	6-10 Punkte abhängig von Behandlungstag <hr/> Sitzungen: vor Beginn der KOH, am Vortag der FP, am Vortag des ET und einen Tag nach dem ET	oberflächliche Sham-Akupunktur auf nicht-Meridian Punkten	kein signifikanter Unterschied der klinischen Charakteristika zwischen beiden Gruppen; CPR in AG stark erhöht, jedoch nicht signifikant (60% AG vs. 11% KoG, P>0,05); alle Akupunkturtherapien wurden als positiv bzw. als sehr positiv empfunden	NEIN

Craig et al. (2007), USA	n=107 (94 Studie beendet); multi-Center RCT (Akupunktur wurde außerhalb der IVF-Klinik appliziert)	Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002) plus KG6 vor und Ni3 nach ET, n=48	Standard-IVF- Procedere, n=46	kein signifikanter Unterschied der klinischen Charakteristika zwischen beiden Gruppen; CPR: 43,8% AG vs. 69,6% KoG, P≤0,03	NEIN
Omodei et al. (2010), Italien	n=168 (ET bei allen durchgeführt); RCT (Mai bis Dezember 2009)	25min vor (Yintang, Di4, Ma36, MP6, Le3) und nach (Shenmen, Uterus, Niere und Herz) dem ET	Standard-IVF- Procedere	kein signifikanter Unterschied der klinischen Charakteristika zwischen beiden Gruppen; CPR: 45% AG vs. 28% KoG	wahrscheinlich
Ke, Xu & Kutteh (2011), USA	n=96; retrospektive Studie frischer nicht-Spender IVF-Zyklen zwischen Jänner 2009 und Juli 2010	mindestens 3 Einheiten während des Zyklus und mindestens eine Sitzung nach dem ET, n=56	keine oder nicht den Anforderungen der AG entsprechende Akupunkturtherapie, n=40	Signifikant ältere Probandinnen in der AG (34,6 vs. 32,8 Jahre); SSR: 44,6% AG vs. 27,5% KoG, OR=2,1 (95% CI 0,9-5,1)	NEIN

3.2 Reviews mit Meta-Analyse

3.2.1 Manheimer et al. 2008, USA

In dieses Review wurden sieben RCT (vier Artikel, drei Abstracts; veröffentlicht bis Jänner 2007) mit gesamt 1.366 Teilnehmerinnen inkludiert. All diese Versuche untersuchten den Effekt einer Akupunkturtherapie um den Zeitpunkt des ET, wandten Nadel-Akupunktur an und deren Kontrollgruppen beinhalteten sowohl Sham/Placebo-Akupunktur als auch Standard-IVF-Verfahren. Zwei der Autorinnen/Autoren prüften unabhängig voneinander die in Frage kommenden RCT. Fehlende Informationen wurden teilweise von den Studienautoren ergänzt. Diese flossen zusätzlich in die Datenanalyse ein. Aufgrund einer erwarteten Heterogenität zwischen den inkludierten RCT wurde für die Berechnung des Quotenverhältnis (OR) ein Random-Effects-Modell eingesetzt. Die Meta-Analyse basierte auf der Anzahl aller randomisierten Teilnehmerinnen (auch Zyklen ohne ET wurden eingeschlossen). Drei der sieben RCT wandten Sham-Akupunktur als Kontrolle an, wovon zwei Placebo-Nadeln benutzten. Bei der dritten Studie wurden Nadeln in Akupunkturpunkte, die die Fertilität nicht beeinflussen, gestochen. Bei vier RCT bestand die KoG aus Frauen, die mit dem Standard-IVF-Verfahren der Kliniken ohne weitere Intervention behandelt wurden. Die Meta-Analyse ergab eine OR von 1,65 (95% CI 1,27-2,14) der CP (definiert als: fetaler Herzschlag oder Fruchtsack im Ultraschall), eine OR von 1,87 (95% CI 1,40-2,49) der OP (definiert als: Herzaktivität nach mindestens 12 Wochen im Ultraschall) und eine OR von 1,91 (95% CI 1,39-2,64) der Lebendgeburten. Schränkt man die Meta-Analyse auf die drei Studien mit der höchsten SSR in der Kontrollgruppe ein, so ergibt sich eine geringere, nicht signifikante OR von 1,24 (95% CI 0,86-1,77). Die NNT für die CP beträgt zehn und für die OP und Lebendgeburten ist sie neun. Dieser positive Effekt von Akupunktur um den ET ist nach Meinung der Autorinnen/Autoren nicht durch einen Placebo-Effekt erklärbar, da es sich bei der SSR um einen objektiv messbaren Wert und nicht um ein subjektives Geschehen (wie Schmerz) handelt. Dennoch können die Studienergebnisse einen Bias enthalten, da es sich meist um keine Blindstudien handelte. Auffällig war zusätzlich der Unterschied in der SSR der Kontrollgruppen. Diese unterschieden sich in einem Faktor von bis zu drei. Diese Differenz ist am wahrscheinlichsten durch den geographischen Ursprung der RCT erklärbar. In jedem Land sind spezifische Techniken und gesetzliche Ansprüche vorhanden. In allen inkludierten Studien wurden keine schädlichen Nebenwirkungen durch die Akupunkturapplikationen beschrieben.

Zusammenfassend zeigt dieses Review, dass Akupunktur um den Zeitpunkt des ET einen positiven Effekt auf die SSR bei IVF haben könnte. Die NNT dafür beträgt zehn. Aufgrund der signifikanten Heterogenität zwischen den Studien sind noch weitere Forschungen erforderlich, um dieses Ergebnis zu verifizieren.

3.2.2 El-Toukhy et al. 2008, UK

Ungefähr drei Viertel aller IVF-Zyklen führen nicht zum gewünschten Erfolg (Kind). Deshalb versuchte man mittels unterschiedlicher Strategien die Embryoqualität und die Rezeptivität des Uterus zu optimieren. Einige dieser Verfahren wurden in den klinischen Alltag integriert, ohne vorherige Sicherung deren positiven Effekt auf die SSR. Die komplementäre Akupunkturtherapie ist eine dieser Strategien. Ihr Einfluss auf die SSR wird über eine Regulation der Durchblutung und folglich eine verbesserte Rezeptivität im Uterus vermutet. Ebenso soll die Reduktion von Stress bzw. Angst eine Rolle spielen. Versuche, die eine begleitende Akupunkturapplikation bei IVF untersuchten, wiesen unterschiedliche Designs und widersprüchliche Resultate auf. In diesem Review wurden alle RCT (bis Jänner 2008) zusammengefasst, die die Auswirkung von Akupunktur bei IVF erforschten und die die SSR für einen IVF-Zyklus pro Frau angaben. Die Auswahl der in Frage kommenden Publikationen fand, unabhängig voneinander, von zwei Autorinnen/Autoren statt. Aufgrund der offensichtlichen Heterogenität zwischen den inkludierten Studien wurde ein Random-Effects-Modell genutzt.

13 Studien entsprachen den Einschlusskriterien dieses Reviews, wovon fünf Akupunktur bei FP und die restlichen acht die Auswirkung von Akupunktur um den ET untersuchten. Vier der acht RCT, die die Akupunkturwirkung um den Tag des ET analysierten, wurden nur als Abstracts veröffentlicht. Alle acht Studien wandten traditionelle Nadel-Akupunktur ohne Elektrostimulation an. Die Auswertung der fünf Studien (n=877), die Akupunktur während der Follikelpunktion erforschten, ergab, dass diese Methode die SSR nicht erhöht (RR=1,06, 95% CI 0,82-1,37, P=0,65). Zwischen den acht Versuchen (n=1.623), die sich mit Akupunkturtherapie um den ET beschäftigten, bestand eine statistisch signifikante Heterogenität (P=0,003). Die Meta-Analyse ergab ebenfalls keine signifikante Erhöhung der CPR (RR=1,23, 95% CI 0,96-1,58, P=0,09) sowie der LBR (5 Studien, n=974: RR=1,34, 95% CI 0,85-2,11) durch Akupunkturapplikation um den ET.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass dieses Review ein widersprüchliches Resultat zu dem von Manheimer et al. (2008) aufweist. Vergleicht man die beiden Reviews, so wurde das Review von El-Toukhy et al. um den Versuch von Craig et al. (2007) erweitert. Die in

diesem Review eingeschlossenen RCT wiesen neben der signifikanten Heterogenität auch Mängel im Studiendesign auf. Aufgrund mangelhafter Informationen zur Randomisierung und fehlender Verblindung der Gruppenzuteilung können Bias nicht ausgeschlossen werden. Ebenso weisen die Resultate der Studien eine weite Streuung auf. Vergleicht man die Studien, die Akupunktur um den ET im Gegenzug zu Standard-IVF-Procedure untersuchten, so erhält man Resultate von einer 4%igen Reduktion bis zu einer 58%igen Steigerung der CPR in der AG.

3.2.3 Cheong, Hung Yu Ng & Ledger 2008, Cochrane Review

Die Einschlusskriterien für dieses Review waren: RCT (veröffentlicht bis August 2007), die den Effekt von Akupunktur (manuell) auf den Ausgang eines IVF-Zyklus (frisch oder kryokonserviert) untersuchten. Die Teilnehmerinnen der KoG konnten Standard-IVF-Procedure, Placebo- oder Sham-Akupunktur erhalten haben. Zwei der Autorinnen/Autoren prüften den Aufbau und die Qualität der in Frage kommenden RCT. Fehlende Informationen wurden teilweise von den Studienautoren, auf Anfrage, ergänzt. Bei Berechnung der Quotenverhältnisse kamen sowohl ein Fixed- als auch ein Random-Effects-Modell zur Anwendung.

13 RCT (n=2.209) entsprachen den Kriterien dieses Reviews, wovon drei nur als Abstract veröffentlicht waren. Bei sieben Studien fand eine Akupunkturbehandlung um den ET statt. Die restlichen fünf Publikationen befassten sich mit der Wirkung von Akupunktur bei der Follikelpunktion. Mit der Ausnahme von drei Versuchen, kamen unterschiedliche Akupunkturprotokolle zur Anwendung. Die Punkte LG20, Di4, MP6, Ma29 und Ma36 wurden am häufigsten gewählt. Die Akupunkturapplikation erfolgte durch Akupunkturinnen/Akupunkteure, Geburtshelferinnen/Geburtshelfer, Ärztinnen/Ärzten und Krankenschwestern/Krankenpfleger.

Sechs Studien untersuchten die Wirkung von Akupunktur einzig am Tag des ET. Die CPR aller sechs RCT (n=1.022) ergab eine OR von 1,50 (95% CI 1,15-1,95, P=0,002). Bei vier Studien (n=769) war die OPR bekannt (OR=1,83, 95% CI 1,32-2,53, P=0,0003). Die Lebendgeburtenrate war nur bei drei (n=542) dieser sechs Studien ausgewertet worden (OR=1,86, 95% CI 1,27-2,73). Die Fehlgeburten-Rate wurde bei zwei der RCT (n=409) mit Akupunktur am Tag des ET analysiert (OR=0,88, 95% CI 0,35-2,22, P=0,78). Zwei der 13 inkludierten Studien führten eine Akupunkturbehandlung 2-3 Tage nach dem ET durch (n=403). Bei diesen Studien konnte keine statistisch signifikante Differenz der Lebendgeburtenrate (OR=1,79, 95% CI 0,93-3,44, P=0,08), der OPR (OR=1,79, 95% CI

0,93-3,44, $P=0,08$) und der Fehlgeburtenrate ($OR=1,68$, 95% CI 0,90-3,12, $P=0,10$) festgestellt werden. Bei der CPR war die Differenz jedoch signifikant ($OR=2,23$, 95% CI 1,41-3,51, $P=0,0006$). Fünf RCT ($n=868$) dieses Reviews untersuchten die Auswirkung von Akupunktur bei der FP. Bei all diesen fünf Studien konnte keine signifikante Verbesserung der SSR, der Lebendgeburtenrate und der Fehlgeburtenrate festgestellt werden (CPR: $OR=1,14$, 95% CI 0,76-1,72).

Zusammenfassend wird in diesem Review festgestellt, dass Akupunktur am Tag des ET vermutlich die SSR erhöht. Dennoch sind weitere Versuche erforderlich, da diese Resultate auf einen Placebo-Effekt zurückzuführen sein könnten. Fraglich ist ebenfalls, ob Akupunktur in der Frühschwangerschaft (nach ET) einen negativen Einfluss auf die SSR bei IVF ausübt. Die Ausbildung/Erfahrung der Akupunkturinnen/Akupunkteure der inkludierten RCT war weit gestreut. Diese Tatsache könnte ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Resultate sein.

3.2.4 El-Toukhy & Khalaf 2009, UK

Drei systematische Reviews mit Meta-Analyse (Cheong, Hung Yu Ng & Ledger 2008; El-Toukhy et al. 2008; Manheimer et al. 2008) wurden vor diesem Review veröffentlicht. Wie die zum Thema Akupunktur bei IVF veröffentlichten Studien weisen auch diese Reviews widersprüchliche Resultate auf.

Dieses Review kann als Erweiterung einer früheren Publikation dieser Autorinnen/Autoren gesehen werden (El-Toukhy et al. 2008). Die Literaturrecherche wurde bis Dezember 2008 ausgedehnt und so erweiterte sich die Anzahl der inkludierten RCT um eine Studie (So et al. 2009). Die Meta-Analyse der Versuche, die sich mit Akupunktur bei FP befassten, blieb unverändert (El-Toukhy et al. 2008). Analysiert man die SSR der neun Studien ($n=1.993$), die Akupunktur rund um den ET anwandten, so ergibt sich keine signifikante Erhöhung der SSR durch diese Art der Akupunkturapplikation (CPR: $RR=1,16$, 95% CI 0,92-1,48, $P=0,22$).

Anzumerken ist, dass wesentliche Mängel im Design der inkludierten Studien vorhanden waren. Zum Teil sind die Randomisierungsmethoden nicht ausreichend beschrieben und meist fehlt die Verblindung, sowohl der Probandinnen als auch der Ärztinnen/Ärzte. Ebenso bestand, wie beim vorangegangenen Review, eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den RCT. Geht man davon aus, dass die durchschnittliche SSR eines IVF-Zyklus 35% beträgt und eine komplementäre Akupunkturtherapie die SSR um 16% steigert, so benötigt man für eine Studie mit 80% Power und einer

Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% einen Stichprobenumfang von mindestens 3.000 Frauen.

3.2.5 Zheng et al. 2012b, China

Bis zu diesem systematischen Review wurden bereits sieben Reviews mit Meta-Analysen zum Thema Akupunktur bei IVF veröffentlicht. Drei davon konnten einen positiven Effekt von Akupunktur auf die Erfolgsrate von IVF feststellen. Jedoch sahen die restlichen vier Reviews keine Verbesserung der SSR bei IVF, durch komplementäre Akupunkturtherapie. Die Gründe dafür liegen wahrscheinlich in den unterschiedlichen Einschlusskriterien, Literaturrecherchen und Analysemethoden der Publikationen.

Englische und Chinesische Datenbanken wurden bis Juli 2011 nach RCT durchsucht, die den Effekt von Akupunktur bei ART (IVF und IUI) untersuchten. Jegliche Art von Akupunkturanwendung (Elektro-, Laser-, manuell) sowie jede Art von Kontrollgruppe (Standard-IVF-Procedure, Placebo/Sham-Akupunktur) wurde in dieses Review eingeschlossen. Zwei der Autorinnen/Autoren prüften unabhängig voneinander die in Frage kommenden RCT. Fehlende Informationen wurden teilweise von Studienautoren ergänzt. Diese flossen ebenfalls in die Datenanalyse ein. Bei statistisch signifikanter Heterogenität ($P < 0,05$) der Variablen wurde ein Random-Effects-Modell benutzt, ansonsten wurde ein Fixed-Effects-Modell angewandt.

Die Literaturrecherche ergab eine Gesamtanzahl von 23, den Einschlusskriterien entsprechenden, RCT. 18 davon wurden als Artikel und fünf davon als Abstract veröffentlicht. Drei der inkludierten Studien wurden auf Chinesisch und die restlichen 20 auf Englisch veröffentlicht. Vier der 23 RCT untersuchten vorrangig die analgetische Komponente von Akupunktur bei FP. Die anderen 19 Versuche hatten das Ziel, die SSR bei IVF durch begleitende Akupunkturapplikation zu steigern (jedoch wiesen nur zehn dieser RCT eine ausreichend große Anzahl an Teilnehmerinnen auf). Die Heterogenität zwischen den inkludierten Studien war statistisch signifikant ($P = 0,0003$). Bei allen 23 RCT ($n = 5.598$) wurde die CPR angegeben und es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte SSR zwischen den Akupunktur- und Kontrollgruppen ($OR = 1,21$, 95% CI 1,00-1,46, $P = 0,05$). Die LBR wurde nur bei sechs RCT ($n = 2.396$) angegeben und diese zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($OR = 1,03$, 95% CI 0,76-1,40, $P = 0,86$).

Unterteilt man die inkludierten Studien nach dem Zeitpunkt der Akupunkturapplikation (Tabelle 29), so zeigt sich einzig in der Gruppe „vorrangig während der KOH (> 4

Sitzungen)“ eine signifikante Verbesserung der CPR (OR=1,75, 95% CI 1,13-2,71, P=0,01). Beschränkt sich die Akupunkturtherapie auf die FP oder den ET, so ergab die Meta-Analyse keine signifikante Veränderung der Erfolgsrate von IVF.

