Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. R. Kreienberg

Beeinflussung der Schwangerschaftsrate bei künstlicher Befruchtung durch Akupunktur

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Birgit Seybold-Kellner, Waiblingen
2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. K. Sterzik

2. Berichterstatter: PD Dr. B. Manfras

Tag der Promotion: 10.11.2011

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1
1.1 Definition der Sterilität 1
1.1.1 Ursachen der Infertilität/ Sterilität 1
1.2 Verfahren der Reproduktionsmedizin 5
1.2.1 Insemination 6
1.2.2 In- Vitro- Fertilisation (IVF) 6
1.2.3 ICSI 7
1.3 Prinzipien und Geschichte der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) .. 7
1.3.1 Yin und Yang 8
1.3.2 Die fünf Elemente (die fünf Wandlungsphasen) 9
1.4 Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) und Sterilität 10
1.5 Akupunkturgrundlagen 11
1.6 Bedeutung der Akupunktur in der Reproduktionsmedizin 13
1.7 Zielsetzung und Fragestellung 17

2 Material und Methoden 18
2.1 Studiendesign 18
2.2 Patientinnen 18
2.2.1 Einschlusskriterien 18
2.3 Künstliche Befruchtung 19
2.3.1 In- Vitro- Fertilisation (IVF) 19
2.3.2 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) 19
2.3.3 Embryonenqualität 20
2.4 Zeitlicher Ablauf Dopplersonographie/Akupunktur 22
2.5 Ultraschall / Doppler 22
2.6 Akupunktur 23
2.6.1 Verum- Akupunktur 23
2.6.2 Placebo- Akupunktur 23
2.6.3 Ohr- Akupunktur 24
2.6.4 Durchführung der Akupunktur 25
2.6.5 Verum- Akupunktur- Gruppe 32
2.6.6 Placebo- Akupunktur- Gruppe 32

2.7 Schwangerschaftstest 33
2.8 Hormonanalyse 33
2.9 Statistik 33

3 Ergebnisse 34
3.1 Hormonparameter 34
3.2 Ultraschall / Doppler 35
3.3 Schwangerschaften 36
3.4 Geburten 40
3.5 Kovariable 43

4 Diskussion 44
4.1 Akupunktur und konventionelle Therapie 45
4.2 Ergebnisse unserer Studie 47
4.3 Placebo- Akupunktur 51
4.4 Metaanalyse 52

5 Zusammenfassung 53

6 Literaturverzeichnis 55

7 Danksagung 65

8 Lebenslauf 66

Abkürzungsverzeichnis

mit allen in der Arbeit verwendeten Abkürzungen

Ae. :	Arteriae
BMI:	body mass index
Di:	Dickdarm- Merdian
DIR:	Deutsches IVF Register
Du:	DuMai- Merdian
FSH:	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH:	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG:	Humanes Choriongonadotropin
HMG:	Humanes Menopausales Gonadotropin
ICSI:	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF:	In- vitro- Fertilisation
Le:	Leber- Merdian
LH:	Luteinisierendes Hormon
Ma:	Magen- Merdian
MP:	Milz- Pankreas- Meridian
n.s.:	nicht signifikant
Pe:	Perikard- Meridian
QF:	Querfinger
SA:	Standardabweichung
TCM:	Traditionelle Chinesische Medizin
TESE:	Testikuläre Spermienextraktion

1 Einleitung

1.1 Definition der Sterilität

In den letzten Jahren hat sich der Begriff Sterilität verändert. Man spricht von Sterilität, wenn bei einem Paar innerhalb eines Jahres trotz regelmäßiger Kohabitation ohne kontrazeptiven Schutz keine Schwangerschaft eintritt. Dabei tritt bei 80% aller fertilen Paare eine Schwangerschaft innerhalb von 6 Zyklen ein. Innerhalb von 12 Zyklen tritt bei ca. der Hälfte der übrigen Paare eine Schwangerschaft ein, so dass ca. 10 Prozent aller Paare als hochgradig „subfertil“ gelten. Ohne Behandlung bleiben nach 48 Monaten 5% aller Paare kinderlos, wobei man dann von Infertilität spricht. Die Begriffe Infertilität und Sterilität werden mittlerweile meist synonym verwendet und bedeuten das Nichteintreten einer spontanen Schwangerschaft im Gegensatz zu dem Begriff Subfertilität, der das erschwerte Eintreten einer spontanen Schwangerschaft beschreibt (*GNOTH et al. 2005)*.

Laut WHO warten 20 % aller Paare mehr als 12 Monate auf eine Schwangerschaft, wobei eine durchschnittliche Wartezeit von 12 Monaten bis zum Eintritt einer Schwangerschaft als normal angesehen wird *(ROWE et al. 2000).*

Ursachen für Sterilität liegen entweder nur bei der Frau, nur beim Mann, bei beiden oder die Ursache bleibt unbekannt. *(KOWALEK et al. 2001)*.

1.1.1 Ursachen der Infertilität/ Sterilität

Männliche Ursachen

Mittel zur Beurteilung männlicher Infertilität ist das Spermiogramm. Dabei wird eine Spermaprobe (möglichst nach sexueller Karenz von 4-5 Tagen) idealerweise innerhalb von einer Stunde nach Ejakulation nach standardisierten WHO Kriterien auf Volumen des Ejakulats, Morphologie, Motilität und Dichte der Spermien untersucht. Negative Einflüsse wie zum Beispiel zu hohe Temperaturen, vorübergehende Exposition von Chemikalien, Einnahme von Medikamenten innerhalb der letzten drei Monate vor der Untersuchung, können das Spermiogramm negativ beeinflussen. *(LA VIGNERA et al. 2007).*

Verschiedene Umstände haben einen Einfluss auf das Spermiogramm: Mit zunehmenden Alter nehmen Spermienvolumen und Spermienmotilität ab *(KIDD 2001)*.

In einer Übersichtsarbeit von *SARTORIUS* und *NIESCHLAG (2009)* wird ein Zusammenhang zwischen väterlichem Alter und abnehmenden Androgenwerten, abnehmender sexueller Aktivität, Zunahme testikulärer morphologischer Veränderungen und Veränderung der Spermienqualität (Volumen, Beweglichkeit und Morphologie betreffend) beschrieben. Weiterhin hat das Alter einen Einfluss auf die DNA- Intaktheit der Spermien, die Telomerlänge in den Spermien nimmt zu und epigenetische Veränderungen werden angenommen. Diese verschiedenen Aspekte sollen erklären, warum die väterliche Fruchtbarkeit ab 40 abnimmt. Trotzallem gibt es für höheres männliches Alter keine Empfehlung für invasive pränatale Diagnostik.

Laut einer Studie an 1024 Paaren hat das Alter des Vaters bei künstlicher Befruchtung mit ICSI keinen negativen Einfluss auf Implantation und Schwangerschaftsrate, wenn die Väter ein unauffälliges Spermiogramm hatten. Lag bei Männern eine Oligozoospermie (verminderte Anzahl von Spermien im Ejakulat) vor, hatte ein zunehmend höheres Alter aber einen zunehmenden negativen Einfluss auf Implantation und Schwangerschaftsrate *(FERREIRA et al.2009).*

Rauchen reduziert die Spermienqualität, wobei sich die Gesamtzahl der Spermien reduziert und die abnormale Morphologie zunimmt. Trinken von Alkohol in Maßen hat dagegen keinen nachweisbaren negativen Einfluss auf das Spermiogramm (*KÜNZLE et al. 2003).* Bei 3-15 % der Männer mit schwerer Oligospermie wurde eine Mikrodeletion auf dem Y- Chromosom nachgewiesen *(GIRARDI et al. 1997).*

SAMLI et al. (2007) bestätigten in einer Untersuchung von 1995 bis 2005 an 819 Männern, von denen 383 unter Azoospermie und 436 an Oligospermie unklarer Ursache litten, genetische Ursachen. Bei 12% der Männer mit Azoospermie (47 von 383) und 4% (20 von 436) der Männer mit Oligospermie konnten genetische Abnormalitäten nachgewiesen werden, wobei sowohl gonosomale (80% bei Azoospermie bzw. 60% bei Oligospermie) als auch autosomale (20% bei Azoospermie bzw. 40% bei Oligospermie) Ursachen gefunden wurden.