Tabelle 29 Übersicht der inkludierten RCT (Zheng et al. 2012b), unterteilt nach Zeitpunkt der Akupunkturapplikation

Akupunktur- applikation		CPR		LBR
um den Zeitpunkt des ET	14 RCT (n=4.418)	OR=1,12, 95% CI 0,89-1,42 P=0,32	5 RCT (n=2.647),	OR=0,97, 95% CI 0,82-1,14, P=0,67
bei der Follikelpunktion	4 RCT (n=717)	OR=1,12, 95% CI 0,82-1,52 P=0,48	1 RCT (n=142),	OR=2,08, 95% CI 0,96-4,50, P=0,06
vorrangig während der KOH, (> 4 Sitzungen)	5 RCT (n=463)	OR=1,75, 95% CI 1,13-2,71, P=0,01	keine Daten vorhanden	

Unterteilt man die Studien nach ihren Kontrollgruppen (Tabelle 30), so zeigt sich, dass bei Anwendung von Sham- bzw. Placebo-Akupunktur (mit Ausnahme von Sham-LA) keine signifikante Verbesserung der SSR erzielt werden konnte. Vergleicht man Akupunkturtherapie jedoch mit Standard-IVF-Procedure, Entspannungstherapie oder Pflaster-Applikation, so unterscheiden sich die Gruppen statistisch signifikant. Dies wirft die Frage auf, ob Sham- bzw. Placebo-Akupunktur eine inerte bzw. geeignete Kontrolle bei RCT darstellt.

Betrachtet man den Zeitpunkt der Akupunkturapplikation, so wurden die besten Ergebnisse bei mehreren (>4) Akupunkturbehandlung im Zeitraum der KOH und nicht nur um den Zeitpunkt des ET bzw. der FP erzielt. Dies entspricht den Prinzipien der TCM. Eine Anwendung von vier Akupunkturbehandlungen ist dennoch meist zu gering, um eine langjährige Disharmonie des Körpers (wie eine Fertilitätsstörung) auszugleichen. Die meisten, in diesem Review inkludierten, Versuche ignorierten die/das individuelle TCM-Diagnose/Syndrom der Teilnehmerinnen und wandten ein starres Akupunkturprotokoll an.

Tabelle 30 Unterteilung der inkludierten RCT nach Art der KoG (Zheng et al. 2012b)

Kontrolle		CPR		LBR	signifikante Verbesserung
Sham auf Akupunkturpunkten	4 RCT (n=1.431)	OR=0,83, 95% CI 0,67-1,03, P=0,09	3 RCT (n=1.232)	OR=0,74, 95 % CI 0,58-0,95, P=0,02	NEIN
Sham auf nicht- oder ungeeigneten Akupunkturpunkten	3 RCT (n=613)	OR=1,45, 95% CI 0,70-2,98, P=0,31	Daten nicht vorhanden		NEIN
Standard-IVF- Procedere oder Entspannungstherapie	15 RCT (n=3.210)	OR=1,27, 95% CI 1,03-1,58, P=0,03	3 RCT (n=1.165)	OR=1,38, 95% CI 1,07-1,77, P=0,01	JA
Sham- Laserakupunktur	2 RCT (n=1.011)	OR=1,38, 95% CI 1,08-1,77, P=0,01	1 RCT (n=600)	OR=1,25, 95% CI 0,88-1,77, P=0,22	CPR JA LBR NEIN
Pflaster/Tapes	1 RCT (n=94)	OR=2,90, 95% CI 1,09-7,71, P=0,03	Daten nicht vorhanden		JA

3.2.6 Zheng et al. 2012a, China

Dieses Review wurde von denselben Autorinnen/Autoren, wie das vorher beschriebene Review (Zheng et al. 2012b), verfasst. Im Unterschied zu dem vorangegangenen Review wurden in diesem, von Anfang an, nur Studien von Englischen und Chinesischen Ressourcen inkludiert, die den Einfluss von Akupunktur auf das Outcome bei IVF untersuchten. Die Kontrollgruppen bestanden aus Standard-IVF-Procedere, Sham- oder Placebo-Akupunktur. Die CP wurde definiert als Fruchtsack oder fetaler Herzschlag im transvaginalen Ultraschall 4-6 Wochen nach dem ET. Mit OP wurde eine Schwangerschaft von mehr als zehn Wochen, bei positiver Herzaktivität im Ultraschall, definiert. Als Lebendgeburt wurden alle Babys die lebend nach der 24 SSW geboren wurden bezeichnet.

24 RCT (22 in Englisch und 2 auf Chinesisch) entsprachen den Einschlusskriterien dieses Reviews. Diese Versuche umfassten eine Gesamtanzahl von 5.807 Probandinnen, von denen 5.547 einen ET erhielten. 19 dieser Publikationen wurden als Artikel und fünf als Abstract veröffentlicht. Die RCT hatten ihren Ursprung in neun verschiedenen Nationen (Deutschland, USA, Australien, Brasilien, Österreich, Schweden, Italien, Dänemark, China). Vier der Studien waren Multicenter-Studien und die restlichen 20 RCT Singlecenter-Studien. Wie in dem vorangegangenen Review bestand eine signifikante Heterogenität ($P < 0,05$) zwischen den inkludierten RCT (Anwendung Random-Effects-Modell und Fixed-Effects-Modell).

Betrachtet man die Versuche in Abhängigkeit ihrer Kontrollgruppen, so wurde bei 16 RCT keine Akupunktur angewandt, fünf Studien verwendeten stumpfe Streitberger-Placebo-Nadeln als Kontrolle und die restlichen drei RCT wandten Sham-Akupunktur an.

Bei 23 RCT ($n=5.599$) waren die CPR verfügbar. Die Meta-Analyse ergab eine signifikante Erhöhung der CPR durch komplementäre Akupunkturtherapie ($OR=1,22$, 95% CI 1,01-1,47, $P=0,04$). Die OPR war bei acht Studien ($n=3.258$) verfügbar und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($OR=1,07$, 95% CI 0,81-1,42, $P=0,64$). Ebenso zeigte sich bei der LBR, die bei sechs Studien ($n=1.863$) angegeben wurde, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($OR=1,09$, 95% CI 0,74-1,60, $P=0,67$).

Unterteilt man die inkludierten Studien nach „Streitberger-KoG“ und andere KoG, so zeigt sich bei den RCT mit Placebo-Akupunktur nach Streitberger kein signifikanter Unterschied der CPR zwischen den beiden Gruppen (5 RCT, $n=1.659$; $OR=0,89$, 95% CI 0,73-1,09, $P=0,27$). Zieht man die Studien der anderen KoG zur Analyse heran, so ist der Unterschied in der CPR zwischen der AG und KoG statistisch signifikant (18 RCT, $n=3.940$; $OR=1,34$, 95% CI 1,08-1,67, $P=0,007$).

Analysiert man die RCT in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Akupunkturapplikation, so erhält man die in Tabelle 31 zusammengefassten Resultate.

Tabelle 31 Resultate, getrennt nach Zeitpunkt der Akupunktur Anwendung (Zheng et al. 2012a)

Akupunkturapplikation	CPR		LBR		signifikante Verbesserung
um den Zeitpunkt des ET	14 Studien (n=4.418)	P=0,32	4 Studien (n=1.647)	P=0,18	NEIN
bei der Follikelpunktion	4 Studien (n=717)	P=0,48	1 Studie (n=142),	P=0,06	NEIN
vorrangig während der KOH (> 4 Einheiten)	4 Studien (n=260)	P=0,08	1 Studie (n=67)	P=0,06	NEIN

Zusammenfassend zeigt dieses Review einen statistisch signifikanten positiven Effekt von Akupunktur auf die Erfolgchancen bei IVF (P=0,04). Bekräftigt wird dieses Resultat, bei Selektion der Versuche, die eine andere Kontrolle als Placebo-Akupunktur anwandten (P=0,007). Deshalb sollte Placebo-Akupunktur (stumpfe Placebo-Nadeln) als Kontrolle bei Akupunktur-RCT nochmals überdacht werden, da dieses Verfahren möglicherweise keine inerte Kontrolle darstellt. Die inkludierten RCT wiesen große Unterschiede (signifikante Heterogenität) auf, im Speziellen bei den Akupunkturbehandlungen und der Punkteauswahl. Die meisten Akupunkturprotokolle enthielten eine zu geringe Anzahl an Sitzungen, um eine Langzeitstörung/-disharmonie wesentlich zu beeinflussen.

Tabelle 32 Übersicht, aller in diese Arbeit inkludierten Reviews mit Meta-Analyse

Autor	Einschlusskriterien	inkludierte Studien	Teilnehmerinnen gesamt	Resultate	Diskussion	signifikante Verbesserung (Akupunktur um ET)
Manheimer et al. (2008)	Nadel-Akupunktur mindestens am Tag des ET, Kontrolle: Sham/Placebo- oder keine Akupunktur, SSR angegeben (bis Jänner 2007)	7 RCT (4 Artikel, 3 Abstracts)	1.366	CPR: OR=1,65 (95% CI 1,27-2,14), NNT 10	signifikante Heterogenität zwischen den RCT; signifikante Verbesserung der CPR, aber NNT 10	JA
El-Toukhy et al. (2008)	Akupunktur bei IVF/ICSI, Kontrolle: Sham/Placebo- oder keine Akupunktur (bis Jänner 2008)	13 (5 Akupunktur bei FP, 8 Akupunktur um ET)	2.500 (877 bei FP, 1.623 um ET)	Akupunktur um ET: CPR: RR=1,23, 95% CI 0,96-1,58; Akupunktur bei FP: RR=1,06, 95% CI 0,82-1,37	signifikante Heterogenität zwischen den RCT; keine signifikante Verbesserung der CPR, sowohl bei FP als auch bei ET	NEIN

Cheong et al. (2008)	RCT, die die Auswirkung von Akupunktur auf ART untersuchen (bis August 2007)	13 RCT (3 Abstracts, 10 Artikel)	2.209	Akupunktur am Tag des ET (n=1.022), CPR: OR=1,50, 95% CI 1,15-1,95, P=0,002; Akupunktur 2-3 Tage nach ET (n=403), CPR: OR=2,23, 95% CI 1,41-3,51, P=0,0006	signifikante Heterogenität zwischen den RCT; die Resultate könnten auf einen Placebo-Effekt beruhen; ist Akupunktur in der Frühschwangerschaft harmlos? Wie viel Erfahrung benötigt eine Akupunkteurin/ein Akupunkteur für eine adäquate Behandlung?	JA
El-Toukhy & Khalaf, (2009)	Akupunktur bei IVF/ICSI; Kontrolle: Sham/Placebo- oder keine Akupunktur (bis Dezember 2008)	14 RCT (5 Akupunktur bei FP, 9 Akupunktur bei ET)	2.870 (877 bei FP, 1.993 bei ET)	Akupunktur bei ET: CPR: RR=1,16, 95% CI 0,92-1,48, P=0,22	signifikante Heterogenität der Studien; post-hoc Analyse ergab einen erforderlichen Stichprobenumfang von 3.000 Probandinnen	NEIN

Zheng et al. (2012b)	RCT die den Effekt von Akupunktur auf die SSR bei IVF und IUI erforschen; Kontrolle: Sham/Placebo- oder keine Akupunktur (bis Juli 2011)	23 Studien (18 Artikel, 5 Abstracts)	5.598	CPR gesamt: OR=1,21, 95% CI 1,00-1,46, P=0,05	signifikante Heterogenität zwischen den RCT; beste Resultate bei Akupunktur während der KOH (> 4 Sitzungen), CAVE: (zu geringe Anzahl an Teilnehmerinnen/Daten	JA
Zheng et al. (2012a)	RCT mit Akupunktur bei IVF; Kontrolle: Sham/Placebo- oder keine Akupunktur (bis Juli 2011)	24 Studien (19 Artikel, 5 Abstracts)	5.807 (5.547 ET)	CPR (23 RCT, n= 5599) OR=1,22, 95% CI 1,01-1,47, P=0,04	signifikante Heterogenität zwischen den RCT; sind stumpfe Placebo-Nadeln (nach Streitberger) eine geeignete/inerte Kontrolle?	JA

4 Diskussion

In vitro Fertilisation impliziert eine körperliche, psychische und sozioökonomische Herausforderung sowie eine damit einhergehende große Belastung für sterile Paare. Bei rund drei Viertel aller Paare (El-Toukhy et al. 2008; Kern 2013) endet ein IVF-Zyklus nicht mit der Erfüllung des Kinderwunsches. Deshalb ist es wünschenswert, die Erfolgsrate pro IVF-Zyklus zu maximieren. Eine komplementäre Akupunkturbehandlung während eines IVF-Zyklus, vor allem um den ET herum, wird heutzutage vermehrt angeboten und angewandt (Anderson & Rosenthal 2013). Diese Therapiemethode scheint eine gute Wahl zu sein, denn sie ist nebenwirkungsarm (Kapitel 1.4.5) und hat zusätzlich einen psychisch ausgleichenden Effekt (Stux et al. 2003, p. 313). Die Frage, die sich dabei stellt ist: "Verbessert eine begleitende Akupunkturbehandlung bei IVF signifikant die Erfolgchance eines Zyklus?"

Die aktuelle Literatur (sowohl Studien als auch Reviews) weist widersprüchliche Resultate auf. Bis heute ist nicht geklärt, welche physiologischen Mechanismen (Ng et al. 2008) durch Akupunktur aktiviert werden. Nach den Prinzipien der TCM hat sie einen ausgleichenden und harmonisierenden Effekt (ed. Kubiena 2009, pp. 4-5) auf die im Körper vorhandenen Energien und Flüssigkeiten. Da jedes Individuum einzigartig ist, bedeutet dies auch einen individuellen und einzigartigen Effekt der Akupunktur. Eine optimale Akupunkturbehandlung (Stux et al. 2003, pp. 313-4) hat angepasst an den/die Patient/in und das TCM-Syndrom zu erfolgen. Des Weiteren sollte die Nadelapplikation durch eine/n qualifizierte/n Akupunkteur/in (Cheong, Hung Yu Ng & Ledger, 2008; Shuai et al. 2012) erfolgen.

Die Effektivität einer Akupunkturbehandlung bei IVF konnte in einigen Studien nicht reproduziert werden (Tabelle 27 + Tabelle 28) - dies spricht für eine sporadische Wirkung von Akupunktur.

Es stellen sich die Fragen:

- Erzeugt diese Behandlungsmethode ausschließlich einen Placebo-Effekt durch die Einbringung von Nadeln in den Körper?
- Oder ist der positive Effekt aufgrund starrer Akupunkturprotokolle, Akupunkteurinnen/Akupunkteure mit unterschiedlicher Ausbildung bzw. Erfahrung sowie verschiedener IVF-Methoden und nicht repräsentativer Stichproben nicht reproduzierbar?

4.1 Vermeintliche Wirkmechanismen der Akupunktur auf die weibliche Fertilität

Die physiologische Reaktion auf Akupunktur und deren klinische Signifikanz konnte noch nicht entschlüsselt werden (Dieterle et al. 2006). Sie ist Gegenstand widersprüchlicher Diskussionen. Der Effekt von Akupunktur auf die weibliche Fertilität wird immer wieder auf drei mögliche Wirkmechanismen reduziert (Anderson & Rosenthal 2013; Chang, Chung & Rosenwaks 2002; Dieterle et al. 2006; Ng et al. 2008; Paulus et al. 2002; Westergaard et al. 2006a; Zhang et al. 2011; Zheng et al. 2012a). Dies sind:

- Die lokale Wirkung auf den Uterus durch Verbesserung der Durchblutung und folglich der Rezeptivität.
- Zentral nimmt Akupunktur über endogene Opioide, wie β -Endorphin, Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und reguliert vermutlich über diesen Weg die Gonadotropinsekretion sowie die Geschlechtshormone.
- Im Encephalon, aber auch im Bereich des Rückenmarks, aktiviert Akupunktur möglicherweise eine Sympathikus-Hemmung. Diese Inhibierung soll in eine Reduktion von Angst und Stress übergehen und für Entspannung sowie eine zentrale Optimierung des Kreislaufes sorgen.

4.1.1 Möglicher Einfluss auf die Hormonregulation

Ende der 1970er kam der erste Bericht (cited in Chang, Chung & Rosenwaks 2002, p. 1150) über eine mögliche Antagonisierung von Akupunkturanalgesie mittels Naloxon auf. Dies ließ den vermeintlichen Rückschluss zu, dass die Wirkung einer Akupunkturanalgesie über endogene Opioide vermittelt wird. Diese Annahme untermauerten weitere Publikationen (cited in Chang, Chung & Rosenwaks 2002, p. 1150), die erhöhte Konzentrationen an β -Endorphin und anderen Neuropeptiden nach Akupunkturbehandlung feststellten. β -Endorphin ist ein Spaltprodukt des Vorläufer-Proteins Proopiomelanokortin (POMC). POMC (Chang, Chung & Rosenwaks 2002) ist reichlich im Nucleus arcuatus des Hypothalamus, der Hypophyse, dem Rückenmark sowie peripher im Darm und den Ovarien vorhanden. β -Endorphin soll, über den Nucleus arcuatus des Hypothalamus, Einfluss auf die GnRH-Sekretion ausüben und so die Gonadotropin-Ausschüttung regulieren. Ebenso konnte β -Endorphin im Follikelsekret nachgewiesen werden (cited in Chang, Chung & Rosenwaks 2002, p. 1150), wobei die Konzentrationen kurz vor der Ovulation am höchsten waren. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass der Menstruationszyklus, sowohl zentral (Hypothalamus-Hypophyse) als auch peripher

(Ovarien), über Neuropeptide, wie β -Endorphin, gesteuert wird. In mehreren Versuchen (cited in Chang, Chung & Rosenwaks 2002, p. 1150) konnten die FSH-, LH-, E₂- und Progesteronkonzentrationen mittels Akupunktur beeinflusst werden. Diese Resultate bekräftigen die Hypothese, dass Akupunktur über Neuropeptide, wie β -Endorphin, Einfluss auf die Gonadotropine und Geschlechtshormone nehmen kann.