Generell hat die Spermienqualität in den so genannten „entwickelten Ländern“ in den letzten Jahrzehnten abgenommen. Als Ursachen werden multiple Umwelteinflüsse diskutiert, darunter Umweltgifte aber auch eine exogene Belastung durch Östrogene *(ENGLERT 1998)*.

Im Gegensatz zu weiblicher Adipositas (s.u.) hat Adipositas bei Männern nur in extremer Form (BMI>35) einen Einfluss auf das reproduktive Potential. Zwar gibt es eine positive Relation zwischen zunehmendem body mass index (BMI) und erhöhtem Estrogenlevel, sowie eine negative Korrelation zum totalen Testosteronlevel und zum sexualhormonbindenden Globulin (SHBG), doch Spermienkonzentration, -beweglichkeit und –morphologie waren bei unterschiedlichem BMI nicht signifikant unterschiedlich. Nur das Volumen des Ejakulats nahm mit zunehmendem BMI ab. Vermehrte DNA-Schäden in den Spermien traten allerdings signifikant häufiger bei stark übergewichtigen Männern auf *(CHAVARRO et al. 2009).*

Bei 9% aller Männer mit primärer Infertilität werden vorausgegangene urogenitale Infektionen als Ursache angenommen *(EISENHARDT et al. 2008).*

Weiterhin werden neuroendokrine Ursachen (in Folge von physischen und psychischen Stresssituationen) diskutiert.

Varikozelen gelten als angeborene oder erworbene Ursachen für männliche Infertilität, wobei eine eingeschränkte Therapieoption mit Sklerotherapie diskutiert wird *(OSMONOV et al. 2006).*

Weibliche Ursachen

Neben den anatomischen Ursachen für eine primäre Sterilität gibt es eine ganze Reihe von Ursachen für weibliche Unfruchtbarkeit.

Als eine mögliche Ursache werden neuroendokrine Mechanismen diskutiert. Stresssituationen haben einen Einfluss sowohl auf die Menstruationstätigkeit, als auch auf die Ovarialfunktion und dadurch auch auf Fertilität und Sterilität.

Eine weitere Ursache für die zunehmende Infertilität bzw. Sterilität der Frauen lässt sich im Alter der Frauen finden. Viele Frauen haben mittlerweile erst in einem höheren Alter (> 30 Jahre) Kinderwunsch. Die deutliche Abnahme der Fruchtbarkeit nach dem 35. Lebensjahr ist vielfach beschrieben.

„Sexual transmitted diseases“ (STD) können ebenfalls der Grund für Infertiliät sein. Genitale Infektionen (häufig Chlamydien aber auch andere Keime) können

zum Verschluss der Eileiter führen und dadurch eine Befruchtung unmöglich machen.

Viele Studien beschreiben einen Zusammenhang von Gewicht und Fertilität bei Frauen, wobei extremes Übergewicht wohl den negativsten Einfluss auf die weibliche Fertilität hat.

Frauen, die unter Fettsucht leiden und rauchen, haben sowohl eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine primäre als auch eine sekundäre Infertilität *(SOTYSIAK et al. 2005).*

In einer dänischen Studie an 1651 Frauen wurde ein direkter Zusammenhang zwischen zunehmender Adipositas und der zunehmenden Dauer bis zum Eintreten einer spontanen Schwangerschaft (time to pregnancy TTP) festgestellt, wobei dieser Zusammenhang bereits bei übergewichtigen Frauen auftrat (BMI 25-29) und am ausgeprägtesten bei stark übergewichtigen Frauen (BMI>35) war. Bei untergewichtige Frauen (BMI>20) trat dieser Effekt bei Nullipara auf, nicht aber bei Frauen, die bereits geboren hatten *(WISE et al. 2009)*.

Laut einer englischen Studie gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen starkem Übergewicht (BMI>30) und mütterlicher Morbidität und Mortalität während einer Schwangerschaft, sowie fetaler Anomalien. Die Wahrscheinlich für eine erfolgreiche künstliche Befruchtung ist bei einem body mass index >30 signifikant geringer. Künstliche Befruchtung ist sinnvoll bei einem body mass index unter 30 *(WILKES et al. 2009).*

Im Rahmen von künstlicher Befruchtung (IVF) haben übergewichtige Patientinnen (BMI>30), die zur Gruppe der poor responders gehören (Frauen, die schlecht auf die hormonelle ovarielle Stimulation reagieren), signifikant niedrigere Schwangerschaftsraten. Die Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der poor responders zu gehören, steigt mit zunehmendem BMI. Übergewichtige Frauen der Gruppe normal responders hatten ähnliche Schwangerschaftsraten, wie normalgewichtige Frauen dieser Gruppe *(ORVIETO et al. 2009).*

In einer weiteren Studie aus Saudi Arabien, die übergewichtige (BMI>30) mit stark übergewichtigen (BMI>35) Patientinnen verglich, waren die Schwangerschaftsraten nach künstlicher Befruchtung (IVF und ICSI) bei den stark übergewichtigen Frauen signifikant geringer *(AWARTI et al. 2009).*

Ein negativer Einfluss von Rauchen auf die Fruchtbarkeit ist in vielen Studien beschrieben worden. Unter anderem treten bei Raucherinnen und

Passivraucherinnen Störungen der ovariellen Steroidsynthese, der Gametogenese, der Eizellreifung, des Eisprungs, des Gameten- und Embryotransports, sowie der generellen Fruchtbarkeit und Implantation auf *(Cooper et al. 2008).*

Bis zu 67 % aller unfruchtbaren Frauen leiden unter einem PCO- Syndrom (Syndrom der polyzystischen Ovarien), wobei bei diesen Frauen neben einer hohen Prävalenz für Insulinresistenz eine hohe Inzidenz des Typ II Diabetes beobachtet wurde *(FRANK 1995).*

Von zentraler Infertilität spricht man, wenn hypothalamische Störungen oder Störungen der Hypophyse Ursache eines hypogonadotropen Hypogonadismus sind. Ursachen können rezessive Mutationen auf Genen für Hormonproduktion oder Hormonrezeptoren sein oder die Veränderungen sind Teil eines spezifischen Syndroms *(GORDUZA et al. 2003).*

Diabetes und Autoimmunerkrankungen spielen eine zunehmende Rolle *(GLEICHER 2003).* Weitere bekannte Faktoren sind Endometriose, Medikamente (z.B. Neuroleptika) und Tumore.

1.2 Verfahren der Reproduktionsmedizin

Man kann zwei große Bereiche der Reproduktionsmedizin unterscheiden:

1. Die Begleitung der Frau in ihrem Zyklus, evtl. mit Unterstützung des Eisprungs, wobei der Weg der Empfängnis die normale Kohabitation ist.
2. Die invasiven Verfahren, zu denen die Insemination, die In- vitro- Fertilisation (IVF) und die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gehören.

Bei Kinderwunsch erfolgt zunächst die genaue Zyklusanamnese und Hormonanalyse bei der Frau, sowie Spermiogramm und Hormonanalyse beim Partner. Weiterhin wird versucht, sich ein Bild über das Sexualleben des Paares zu verschaffen. Der erste Schritt einer Sterilitätsbehandlung liegt immer in der Aufklärung des Paares über die physiologischen Voraussetzungen einer Empfängnis. Bei anovulatorischen Zyklen kann durch Medikamentengabe versucht werden, eine Follikelreifung herbeizuführen, einen Eisprung auszulösen und danach auf natürlichem Wege ein Kind zu empfangen.

1.2.1 Insemination

Einfachstes invasives Verfahren ohne extrakorporale Befruchtung, bei dem periovulatorisch aufbereitete Spermien des Partners über einen Katheter in das Cavum uteri eingebracht werden.

1.2.2 In- Vitro- Fertilisation (IVF)

Die IVF- Behandlung wird vor allem bei Tubenfunktionsstörungen der Frau eingesetzt. Auch bei langjähriger idiopathischer Sterilität, sowie bei frustranen, vorangehenden Sterilitätsbehandlungen, kann ein IVF- Versuch gemacht werden. Die Eizellreifung wird hormonell stimuliert, eine vorzeitige Ovulation wird unterdrückt. Nach Heranreifen der Follikel (Kontrolle mit Ultraschall, siehe auch Kapitel 2.3.1 IVF) erfolgt 36 Stunden nach Ovulationsinduktion unter sonographischer Kontrolle die transvaginale Follikelpunktion. Die Oocyten werden mit Spermien im Reagenzglas zusammengebracht, und es folgt die Inkubation der befruchteten Eizellen. Sich im Pronukleusstadium befindende imprägnierte Eizellen können kryokonserviert werden, um einer Frau nach einem missglückten IVF-/ICSI- Versuch weitere Hormonbehandlungen und Punktionen zu ersparen. Ein Wiederauftauen und Einsetzen der Eizelle ist möglich, allerdings muss mit einer um ca. 20% niedrigeren Schwangerschaftsrate gerechnet werden *(AL HASANI et al. 1996)*.

Nach zwei bis drei oder fünf bis sechs Tagen werden ein bis drei Embryonen durch einen Katheter über den Zervikalkanal in den Uterus eingebracht. Am Tag 4, das dem Morulastadium entspricht, ist eine Beurteilung wegen der kompakten Zelldichte sehr schwierig, weswegen an diesem Tag ein Transfer weniger sinnvoll ist. Im Deutschen Embryonenschutzgesetz (vom 13.12.1990) ist eine Übertragung von maximal drei Embryonen je Zyklus festgelegt.

Für die durchschnittliche klinische Schwangerschaftsrate nach IVF liegen leicht unterschiedliche Zahlen vor. *BATES* und *GINSBURG* beschrieben im Jahr 2002 eine Schwangerschaftsrate von 27,3 %. Die Zahlen des Deutschen IVF-Registers (DIR) betrugen in 2002 für die klinische Schwangerschaftsrate nach IVF (19.993 Zyklen) 26,8% und nach ICSI (34.036 Zyklen) 27,1%. In 2003 waren es nach IVF (22.818 Zyklen) 28,4% und nach ICSI (45.427 Zyklen) 27,7%, wobei die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft sowohl nach IVF als auch ICSI mit zunehmendem Alter (>35) deutlich abnahm.

In einer Übersichtsarbeit aller kanadischen IVF- Zentren wurde im Jahr 2003 eine Schwangerschaftsrate von 31,2% beschrieben, wobei die Rate unabhängig vom Verfahren (IVF oder ICSI) war. Die Schwangerschaftsrate nach Kryokonservierung lag bei 21,1%. Insgesamt wurden 10.656 Zyklen ausgewertet. An dieser Auswertung hatten sämtliche 24 kanadischen Zentren teilgenommen (*GUNBY, DAYA 2007).*

1.2.3 ICSI

Die intracytoplasmatische Spermieninjektion wird bei schwerer männlicher Subfertilität angewandt. Eine weitere Indikation stellt die schlechte oder fehlende Befruchtung nach einer konventionellen IVF- Behandlung dar.

Bei diesem Verfahren wird ein einzelnes Spermatozoon direkt mit einer Mikropipette in das Cytoplasma der Eizelle injiziert. Dadurch gibt es keine natürliche Selektion der Spermatozoen mehr, eine vorausgehende genetische Untersuchung des Mannes vor dem Einsatz dieser Methode wird empfohlen. Die Spermien werden entweder aus dem normalen Ejakulat gewonnen oder direkt durch Biopsie aus dem Hoden (Testikuläre Spermienextraktion, TESE). Inkubation und Übertragung des Embryos verlaufen analog zum Vorgehen bei IVF.

Die Schwangerschaftsraten nach ICSI weichen nur gering von den Raten nach IVF ab (s. Kapitel 1.2.2).

1.3 Prinzipien und Geschichte der traditionellen chinesischen Medizin (TCM)

Die traditionelle chinesische Medizin ist eines der ältesten bekannten Medizinsysteme der Welt. Eines der Grundlagenwerke der chinesischen Medizin „Der gelbe Kaiser“ wurde bereits im 3. Jahrhundert vor unserer Zeit verfasst.

In der traditionellen chinesischen Medizin wird der Mensch als Teil eines ganzen, funktionierenden Systems betrachtet, wobei der Mensch in harmonischer Einheit mit seiner Umwelt leben sollte. Vorgänge in der Natur werden auf den Menschen übertragen. Die Umwelt hat einen direkten Einfluss auf den Menschen und seine Gesundheit.

Zum Verständnis der TCM sind zwei Grundprinzipien notwendig:

- Das Prinzip der Polarität (Yin und Yang)
- Das Prinzip der fünf Elemente (Wandlungsphasen)

1.3.1 Yin und Yang

Yin und Yang stehen für die gegensätzlichen Pole in Allem. Yin steht für Substanz, Yang für Funktion.

Ein Beispiel für das Verstehen von Yin und Yang ist der Welle- Teilchen-Dualismus. Das Substantielle (Teilchen) entspricht Yin, die Aktivität (Welle) entspricht Yang. Obwohl etwas in einer Manifestation Materie ist (Yin), kann es ebenfalls nur als Energie erscheinen (Yang). Yin kann sich in Yang wandeln, so wie bei den kleinsten Aspekten der Materie entweder Welle oder Teilchen wahrnehmbar sind.

Gegensätzliche Yin – und Yangpaare findet man in allen Bereichen des Lebens; in der Natur, Medizin und im Menschen (*TABELLE 1).*

Tabelle 1: Yin und Yang, Grundkonzept der Chinesischen Medizin

Yin und Yang in der Natur

Yin	Yang
Erde	Himmel
Nacht	Tag
Winter	Sommer
Kälte	Hitze

Yin und Yang in der Medizin

Yin	Yang
Vollorgane	Hohlorgane
Antriebslosigkeit	Überaktivität
Kältegefühl	Hitzegefühl
hypofrequente Wehentätigkeit	hyperfrequente Wehentätigkeit

Yin und Yang im Allgemeinen

Yin	Yang
Substanz	Funktion
innen	außen

Gesundheit ist definiert als relatives Gleichgewicht von Yin und Yang. Gerät ein Mensch über einen längeren Zeitraum aus dem Gleichgewicht, entsteht Krankheit. Ziel einer TCM- Behandlung ist es, das individuelle energetische Ungleichgewicht bei einem Menschen zu erkennen und ihn wieder ins Gleichgewicht zu bringen, wobei verschiedene therapeutische Methoden verwendet werden. Dazu gehören die chinesische Kräuterheilkunde, Akupunktur, Ernährungslehre, Qi Gong und Tai Chi (Bewegungsformen), Tuina (spezielle Massagetechnik) sowie Empfehlungen zur Lebenspflege (s.a. Kapitel 1.5).