Die Erhöhung der SSR durch veränderte Hormonkonzentrationen (Östradiol, Progesteron und Plazenta Protein14) konnten Westergaard et al. (2006b) in ihrem Versuch ausschließen. Bei allen drei Studiengruppen (Westergaard et al. 2006a) wurden E₂, Pro und PP 14 am Tag der FP, am Tag des ET und zwei Tage danach bestimmt. Die Resultate der Hormonanalysen zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Autorinnen/Autoren sehen den Effekt ihrer Akupunkturtherapie deshalb nicht in Veränderungen der Hormonspiegel von Ovarien und des Endometriums.

Magarelli, Cridennda und Cohen (2009) stellten signifikante Unterschiede der Prolaktin (PRL)- und Kortisol (CORT)-Konzentrationen zwischen einer AG und einer KoG (Standard-IVF-Procedure) fest. Vor der FP waren sowohl PRL als auch CORT in der AG signifikant erhöht und danach näherten sich die Konzentrationen beider Gruppen wieder an. Diese Annahme gilt in erster Linie für die nicht-physiologischen Verhältnisse während eines IVF-Zyklus (KOH). Die Hormone PRL und CORT gelten als Indikatoren von Stress, deren Einfluss auf die SSR nicht bekannt ist. Die Autorinnen/Autoren gehen davon aus, dass der größte Einfluss dieser Hormone vor der Ovulation stattfindet. Möglicherweise spielen PRL und CORT eine entscheidende Rolle bei der Follikelreifung. Die Aussagekraft dieser Kohortenstudie ist eingeschränkt, da nur insgesamt 67 Frauen in diese Studie inkludiert wurden.

Die Resultate von Hullender Rubin et al. (2013) bekräftigen die Beobachtungen, dass die nicht-physiologischen Hormonspiegel im Rahmen einer KOH zu unterschiedlichen Ergebnissen bei einem starren Akupunkturprotokoll führen. In ihrer Kohortenstudie stellten die Autorinnen/Autoren fest, dass Akupunkturtherapie (entsprechend dem Craig-Protokoll (Craig et al. 2007)) nur bei Zyklen mit Spendereizellen zu einer signifikanten Erhöhung der LBR führte. Einschränkungen dieser Analyse sind zum einen der geringe Stichprobenumfang (n=47) bei Zyklen mit Spendereizellen, zum anderen wurde bei den Zyklen ohne Spendereizellen ein signifikanter Unterschied beim Alter, den FSH-Spiegeln und der Anzahl der gewonnenen reifen Oozyten zwischen der AG und der KoG festgestellt. Daraus resultieren schlechtere Prognosefaktoren der AG ohne Spendereizellen.

Um die Frage zu beantworten, ob mittels Akupunktur die Gonadotropine und Geschlechtshormone regulierbar sind, müssten die Akupunkturtherapien (Protokolle der in diese Arbeit inkludierten Studien, Tabelle 34) und Designs der jeweiligen Studien miteinander verglichen werden. Die Hormonanalysen von Westergaard et al. (2006b) weisen auf andere Regulationsmechanismen hin als den Einfluss von E₂, PRL oder PP 14, wenn Akupunktur einzig um den Zeitpunkt des ET angewandt wird. Das eigens entwickelte Cridennda/Magarelli-Protokoll (Magarelli, Cridennda & Cohen 2009) basiert auf den Protokollen von Stener-Victroin et al. (1996) und Paulus et al. (2002). Es besteht aus insgesamt elf Behandlungen (neun EA-Sitzungen vor der FP und 24h vor dem ET sowie 1h nach dem ET traditionelle Akupunktur). Frauen, die mit diesem Protokoll behandelt wurden, wiesen vor der Ovulation signifikant erhöhte Konzentrationen von PRL und CORT sowie eine signifikant erhöhte SSR auf. Vergleicht man die beiden Protokolle (Magarelli, Cridennda & Cohen 2009; Westergaard et al. 2006a), so ist die unterschiedliche Anzahl an Behandlungen offensichtlich. Anderson und Rosenthal (2013) sind der Meinung, dass erst durch wiederholte Akupunkturbehandlungen umfangreichere Wirkmechanismen aktiviert werden und deshalb mehr Sitzungen als nur zwei bis drei rund um den ET, für eine erfolgreiche Erhöhung der SSR erforderlich sind.

4.1.2 Möglicher Einfluss auf die Immunregulation (Nidation)

In Rattenmodellen konnte eine immunologische Komponente von Akupunktur (Fu et al. 2011; Gui et al. 2012; Kim, Shin & Na 2000) aufgezeigt werden, die möglicherweise eine Rolle bei der Implantation spielt.

Kim, Shin und Na (2000) untersuchten die Wirkung des Punktes Di4 (steht in Zusammenhang mit dem Uterus) auf die COX-2-Expression im Rattenmodell. Der Prostaglandin (PG)-Metabolismus nimmt, über Regulation der intrazellulären Kalzium-Konzentrationen, Einfluss auf die Implantation und die Motilität des Uterus. Das Enzym COX-2 wurde bei Ratten als ausschlaggebend für eine erfolgreiche Schwangerschaft angesehen. In diesem Versuch (Kim, Shin & Na 2000) wurden 20 Ratten in fünf Gruppen unterteilt: nicht-trächtige, trächtige (18 Tage) sowie trächtige mit PGF_{2α}-Infusion und zusätzlich je eine Gruppe nicht-trächtiger und trächtiger Ratten als Kontrolle (Basislinie). Die Ratten der drei Versuchsgruppen erhielten eine Akupunkturtherapie von 30 Minuten am Punkt Di4 (bilateral). Die Resultate lassen vermuten, dass eine Stimulation von Di4, sowohl bei trächtigen als auch bei nicht-trächtigen Ratten, die COX-2-Expression hemmt

und folglich die Uterusmotilität senkt. Die Ergebnisse der dritten Gruppe weisen auf einen gewebsspezifischen Einfluss von $\text{PGF}_{2\alpha}$ hin.

Fu et al. (2011) wollten die Effektivität von Clomifene-Citrat (CC) mittels Akupunktur optimieren und untersuchten dies im Rattenmodell. Der Versuchsaufbau bestand aus drei Gruppen: einer Clomifene-Citrat-Gruppe CCG, einer Akupunkturgruppe AG und einer Kontrollgruppe KoG. Die CCG und die AG erhielten CC für zwei Tage. Zusätzlich zum CC bekamen die Ratten in der AG eine Akupunkturbehandlung für 25 Minuten täglich, über einen Zeitraum von sechs Tagen. Das Protokoll setzte sich aus den Punkten Ma36, MP6, Le3, KG3 und KG4 zusammen und die Nadeln wurden alle fünf Minuten stimuliert. Die Resultate lassen darauf schließen, dass, bei CC-Gabe, mittels Akupunktur optimalere Voraussetzungen für die Implantation geschaffen werden könnten. Durch Akupunkturapplikation konnten sowohl das Wachstum der Drüsen im Endometrium stimuliert werden, als auch die hohen E_2 -Konzentrationen, induziert durch CC, gesenkt werden. Ebenso führte die Akupunkturtherapie zu einer Regulation (näher an die Konzentrationen der KoG) der Proteine Leukaemia Inhibitor Faktor (LIF) und Osteopontin (OPN). LIF und OPN gelten als hoffnungsvolle Biomarker (Fu et al. 2011), um die Rezeptivität des Uterus zu beurteilen.

Mehrere Publikationen (cited in Gui et al. 2012, p. 384) weisen darauf hin, dass Zytokine (wie Leukaemia Inhibitor Faktor LIF und Interleukin-12 IL-12) eine entscheidende Rolle in der frühen Implantationsphase spielen (über Regulation der Durchblutung). Mäuse wurden durch knockout des LIF-Gens steril. Sterile Frauen wiesen verminderte LIF-Werte, im Vergleich zu fertilen, auf. Bei Frauen mit wiederholten Fehlgeburten konnten verminderte IL-12-Konzentrationen in den Immunzellen festgestellt werden. Basierend auf diesen Informationen wollten Gui et al. (2012) den Einfluss von Akupunktur auf die Expression von Zytokinen, vor und nach der Implantation, im Rattenmodell erforschen. Trächtige Ratten wurden in vier Gruppen zu je 14 Ratten randomisiert: eine Kontrollgruppe KoG, eine Mifepriston-Gruppe MG, eine Akupunkturgruppe AG und eine Progesterin-Gruppe PrG. Die Gruppen MG, AG und PrG erhielten alle Mifepriston s.c. Die Ratten der AG bekamen zusätzlich einmal täglich für 25 Minuten (alle 5 Minuten Stimulation) eine Akupunkturbehandlung an den Punkten MP6 und Ma36. Die Ratten der PrG erhielten zusätzlich täglich Progesterin bis zur Probeentnahme. Die Resultate zeigten signifikant weniger IL-12 und LIF im Endometrium von MG verglichen mit KoG. AG und PrG wiesen signifikant erhöhte Konzentrationen von IL-12 und LIF im Vergleich zur MG auf. Mit diesem Versuchsaufbau konnte gezeigt werden, dass mittels Akupunktur, im Falle

einer (künstlichen) Hormonstörung, Zytokine reguliert werden können. Die Regulation erfolgt in Richtung einer physiologischen Optimierung, um eine Implantation zu ermöglichen.

4.1.3 Möglicher Einfluss auf die Durchblutung und Rezeptivität des Uterus

Für eine erfolgreiche Implantation ist eine optimale Rezeptivität des Endometriums erforderlich (Stener-Victorin et al. 1996). Die Blutflussimpedanz der Aa. uterinae kann, über Messung des Pulsatilitätsindex (PI), einen Rückschluss auf die Rezeptivität des Endometriums erlauben. Stener-Victorin und Kollegen wollten in einem Versuch herausfinden, ob mittels Elektroakupunktur (EA) die Durchblutung der Aa. uterinae und so die Rezeptivität des Uterus optimierbar sind. Zehn Frauen, mit einem durchschnittlichen $PI \geq 3$ vor und nach einer Down-Regulation ($E_2 < 0,1$ nmol/l) mit einem GnRH-Agonisten, wurden in die Studie inkludiert. Das EA-Protokoll setzte sich aus den Punkten BI23 und BI28, mit hochfrequenter Stimulation (100Hz), sowie den Punkten MP6 und BI57, mit niederfrequenter Stimulation (2Hz), zusammen. Die Frauen erhielten, bei fortwährender GnRH-Down-Regulation, zweimal wöchentlich, über einen Zeitraum von vier Wochen, EA-Behandlungen. Direkt nach der achten EA-Behandlung und 10-14 Tage danach erfolgten PI-Messungen, mittels Doppler-Ultraschall. Die Analyse der Messungen zeigte bei acht Frauen eine signifikante Reduktion des PI, sowohl direkt nach der letzten EA-Applikation als auch 10-14 Tage danach. (Zwei Frauen wurden aus unterschiedlichen Gründen aus der Studie ausgeschlossen.)

Die Resultate von Stener-Victorin et al. (1996) konnten Paulus und Kollegen (Paulus et al. 2002) in ihrem RCT nicht reproduzieren. Paulus et al. fanden weder vor noch nach dem ET einen Unterschied in der Durchblutungsimpedanz der beiden Arme. Begründung dafür könnte das unterschiedliche Akupunkturprotokoll und die spezielle Auswahl an Probandinnen ($PI \geq 3$) von Stener-Victorin et al. darstellen.

So et al. (2009) stellten nach der ersten Akupunkturbehandlung (25 Minuten vor dem ET) eine signifikante Verminderung der Durchblutung im Uterus bei beiden Gruppen (Verum- und Placebo-Akupunktur) fest. Eine weitere Messung der Uterusdurchblutung nach der zweiten Akupunktursitzung wurde in diesem Fall nicht vorgenommen, um die transferierten Embryonen nicht zu gefährden.

Vergleicht man diese drei Versuche (Paulus et al. 2002; So et al. 2009; Stener-Victorin et al. 1996), so erhält man drei unterschiedliche Aussagen. Das Studiendesign von Stener-

Victorin et al. unterscheidet sich deutlich von den anderen beiden RCT. Die Studien von Paulus et al. und So et al. weisen ähnliche Designs und Akupunkturprotokolle auf. Eine Hypoxie im Bereich der Blastozyste (cited in So et al. 2009, p. 346), um den Zeitpunkt der Implantation, scheint einen positiven Einfluss auf die Einnistung zu nehmen. Möglicherweise wird dieser physiologische Mechanismus durch Akupunktur unterstützt.

4.1.4 Mögliche Stressreduktion (Sympathikus-Hemmung)

Sterilität impliziert Stress (Chang, Chung & Rosenwaks, 2002) und mittels Akupunktur kann Stress möglicherweise reduziert werden. Dieser Effekt basiert vermutlich wieder auf Neuropeptiden (wie β -Endorphin) und einer Sympathikus-Hemmung. Manche Autorinnen/Autoren (cited in Manheimer 2011, p. 2457) sind der Meinung, dass Stressreduktion selbst zu einer verbesserten Erfolgsrate führt. Psychologische Therapien (cited in Ng et al. 2008, p. 4; Schweizer-Arau, Böhling & Kron 2007, p. 637) alleine führten zu keiner signifikanten Verbesserung der SSR bei IVF. Mehrere Publikationen (cited in Ng et al. 2008, p. 4) weisen darauf hin, dass eine Akupunkturtherapie ein geeignetes Mittel zur Stressreduktion bei Patientinnen/Patienten mit Fertilitätsstörungen sein könnte.

Smith, Colye und Norman (2006) konnten nicht von subjektiv verbessertem Empfinden auf eine verbesserte Durchblutung, Rezeptivität und SSR schließen. Von den 114 Frauen der KoG gaben 67% ein Entspannungsgefühl durch die Placebo/Sham-Akupunkturtherapie (stumpfe Placebo-Nadeln in der Nähe von Meridianpunkten) an. Die SSR der KoG lag jedoch mit 23% um den durchschnittlichen Wert der Klinik. Die Beobachtungen von Smith, Colye und Norman (2006) untermauern auch die Resultate von Domar et al. (2009). Die Teilnehmerinnen der AG fühlten sich signifikant mehr entspannt, weniger ängstlich und mehr optimistisch, als die KoG (Standard-Procedure). Die SSR war jedoch in beiden Gruppen vergleichbar (30,8% AG vs. 33,8% KoG).

So et al. (2009) konnten in ihrer Doppelblindstudie eine signifikante Reduktion von Kortisol- und Angst-Level nach der Akupunkturtherapie bei beiden Gruppen feststellen. Dies lässt auf einen stressmindernden Effekt sowohl von Verum-Akupunktur als auch von Placebo-Akupunktur (stumpfe Placebo-Nadeln auf Akupunkturpunkten) schließen.

Zhang und Kollegen (Zhang et al. 2011) stellten in ihrem einfachblinden RCT einen entspannenden Effekt von ausreichender TEAS fest. Viele Probandinnen der AG schiefen während der TEAS-Behandlung ein. Im Gegenzug war bei der KoG keine Veränderung des Stresslevels zu bemerken.

Balk und Kollegen (Balk et al. 2010) stellten in ihrer Kohortenstudie fest, dass eine Reduktion des subjektiven Stressempfindens, vor und nach dem ET, mit einer signifikant erhöhten SSR (unabhängig von einer Akupunkturtherapie) einhergeht. Im Vergleich dazu, war die SSR der AG (entsprechend dem Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002)) nicht signifikant erhöht. Diese Resultate lassen auf einen anderen Mechanismus/Effekt, als die Stressreduktion des Paulus-Protokolls (Paulus et al. 2002) schließen. Einschränkungen dieser Studie sind der geringe Stichprobenumfang von nur 57 Frauen (17 in der AG), ein nicht signifikanter Unterschied des Durchschnittsalters (37,5 Jahre AG vs. 35,8 Jahre KoG) und die fehlende Randomisierung.

Die Resultate von Moy et al. (2011) werfen weitere Fragen in Bezug auf Akupunktur und Stressreduktion auf. In diesem RCT wurden eine AG (Körper- und Ohrpunkte) mit einer Sham-Gruppe (Nadeln an nicht Meridianpunkten und Ohrpunkte ohne Einfluss auf die Fertilität) verglichen. Die Behandlungen fanden direkt vor und nach dem ET statt. Die SSR war in der KoG im Vergleich zur AG nicht signifikant erhöht (45,3% AG vs. 52,7% KoG vs. 32% Durchschnitt an der Klinik). Noch erstaunlicher war, dass die Probandinnen der AG signifikant vermehrt Schmerz, Ängstlichkeit und Müdigkeit angaben. Diese Empfindungen könnten auf die De Qi-Sensation zurückgeführt werden, die eine richtig durchgeführte Akupunktur anzeigt (Stux et al. 2003, p. 271). Diese Ergebnisse sprechen eher für einen psychosomatischen (Placebo-) Effekt (Moy et al. 2011) basierend auf einer hohen Erwartungshaltung.

Wie kommen solche Resultate zustande?:

- Verändert sich die IVF-Behandlung durch das Klinikpersonal so drastisch, dass eine Erhöhung der SSR von bis zu 20% (Moy et al. 2011) möglich ist? Ist ein einflussreicher Placebo-Effekt durch verändertes Verhalten des Klinikpersonals (Domar et al. 2009) überhaupt möglich?
- Sind die Stichproben nicht repräsentativ (Shuai, et al., 2012) und führen so zu veränderten SSR verglichen mit dem Durchschnitt an den jeweiligen Kliniken? (Tabelle 1)
- Haben Verum- und Placebo/Sham-Akupunktur einen vergleichbaren Effekt?