1.3.2 Die fünf Elemente (die fünf Wandlungsphasen)

In diesem Konzept werden alle Vorgänge in der Natur und im Menschen fünf verschiedenen Phasen zugeordnet. Jedes Element gehört zu einer Jahreszeit, zu einer Phase des Lebens, und jedem Element werden Organe, Gewebe, Emotionen, Klimafaktoren, Geschmacksrichtungen usw. zugeordnet *(TABELLE 2).* Neben Ungleichgewichten von Yin und Yang, kann ein Mensch eine konstitutionelle oder erworbene Störung in einem der 5 Elemente haben und entsprechende Krankheitszustände entwickeln.

Tabelle 2: Die fünf Elemente, Grundkonzept der Chinesischen Medizin

Element	**Yin Organ**	**Yang Organ**	**Gewebe**	**Sinnesorgan**	**Emotion**	**Klimafaktor**
Holz	Leber	Galle	Muskeln und Sehnen	Auge	Wut Zorn	Wind
Feuer	Herz Perikard	Dünndarm Sanjiao	Blut und Blutgefäße	Zunge	Freude	Hitze
Erde	Milz-Pankreas	Magen	Bindegewebe	Mund	Sorge	Feuchtigkeit
Metall	Lunge	Dickdarm	Haut	Nase	Trauer	Trockenheit
Wasser	Niere	Blase	Knochen	Ohr	Angst	Kälte

Energetische Ungleichgewichte entstehen entweder durch den Einfluss äußerer oder innerer pathogener Faktoren.

- Äußere pathogene Faktoren:
  Klimaeinflüsse (Wind, Kälte, Hitze, Feuchtigkeit und Trockenheit)
- Innere pathogene Faktoren:
  Emotionen (übermäßige Freude, Sorge, Zorn, Angst und Trauer)

Beispiele:
Eine bakterielle Infektion aus Sicht der TCM kann eine Invasion von Wind, Hitze oder feuchter Hitze sein.
Ob ein Mensch an einer Infektion erkrankt oder nicht, hängt von seiner Konstitution und seiner augenblicklichen energetischen Verfassung ab. Je mehr sich ein Mensch im energetischen Gleichgewicht befindet und je stärker seine Konstitution ist, desto seltener erkrankt er, desto weniger anfällig ist er gegen äußere oder innere pathogene Faktoren.

Eine Frau, die sich nicht vor Kälte schützt, z.B. im Winter zu dünne Kleidung trägt, sich auf kalte Steine setzt, entwickelt leicht eine Blasenentzündung.

Zu den sonstigen pathogenen Faktoren zählen schlechte Ernährung, Umweltgifte, Radioaktivität, etc.

1.4 Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) und Sterilität

Aus Sicht der Traditionellen Chinesischen Medizin kann eine Konzeption stattfinden, wenn Frau und Mann genügend Energie im Wasserelement haben. Der Uterus (aus dem chinesischen übersetzt „Palast des Kindes“) gehört ebenfalls zum Wasserelement. Das Wasserelement, dem die Organe Nieren und Blase zugeordnet werden, umfasst weiterhin die Ovarien sowie die Nebennieren, das Knochenmark und das Gehirn. Wenn ein Mensch genug Essenz (Jing) besitzt, die in den Nieren gespeichert wird, kann dieser Mensch sich regelrecht entwickeln und damit auch fortpflanzungsfähig werden.

- Bei Frauen ist genügend Essenz bzw. Nierenenergie für eine normale Ovarialfunktion notwendig. Nach erfolgter Implantation sorgt ausreichend Essenz dafür, das Kind bzw. den Embryo im Uterus zu halten und zu nähren.
- Beim Mann ist genügend Essenz (Jing) Voraussetzung für eine gute Spermienqualität und -quantität.

Im modernen Chinesisch wird das Wort „Jing“ mit Sperma übersetzt.
Neben guter Nierenenergie (Essenz) ist für das Eintreten einer Schwangerschaft bei einer Frau genügend Blut (Xue) und ein geschmeidiger Fluss von Energie (Qi) notwendig. Hat eine Frau einen Mangel an Nieren-Energie, Blut oder Qi oder ist ihr Uterus durch pathogene Faktoren wie Kälte, Schleim oder Blut-Stagnation „verlegt“, so kann aus Sicht der TCM eine Schwangerschaft nicht eintreten.
Sterilität kann also viele verschiedene Ursachen haben. Um die richtige Diagnose zu stellen, muss der TCM- Therapeut eine ausführliche Anamnese inklusive differenzierter Zyklusanamnese erheben, sowie eine Puls- und Zungendiagnose durchführen. Nach Erkennen des individuellen energetischen Ungleichgewichts der Patientin (z.B. „Leber- Qi- Stagnation“ oder „Kälte im Uterus“) wird die entsprechende notwendige Therapie eingeleitet (z.B. „Leber- Qi bewegen“ mit Akupunktur und Sport oder „Uterus wärmen“ mit Akupunktur und Moxa, sowie wärmende Speisen und Kleidung durch die Patientin).

1.5 Akupunkturgrundlagen

Die Lehre der Akupunktur und Moxibustion ist ein Teilgebiet der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM). In China haben Akupunktur und Moxibustion nur einen Anteil von ungefähr 20 % an der Traditionellen Chinesischen Medizin. Den größten Anteil der TCM in China macht die Kräuterheilkunde aus (Individuell zusammengestellte Kräuterrezepturen werden als Tees oder in Pulverform/ Tablettenform eingenommen). Weitere sogenannte Säulen der TCM sind Qi Gong (Übungen, die täglich meist im Stehen durchgeführt werden. Charakteristisch sind langsame, gleichmäßige Bewegungen der Arme), Tai Chi (Bewegungsform, die (wie Qi Gong) regelmäßig geübt wird, bestehend aus kombinierten Arm- und Beinbewegungen, bei uns als „Schattenboxen“ bekannt), Tuina (Spezielle Meridianmassage, bei der viel mit dem Daumen gearbeitet wird) und

Ernährungslehre. Je nach individueller Diagnose werden bei der chinesischen Ernährungslehre bestimmte Nahrungsmittel empfohlen bzw. gemieden. Dabei werden Nahrungsmittel, wie auch Heilkräuter, nach Geschmack und Temperatur eingeteilt. Nahrungsmittel sind unabhängig vom Kochvorgang „kalt“, „warm“, „neutral“ oder „heiß“. Bananen sind z.B. „kalt“, Schnaps ist „heiß“, Kürbis ist „warm“ etc.

Wie bereits in Kapitel 1.3 erwähnt, wurde Akupunktur und Moxibustion im Grundlagenwerk „Der gelbe Kaiser“ (Nei Jing) erwähnt. Das erste klassische Werk, welches sich nur der Akupunktur und Moxibustionstherapie widmet, stammt aus dem Jahre 256 nach Christus und wurde von Huang Fu Mi geschrieben. Der Titel dieses Buches lautet: „Zhenjiu jiayi jing“.

Die nächsten wichtigen Bücher zum Thema Akupunktur und Moxibustion stammen aus dem 7. und 8. Jahrhundert. Im Jahre 1026 wurde Werk „Tongren shuxue zhenjiu tujing“ von Wang Weiyi fertiggestellt. In diesem Buch werden bereits 354 bekannte Akupunkturpunkte erwähnt *(PORKERT, HEMPEN 1997).*

Die chinesische Originalbezeichnung „Zhen Jiu“ bedeutet „Stechen und Räuchern“.

Unter „Räuchern“ versteht man die Verwendung der Moxibustion. Dabei wird eine Zigarre aus gepresstem Beifußkraut (Artemisia vulgaris) angezündet und mit ihr spezielle Akupunkturpunkte oder Körperregionen erwärmt. Auf diese Weise wird dem Körper Energie zugeführt und der Energiefluss reguliert.

Unter „Stechen“ versteht man Akupunktur. Hierbei werden Nadeln an genau definierten Akupunkturpunkten in den Körper eingeführt, um im Körper bestehende energetische Ungleichgewichte auszugleichen *(KUBIENA, SOMMER 2004 A).*

Im Standardlehrbuch der Hochschulen für traditionelle chinesische Medizin in Peking, Shanghai und Nanking für ausländische Ärzte, werden 12 Hauptmeridiane, 8 außerordentliche Meridiane sowie 15 Nebengefäße erwähnt *(QUINTESSENZ 1988),* im Praxishandbuch werden 12 Hauptmeridiane und 8 Wundermeridiane beschrieben *(KUBIENA, SOMMER 2004 B)*. Insgesamt sind 361 Akupunkturpunkte auf den 12 Hauptgefäßen und den 2 wichtigsten, außerordentlichen Gefäßen bekannt, sowie weitere 23 sogenannte Extrapunkte, die sich außerhalb des Meridiansystems an klar definierten Stellen befinden

(HEMPEN 1995). Neben dem bekannten System der 12 Hauptmeridiane, der 8 außerordentlichen Gefäße und der 15 Netzgefäße gibt es noch das System der 72 Meridiane *(SOLINAS 1998).*

1.6 Bedeutung der Akupunktur in der Reproduktionsmedizin

Die Kombination von Akupunktur und Reproduktionsmedizin existiert erst seit kurzer Zeit. Vor allem gut fundierte Studien existieren nur in geringem Maße. *GERHARD* und *POSTNEEK* verglichen jeweils 45 Frauen mit Kinderwunsch, die entweder mit Ohrakupunktur oder hormonell behandelt wurden. Von den 45 Frauen der Akupunkturgruppe litten 27 unter Oligoamenorrhö und 18 unter Lutealinsuffizienz. Die Schwangerschaftsraten beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant: In der Akupunkturgruppe wurden 48,8% schwanger versus 44,4% in der Gruppe der Hormonsubstituierten. Die Autoren leiteten aus den Ergebnissen Ohrakupunktur als sinnvolle Alternative zur Hormontherapie für infertile Frauen mit hormonellen Störungen ab *(GERHARD, POSTNEEK 1992)*.

In einer kleinen Studie wurden sechs Frauen mit polyzystischem Ovarsyndrom eingeschlossen. 3 dieser Frauen wurden über 3 Zyklen mit Akupunktur behandelt. Alle drei wurden schwanger, allerdings überdauerte nur eine Schwangerschaft das erste Trimenon. Die drei Frauen der Vergleichsgruppe wurden nicht schwanger *(EMMONS, PATTON 2000).*

CHANG et al. haben in einer Übersichtsarbeit auf Basis einer medline- Recherche 2002 Arbeiten zum Thema „Die Rolle der Akupunktur bei der Behandlung weiblicher Infertilität“ zusammengetragen. Neben der bereits erwähnten Arbeit von *GERHARD* und *POSTNEEK*, sowie der im folgenden ausführlicher erwähnten Studie von *PAULUS et al.* fasst *CHANG* eine Vielzahl von Studien zusammen *(CHANG et al. 2002)*. Er postuliert, dass die durch Akupunktur freigesetzten ß-Endorphine (unter anderem durch Hemmung des sympathischen Nervensystems) neuroendokrine Effekte auf die Hypothalamus- Hypophysen- Ovar- Achse haben. Daneben kann Akupunktur durch eine verbesserte Durchblutung der Arteriae uterinae die Endometriumsdicke beeinflussen und hat dadurch einen positiven Einfluss auf die Implantation. Aus diesen Gründen hat das Amerikanische Bildungsministerium die Ausbildung und Zertifizierung von Akupunkturtherapeuten gefördert; eine Einbeziehung der Therapeuten in den klinischen bzw. Praxisalltag

wird als sinnvoll bezeichnet. Exemplarisch sollen folgende Studien zum Verständnis *CHANGS* Schlussfolgerung erwähnt werden:

In einer Arbeit von *MAYER et al.* wurde nachgewiesen, dass Schmerzlinderung durch Akupunktur aufgrund einer signifikante Erhöhung von ß- Endorphinen erklärt werden kann. Die Wirksamkeit der Analgesie durch Akupunktur konnte durch Naloxon antagonisiert werden *(MAYER et al. 1977)*.

PETTI et al. konnten nachweisen, dass die Erhöhung von ß-Endorphinen durch Akupunktur über 24 Stunden nach der Akupunktursitzung anhält *(PETTI et al. 1998)*.

In weiteren Studien wurde ein Einfluss von ß-Endorphinen auf GnRH nachgewiesen, z.B. von *ALEEM et al. 1986.*

In einer kleinen Studie konnte *CHEN* durch Akupunktur bei 6 von 13 anovulatorischen Patientinnen Ovulationen auslösen *(CHEN 1997).*

STENER-VICTORIN et al. behandelten 24 oligo-/amenorrhöische Patientinnen mit Elektroakupunktur. Vor der Behandlung lag die Ovulationsrate aller Patientinnen in einem Zeitraum von 3 Monaten bei 15%, 3 Monate nach der Behandlung bei 66% *(STENER-VICTORIN et al. 2000).*

In einer weiteren Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2003 tragen *FUGH-BERMAN* und *KRONENBURG* 93 Studien zum Thema „Komplementäre und alternative Medizin bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter: Eine Übersicht randomisierter, kontrollierter Studien“ zusammen. Unter den 93 Studien finden sich 7 Studien, die Akupunktur untersuchen. Zwar beschäftigt sich keine Studie direkt mit Infertilität, doch sind die Ergebnisse im Rahmen einer kontrollierten Akupunkturstudie (mit Kontroll- und Plazebogruppe) erwähnenswert *(FUGH-BERGMAN, KRONENBERG 2003)*:

Die älteste Studie weißt eine signifikante Schmerzreduktion ($p<0,05$) bei Dysmenorrhöpatientinnen mit Verum- Akupunktur nach. In der Studie wurden 43 Frauen in 4 Gruppen behandelt. Neben der Akupunkturgruppe gab es eine Sham-Akupunkturgruppe (siehe Kapitel 2.6.2), eine konventionelle Gruppe, sowie eine Vergleichsgruppe, die regelmäßige Therapeutenkontakte ohne Therapie hatte *(HELMS 1987).*

SMITH et al zeigten 2002 eine signifikante Reduktion von Übelkeit im ersten Schwangerschaftstrimenon durch Akupunktur. An der Studie nahmen 593

Patientinnen teil. Die tägliche Erbrechensrate wurde nicht signifikant beeinflusst (*SMITH et al. 2002)*.

Eine weitere Studie an 55 Frauen mit Schwangerschaftsübelkeit in der 6. bis 10. Schwangerschaftswoche verglich traditionelle Akupunktur und Sham- Akupunktur (siehe Kapitel 2.6.2). In beiden Gruppen kam es zur Linderung der Übelkeit, allerdings ohne signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen *(KNIGHT et al. 2001)*.

CARLSSON et al wiederum wiesen bei 33 Schwangeren mit Übelkeit eine signifikant bessere Linderung der Beschwerden durch klassische Akupunktur (mit tiefer Stichtechnik) am symptomatischen Punkt gegen Übelkeit (Perikard 6) im Vergleich zu oberflächlicher Akupunktur am selben Punkt nach *(CARLSSON et al. 2000)*.