Manheimer et al. (2008) bezweifeln einen unspezifischen Einfluss der Ärztinnen/Ärzte, die den ET durchführen, auch wenn sie nicht verblindet sind. Der Grund dafür liegt nach Meinung von Manheimer und Kollegen in der Tatsache, dass IVF ein sehr kostspieliges Verfahren sowie eine biopsychosozial anspruchsvolle Prozedur ist. Aus diesen Gründen sind die Therapeutinnen/Therapeuten immer bemüht, den bestmöglichen Erfolg eines

Zyklus zu erzielen. Ebenso bezweifeln die Autorinnen/Autoren die Entstehung eines Bias durch fehlende Verblindung (sowohl bei Patientinnen als auch beim Klinikpersonal) bei einer objektiven Zielgröße, wie der SSR oder der LBR.

4.1.5 Möglicher reiner Placebo-Effekt

Trotz der Vielzahl an möglichen physiologischen Mechanismen kann ein reiner psychosomatischer (Placebo-) Effekt von Akupunktur nicht ausgeschlossen werden. Akupunktur ist keine standardisierte Therapiemethode (Lundeberg et al. 2011) und die Wirkung ist abhängig von der Konstitution der Patientinnen/Patienten. Es konnte kein deutlicher Unterschied in der Effektivität (cited in Lundeberg et al. 2011, p. 1) zwischen minimal-invasiver Akupunktur und Verum-Akupunktur, bei Schmerzpatienten, gefunden werden. Deshalb gehen einige Forscher von einem reinen unspezifischen Placebo-Effekt von Akupunktur aus. Möglicherweise führt die wiederholte Nadelapplikation zu einer Verhaltenskonditionierung (cited in Lundeberg et al. 2011, p. 3) und über diesen Mechanismus zum therapeutischen Effekt. Die Stärke eines Placebo-Effekts (cited in Lundeberg et al. 2011, p. 2) ist abhängig von der Methode (je invasiver desto intensiver) sowie dem Fortschritt der Erkrankung. Ebenso spielt die Art der Pathologie eine wesentliche Rolle, da, in Abhängigkeit der Ätiologie, unterschiedliche relative Konzentrationen von Neurotransmittern und Neuropeptiden vorhanden sind. Die Erwartungshaltung des Patienten/der Patientin nimmt ebenfalls Einfluss auf die Intensität des Placebo-Effekts.

Es ist möglich mit Akupunktur einen ausgeprägten Placebo-Effekt zu erzielen (cited in So et al. 2009, p. 345). Westergaard und Kollegen (2006a) gehen in ihrer Studie nicht von einem reinen Placebo-Effekt aus. Begründung dafür sehen die Autorinnen/Autoren in den Resultaten der zweiten AG (keine weitere Verbesserung durch erneute Akupunkturapplikation zwei Tage nach dem ET) und der fehlenden signifikanten Verbesserung der SSR bei Frauen ≥ 38 Jahre.

Die Resultate von Domar et al. (2009) sprechen ebenso gegen einen reinen Placebo-Effekt von Akupunktur. Obwohl die Teilnehmerinnen (Akupunktur vs. Standard-IVF-Procedure) nicht verblindet waren und sich die Frauen in der AG signifikant wohler und optimistischer während des ET fühlten, war die SSR zwischen den beiden Armen vergleichbar.

Gegen einen reinen Placebo-Effekt von Akupunktur sprechen auch die Resultate von Zhang et al. (2011). In diesem RCT wurden die Akupunkturpunkte mittels transkutanelelektrostimulation (TEAS) gereizt. Die Frequenz und Stromstärke in der KoG war so

gewählt, dass eine spürbare (psychologisch aktiv) aber physiologisch inaktive Stimulation stattfand. Die SSR konnte mit nur einer Behandlung nach dem ET signifikant gesteigert werden (42,7% AG vs. 29,3% KoG).

4.1.6 Mögliche schädliche Nebenwirkungen

Akupunktur scheint eine sichere Therapiemethode, auch in der Schwangerschaft (cited in Manheimer et al. 2008, p. 6), zu sein. Im Gegensatz dazu sehen Cheong und Kollegen (Cheong, Hung Yu Ng & Ledger, 2008) keine Beweise der Harmlosigkeit von Akupunktur in der Frühschwangerschaft. Denn, analysiert man die zwei Studien (Dieterle et al. 2006; Westergaard et al. 2006a), die Akupunktur zwei bzw. drei Tage nach dem ET applizierten, so konnte kein Vorteil in der LBR, durch die erweiterte Akupunkturtherapie, festgestellt werden. Zhang und Kollegen (Zhang et al. 2011) weisen auf die kontraindizierten Punkte in der Schwangerschaft hin (Tabelle 16). Ein Beispiel dafür ist Di4. Kim, Shin und Na (2000) konnten, in ihrem Rattenmodell, eine signifikante Reduktion der Uterusmotilität und der COX-2-Expression aufzeigen. Jedoch ist unbekannt, welche Wirkung dieser Punkt in der Frühschwangerschaft einer Frau ausübt.

Andere Autorinnen/Autoren (Smith, Coyle & Norman 2006; So et al. 2009), gehen von keiner schädlichen Wirkung von Akupunktur auf die Schwangerschaft aus, obwohl (oder gerade weil) die SSR zwischen den AG und den KoG vergleichbar waren. Bei diesen beiden Studien wurde jedoch die Akupunktur nur am Tag des ET appliziert.

4.2 Studiendesign

4.2.1 Mängel im Design

Seit den 1970er (Shuai et al. 2012) wurden Versuche durchgeführt, um den Wirkmechanismus von Akupunktur zu evaluieren. Die Resultate dieser RCT sind bis heute widersprüchlich. Der Grund dafür sehen Shuai und Kollegen eher in methodischen Unzulänglichkeit der RCT als rein in der Methodik der Akupunktur/TCM. Shuai et al. (2012) wollten dies verifizieren und analysierten 108 RCT, die manuelle Akupunktur erforschten und sowohl in westlichen Journalen als auch auf Englisch veröffentlicht wurden. Der Zeitraum der Veröffentlichung dieser Studien erstreckte sich von August 2003 bis Dezember 2009. Die Stichprobenumfänge schwankten zwischen mindestens 16 bis zu über 3.000 Teilnehmer/innen. In ihrem Overview stellten Shuai et al. Mängel sowohl im Design als auch bei der statistischen Datenauswertung fest.

Der Goldstandard in der Forschung (Shuai et al. 2012) ist die randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie. In den RCT werden die Randomisierungsverfahren oft unzureichend an- und ausgeführt. Eine stratifizierte Randomisierung, anhand von Basischarakteristika (wie z.B. das Alter, Anzahl erfolgloser Zyklen) und unterteilt in Blöcke, wird empfohlen. Bei einem Akupunktur-Versuch ist eine Doppelblindstudie aufgrund der Methodik schwer durchführbar. Die Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien war, in den inkludierten RCT (Shuai et al. 2012), oftmals nicht ausreichend. Ebenso mangelte es an Angaben zur Rekrutierung der Teilnehmer/innen. Dies könnte zu einem Bias aufgrund einer nicht adäquaten Studienpopulation führen.

Im Idealfall sollten die Teilnehmer/innen eines Akupunktur-RCT keine vorangegangene Akupunkturerfahrung aufweisen (Shuai et al. 2012), da aus Folge daraus, eine unbekannte Variable, durch positive oder negative Erwartungen, den Versuch verfälschen könnte. Akupunktur naive Teilnehmer/innen (Moy et al. 2011) sind jedoch schwer für einen Akupunktur-RCT zu begeistern. Alternativ sollte zumindest darauf geachtet werden, dass keine Akupunkturbehandlung in den Monaten vor der Studie appliziert wurde, da diese Therapie nachwirken könnte.

Zu Beginn einer Studie sollten die, idealerweise objektiven, Zielgrößen und deren Bestimmungsmethoden definiert werden. Shuai und Kollegen (Shuai et al. 2012) empfehlen, auch bei gängigen Messmethoden, immer die Validität der Methodik und der Instrumente zu überprüfen und zu hinterfragen. Bei vielen, in diesem Overview, inkludierten Studien war der Stichprobenumfang zu gering und eine Poweranalyse fehlte. Nur wenige Autorinnen/Autoren kalkulierten eine 10-30% Sicherheit gegen unerwartete Ausfälle zur Poweranalyse dazu. Konnten einige Teilnehmer/innen die Studie nicht beenden, wurden oftmals die Gründe dafür nicht angegeben. Ebenso fügte man diese nicht in die statistische Auswertung ein (Intention-to-Treat). Die Wahl der richtigen statistischen Methode ist bedeutend für die Validität eines Versuchs. Weist die Studie mehr als zwei Arme auf, sollten entsprechende Tests angewandt werden (multiple Gruppenvergleiche). Werden Probandinnen/Probanden von verschiedenen Kliniken zusammengefasst oder gibt es unterschiedliche Akupunkteurinnen/Akupunkteure für ein und dieselbe Gruppe, so sollte mit einer Clusteranalyse ein Bias ausgeschlossen werden. Strenge Richtlinien für den Aufbau von Akupunktur-RCT (Shuai et al. 2012) sollten vorgegeben werden, um glaubwürdige Ergebnisse zu erzielen und um evidenzbasierte Aussagen in Zukunft treffen zu können.

Systematische Reviews beurteilen die Qualität der inkludierten Studien nach unterschiedlichen Kriterien. Hammerschlag und Kollegen (Hammerschlag et al. 2011) entwickelten ein eigenes System, namens „Oregon CONSORT STRICTA Instrument“ (OCSI), zur Qualitätsbeurteilung von Studien, die sich mit Akupunktur befassen. Basierend auf den CONSORT-Richtlinien (Consolidated Standards of Reporting Trials) und der STRICTA-Empfehlung (Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture) stellten die Autorinnen/Autoren einen Fragenkatalog aus 27 Hauptfragen zusammen. Diese Fragen sind mit vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten zu beantworten: JA = 2, partiell = 1 (bei unterschiedlicher Antwort der Teilfragen), NEIN = 0 und nicht anwendbar = N/A.

333 Akupunktur-RCT, die im Zeitraum zwischen November 1997 und Oktober 2007 publiziert wurden, beurteilten Hammerschlag et al. (2011) anhand des OCSI. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren: Akupunktur-RCT, die Menschen mit Nadeln (auch EA) behandelten und unterschiedliche Kontrollgruppen aufwiesen. Alle inkludierten Studien wurden auf Englisch und als vollständiger Artikel veröffentlicht. Sieben Fragen könnten im Durchschnitt mit nur <1 Punkten beantwortet werden. Diese behandelten die Themen: Erfahrung Akupunkteur/in, Stichprobenumfang mit Powerkalkulation, Entstehung und Ausführung der Randomisierung, verantwortliche Person für die Randomisierung, Verblindung sowie unerwünschte Nebenwirkungen. Im Verlauf des analysierten Zeitraums verbesserten sich die Durchschnittsbewertungen der RCT signifikant. Dies lässt auf ein vermehrtes Interesse an CONSORT und STRICTA schließen. Betrachtet man den geographischen Ursprung der Studien, so wurden in China die meisten RCT veröffentlicht. Jedoch wiesen viele dieser Studien erhebliche Qualitätsmängel auf und so erreichte China die niedrigste Durchschnittsbewertung aller 27 Ursprungsländer. Die Autorinnen/Autoren empfehlen eine Qualitätsprüfung schon im frühen Stadium einer Studie, um vorhandene Mängel rechtzeitig zu entdecken. Durch eine Qualitätsbewertung mit OCSI kann kein Rückschluss auf die Qualität der Therapie oder der statistischen Methodik vorgenommen werden. CONSORT und STRICTA (OCSI) beurteilen in erster Linie die Dokumentation einer Studie.

Die beiden unterschiedlichen Qualitätsbeurteilungen (Hammerschlag et al. 2011; Shuai et al. 2012) von Akupunktur-RCT machen deutlich, dass Mängel im Studiendesign, neben einem möglichen unspezifischen Effekt von Akupunktur, zusätzlich für die kontroversen Resultate von Akupunktur-RCT verantwortlich sein könnten. Beide Auswertungen stellten Mängel bei den Stichproben, der Randomisierung und der Erfahrung der Personen, die die

Akupunktur applizieren, fest. Ebenso gingen beide Analysen auf die Schwierigkeiten einer Verblindung bei Akupunktur-RCT ein. Des Weiteren wiesen beide Publikationen auf die Notwendigkeit von strikten Richtlinien (CONSORT, STRICTA) hin, um die Studien untereinander vergleichen zu können und einen reinen unspezifischen (Placebo-) Effekt von Akupunktur auszuschließen.

4.2.1.1 Stichprobenumfang

Der Stichprobenumfang von rund 100 Frauen pro Studienarm (basierend auf den Resultaten von Paulus et al. (2002)) wurde im Laufe der Zeit in Frage gestellt. Smith, Coyle und Norman (2006) gingen in ihrer post-hoc Analyse von 484 erforderlichen Teilnehmerinnen pro Gruppe aus. Moy et al. (2011) kalkulierten in ihrer post-hoc Analyse sogar 1.400 erforderliche IVF-Patientinnen, um einen signifikanten Unterschied zu detektieren. El-Toukhy und Khalaf (2009) inkludierten 14 RCT, zum Thema Akupunktur bei IVF, in ihr Review. Sie sind der Meinung, dass sogar 3.000 Probandinnen erforderlich sind, um eine Verbesserung der SSR von 16% bei einer durchschnittlichen SSR von 35% zu erfassen (bei einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%).

4.2.2 Effektivität der Placebo-Kontrolle

Standard-(IVF)-Procedere als Kontrolle bei Akupunktur-RCT impliziert die Unmöglichkeit einer Blindstudie (Shuai et al. 2012) und die Möglichkeit einen Bias, durch einen unspezifischen (Placebo-) Effekt, zu übersehen. Jedoch weisen mehrere Resultate (cited in Shuai et al. 2012, p. 609) auf einen physiologischen Effekt von Placebo/Sham-Akupunktur hin. Shuai und Kollegen (Shuai et al. 2012) sind der Meinung, dass keine Penetration an nicht-Akupunkturpunkten die bestmögliche Kontrolle darstellt.

Fraglich ist, ob bei objektiven Zielgrößen, wie der SSR und der LBR, eine Placebo-Kontrolle erforderlich ist. Manheimer (2011) ist der Meinung, dass die Fertilität von Frauen nicht durch das Bewusstsein, Akupunktur erhalten oder nicht erhalten zu haben, beeinflusst wird. Einige Autorinnen/Autoren (cited in Manheimer 2011, p. 2457) sehen jedoch dadurch einen Einfluss auf die SSR bei IVF. Alleine das Wissen eine Akupunkturbehandlung erhalten zu haben, soll für Entspannung und Stressreduktion sorgen. Diese Stressreduktion kann dann wiederum die SSR beeinflussen. Die Auswirkung von Stress auf die SSR wird derzeit ebenso kontrovers diskutiert, wie der Einfluss von Akupunktur (um den ET herum) auf die Erfolgchance bei IVF. Mehrere Publikationen (cited in Manheimer 2011, p. 2458) zeigten, dass ein Placebo-Effekt nur bei subjektiven Zielgrößen einflussreich ist. Manheimer geht deshalb davon aus, dass bei objektiven

Zielgrößen, wie Schwangerschaft und Geburt, kein Einfluss durch einen Placebo-Effekt möglich und so keine Placebo-Kontrolle erforderlich sei. Placebo/Sham-Akupunktur ist möglicherweise nicht inert (So et al. 2009; Zheng et al. 2012a) und erschwert so die Interpretation der Resultate. Der Effekt der unterschiedlichen Placebo/Sham-Kontrollen (Manheimer 2011) konnte bislang nicht eingeschätzt werden. Jedoch aktiviert jegliche Art von Hautstimuli (Lund, Näslund & Lundeberg 2009; Lundeberg et al. 2011) physiologische Reaktionen.

Die Probandinnen des RCT von Smith, Coyle und Norman (2006) gaben in der KoG (stumpfe Placebo-Nadeln in der Nähe von Meridianpunkten) signifikant erhöhtes Entspannungsgefühl an. Dies könnte ein Zeichen eines physiologischen Effekts der Placebo/Sham-Akupunktur sein.

Befindet sich ein Sham- (nicht-Meridian) Punkt zu nahe an einem Akupunkturpunkt (Zheng et al. 2012b), so kann möglicherweise der gleiche oder ein ähnlicher Effekt wie bei der Verum-Akupunktur erzeugt werden, wenn dieser Punkt/dieses Areal stimuliert wird.

Auch So und Kollegen (So et al. 2009) gehen davon aus, dass Placebo-Akupunktur (in diesem Fall: stumpfe Placebo-Nadeln auf denselben Punkten wie die AG) keine inerte Kontrolle darstellt. Die Uterusdurchblutung, der Kortisol-Spiegel und das Angst-Level sind in beiden Gruppen vor und nach dem ET vergleichbar. Jedoch waren alle Parameter nach den Akupunkturtherapien, im Vergleich zum Zeitpunkt davor, signifikant reduziert. Unveröffentlichte Daten (So et al. 2009, p. 345) untermauern die Vermutung, dass Placebo-Akupunktur keine inerte Methode darstellt. Bei 27 weiteren IVF-Patientinnen, ohne Akupunkturbehandlung und mit einer Bettruhe von 25 Minuten vor und nach dem ET, konnten keine Veränderung der Durchblutung im Uterus festgestellt werden.