In drei weiteren Studien konnten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten einer Akupunkturwirksamkeit nachgewiesen werden: In der ersten Studie wurden bei Schwangeren mit Schmerzen im Bein und Wadenkrämpfen Akupunktur und Physiotherapie (n=60) verglichen *(WEDENBERG et al. 2000)*.

In der zweiten Studie wurden 45 Schwangere am erwarteten Geburtstermin verglichen. Die Hälfte der Frauen erhielt täglich Akupunktur, die andere Hälfte wurde täglich zur Kontrolle bestellt. Neben der signifikanten Cervixverkürzung in der Akupunkturgruppe, war die Terminüberschreitung bei den akupunktierten Frauen signifikant verkürzt (Errechneter Geburtstermin + 5 Tage versus errechneter Termin + 7,9 Tage) *(RABL et al. 2001)*. In der dritten Studie wurden 90 Frauen unter der Geburt beobachtet. Die akupunktierten Frauen brauchten im Vergleich zu Frauen, die konventionelle Schmerztherapie erhielten, signifikant seltener eine PDA und waren signifikant entspannter *(RAMNERO et al. 2002)*.

Zum Thema Akupunktur und männliche Infertilität gibt es eine erwähnenswerte Studie:

ZHANG et al. konnten an 22 männlichen Patienten zeigen, dass sich durch Akupunktur neben der Verbesserung des subjektiven Wohlbefindens die Parameter Spermienmotilität ($p<0,01$), Spermienratio ($p< 0,05$) und Fertilisierungsrate ($p< 0,01$) signifikant erhöhten. Die Embryonenqualität zeigte eine Tendenz zur Verbesserung ohne Signifikanz *(ZHANG et al. 2001)*.

PAULUS et al. untersuchten als erste die direkte Anwendung von Akupunktur im Rahmen der künstlichen Befruchtung. In ihrer Studie untersuchten sie 160 Patientinnen, die mit konventioneller IVF/ICSI- Therapie behandelt. 80 Patientinnen erhielten zusätzlich am Tag des Embryotransfers eine standardisierte Akupunktur vor und nach dem Transfer. Die klinische Schwangerschaftsrate bei den akupunktierten Patientinnen lag bei 42,5%, in der Kontrollgruppe (Standardbehandlung mit IVF/ICSI) bei 26,3%. Der Unterschied war signifikant *(PAULUS et al. 2002)*.

Mittlerweile gibt es weitere Studien, die den Einfluss von Akupunktur auf die Schwangerschaftsrate im Rahmen von künstlicher Befruchtung untersucht haben. Erwähnenswert ist die Studie von *SO et al.* aus *2009,* die Verum- Akupunktur gegen Placebo- Akupunktur vergleicht. Es werden in beiden Gruppen die gleichen Akupunkturpunkte, und in der Placebo- Gruppe die von *STREITBERGER* und *KLEINHENZ* entwickelte Placebo- Nadel verwendet. 370 Patientinnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt, die Akupunktur erfolgte ebenfalls nur am Tag des Embryotransfers. Allerdings gab es keine konventionelle Gruppe ohne Akupunktur. Die klinische Schwangerschaftsrate lag in der Placebo- Akupunktur-Gruppe bei 55,1%, in der Verum- Akupunktur- Gruppe bei 43,8% (p=0,38) *(SO et al. 2009).*

Als letzte Studie soll noch eine Studie zur Behandlung von 50 infertilen Frauen mit chinesischen Heilkräutern erwähnt werden, weil in dieser Studie signifikante Veränderungen der typischen Parameter auftraten, die im Rahmen einer Infertilitätsbehandlung erfasst werden. In dieser Studie wurden vor der einmonatigen Behandlung mit individuellen chinesischen Kräuterrezepturen verschiedene Parameter gemessen. Nach der einmonatigen Kräutertherapie hatten sich FSH-, Progesteron- Wert, Graaf-Follikel-, Corpus-Luteum- Größe, PI der Arteria uterina und die postovulatorische Endometriumdicke signifikant positiv im Sinne einer zu erwartenden Schwangerschaft verändert. 6 Monate nach der einmonatigen Kräuterbehandlung waren 56% der Patientinnen schwanger *(TREVOR, SEDLMEIER 2006).*

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Akupunktur als Teil der traditionellen chinesischen Medizin hat sich in den letzten Jahren verstärkt auch in Europa etabliert. Allerdings gibt es auf dem Gebiet der Akupunktur und Reproduktionsmedizin noch keine ausreichende Anzahl von Studien, die eine sinnvolle Kombination dieser beiden Methoden nahe legen würde.

PAULUS et al. (2002) konnten in ihrer Studie eine signifikante Zunahme der Schwangerschaftsrate ($p < 0,05$) bei Frauen nachweisen, die vor und nach dem Embryotransfer im Rahmen einer IVF/ICSI- Behandlung Akupunktur erhielten. In dieser Studie wurden 80 Patientinnen mit Akupunktur behandelt und mit 80 Patientinnen einer Kontrollgruppe verglichen.

Da Akupunktur nebenwirkungsarm ist, handelt es sich hierbei um ein Verfahren, das bei nachgewiesener Wirksamkeit sinnvoll die Routinebehandlung ergänzen könnte.

Die Fragestellung lautete:

1.) Können die Ergebnisse von *PAULUS et al.* in einer zweiten umfassenderen Studie wiederholt werden?

2.) Kann eine Placebowirkung der Akupunktur durch Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die Placebo- Akupunktur erhält, ausgeschlossen werden?

3.) Gibt es einen Unterschied zwischen Verum- und Placebo- Akupunktur?

4.) Kann Akupunktur als Komplementärverfahren im Routinealltag einer Praxis für Reproduktionsmedizin sinnvoll eingesetzt werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte Studie des Christian-Lauritzen- Institutes Ulm. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt.

2.2 Patientinnen

Im Zeitraum von April 2000 bis Oktober 2001 wurden insgesamt 303 gesunde Frauen im Rahmen der künstlichen Befruchtung (IVF / ICSI) in die Studie eingeschlossen. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 22 und 40 Jahren, Durchschnittsalter 32,3 Jahre. Die Ursache der Unfruchtbarkeit lag entweder auf der Seite des Mannes, oder bedingt durch einen tubaren Faktor auf Seiten der Frau. Die Sterilitätsursache unterschied sich nicht signifikant in den 3 Gruppen. Die Patientinnen wurden in 3 Gruppen mit Hilfe von Tabellen mit Zufallszahlen randomisiert.

Keine Akupunktur (Kontrolle)	n= 101
Verum- Akupunktur	n= 102
Placebo- Akupunktur	n= 100

2.2.1 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren das übliche Vorgehen im Rahmen der IVF/ICSI Behandlung, sowie eine gute Embryonenqualität entsprechend Typ I oder II (siehe Kapitel 2.3.3) am 2. oder 3. Tag nach Punktion und Befruchtung.

Zur dieser Studie wurden nur Frauen ohne Akupunktur-Erfahrung zugelassen.

2.3 Künstliche Befruchtung

2.3.1 In- Vitro- Fertilisation (IVF)

Am ersten Zyklustag wurde mit der Downregulation begonnen; dazu wurde ein GnRH- Analogon verwendet (Nafarelin, Synarela® -Nasenspray 2 x 1 Hub/die, Heumann Pharma, Nürnberg). Diese Medikation wurde bis zum Auslösen des Eisprungs fortgeführt. Ab dem 3. Zyklustag wurde mit der Gonadotropinstimulation mit HMG begonnen (Menogon ® , Ferring, Kiel). Die Festlegung der Dosis erfolgte individuell, initial betrug sie zwischen 3 und 6 Ampullen.