Die Resultate eines Reviews mit 23 inkludierten RCT (Zheng et al. 2012b) weisen ebenfalls auf einen unspezifischen Effekt von Placebo/Sham-Akupunktur hin. Unterteilt man die Studien nach ihrer KoG, so werden nur bei anderen Kontrollen als Placebo/Sham-Akupunktur signifikante Unterschiede der SSR gefunden. Die KoG mit stumpfen Placebo-Nadeln (nach Streitberger) wiesen eine signifikant verbesserte LBR, im Vergleich zur AG, auf. Übt der Schmerz durch die Nadelpenetration einen negativen Effekt auf die SSR aus? Können Placebo-Nadeln oder TEAS möglicherweise bessere Resultate als Verum-Akupunktur bei IVF erzielen, weil die Hautpenetration ausbleibt?

Aus physiologischer Sicht (Lund, Näslund & Lundeberg 2009) stellt Verum-Akupunktur die beste Wahl dar. Bei dieser Art von Akupunktur können alle drei Typen (A β -, A δ -, C-)

der afferenten Nervenfasern stimuliert werden. Oberflächliche Akupunktur hingegen aktiviert nur zwei Typen von C-Fasern. Auf EA reagieren A β - und ein Teil der A δ -Fasern. Diese Annahmen werden durch den RCT von Benson et al. (2006) bestätigt. Die Autorinnen/Autoren verglichen fünf Gruppen mit verschiedenen Strategien (Nadel-Akupunktur, LA, Sham-LA, Entspannung und keine Intervention) untereinander. In der Gruppe mit Nadel-Akupunktur konnte die höchste SSR aller Gruppen erzielt werden. Mängel an diesem RCT sind die geringe Anzahl an inkludierten Frauen (rund 50 pro Gruppe).

4.2.3 Akupunkturprotokolle

Aufgrund der Vielzahl an Akupunkturprotokollen sind Akupunktur-Studien kaum miteinander vergleichbar (Protokolle, die in diese Arbeit inkludierten Studien, sind in Tabelle 34 angeführt). Dosierung, Anzahl und Dicke der Nadeln sowie die Einstichtiefe werden variabel eingesetzt (Stener-Victorin & von Hagens 2008). Wiederholung der Akupunktur steigert deren Effekt graduell und deshalb ist es fraglich, ob Akupunktur, allein um den ET herum, ausreichend dosiert ist. Die physiologischen Effekte von Akupunktur (Stener-Victorin & von Hagens 2008) sind abhängig von Dauer, Intensität und Lokalisation der Stimulation.

Ähnlicher Auffassung sind Anderson und Rosenthal (2013). Sie sind der Meinung, dass das TCM-Syndrom und die individualisierte Punktauswahl ein wesentlicher Bestandteil einer Akupunkturbehandlung sind. Ein starres Protokoll ist vergleichbar mit der Therapie jeglicher Art von Kopfschmerz einzig und allein mit Paracetamol. Ihrer Meinung nach führt dieses starre Protokoll unweigerlich zu einem Bias. Ebenso stellt sich die Frage der adäquaten Dosierung. Nach Auffassung der Autorinnen besteht die klinisch korrekte Dosierung aus mindestens 4-10 Punkten und mindestens sechs Sitzungen. Akupunkturbehandlung rund um den ET führt in erster Linie zur Durchblutungsförderung und Entspannung (Anderson & Rosenthal 2013). Haben Frauen jedoch keine vorangegangene Akupunkturerfahrung, so kann dies auch gegenteilig zu einer Stressinduktion führen (Moy et al. 2011). Eine Langzeitakupunkturtherapie (Anderson & Rosenthal 2013) würde weitere Wirkmechanismen ansprechen und so zu einer erhöhten Lebensqualität und verbessertem IVF-Outcome führen. Für zukünftige Versuche sollte das Zeitfenster von 25 Minuten vor und nach dem ET hinterfragt werden. Da die KOH mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sein kann, wäre eine Akupunkturtherapie schon in diesem Zeitraum anzuraten. Neben der Frage der Dosierung sollte auch über die

Punktauswahl nachgedacht werden. Einige Punkte sind in der Schwangerschaft kontraindiziert (Tabelle 16). Können solche Punkte (Westergaard et al. 2006a; Zhang et al. 2011) rund um den ET einen negativen Effekt ausüben? Weitere Forschung (Anderson & Rosenthal 2013) auf dem Gebiet Akupunktur bei IVF sollte im Einklang mit den Prinzipien der TCM geschehen.

Zheng und Kollegen (Zheng et al. 2012b) sind ebenfalls der Meinung, dass nur eine Langzeittherapie mit Akupunktur einen ausreichenden Effekt auf die Fertilität/Infertilität ausübt. Ebenso sollte ihrer Meinung nach individuell nach dem TCM-Syndrom therapiert werden (entsprechend den Prinzipien der TCM). Zheng et al. (2012b) fanden in ihrem Review mit 23 inkludierten RCT nur einen signifikanten Unterschied der SSR zwischen der AG und der KoG, sofern die Akupunkturtherapien schon während der KOH (> 4 Sitzungen) stattfanden. Akupunktur, einzig um den Zeitpunkt der FP oder des ET, erzielte keine signifikante Erhöhung der SSR. Jedoch ist die Anzahl der Studien, die den Effekt von Akupunktur während der KOH erforschten, begrenzt.

Auch Magarelli, Cridennda und Cohen (2009) sind der Meinung, dass wiederholte Akupunkturtherapie zu einem kumulativen Effekt führt. Nach Auffassung der Autorinnen/Autoren liegt die Begründung der positiven Resultate in ihrem spezifischen Cridennda/Magarelli-Protokoll, welches aus 11 Behandlungen (neun EA vor FP und zwei manuelle um den ET) besteht. In einem Vergleich von 576 Zyklen ihrer Datenbank konnte bei Patientinnen, die Akupunktur begleitend zur IVF in Anspruch nahmen, eine 26%ige Verbesserung der SSR erzielt werden. Ein Bias dieser Datenanalyse kann nicht ausgeschlossen werden, da keine Randomisierung stattfand. Die Autorinnen/Autoren sind deshalb der Meinung, dass die neun EA-Behandlungen im Laufe der KOH den gewichtigeren Einfluss auf die SSR haben. Dieser Wirkmechanismus besteht, aus Sicht der Autorinnen/Autoren, vor allem unter den nicht-physiologischen Bedingungen der KOH.

4.2.3.1 Erfahrung/Ausbildung der Akupunkturinnen/Akupunkteure

Auf die Qualifikation der Akupunkturinnen/Akupunkteure (Shuai et al. 2012) wird in vielen Studien nicht eingegangen. Es ist fraglich wie gut ein/e Akupunktur/in qualifiziert sein muss, um einen Bias mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen zu können.

Bei Westergaard et al. (2006a) führten die Akupunktur eigens für diesen Versuch geschulte Krankenschwestern/Krankenpfleger durch. Die SSR konnte in diesem Fall signifikant gesteigert werden. Im Vergleich dazu applizierte bei Domar et al. (2009) derselbe erfahrene Akupunktur die Nadeln und dennoch konnte die SSR nicht gesteigert werden.

Die Antwort dafür könnte in Unterschieden der Stichproben, des Akupunkturprotokolls (Ohrakupunktur) oder der IVF-Methodik liegen. Ebenso stellt sich die Frage, ob der Stichprobenumfang, mit 273 Probandinnen bei Westergaard et al. und 150 Probandinnen bei Domar et al., zu gering gewählt wurde.

4.2.4 Heterogenität der inkludierten Studien

Alle, in diese Arbeit inkludierten, Reviews (Tabelle 32) stellten eine signifikante Heterogenität zwischen den, in ihren Publikationen, inkludierten RCT fest. Ebenso bestand eine offensichtliche Heterogenität zwischen den, in diese Diplomarbeit inkludierten, Studien, unabhängig von deren Studiendesign (RCT, Kohortenstudie oder Fall-Kontroll-Studie). Zur Veranschaulichung dieser offensichtlichen Heterogenität sind in Tabelle 33 das Durchschnittsalter der einzelnen Studienarme sowie die Resultate der Studien angeführt. Die unterschiedlichen Akupunkturprotokolle sind in Tabelle 34 aufgelistet.

Das Durchschnittsalter der Stichproben schwankte zwischen 31,5 und 37,9 Jahren. Die KoG wiesen CPR von 11% bis 69,6% auf. Der Effekt auf die SSR durch komplementäre Akupunkturtherapie, um den ET herum, spannte sich von -25,8% bis zu +49%.

Betrachtet man die Diskrepanz, bezüglich des Durchschnittsalters und der CPR der KoG (vorausgesetzt die Placebo/Sham-Verfahren sind inert, siehe Kapitel 4.2.2), der in diese Arbeit inkludierten Studien, so stellt sich die Frage: “Sind die Stichproben dieser Studien, unabhängig von ihrem Umfang, repräsentativ?”

Tabelle 33 Übersicht: Durchschnittsalter und SSR der in diese Arbeit inkludierten Studien

Studie	Durchschnittsalter [Jahre]		durchschnittliche SSR der Klinik [%]	CPR KoG [%]	Differenz CPR (AG – KoG) [%]
	AG	KoG			
Paulus et al. (2002)	32,8	32,1		26,3	16,2
Dieterle et al. (2006)	35,1	34,7		15,6	18
Westergaard et al. (2006a)	37	37	25	24	18
Smith, Coyle & Norman (2006)	35,9	36,1	30	23	8
So et al. (2009)	36,0	36,0	35	49,2	-10,3
Domar et al. (2009)	36,1	36,1		33,8	-3
Magarelli, Cridennda & Cohen (2009)	34,6	34,7		37	14
Balk et al. (2010)	37,5	35,8		42,5	22,2
Moy et al. (2011)	33,3	33,2	32	52,7	-7,4
Zhang et al. (2011)	31,9/32,6	31,5	30	29,3	20,7/13,4
Hullender-Rubin et al. (2013)	34,8/?	34,4/?		55,7/66,0 LBR	-3,5/21 LBR
Magarelli, Cridennda & Cohen (2004)	?	?		36	15
Magarelli, Cridennda & Cohen (2005)	?	?		46,3	3,2
Wang et al. (2005)	37,9	36,7		53,1	-12,5
Benson et al. (2006)	?	?		44	10,7
Udoff et al. (2006)	34	35		11	49
Craig et al. (2007)	?	?		69,6	-25,8
Omodei et al. (2010)	35,8	35,6		28	17
Ke, Xu & Kutteh (2011)	34,6	32,8		27,5	17,1

Manheimer und Kollegen (Manheimer et al. 2008) gehen nicht davon aus, dass die deutlichen Unterschiede zwischen den SSR der KoG vom Alter der Teilnehmerinnen abhängen. In ihrer Meta-Analyse (sieben RCT mit gesamt 1.336 Probandinnen) war das Durchschnittsalter zwischen den Studien vergleichbar. Die Autorinnen/Autoren sind vielmehr der Meinung, dass die geographischen Unterschiede und die damit einhergehenden unterschiedlichen IVF-Verfahren den Grund für die erheblichen Differenzen der SSR in den KoG darstellen.

Im Gegenzug dazu stellten Smith, Coyle und Norman (2006) fest, dass die SSR ihrer KoG im Vergleich zur Durchschnitts-SSR der Klinik vermindert war. Als Begründung dafür vermuteten die Autorinnen/Autoren das relativ hohe Alter der Teilnehmerinnen und die Tatsache, dass sich in den Studiengruppen verhältnismäßig viele Frauen mit mehreren erfolglosen IVF-Zyklen befanden.

Nur eine der inkludierten Studien (So et al. 2009) überprüfte, ob die Verteilung ihrer Studienpopulation einer Normalverteilung entspricht (Kolmogorov-Smirnov-Test). Bei diesem RCT entsprach die Verteilung folgender klinischer Parameter nicht einer Gauß'schen Glockenkurve: Alter der Frauen, Dauer der Infertilität, basale FSH-Konzentration, Anzahl der Graaf-Follikel, HMG-Dosierung und –Dauer, E₂ am Tag der hCG-Gabe und Anzahl der entnommenen Oozyten. All diese Parameter beeinflussen die Prognose eines IVF-Zyklus. Zum Beispiel reduziert sich nach dem 35. Lebensjahr die Erfolgsrate eines IVF-Zyklus (Kern 2013) um rund ein Viertel. In den meisten, in diese Arbeit inkludierten, Studien wurden ausschließlich die Mittelwerte (mit Standardabweichung) der demografischen und klinischen Charakteristika angegeben. Zum Vergleich dieser Parameter kam in erster Linie der t-Test (Weiß 2008, p. 212), der eine Normalverteilung voraussetzt, zur Anwendung. Über den Einfluss, der nicht einer Glockenkurve entsprechenden Verteilung, verschiedener Charakteristika und das Nichtbeachten dieser Tatsache kann nur spekuliert werden. Um die Verteilung der Stichprobe zu prüfen (Weiß 2008, p. 212), muss nicht unbedingt ein Anpassungstest (z. B. Kolmogorov-Smirnov-Test) genutzt werden. Man kann neben dem Mittelwert auch den Median berechnen und diese Lagemaße vergleichen. Bei einer symmetrischen Verteilung sollten diese beiden Werte übereinstimmen. Als Alternative wäre eine grafische Darstellung mittels Histogramm denkbar.

4.3 Zukunft

Die vorhandenen RCT zum Thema Akupunktur bei IVF lassen keinen eindeutigen Rückschluss auf die Effektivität von Akupunktur zu (Zheng et al. 2012a), da die Heterogenität zwischen den Studien signifikant ist. Die verwendeten starren Protokolle entsprechen nicht den Prinzipien der TCM und führen folglich zu einer suboptimalen Akupunkturtherapie. Des Weiteren wurden in manchen Protokollen Akupunkturpunkte stimuliert, die in der Schwangerschaft als kontraindiziert gelten (Tabelle 16). Smith et al. (2012b) wollten mit der Delphi-Methode herausfinden, wie ein optimiertes Behandlungsprotokoll für einen RCT aussehen könnte. 28 Expertinnen/Experten wurden eingeladen an dem Konsensus mitzuarbeiten und 15 davon beantworteten alle Runden (mehr als 80% der Expertinnen/Experten waren Frauen und rund 50% stammten aus Australien und den USA). Die Expertinnen/Experten empfahlen ein semi-standardisiertes Protokoll, basierend auf den Prinzipien der TCM, mit manueller Stimulation. Die erste Behandlung sollte 6-8 Tage nach Beginn der KOH erfolgen. Das Protokoll beinhaltet die Punkte Ma29, KG4, KG6, MP6, MP10 und bis zu fünf individualisierte Punkte, entsprechend dem TCM-Syndrom. Die zweite und dritte Sitzung sollte direkt vor und nach dem ET stattfinden und mit Ohrakupunktur (Shenmen und Zigong/Uterus) kombiniert werden. Vor dem ET sind die Punkte MP8, MP10, Le3, Ma29, KG4 sowie ein Punkt der Gruppe He7/KS6/YinTang zu wählen. Nach dem ET sollen die Punkte LG20, Ni3, Ma36, MP6, KS6 genadelt werden. Die Auslösung der De Qi-Sensation ist nur bei der ersten und zweiten Behandlung, durch manuelle Stimulation, erforderlich.

Tabelle 34 zeigt eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Akupunkturprotokolle, im Vergleich zu dem Delphi-Konsensus von Smith und Kollegen (Smith et al. 2012b).

Aus Sicht der TCM ist die Niere maßgeblich verantwortlich für die Reproduktion (Westergaard et al. 2006a), die Leber reguliert Qi und Xue und Milz und Magen sind die Quellen von Qi und Xue. Folglich verbessern Punkte am MP- und Ma-Meridian die Durchblutung und das „Energieniveau“ des Uterus. MP6 (So et al. 2009) ist der Verbindungspunkt von Ni-, MP- und Le-Meridian und nimmt eine entscheidende Rolle in der Fertilitätsbehandlung ein. Die Punkte Di4 und Le3 bilden die sogenannten „vier Tore“, die Meridiane öffnen. In Kombination mit KS6 und LG20 haben sie eine entspannende Wirkung. Der Ohrpunkt 58 (Paulus et al. 2002) nimmt Einfluss auf den Uterus und der Ohrpunkt 22 „reguliert“ das endokrine System. Zusätzlich wirken die Ohrpunkte 34 und 55 beruhigend auf die Patientin/den Patienten

Tabelle 34 Übersicht der Akupunkturprotokolle, der in diese Arbeit inkludierten (als vollständiger Artikel veröffentlichten) Studien

Studie	Zeitpunkt	Di4	MP6	MP8	MP10	Ma29	Ma36	Ni3	KS6	Le3	BI23	KG3	KG4	KG6	LG20	Zi-gong	Ohrpunkte
Paulus et al. (2002)	vor ET			x		x			x	x					x		55, 58, 22, 34
	nach ET	x	x		x		x										
Dieterle et al. (2006)	nach ET			x	x	x			x				x	x			55, 58, 22, 33
	3 Tage nach ET	x	x				x	x		x							
Westergaard et al. (2006a)	vor ET			x		x			x	x					x		keine
	nach ET	x	x		x		x										
	2 Tage nach ET	x	x		x	x	x					x			x		
Smith, Coyle & Norman (2006)	<i>Tag 9 der KOH, vor ET und nach ET; genaue Punkteauswahl nicht beschrieben (basierend auf TCM-Syndrom und Paulus-Protokoll (Paulus et al. 2002))</i>																
So et al. (2009)	vor ET			x		x			x	x					x		keine
	nach ET	x	x		x		x										
Domar et al. (2009)	vor ET			x		x			x	x					x		55, 58, 22, 34
	nach ET	x	x		x		x										

Studie	Zeitpunkt	Di4	MP6	MP8	MP10	Ma29	Ma36	Ni3	KS6	Le3	BI23	KG3	KG4	KG6	LG20	Zi-gong	Ohrpunkte
Magarelli, Cridennda & Cohen (2009)	<i>Cridennda/Magarelli-Protokoll: basiert auf den Protokollen von Stener-Victorin et al. (1996) und Paulus et al. (2002) und setzt sich zusammen aus neun EA Sitzungen vor der FP sowie je einer manuellen Nadelapplikation 24 Stunden vor und eine Stunde nach dem ET</i>																
Balk et al. (2010)	vor ET			x		x			x	x					x		55, 58, 22, 34
	nach ET	x	x		x		x										
Moy et al. (2011)	vor ET			x		x				x				x	x		55, 58, 22, Sympathikus
	nach ET	x	x		x		x										
Zhang et al. (2011)	24h vor ET			x	x	x										x	
	nach ET						x	x			x		x				
Hullender-Rubin et al. (2013)	vor ET			x		x			x	x				x	x		55, 58, 22, 34
	nach ET	x	x		x		x	x									
Smith et al. (2012a)	6.-8. Tag KOH		x		x	x							x	x			Shenmen, Zigong
	vor ET			x	x	x			x	x			x				
	nach ET		x					x	x	x					x		

Das im Delphi-Konsensus entwickelte semi-standardisierte Akupunkturprotokoll (Smith et al. 2012b) nutzten Smith und (andere) Kollegen (Smith et al. 2012a) in einem neuen Multicenter-RCT (IVF-Kliniken in Australien und Neu Seeland), um mit diesem Versuch mehr Klarheit über die Effektivität von Akupunktur bei IVF zu erhalten. Die Studie ist derzeit noch im Laufen. In diesem RCT werden drei Gruppen miteinander verglichen: eine Akupunkturgruppe, eine Placebo-Akupunkturgruppe und eine nicht randomisierte Kontrollgruppe mit Standard-IVF-Procedure. Um den Effekt von Akupunktur zu sichern, wurden Frauen (unter 43 Jahren) mit schlechtem Outcome (> 2 erfolglose ET), die einen frischen Zyklus starteten, in die Studie inkludiert. Ausschlusskriterien waren: kryokonservierter ET, Präimplantationsdiagnostik, Einsatz von Spendereizellen und eine aktuelle Akupunkturtherapie. Die primäre Zielgröße ist die Lebendgeburt (20 Wochen SS oder ≥ 400 g Geburtsgewicht). Bei der Placebo-Akupunktur wird die Haut an nicht-Meridianpunkten mit stumpfen Park-Placebo-Nadeln stimuliert (keine Hautpenetration). Die Powerkalkulation ergab, bei einer geschätzten Steigerung der LBR von 7% (Smith, Coyle & Norman 2006), einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, einen erforderlichen Stichprobenumfang von 449 Frauen pro Gruppe. Rechnet man noch 30% Sicherheit wegen unvollständiger Zyklen hinzu, so werden gesamt 1.168 Teilnehmerinnen für die Akupunktur- und Placebo-Akupunkturgruppe benötigt. Da ein höherer Effekt (10%) von Akupunktur, im Vergleich zur nicht randomisierten Kontrollgruppe, erwartet wird, sind für diese Gruppe nur 251 Frauen erforderlich. Bis auf dem/die Akupunkteur/in wird die Gruppenzuteilung allen Personen, die in diesem Versuch eingebunden sind, verblindet (Probandinnen, Klinikpersonal, Datenverwalter/in und Statistiker/in). Die Akupunkturtherapien können direkt in der IVF-Klinik aber auch an einem anderen Ort, in der Nähe der Klinik, stattfinden. Die Akupunkteurinnen /Akupunkteure mussten alle mindestens zwei Jahre Berufserfahrung aufweisen und wurden speziell für diese Studie geschult.

4.3.1 Kosten-Nutzen-Analyse

Ein Thema, das durch die fehlende Beweislage der Effektivität von Akupunktur bei IVF immer wieder angesprochen wird, ist die Kosten-Nutzen-Analyse einer komplementären Akupunkturtherapie. Stener-Victorin und von Hagens (2008) sehen eine ergänzende Behandlung durch Akupunktur, bei entsprechender Aufklärung, als sinnvolles Angebot. Die Kosten für Akupunktur sind im Vergleich zur IVF gering und die Chancen auf Erfolg können verbessert bzw. aus Sicht von Stener-Victorin und von Hagens nicht reduziert

werden. Anderer Ansicht sind El-Toukhy und Kollegen (El-Toukhy et al. 2008). Die Ergebnisse ihres Reviews (13 inkludierte RCT) sprechen für keinen förderlichen Effekt von Akupunktur bei IVF. Ebenso können schädliche Wirkungen in der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden. El-Toukhy et al. sind deshalb der Meinung, dass eine komplementäre Akupunkturtherapie wahrscheinlich nur Kosten und keinen signifikanten Nutzen verursacht. Smith und Kollegen (Smith et al. 2012a) sahen eine Kosten-Nutzen-Analyse ebenfalls als erforderlich an und inkludierten eine Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Akupunktur bei IVF in ihren Multicenter-Versuch.

4.4 Konklusion

Derzeit ist keine eindeutige Aussage über die Effektivität von Akupunktur (um den Zeitpunkt des ET) zur Verbesserung der Erfolgchance bei IVF möglich. Die Publikationen zu diesem Thema weisen eine sehr breite Streuung mit widersprüchlichen Resultaten auf (Tabelle 27, Tabelle 28, Tabelle 32 und Tabelle 33). Unterschiede in der IVF-Methodik, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Studienpopulationen, des Stichprobenumfangs, der Wahl der Kontrolle, der Akupunkturprotokolle und der Erfahrung der Personen, die die Akupunktur applizierten, führen zu signifikanter Heterogenität zwischen den Studien. Eine Analyse dieser Publikationen mit evidenzbasierter Konklusion ist deshalb nicht möglich. Viele Studien, wiesen unabhängig ihrer unterschiedlichen Designs, erhebliche Mängel in der Qualität der Dokumentation und des Versuchsaufbaus auf. Viele Fragen blieben dadurch unbeantwortet und systematische Fehler können nicht ausgeschlossen werden.

Ein aktuelles Review (Zheng et al. 2012a) mit 24 inkludierten Studien (gesamt 5.807 Probandinnen) kommt zu dem Ergebnis, dass komplementäre Akupunkturtherapie bei IVF die SSR signifikant steigert (OR=1,22, 95% CI 1,01-1,47, P=0,04). Dieses Resultat ist jedoch aufgrund der signifikanten Heterogenität zwischen den inkludierten RCT zu relativieren.

Über die Validität einer Placebo/Sham-Akupunktur als Kontrolle, um unspezifische Effekte zu selektieren, wird heftig diskutiert. Manheimer (2011) sieht eine Placebo-Kontrolle bei objektiven Zielgrößen, wie Schwangerschaft und Geburt, als nicht erforderlich an. Andere Autorinnen/Autoren (Shuai et al. 2012; Smith et al. 2012a) meinen hingegen, dass ein reiner Placebo-Effekt von Akupunktur ohne Placebo-Kontrolle nicht entkräftet werden kann.

Einen weiteren Diskussionspunkt zum Thema Akupunktur bei IVF bzw. Akupunktur in RCT stellt die Dosierung der Akupunkturtherapie dar. Nur zwei bis drei Behandlungen um den ET und ein starres Protokoll widersprechen den Prinzipien der TCM. Diese nicht korrekte Methodik könnte zu einem Bias führen. Um eine langjährige Disharmonie, wie eine Fertilitätsstörung, auszugleichen, ist eine Langzeittherapie erforderlich. Diese hat angepasst an das TCM-Syndrom zu erfolgen. Ebenso zeigte sich, dass Probandinnen, ohne vorherige Akupunkturerfahrung (Moy et al. 2011), bei einem starren Protokoll um den ET herum vermehrt mit Schmerzhaftigkeit und Ängstlichkeit reagieren können. Eine komplementäre Akupunkturtherapie bei IVF erfordert aus diesen Gründen eine ausführliche Aufklärung über deren mögliche Wirkmechanismen und Nebenwirkungen. Die vermeintlichen Wirkmechanismen von Akupunktur auf die weibliche Fertilität sind eine zentrale Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Achse und eine zentrale Sympathikus-Hemmung sowie eine lokale Wirkung auf den Uterus durch Optimierung der Durchblutung und Immunregulation.

Diese Vielzahl an Diskussionspunkten wirft die Frage auf: Ist Akupunktur, entsprechend den Prinzipien der TCM, mit naturwissenschaftlicher Forschung vereinbar? Oder aus einer anderen Perspektive gesehen: Sind die physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper derzeit noch nicht ausreichend bekannt, um die Wirkungsweise von Akupunktur zu definieren?

Limitationen dieser Arbeit sind zum einen die eingeschränkte Anzahl an inkludierten Publikationen, zum anderen wurde nicht auf den möglichen spezifischen Effekt von Ohrakupunktur eingegangen.

Zukünftige Akupunktur-RCT sollten die Prinzipien der TCM berücksichtigen und ein individualisiertes Versuchsprotokoll beinhalten. Eine qualitativ hochwertige Dokumentation (CONSORT, STRICTA) ist erforderlich, um die Reproduzierbarkeit dieser Studien zu gewährleisten.

5 Literaturverzeichnis

- Anderson, B & Rosenthal, L 2013, "Acupuncture and in vitro fertilization: Critique of the evidence and application to clinical practice", *Complementary Therapies in Clinical Practice*, no. 19, pp. 1-5, viewed 25 April 2013, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 23337556.
- Balk, J, Catov, J, Horn, B, Gecsi, K & Wakim, A 2010, "The relationship between perceived stress, acupuncture, and pregnancy rates among IVF patients: a pilot study", *Complement Ther Clin Pract*, vol. 16, no. 3, pp. 154-7, viewed 24 September 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 20621276
- Benson, MR, Elkind-Hirsch, KE, Theall, A, Fong, K, Hogan, RB & Scott, RT 2006, "Impact of acupuncture before and after embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization cycles: a prospective single blind randomized study", *Fertility and Sterility*, vol. 86, supp. 2, p. S135, viewed 6 May 2013, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Breckwoldt, M, Kaufmann, M & Pfeiderer, A (eds) 2008, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5th edn, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Chang, R, Chung, PH & Rosenwaks, Z 2002, "Role of acupuncture in the treatment of female infertility", *Fertility and Sterility*, vol. 78, no. 6, pp. 1149-53, viewed 15 February 2013, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Cheong, YC, Hung Yu Ng, E & Ledger, WL 2008, "Acupuncture and assisted conception (Review)", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, viewed 24 September 2012, Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Craig, LB, Criniti, AR, Hansen, KR, Marshall, LA & Soules, MR 2007, "Acupuncture lowers pregnancy rates when performed before and after embryo transfer", *Fertility and Sterility*, vol. 88, suppl. 1, September, p. S40.
- Dieterle, S, Ying, G, Hatzmann, W & Neuer, A 2006, "Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study", *Fertility and Sterility*, vol. 85, no. 5, pp. 1347-51, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Domar, AD, Meshay, I, Kelliher, J, Alper, M & Powers, RD 2009, "The impact of acupuncture on in vitro fertilization outcome", *Fertility and Sterility*, vol. 91, no. 3, pp. 723-6, viewed 24 September 2012, Ovid Technologies Inc., OvidSP.

- El-Toukhy, T, Sunkara, SK, Khairy, M, Dyer, R, Khalaf, Y & Coomarasamy, A 2008, “A systematic review and meta-analysis of acupuncture in in vitro fertilisation”, *BJOG*, no. 115, pp. 1203-13, viewed 15 February 2013, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 18652588.
- El-Toukhy, T & Khalaf, Y 2009, “The impact of acupuncture on assisted reproductive technology outcome”, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, no. 21, pp. 240-6, viewed 24 September 2012, Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Focks, C & Hillenbrand, N (eds) 2006, *Leitfaden Chinesische Medizin*, 5th edn, Elsevier GmbH, München.
- Fu, H, He, Y, Gao, Y, Man, Y, Liu, W & Hao, H 2011, “Acupuncture on the Endometrial Morphology, the Serum Estradiol and Progesterone Levels, and the Expression of Endometrial Leukaemia-inhibitor Factor and Osteopontin in Rats”, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, no. 606514, pp. 1-9, viewed 6 May 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 20981331.
- Gesamte Rechtsvorschrift für Fortpflanzungsmedizingesetz*, 2013, Bundeskanzleramt Rechtsinformationssystem RIS, viewed 25 March 2013, <<http://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10003046>>.
- Gui, J, Xiong, F, Yang, W, Li, J & Huang, G 2012, “Effects of Acupuncture on LIF and IL-12 in Rats of Implantation Failure”, *American Journal of Reproductive Immunology*, no. 67, pp. 383-90, viewed 24 September 2012, Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Hammerschlag, R, Milley, R, Colbert, A, Weih, J, Yohalem-Ilsley, B, Mist, S & Aickin, M 2011, “Randomized Controlled Trials of Acupuncture (1997-2007): An Assessment of Reporting Quality with a CONSORT- and STRICTA-Based Instrument”, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, no. 183910, viewed 20 June 2013, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 20953418.
- Hullender Rubin, LE, Opsahl, MS, Talyor-Swanson, L & Ackerman, DL 2013, “Acupuncture and In Vitro Fertilisation: A Retrospective Chart Review”, *THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE*, vol. 19, no. 7, pp. 637-43, viewed 25 April 2013, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 23363307.
- Keck, C, Denschlag, D & Kissel, C 2002, *Diagnostik und Therapie des unerfüllten Kinderwunsches*, UNI-MED Verlag AG, Bremen.

- Kern, R 2013, *IVF-Register Jahresbericht 2012*, Bundesministerium für Gesundheit, viewed 30 July 2013, <http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/3/5/5/CH1094/CMS1340806672582/ivf-fonds_jahresbericht_2012.pdf>.
- Ke, RW, Xu, M & Kutteh, WH 2011, "Comparision of outcomes in women who accepted or rejected acupunctre treatment during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF)", *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 3, p. S267, viewed 24 September 2012, . Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Kim, J, Shin, KH & Na, CS 2000, "Effect of Acupunctre Treatment on Uterine Motility and Cyclooxygenase-2 Expression in Pregnant Rats", *Gynecologic and Obstetric Investigation*, vol. 50, no. 4, pp. 225-30, viewed 3 December 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 11093043.
- Kubiena, G (ed.) 2009, *Praxishandbuch Akupunktur*. 5th edn, Elsevier GmbH, München.
- Kwan, I, Bhattacharya, S, Knox, F & McNeil, A 2013, "Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction (Review)", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, viewed 6 May 2013, Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Lund, I, Näslund, J & Lundeberg, T 2009, "Minimal acupunctre is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupunctre: a physiologist's perspective", *Chinese Medicine*, vol. 4, no. 1, viewed 20 June 2013, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 19183454.
- Lundeberg, T, Lund, I, Sing, A & Nälund, J 2011, "Is Placebo Acupunctre What It Is Intended to Be?", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2011, no. 932407, viewed 20 June 2013, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 19525330.
- Magarelli, PC Cridennda, DK & Cohen, M 2004, "Acupunctre and good prognosis IVF patients: Synergy", *Fertility and Sterility*, vol. 82, suppl. 2, pp. S80-1, viewed 9 May 2013, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Magarelli, PC Cridennda, DK & Cohen, M 2005, "Acupunctre: Impact on Eggs & Embryos of IVF Patients", *Fertility and Sterility*, vol. 83, suppl. 2, p. S9, viewed 9 May 2013, Thomson Reuters, Web of Knowledge.

- Magarelli, PC Cridennda, DK & Cohen, M 2009, "Changes in serum cortisol and prolactin associated with acupuncture during controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer treatment", *Fertility and Sterility*, December, vol. 92, no. 6, pp. 1870-9, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Maier, B 2000, *Ethik in der Gynäkologie und Geburtshilfe*, Entscheidungen anhand klinischer Fallbeispiele, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 57-106.
- Manheimer, E, Zhang, G, Udoff, L, Haramati, A, Langenberg, P, Berman, BM & Bouter LM 2008, "Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis", *BMJ*, vol. 336 no. 7643, pp. 545-9, viewed 24 September 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 18258932.
- Manheimer, E 2011, "Selecting a control for in vitro fertilization and acupuncture randomized controlled trials (RCTs): how sham controls may unnecessarily complicate the RCT evidence base", *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 8, pp. 2456-61, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Moy, I, Milad, MP, Barnes, R, Confino, E, Kazer, RR & Zhang, X 2011, "Randomized controlled trial: effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization", *Fertility and Sterility*, vol. 95, no. 2, pp. 583-7, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Ng, EHY, So, WS, Gao, J, Wong, YY & Chung, P 2008, "The role of acupuncture in the management of subfertility", *Fertility and Sterility*, vol. 90, no. 1, pp. 1-13, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Omodei, U, Piccioni, G, Tombesi, S, Dordoni, D, Fallo, L & Ghilardi, F 2010, "Effect of acupuncture on rates of pregnancy among women undergoing in vitro fertilization", *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 4, p. S170, viewed 24 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Paulus, WE, Zhang, M, Strehler, E, El-Danasouri, I & Sterzik, K 2002, "Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy", *Fertility and Sterility*, vol.77, no. 4, pp. 721-4, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Römer, A, Weigel, M & Zieger, W (eds) 1998, *Akupunkturtherapie in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Hippokrates Verlag, Stuttgart.