Am 10. Zyklustag erfolgte eine Ultraschalluntersuchung, je nach Follikelgröße wurde die Gabe von HMG fortgesetzt. Wenn bereits ein führender (der größte) Follikel mit einem Durchmesser von 20 mm vorhanden war, wurde der Eisprung mittels hCG (Pregnesin®, Serono- Pharma , Unterschleißheim) ausgelöst. Die Follikelpunktion erfolgte 36 bis 38 Stunden nach der hCG- Gabe und wurde ultraschallgesteuert transvaginal durchgeführt. Direkt nach der Follikelpunktion wurden die Oocyten in vitro mit ca. 100.000 Spermien inkubiert. Die Zuordnung der Embryonen zu den Qualitätskategorien 1 – 4 (Pronucleus-Check) erfolgte nach 42 – 48 Stunden. Eines der Einschlusskriterien war eine gute Embryonenqualität, was den Qualitätskategorien 1 und 2 entspricht (siehe Kapitel 2.3.3). Die Embryonen wurden am Tag 2 bzw. 3 über einen transzervikalen Katheter in das Cavum uteri eingeführt. Entsprechend des Wunsches der Paare wurden die übrigen sich im Pronukleusstadium befindlichen Zygoten entweder kryokonserviert oder verworfen.

Bei Frauen die schwanger wurden, wurde die Lutealphase vom Zeitpunkt der Follikelpunktion bis zur 8. Schwangerschaftswoche durch die transvaginale Gabe von Progesteron (Utrogest®, Kade, Berlin; 3 x 200 mg/die) unterstützt.

2.3.2 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Das Stimulationsprotokoll war mit dem bei In- vitro- Fertilisation angewandten Schema identisch. Nach der Follikelpunktion wurde mit einer Mikropipette jeweils ein einzelnes Spermatozon direkt in das Cytoplasma der reifen Oocyte übertragen. Die anschließende Inkubation und Übertragung des Embryos erfolgten wie bei der In- vitro- Fertilisation (siehe Kapitel 2.3.1)

2.3.3 Embryonenqualität

Für die Klassifikation der Embryonenqualität werden 48 bis 72 Stunden nach der Follikelpunktion die Embryonen nach ihrem Erscheinungsbild (mikroskopisch) 4 Kategorien (T1 – T4) zugeordnet *(PLACHOT; MANDELBAUM 1990)*. Wie bereits erwähnt war eines der Einschlusskriterien eine gute Embryonenqualität. Dabei galt die Qualität des jeweils besten Embryos, der entweder der Kategorie T1 oder T2 entsprach und sich am Tag 2 im 4-Zell-Stadium und am Tag 3 im 8-Zell-Stadium befand *(ABBILDUNG 4)*.

Qualitätskriterien der Embryonen nach morphologischen Gesichtspunkten (Tag 2 – 3):

T1: Regelmäßige Blastomere, gleiche Größe, keine anukleären Fragmente

T2: Leicht unregelmäßige Blastomere, gleiche Größe, < 20% anukleäre Fragmente

T3: Unregelmäßige Blastomere, ungleiche Größe, 20 – 50 % anukleäre Fragmente

T4: Komplett unregelmäßige oder fragmentierte Blastomere, > 50 % anukleäre Fragmente.

Abbildung 4: Embryonen mit guter Embryonenqualität im 4- Zell- Stadium (obere Abbildung) und 8- Zell- Stadium (untere Abbildung)

2.4 Zeitlicher Ablauf Dopplersonographie/Akupunktur

Nach erfolgter Aufklärung und Sicherstellung der guten Embryonenqualität wurden alle Frauen mit Ultraschall untersucht. Zunächst wurde die Endometriumdicke gemessen und anschließend per Dopplersonographie die Widerstände der beiden Arteriae uterinae. Sämtliche Ultraschalluntersuchungen wurden vom selben Untersucher durchgeführt (siehe Kapitel 2.5 Ultraschall/Doppler).

Anschließend an diese ca. zwanzigminütige Ultraschalluntersuchung erfolgte für die Frauen der Placebo- bzw. Verum- Akupunktur- Gruppe die erste Akupunkturbehandlung. Die Dauer dieser ersten Akupunkturbehandlung betrug ca. 20 – 25 Minuten, wobei sich der Akupunkteur nach Setzen der Nadeln aus dem Raum entfernte und die Frauen bis zum Entfernen der Nadeln ca. 20 Minuten ohne Therapeut im Behandlungsraum lagen. Danach erfolgte für alle Frauen der Embryotransfer. Nach dem Embryotransfer folgte eine Ruhephase von 20 – 25 Minuten. Die Frauen der Kontrollgruppe ruhten nur, wohingegen die Frauen der Placebo- und Verum- Akupunkturgruppe ein zweites Mal akupunktiert wurden. Auch diese zweite Akupunktursitzung dauerte 20 – 25 Minuten und verlief bezüglich der Durchführung entsprechend der ersten Behandlung.

Nach dieser zweiten Ruhephase wurden alle Frauen nochmals per Ultraschall über einen Zeitraum von 20 Minuten untersucht. Wiederum wurde die Motilität des Endometrium beobachtet und die Gefäßwiderstände der beiden Arteriae uterinae gemessen.

2.5 Ultraschall / Doppler

Alle Patientinnen, die an der Studie teilnahmen, wurden jeweils vor und nach dem Embryotransfer mit Ultraschall über einen Zeitraum von 20 Minuten untersucht. Der Ultraschall erfolgte transvaginal mit 7,5 MHz (LOGIQ 400, CE Medical systems ultrasound Europe, Solingen, Germany). Alle Ultraschalluntersuchungen wurden vom gleichen Untersucher durchgeführt. Die beiden Arteriae uterinae (Ae. uterinae) wurden mit Doppler untersucht, PI und RI wurden bestimmt. (Berechnung aus Mittelwert über 3 Zyklen). PI und RI sind Werte des Gefäßwiderstandes, wobei höhere Werte einem höheren Gefäßwiderstand entsprechen. PI steht für Pulsatilitätsindex. Damit wird die Differenz des Flusses zwischen Systole und Diastole während des Zyklus beschrieben. Man berechnet

ihn aus der Differenz der maximalen systolischen Dopplershiftsequenz und der enddiastolischen Frequenz dividiert durch das zeitliche Mittel der jeweils maximalen Frequenzverschiebung. RI steht für Resistance- Index. Dieser berechnet sich aus der Differenz der maximalen systolischen Spitzenfrequenz und der enddiastolischen Frequenz *(KUBALE, HETZEL 2000).* Darüber hinaus wurden die Endometriumdicke und die Motilität des Endometrium festgehalten.
Die transvaginale Dopplersonogrophie ist eine Methode, mit der nicht invasiv die Durchblutungsverhältnisse im kleinen Becken beurteilt werden können. Man weiß, dass bei erhöhten Widerständen in den Ae. Uterinae das Eintreten einer Schwangerschaft unwahrscheinlicher ist, als bei niedrigeren Widerständen *(GRAB, STERZIK 2000)*.

2.6 Akupunktur

2.6.1 Verum- Akupunktur

Es gibt sehr viele verschiedene Akupunkturtechniken, die sich insgesamt vor allem durch ihre Stichtiefe unterscheiden. Die japanische Akupunktur verwendet z.B. eine sehr oberflächliche Stichtechnik *(BIRCH, IDA 1998).* In der klassischen chinesischen Akupunktur werden Stichtiefen von 5 mm bis 5 cm verwendet, je nach Lokalisation der Punkte *(HEMPEN 1995 A).* Dabei werden Stahlnadeln mit Kupfer- oder Kunststoffgriff an genau definierten Punkten in den Körper eingebracht. In der für diesen Punkt typischen Tiefe wird durch vorsichtige Manipulation der Nadel das sogenannte „De- Qi“- Gefühl ausgelöst. Patienten empfinden dieses „De- Qi- Gefühl“ meist als Kribbeln oder ausstrahlende Wärme.