- Schuler, WC 1993, *Akupunktur in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2nd edn, Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- Schweizer-Arau, A, Böhling, B & Kron, M 2007, „Auswirkung einer systemischen Autoregulationstherapie (SART) auf die Schwangerschaftsraten bei einer anschließenden IVF/ICSI-Behandlung“, *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 67, no. 6, pp. 633-8, viewed 9 May 2013, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Shuai, P, Zhou, XH, Lao, L & Li, X 2012, “Issues of design and statistical analysis in controlled clinical acupuncture trials: An analysis of English-language reprints from Western journals”, *Statistics in Medicine*, vol. 31, no. 7, pp. 606-18, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Smith, C, Coyle, M & Norman, RJ 2006, “Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer”, *Fertility and Sterility*, vol. 85, no. 5, pp. 1352-8, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Smith, CA, de Lacey, S, Chapman, M, Ratcliffe, J, Norman RJ, Johnson, N, Sacks, G, Lyttleton, J & Boothroyd, C 2012a, “Acupuncture to improve live birth rates for women undergoing in vitro fertilization: a protocol for a randomized controlled trial”, *Trials*, vol. 13, no. 60, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Smith, CA, Grant, S, Lyttleton, J & Cochrane, S 2012b, “Using a Delphi consensus process to develop an acupuncture treatment protocol by consensus for women undergoing Assisted Reproductive Technology (ART) treatment”, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 12, no. 88, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- So, EWS, Ng, EHY, Wong, YY, Lau, EYL, Yeung, WSB & Ho, PC 2009, “A randomized double blind comparison of real and placebo acupuncture in IVF treatment”, *Human Reproduction*, vol. 24, no. 2, pp. 341-8, viewed 24 September 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 18940896.
- Stauber, M & Weyerstahl, T 2000, *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Duale Reihe, 3rd edn, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Stener-Victorin, E, Waldenström, U, Andersson, SA & Wikland, M 1996, „Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture”, *Human Reproduction*, vol. 11, no. 6, pp. 1314-7, viewed 3 December 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 8671446.

- Stener-Victorin, E & von Hagens, C 2008, "Akupunktur bei assistierter Reproduktion und PCOS", *Gynäkologische Endokrinologie*, vol.6, no. 2, pp. 67-71, viewed 15 February 2012, Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Stux, G, Stiller, N, Berman, B & Pomeranz, B 2003, *Akupunktur Lehrbuch & Atlas*. 6th edn, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Udoff, LC, Zhang, G, Patwardhan, S, Wei, Z & McClamrock, HD 2006, "The effect of acupuncture on outcomes in in-vitro fertilization (IVF)", *Fertility and Sterility*, vol. 86, suppl. 2, p. S145, viewed 6 May 2013, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Wang, W, Check, JH, Liss, J & Choe, JK 2005, "A Matched Controlled Study to Evaluate the Efficacy of Acupuncture for Improving Pregnancy Rates Following In Vitro Fertilization-Embryo Transfer", *Fertility and Sterility*, vol. 83, no. 5, suppl. 2, viewed 24 September 2012, Ovid Technologies Inc., OvidSP.
- Weiß, C 2008, *Basiswissen Medizinische Statistik*. 4th edn, Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
- Westergaard, LG, Mao, Q, Kroglund, M, Sandrini, S, Lenz, S & Grinsted, J 2006a, "Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial", *Fertility and Sterility*, vol. 85, no. 5, pp. 1341-6, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- Westergaard, LG, Mao, Q, Kroglund, M, Sandrini, S, Lenz, S & Grinsted, J 2006b, "Positive effects of acupuncture in assisted reproductive technologies are not mediated by changes in ovarian and endometrial production of estradiol, progesterone, and placental protein 14", *Fertility and Sterility*, vol. 85, no. 5, pp. 1368-9, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.
- World Health Organization 2013, Sexual and reproductive health, Infertility definitions and terminology, viewed 6 March 2013, <<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/index.html>>.
- Zhang, R, Feng, XJ, Guan, Q, Cui, W, Zheng, Y, Sun, W & Han, JS 2011, "Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo-controlled study", *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 4, pp. 912-6, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.

Zheng, CH, Huang, GY, Zhang, MM & Wang, W 2012a, "Effects of acupuncture on pregnancy rates in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis", *Fertility and Sterility*, vol. 97, no. 3, pp. 599-611, viewed 6 September 2012, Thomson Reuters, Web of Knowledge.

Zheng, CH, Zhang, MM, Huang, GY & Wang, W 2012b, "The Role of Acupuncture in Assisted Reproductive Technology", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, no. 543924, viewed 24 September 2012, U.S. National Library of Medicine, PubMed, item: 22811747.

Anhang

Entsprechungssystem der fünf Wandlungsphasen

Tabelle 35 Entsprechungssystem der fünf Wandlungsphasen (ed. Kubiena 2009, p. 10)

<i>Element</i>	Holz	Feuer	Erde	Metall	Wasser
<i>Wandlungsphase</i>	Entstehen	Wachsen	Umwandeln	Aufnehmen	Bewahren
<i>Vollorgan</i>	Leber	Herz	Milz	Lunge	Niere
<i>Hohlorgan</i>	Gallenblase	Dünndarm	Magen	Dickdarm	Blase
<i>Jahreszeit</i>	Frühling	Sommer	Spätsommer	Herbst	Winter
<i>Klimafaktor</i>	Wind	Hitze	Feuchtigkeit	Trockenheit	Kälte
<i>Emotion</i>	Zorn	Freude	Sorge	Trauer	Angst
<i>Gewebe</i>	Sehnen, Muskulatur	Blut, Blutgefäße	Binde-, Fettgewebe	Haut, Körperhaar	Knochen, Gelenke
<i>Öffner</i>	Auge	Zunge	Mund	Nase	Ohr
<i>Farbe</i>	blaugrün	rot	gelb	weiß	schwarz
<i>Geschmack</i>	sauer	bitter	süß	scharf	salzig

Fortpflanzungsmedizingesetz

Gesamte Rechtsvorschrift für Fortpflanzungsmedizingesetz (2013), Fassung vom 25.03.2013

Langtitel

Bundesgesetz, mit dem Regelungen über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung getroffen (Fortpflanzungsmedizingesetz - FMedG) sowie das allgemeine bürgerliche Gesetzbuch, das Ehegesetz und die Jurisdiktionsnorm geändert werden
StF: BGBl. Nr. 275/1992 (NR: GP XVIII RV 216 AB 490 S. 69. BR: AB 4255 S. 553.)

Änderung

BGBl. I Nr. 98/2001 (NR: GP XXI RV 621 AB 704 S. 75. BR: 6398 AB 6424 S. 679.)
BGBl. I Nr. 163/2004 (NR: GP XXII RV 678 AB 741 S. 90. BR: AB 7167 S. 717.)
BGBl. I Nr. 49/2008 (NR: GP XXIII RV 261 AB 343 S. 40. BR: AB 7823 S. 751.)
[CELEX-Nr.: 32004L0023, 32006L0017, 32006L0086]
BGBl. I Nr. 135/2009 (NR: GP XXIV RV 485 AB 558 S. 49. BR: 8217 AB 8228 S. 780.)
BGBl. I Nr. 111/2010 (NR: GP XXIV RV 981 AB 1026 S. 90. BR: 8437 AB 8439 S. 792.)
[CELEX-Nr.: 32010L0012]

Text

Artikel I

Fortpflanzungsmedizingesetz

Begriffsbestimmungen

§ 1. (1) Medizinisch unterstützte Fortpflanzung im Sinn dieses Bundesgesetzes ist die Anwendung medizinischer Methoden zur Herbeiführung einer Schwangerschaft auf andere Weise als durch Geschlechtsverkehr.

- (2) Methoden der medizinisch unterstützten Fortpflanzung im Sinn des Abs. 1 sind insbesondere
1. das Einbringen von Samen in die Geschlechtsorgane einer Frau,
 2. die Vereinigung von Eizellen mit Samenzellen außerhalb des Körpers einer Frau,
 3. das Einbringen von entwicklungsfähigen Zellen in die Gebärmutter oder den Eileiter einer Frau und
 4. das Einbringen von Eizellen oder von Eizellen mit Samen in die Gebärmutter oder den Eileiter einer Frau.
- (3) Als entwicklungsfähige Zellen sind befruchtete Eizellen und daraus entwickelte Zellen anzusehen.

Zulässigkeit

§ 2. (1) Eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung ist nur in einer Ehe oder Lebensgemeinschaft von Personen verschiedenen Geschlechts zulässig.

(2) Sie ist ferner nur zulässig, wenn nach dem Stand der Wissenschaft und Erfahrung alle anderen möglichen und zumutbaren Behandlungen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft durch Geschlechtsverkehr erfolglos gewesen oder aussichtslos sind oder ein Geschlechtsverkehr zur Herbeiführung einer Schwangerschaft den Ehegatten oder Lebensgefährten wegen der ernststen Gefahr der Übertragung einer schweren Infektionskrankheit auf Dauer nicht zumutbar ist.

(3) Samen, Eizellen, Hoden- oder Eierstockgewebe dürfen auch für eine künftige medizinisch unterstützte Fortpflanzung entnommen und aufbewahrt werden, wenn ein körperliches Leiden oder dessen dem Stand der Wissenschaft entsprechende Behandlung eine ernste Gefahr bewirkt, dass eine Schwangerschaft nicht mehr durch Geschlechtsverkehr herbeigeführt werden kann.

§ 3. (1) Für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung dürfen nur die Eizellen und der Samen der Ehegatten oder Lebensgefährten verwendet werden.

(2) Für die Methode nach § 1 Abs. 2 Z 1 darf jedoch der Samen eines Dritten verwendet werden, wenn der des Ehegatten oder Lebensgefährten nicht fortpflanzungsfähig ist.

(3) Eizellen und entwicklungsfähige Zellen dürfen nur bei der Frau verwendet werden, von der sie stammen.

Befugnis

§ 4. (1) Eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung darf nur von einem zur selbständigen Berufsausübung berechtigten Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt werden.

(2) Eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung darf nur in einer hierfür zugelassenen Krankenanstalt durchgeführt werden; die Methode nach § 1 Abs. 2 Z 1 darf jedoch auch in einer Ordinationsstätte eines Facharztes für Frauenheilkunde und Geburtshilfe angewendet werden, sofern dabei der Samen des Ehegatten oder Lebensgefährten verwendet wird.

§ 5. (1) Der ärztliche Leiter einer Krankenanstalt und der Facharzt haben die Absicht, in der Krankenanstalt bzw. Ordinationsstätte Methoden nach § 1 Abs. 2 Z 1 mit dem Samen des Ehegatten oder Lebensgefährten anzuwenden, dem Landeshauptmann zu melden. Über die Meldung ist auf Antrag eine Bestätigung zu erteilen.

(2) Der ärztliche Leiter einer Krankenanstalt, in der die Durchführung anderer medizinisch unterstützter Fortpflanzungen beabsichtigt ist, hat beim Landeshauptmann die Zulassung hierfür zu beantragen. Die Zulassung ist zu erteilen, wenn auf Grund der personellen und sachlichen Ausstattung und des Vorliegens der rechtlichen Befugnisse eine dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung entsprechende Durchführung der medizinisch unterstützten Fortpflanzungen gewährleistet ist. Weiters muß die Möglichkeit zu einer ausreichenden psychologischen Beratung und einer psychotherapeutischen Betreuung gegeben sein.

(3) Der Landeshauptmann hat die Zulassung zu widerrufen, wenn deren Voraussetzungen nicht mehr gegeben sind. Er hat ferner die Zulassung zu widerrufen bzw. die Anwendung der Methode nach § 1 Abs. 2 Z 1 mit dem Samen des Ehegatten oder Lebensgefährten zu untersagen, wenn die Bestimmungen dieses Bundesgesetzes schwerwiegend oder trotz Ermahnung wiederholt verletzt worden sind.

Freiwilligkeit der Mitwirkung

Benachteiligungsverbot

§ 6. (1) Kein Arzt ist verpflichtet, eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung durchzuführen oder an ihr mitzuwirken. Dies gilt auch für im gehobenen Dienst für Gesundheits- und Krankenpflege, in medizinisch-technischen Diensten oder in Sanitätshilfsdiensten tätige Personen.

(2) Niemand darf wegen der Durchführung einer den Bestimmungen dieses Bundesgesetzes entsprechenden medizinisch unterstützten Fortpflanzung, der Mitwirkung daran oder wegen der Weigerung, eine solche medizinisch unterstützte Fortpflanzung durchzuführen oder daran mitzuwirken, in welcher Art immer benachteiligt werden.

Beratung

§ 7. (1) Der Arzt hat vor der Durchführung einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung die Ehegatten oder Lebensgefährten über die Methode sowie über die möglichen Folgen und Gefahren der Behandlung für die Frau und das gewünschte Kind eingehend aufzuklären und zu beraten.

(2) Der Arzt hat eine psychologische Beratung oder eine psychotherapeutische Betreuung der Ehegatten oder Lebensgefährten zu veranlassen, sofern diese eine solche nicht ablehnen.

(3) Einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung hat bei Lebensgefährten in jedem Fall, bei Ehegatten nur, wenn der Samen eines Dritten verwendet wird, eine eingehende Beratung durch einen Notar über die rechtlichen Folgen der Zustimmung (§ 8) voranzugehen.

Zustimmung

§ 8. (1) Eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung darf bei Ehegatten nur mit deren schriftlicher Zustimmung durchgeführt werden; bei Lebensgefährten muß die Zustimmung in Form eines Notariatsakts erteilt werden. Bei Verwendung von Samen eines Dritten bedarf die Zustimmung zu dieser Methode stets eines Notariatsakts.

(2) Handlungsunfähige können die Zustimmung nicht erklären. Ein beschränkt Handlungsfähiger hat seine Zustimmung selbst zu erklären; sie bedarf der Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters. Auch für die Einwilligung gelten die Formvorschriften des Abs. 1.

(3) Die Erklärung hat zu enthalten:

1. die ausdrückliche Zustimmung (Einwilligung) zur Durchführung der medizinisch unterstützten Fortpflanzung;
2. erforderlichenfalls die Zustimmung (Einwilligung) zur Verwendung des Samens eines Dritten;
3. Vor- und Familiennamen, gegebenenfalls auch Geschlechtsnamen, Geburtstag und -ort, Staatsangehörigkeit und Wohnort der Frau und ihres Ehemannes oder Lebensgefährten sowie
4. den Zeitraum, in dem die medizinisch unterstützte Fortpflanzung durchgeführt werden darf.

(4) Die Zustimmung kann dem Arzt gegenüber von der Frau und vom Mann bis zur Einbringung von Samen oder Eizellen in den Körper der Frau widerrufen werden; bei der Vereinigung von Eizellen mit Samenzellen außerhalb des Körpers einer Frau kann die Zustimmung von der Frau bis zur Einbringung der

entwicklungsfähigen Zellen in ihren Körper, vom Mann jedoch nur bis zur Vereinigung der Eizellen mit Samenzellen widerrufen werden. Der Widerruf bedarf keiner bestimmten Form; der Arzt hat den Widerruf schriftlich festzuhalten und hierüber auf Verlangen eine Bestätigung auszustellen.

(5) Die Zustimmung beider Ehegatten oder Lebensgefährten darf zum Zeitpunkt der Einbringung von Samen, Eizellen oder entwicklungsfähigen Zellen in den Körper der Frau nicht älter als ein Jahr sein.

Verwendung, Untersuchung und Behandlung von Samen, Eizellen und entwicklungsfähigen Zellen

§ 9. (1) Entwicklungsfähige Zellen dürfen nicht für andere Zwecke als für medizinisch unterstützte Fortpflanzungen verwendet werden. Sie dürfen nur insoweit untersucht und behandelt werden, als dies nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erforderlich ist. Gleiches gilt für Samen oder Eizellen, die für medizinisch unterstützte Fortpflanzungen verwendet werden sollen.

(2) Eingriffe in die Keimzellbahn sind unzulässig.

(3) Ein Gemisch von Samen verschiedener Männer darf für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung nicht verwendet werden.

§ 10. Bei der Vereinigung von Eizellen mit Samenzellen außerhalb des Körpers einer Frau dürfen nur so viele Eizellen befruchtet werden, wie nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung innerhalb eines Zyklus für eine aussichtsreiche und zumutbare medizinisch unterstützte Fortpflanzung notwendig sind.

Samen eines Dritten

§ 11. Eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung mit dem Samen eines Dritten darf nur in einer zugelassenen Krankenanstalt (§ 5 Abs. 2) durchgeführt werden. Ein Dritter darf seinen Samen für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung nur einer solchen Krankenanstalt zur Verfügung stellen. Die Krankenanstalt hat den Dritten und dessen Samen vor dessen Verwendung zu untersuchen.

§ 12. Die Untersuchung des Dritten und seines Samens hat sicherzustellen, daß nach dem jeweiligen Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung der Samen fortpflanzungsfähig ist und durch seine Verwendung keine gesundheitlichen Gefahren für die Frau oder das gewünschte Kind entstehen können.

§ 13. (1) Der Samen eines Dritten darf für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung nur verwendet werden, wenn der Dritte einer solchen Verwendung und der Erteilung von Auskünften nach § 20 der Krankenanstalt gegenüber schriftlich zugestimmt hat. Die Zustimmung kann jederzeit mit der Wirkung widerrufen werden, daß jede weitere Verwendung unzulässig ist. Der Widerruf bedarf keiner bestimmten Form; die Krankenanstalt hat den Widerruf schriftlich festzuhalten und hierüber auf Verlangen eine Bestätigung auszustellen.

(2) Ein Dritter darf seinen Samen für Zwecke der medizinisch unterstützten Fortpflanzung stets nur derselben Krankenanstalt zur Verfügung stellen; hierauf hat ihn die Krankenanstalt besonders hinzuweisen.

§ 14. Der Samen eines Dritten darf für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung in höchstens drei Ehen oder eheähnlichen Lebensgemeinschaften verwendet werden.

§ 15. (1) Die Krankenanstalt hat über den Dritten, der Samen zur Verfügung stellt, folgende Aufzeichnungen zu führen:

1. Vor- und Familiennamen, gegebenenfalls auch Geschlechtsnamen, Geburtstag und -ort, Staatsangehörigkeit und Wohnort;
2. Vor- und Familiennamen seiner Eltern;
3. Zeitpunkt der Zurverfügungstellung des Samens;
4. die Ergebnisse der nach § 12 durchgeführten Untersuchungen.

(2) Die Krankenanstalt hat ferner darüber Aufzeichnungen zu führen, für welche Ehen oder eheähnlichen Lebensgemeinschaften der Samen verwendet worden ist.

§ 16. Die Zurverfügungstellung von Samen für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung darf nicht Gegenstand eines entgeltlichen Rechtsgeschäfts sein.

Aufbewahrung

§ 17. (1) Samen, Eizellen sowie Hoden- und Eierstockgewebe dürfen nur in einer nach § 5 Abs. 2 zugelassenen Krankenanstalt, Samen auch durch einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der eine Meldung gemäß § 5 Abs. 1 erstattet hat, entnommen und bis auf Widerruf oder bis zum Tod der Person, von der sie stammen, aufbewahrt werden. Entwicklungsfähige Zellen dürfen nur bis auf Widerruf der Frau, von der die Eizellen stammen, oder bis zum Tod eines der Ehegatten oder Lebensgefährten, höchstens jedoch zehn Jahre in einer nach § 5 Abs. 2 zugelassenen Krankenanstalt aufbewahrt werden. Die Aufbewahrung hat dem jeweiligen Stand der Wissenschaft und Technik zu entsprechen.

(2) Samen, Eizellen, Hoden- und Eierstockgewebe, die für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung verwendet werden sollen oder verwendet werden sollten, sowie entwicklungsfähige Zellen dürfen nur einer

nach § 5 Abs. 2 zugelassenen Krankenanstalt, Samen auch einem zur selbstständigen Berufsausübung berechtigten Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der eine Meldung nach § 5 Abs. 1 erstattet hat, überlassen werden. Die Überlassung von Samen, Eizellen, Hoden- und Eierstockgewebe ist nur mit schriftlicher Zustimmung der Person, von der sie stammen, und die Überlassung entwicklungsfähiger Zellen nur mit schriftlicher Zustimmung beider Ehegatten oder Lebensgefährten zulässig. § 3 bleibt unberührt.

Aufzeichnungen und Berichte

§ 18. (1) Der Arzt, der eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung durchführt, hat

1. Vor- und Familiennamen, gegebenenfalls auch Geschlechtsnamen
2. Geburtstag und -ort,
3. Staatsangehörigkeit und
4. Wohnort

der Frau, ihres Ehemannes oder Lebensgefährten sowie hievon getrennt eines Dritten, dessen Samen allenfalls verwendet wird, schriftlich aufzuzeichnen.

(2) Weiters hat der Arzt schriftliche Aufzeichnungen über das Vorliegen der Voraussetzungen für die Durchführung der medizinisch unterstützten Fortpflanzung, den Verlauf der Behandlung und deren Dauer sowie die nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung für die Schwangerschaft, die Geburt und die gesundheitliche Entwicklung des gewünschten Kindes wesentlichen Umstände zu führen.

(3) Diese Aufzeichnungen und die Zustimmung und Einwilligungserklärungen nach § 8 Abs. 1 und 2 sowie § 13 Abs. 1 sind von der Krankenanstalt oder vom Facharzt in der Ordinationsstätte 30 Jahre lang aufzubewahren. Nach Ablauf dieser Frist oder bei früherer Auflösung der Krankenanstalt oder Ordinationsstätte sind diese Unterlagen dem Landeshauptmann zu übermitteln; dieser hat sie auf Dauer aufzubewahren.

§ 19. (1) Die ärztlichen Leiter der Krankenanstalten, in denen medizinisch unterstützte Fortpflanzungen durchgeführt werden, und die Fachärzte, die in ihren Ordinationsstätten die Methode nach § 1 Abs. 2 Z 1 mit dem Samen des Ehegatten oder Lebensgefährten anwenden, haben jährlich spätestens zum 31. März des jeweils folgenden Kalenderjahrs dem Landeshauptmann über ihre diesbezüglichen Tätigkeiten und Erfahrungen im vorangegangenen Kalenderjahr zu berichten.

(2) Der Bundesminister für Gesundheit, Sport und Konsumentenschutz hat im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Justiz durch Verordnung Inhalt und Form der Berichte unter Beachtung gesundheits- und rechtspolitischer Gesichtspunkte sowie des Datenschutzes näher festzulegen. Die Berichte haben insbesondere Angaben über die Art der angewandten Methoden, die Häufigkeit deren Anwendung, den Erfolg sowie über die Aufbewahrung und die Verwendung der Samen Dritter und entwicklungsfähiger Zellen zu enthalten.

Auskunft

§ 20. (1) Die Aufzeichnungen über einen Dritten, der Samen zur Verfügung gestellt hat, sind vertraulich zu behandeln.

(2) Dem mit dem Samen eines Dritten gezeugten Kind ist auf dessen Verlangen nach Vollendung des vierzehnten Lebensjahrs Einsicht in die Aufzeichnungen nach § 15 Abs. 1 zu gewähren und daraus Auskunft zu erteilen. Der gesetzliche Vertreter oder der Erziehungsberechtigte kann zum Wohl des Kindes in medizinisch begründeten Ausnahmefällen mit pflegschaftsgerichtlicher Genehmigung Einsicht und Auskunft verlangen. In Ermangelung eines inländischen Pflegschaftsgerichts ist für die gerichtliche Genehmigung das Bezirksgericht, in dessen Sprengel die Krankenanstalt liegt, zuständig.

(3) Den Gerichten und Verwaltungsbehörden steht das Einsichts- und Auskunftsrecht zu, soweit dies zur Erfüllung ihrer Aufgaben in Vollziehung dieses Bundesgesetzes unentbehrlich ist.

Vermittlungsverbot

§ 21. Unzulässig ist die Vermittlung

1. von entwicklungsfähigen Zellen,
2. von Samen und Eizellen für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung,
3. von Personen, die bereit sind, Samen, Eizellen oder entwicklungsfähige Zellen für eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung in sich einbringen zu lassen.

Strafbestimmungen

§ 22. (1) Wer

1. ohne Arzt zu sein, eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung durchführt,
2. seinen Samen entgegen § 11 zweiter Satz oder § 13 Abs. 2 zur Verfügung stellt,
3. Samen, Eizellen oder entwicklungsfähige Zellen entgegen § 9 verwendet, untersucht oder behandelt oder
4. Samen, Eizellen, entwicklungsfähige Zellen oder Personen entgegen § 21 vermittelt,

begeht eine Verwaltungsübertretung.

(2) Eine Verwaltungsübertretung nach Abs. 1 ist zu ahnden

1. in den Fällen der Z 1, 3 und 4 mit Geldstrafe bis zu 36 000 Euro, bei Uneinbringlichkeit mit Ersatzfreiheitsstrafe bis zu 14 Tagen;
2. im Fall der Z 2 mit Geldstrafe bis zu 7 260 Euro, bei Uneinbringlichkeit mit Ersatzfreiheitsstrafe bis zu einer Woche.

§ 23. (1) Wer als Arzt

1. eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung durchführt
 - a) die nach den §§ 2 oder 3 unzulässig ist,
 - b) ohne Vorliegen der in § 4 festgelegten Voraussetzungen und Erfordernisse,
 - c) unter Verletzung der Meldepflicht des § 5 Abs. 1,
 - d) ohne Aufklärung und Beratung der Ehegatten oder Lebensgefährten gemäß § 7,
 - e) ohne Vorliegen der nach § 8 Abs. 1 und 2 oder nach § 13 Abs. 1 erforderlichen Zustimmungen und Einwilligungen,
2. eine medizinisch unterstützte Fortpflanzung mit dem Samen eines Dritten entgegen § 11 erster und dritter Satz durchführt,
3. die nach § 12 erforderlichen Untersuchungen unterläßt,
4. Samen entgegen § 14 verwendet oder
5. seiner Aufzeichnungs- oder Aufbewahrungspflicht nach § 18 nicht nachkommt,

begeht eine Verwaltungsübertretung.

(2) Eine Verwaltungsübertretung nach Abs. 1 ist zu ahnden

1. in den Fällen der Z 1 bis 4 mit Geldstrafe bis zu 36 000 Euro, bei Uneinbringlichkeit mit Ersatzfreiheitsstrafe bis zu 14 Tagen;
2. im Fall der Z 5 mit Geldstrafe bis zu 7 260 Euro, bei Uneinbringlichkeit mit Ersatzfreiheitsstrafe bis zu einer Woche.

§ 24. Wer im Rahmen seiner Tätigkeit für eine Krankenanstalt

1. es verabsäumt, die nach § 12 erforderlichen Untersuchungen durchzuführen oder die in § 13 Abs. 2 vorgesehene Belehrung zu erteilen,
2. Samen eines Dritten entgegennimmt, obwohl er weiß, daß dieser seinen Samen schon einer anderen Krankenanstalt zur Verfügung gestellt hat,
3. entgegen § 15 Aufzeichnungen nicht oder nur unzureichend führt oder
4. die Aufbewahrungspflicht gemäß § 18 Abs. 3 oder die Berichtspflicht gemäß § 19 Abs. 1 verletzt, begeht eine Verwaltungsübertretung und ist mit Geldstrafe bis zu 3 600 Euro, bei Uneinbringlichkeit mit Ersatzfreiheitsstrafe bis zu drei Tagen zu bestrafen.

§ 25. (1) Eine Verwaltungsübertretung nach den vorstehenden Bestimmungen liegt nur vor, sofern die Tat nicht den Tatbestand einer in die Zuständigkeit der Gerichte fallenden strafbaren Handlung bildet.

(2) Der Versuch ist strafbar.

(3) Ein für die Straftat erhaltenes Entgelt ist für verfallen zu erklären. Ist ein Verfall des Entgelts nicht möglich, so ist über den Täter eine Verfallsersatzstrafe in der Höhe des erhaltenen Entgelts zu verhängen. Stünde die Verfallsersatzstrafe zur Bedeutung der Tat oder zu dem den Täter treffenden Vorwurf außer Verhältnis, so ist von ihrer Verhängung ganz oder teilweise abzusehen.

(4) Für die Untersuchung und Bestrafung von Verwaltungsübertretungen nach den vorstehenden Bestimmungen ist in erster Instanz der Landeshauptmann zuständig.

Artikel II

(Anm.: Änderungen des allgemeinen bürgerlichen Gesetzbuchs, JGS Nr. 946/1811)

Artikel III

(Anm.: Änderungen des Ehegesetzes, RGBL. Nr. I S 807/1938)

Artikel IV

(Anm.: Änderungen der Jurisdiktionsnorm, RGBL. Nr. 111/1895)

Artikel V

Schluß- und Übergangsbestimmungen

(1) Dieses Bundesgesetz tritt mit 1. Juli 1992 in Kraft.

(2) Verordnungen auf Grund dieses Bundesgesetzes können bereits mit dem auf seine Kundmachung folgenden Tag erlassen werden; sie dürfen frühestens zugleich mit dem Inkrafttreten dieses Bundesgesetzes in Kraft gesetzt werden.

(3) Sofern in Krankenanstalten oder Ordinationsstätten bereits im Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Bundesgesetzes Methoden nach § 1 Abs. 2 Z 1 Fortpflanzungsmedizingesetz mit dem Samen des Ehegatten oder Lebensgefährten angewendet werden, haben dies der ärztliche Leiter der Krankenanstalt oder der Facharzt der Ordinationsstätte dem Landeshauptmann innerhalb von drei Monaten ab dem Inkrafttreten dieses Bundesgesetzes zu melden.

(4) Der ärztliche Leiter einer Krankenanstalt, in der im Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Bundesgesetzes bereits andere Methoden der medizinisch unterstützten Fortpflanzung durchgeführt werden, hat beim Landeshauptmann innerhalb von drei Monaten ab dem Inkrafttreten dieses Bundesgesetzes die Zulassung nach § 5 Abs. 2 Fortpflanzungsmedizingesetz zu beantragen; solche medizinisch unterstützte Fortpflanzungen dürfen ohne Zulassung nur bis zur rechtskräftigen Entscheidung über den Antrag durchgeführt werden.

(5) § 137b und § 155 ABGB, soweit dieser die Zeugung durch den Ehemann oder die Durchführung einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung mit dem Samen des Ehemanns betrifft, sowie § 163 Abs. 1 zweiter Satz und Abs. 4 ABGB jeweils in der Fassung dieses Bundesgesetzes gelten auch für Kinder, die im Zeitpunkt des Inkrafttretens dieses Bundesgesetzes bereits geboren sind.

(6) Hat der Ehemann der Mutter vor dem Inkrafttreten dieses Bundesgesetzes einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung mit dem Samen eines Dritten zugestimmt, so kann die Ehelichkeit des mit dem Samen des Dritten gezeugten Kindes nicht bestritten werden.

(7) In vor dem Inkrafttreten dieses Bundesgesetzes anhängig gemachten Verfahren sind die bisher geltenden Vorschriften weiter anzuwenden.

(8) Mit der Vollziehung dieses Bundesgesetzes sind die Bundesministerin für Justiz und die Bundesministerin für Gesundheit und Frauen betraut.

Artikel 39

Inkrafttreten, Schluss- und Übergangsbestimmungen

(Anm.: Zu den §§ 7 und 8, BGBl. Nr. 275/1992)

(1) Art. 16, 20, 26, 27, 37 und 38 (Baurechtsgesetz, FMedG, JN, NO, WEG 2002, ZPO) treten, soweit im Folgenden nichts anderes angeordnet ist, mit 1. Mai 2011 in Kraft.

(2) bis (5) (Anm.: betreffen andere Rechtsvorschriften)

(6) Art. 20 (FMedG) in der Fassung dieses Bundesgesetzes ist anzuwenden, wenn die Beratung oder die Zustimmung nach dem 30. April 2011 erteilt wird.

(7) bis (10) (Anm.: betreffen andere Rechtsvorschriften)

7. Hauptstück

Schluss- und Übergangsbestimmungen

Artikel 79

Inkrafttreten und Übergangsbestimmungen

(Anm.: Zu § 2, BGBl. Nr. 275/1992)

(1) Art. 2 (Änderung des Allgemeinen Bürgerlichen Gesetzbuchs), Art. 3 (Änderung des Ehegesetzes), Art. 4 (Änderung des Fortpflanzungsmedizingesetzes), Art. 6 (Änderung der Jurisdiktionsnorm), Art. 7 (Änderung des Strafgesetzbuches), Art. 27 (Änderung des Einkommensteuergesetzes 1988), Art. 28 (Änderung des Körperschaftsteuergesetzes 1988), Art. 29 (Änderung des Umsatzsteuergesetzes 1994), Art. 30 (Änderung des Bewertungsgesetzes 1955), Art. 31 (Änderung des Gebührengesetzes 1957), Art. 33 (Änderung der Bundesabgabenordnung), Art. 34 (Änderung des Alkoholsteuergesetzes), Art. 61 (Änderung des Ärztegesetzes 1998), Art. 62 (Änderung des Gehaltskassengesetzes 2002), Art. 63 (Änderung des Apothekengesetzes), Art. 72 (Änderung des Studienförderungsgesetzes), Art. 76 (Änderung des Entwicklungshelfergesetzes), Art. 77 (Änderung des Bundesgesetzes über Aufgaben und Organisation des auswärtigen Dienstes – Statut) und Art. 78 (Bundesgesetz über die Einräumung von Privilegien und Immunitäten an internationale Organisationen) treten mit 1. Jänner 2010 in Kraft.

(2) Die durch dieses Bundesgesetz geänderten Strafbestimmungen sind in Strafsachen nicht anzuwenden, in denen vor ihrem Inkrafttreten das Urteil in erster Instanz gefällt worden ist. Nach Aufhebung

eines Urteils infolge Nichtigkeitsbeschwerde, Berufung, Wiederaufnahme oder Erneuerung des Strafverfahrens oder infolge eines Einspruches ist jedoch im Sinne der §§ 1 und 61 StGB vorzugehen.

Artikel 96

In-Kraft-Treten, Übergangsbestimmungen

(Anm.: Zu den §§ 22, 23 und 24, BGBl. Nr. 275/1992)

1. Die Bestimmungen dieses Abschnitts treten - soweit im Folgenden nichts anderes bestimmt ist - mit 1. Jänner 2002 in Kraft.
2. und 3. (Anm.: betrifft andere Rechtsvorschriften)
4. Die Art. 36 Z 2 (§ 258 Abs. 1 AktG), 39 (Ausbeutungsverordnung), 47 (Eisenbahnbuchanlegungsgesetz), 50 (Firmenbuchgesetz), 51 (Fortpflanzungsmedizingesetz), 55 (GmbH-Gesetz), 58 (HGB), 61 Z 4 und 5 (§§ 137 Abs. 1, 142 Kartellgesetz), 69 Z 7 (§ 186 Notariatsordnung), 74 Z 3 und 4 (§§ 20, 21 Produktsicherheitsgesetz 1994), 75 Z 9 (§ 57 Rechtsanwaltsordnung), 80 Z 2 (§ 41 Rohrleitungsgesetz), 81 (Scheckgesetz), 83 Z 2 (§ 11 Abs. 2 Tiroler Grundbuchsanlegungsreichsgesetz), 83 Z 2 (§ 11 Abs. 2 Vorarlberger Grundbuchsanlegungsreichsgesetz) sowie 94 Z 4 bis 6 und 10 (§§ 199 Abs. 1, 200 Abs. 1, 220 Abs. 1, 448a Abs. 1 ZPO) sind auf Handlungen anzuwenden, die nach dem 31. Dezember 2001 gesetzt worden sind.
5. - 30. (Anm.: betrifft andere Rechtsvorschriften)