2.6.2 Placebo- Akupunktur

Eine der Hauptschwierigkeiten bei Akupunkturstudien stellt die Placebo-Akupunktur dar. In vielen Studien wurde bereits die sogenannte Sham-Akupunktur verwendet (sham aus dem Englischen übersetzt bedeutet „Täuschung“). Dabei werden mit der richtigen Technik Akupunkturpunkte gestochen, denen bei dem behandelten Krankheitsbild keine Wirksamkeit zugeschrieben wird. Allerdings hat die Sham- Akupunktur einen Hauptnachteil:

Aus Sicht der klassischen chinesischen Medizin führt der Einstich an jeder Stelle des Körpers bereits zu einer gewissen Bewegung des Qi (Energieflusses) und kann dadurch unspezifische Reize setzen, die über die alleinige Placebowirkung eines Medikamentes hinausgehen *(GIBIS et al. 2001)*. In manchen Studien wird unter Sham- Akupunktur eine falsche Lokalisation sowie eine geringe Stichtiefe verstanden (*ENDRES et al. 2007).*

In Heidelberg wurde von *STREITBERGER* und *KLEINHENZ* die so genannte Placebonadel entwickelt. Es handelt sich um eine Akupunkturnadel, die äußerlich wie eine klassische, chinesische Stahlnadel aussieht. Allerdings lässt sich bei dieser Nadel der Stahlteil in den Griff versenken, so dass keine Penetration der Haut erfolgt. Der Patientin werden kleine Gummiringe auf die entsprechenden Akupunkturpunkte gelegt und mit einem Heftpflaster fixiert. Durch dieses Heftpflaster wird die Placebonadel hindurch gestochen, anschließend versinkt der Teil im Griff und es scheint als sei die Nadel tief in den Körper eingedrungen.

STREITBERGER und *KLEINHENZ* konnten 1998 in einer Cross- over- Studie zeigen, dass das bei den Patienten erzeugte Gefühl durch die Placebonadel ausreichend echt im Vergleich zu Verum- Akupunktur war. *(STREITBERGER, KLEINHENZ 1998).*

1999 konnten *KLEINHENZ et al.* in einer randomisierten, einfachen klinischen Studie eine deutlich höhere Wirksamkeit von Akupunktur im Vergleich zu Placebo-Akupunktur nachweisen. In dieser Studie wurden 52 Sportler mit Schulterbeschwerden behandelt *(KLEINHENZ et al. 1999)*.

2.6.3 Ohr- Akupunktur

Die Ohr- Akupunktur stellt ein relativ neues Teilgebiet der klassischen Akupunkturtherapie dar. Der französische Arzt *NOGIER* erkannte in den fünfziger Jahren den Einfluss der Ohrpunkte auf Körperbeschwerden. Seine Arbeiten wurden 1958 in China veröffentlicht. In der Folgezeit entstanden sowohl in Frankreich als auch in China und Deutschland topographische Karten zur Ohr-Akupunktur *(HEMPEN 1995 B).*

2.6.4 Durchführung der Akupunktur

Nach einer zwanzigminütigen sonographischen Voruntersuchung erfolgte bei den Patientinnen der Verum- und Placebo- Akupunktur- Gruppe die erste Akupunkturanwendung vor dem Embryotransfer. Das Protokoll sah zwei verschiedene Punkte- Kombinationen vor.

Akupunktur vor dem Embryotransfer:
Es wurden die Körperakupunkturpunkte DuMai 20, Perikard 6 (Pe6), Magen 29 (Ma29), Milz-Pankreas 8 (MP8) und Leber 3 (Le3) verwendet *(TABELLE 3), (ABBILDUNG 1).*
Dazu wurden die Ohr- Akupunktur- Punkte. „Shen Men“, „Uterus“, „Endokrinum“ und „graue Substanz“ verwendet *(TABELLE 4), (ABBILDUNG 3).*

Nach erfolgtem Embryotransfer wurden die Punkte Milz-Pankreas 6 (MP6), Magen 36 (Ma36), Milz-Pankreas 10 (MP10) sowie Dickdarm 4 (Di4) verwendet *(TABELLE 3), (ABBILDUNG 2).*
Hinzu kamen dieselben Punkte der Ohrakupunktur wie vor dem Embryotransfer.

Erklärung der Punkte:
Grundsätzlich kann man bei Verwendung von Akupunktur nicht immer für ein Symptom einen fest bestimmten symptomatischen Punkt finden. Die Auswahl der Punkte erfolgte aufgrund ihrer Bedeutung im Verständnis der traditionellen chinesischen Physiologie *(MACIOCIA 1997).* Vereinfacht kann man sagen, dass die Punkte vor dem Embryotransfer vor allem beruhigende Wirkung haben: DuMai 20 ist einer der am stärksten auf die Psyche beruhigend wirkenden Punkte. Gleichzeitig hat der DuMai- Meridian durch seinen Verlauf eine Beziehung zum Beckenboden und wirkt entspannend auf ihn.
Perikard 6 ist unter anderem ein Meisterpunkt gegen Übelkeit, wirkt beruhigend auf den Geist und wird in seiner Wirkung durch den Punkt Leber 3 ergänzt.
Magen 29 ist ein lokaler Punkt auf dem Unterbauch, dem eine regulierende Wirkung auf die Gebärmutter zugeschrieben wird. Ein Akupunkturpunkt hat meist nicht nur eine Wirkung; je nach dem wie die energetische Situation in einem Menschen ist, kann eine Punkt Energie zuführen oder ableiten oder nur regulieren.

Milz- Pankreas 8 hat eine Wirkung auf das Blut und die Blutbildung. Zusammen mit Leber 3 schreibt man ihm blutungsstoppende Wirkung zu. Man könnte dieses Punktepaar als „Beruhigung der Endometriumaktivität“ interpretieren.
Leber 3 hat als einzelner Punkt sehr viele bedeutende Wirkungen, seine Hauptwirkung ist die Bewegung des Qi (Lebensenergie). Jede emotionale Unausgeglichenheit führt zu mehr oder weniger ausgeprägter Stagnation von Qi. Wie bereits oben erwähnt, ergänzen sich Leber 3 und Perikard 6 in ihrer Energetik, und Leber 3 in Kombination mit Milz-Pankreas 8 hat eine beruhigende Wirkung auf den Uterus. Akupunkturpunkte haben eine Wirkung als einzelne Punkte und können ihr Spektrum in Kombination mit anderen Punkten erweitern oder verstärken *(ROSS 1998).*

Nach dem Embryotransfer wurde Punkte verwendet, die vor allem stärkend wirken.
Magen 36 ist ein Punkt, der bei allen Schwäche- und Erschöpfungszuständen verwendet werden kann. Sein chinesischer Name heißt übersetzt „Drei Dörfer weit gehen“, was bedeuten soll, dass ein erschöpfter Mensch nach Akupunktur dieses Punktes noch einmal drei Dörfer weiter gehen kann. Er ist weiterhin der wichtigste Punkt des Erdelementes zusammen mit Milz- Pankreas 6.
Milz- Pankreas 6 ist ein genereller Fernpunkt für das kleine Becken. Er erhöht die Durchblutung im kleinen Becken und wird zur Unterstützung der Blutbildung, sowie bei vielen gynäkologischen Indikationen verwendet. In Kombination mit Dickdarm 4 kann der Blutfluss in der Arteria umbilicalis vermehrt werden *(ZEISLER et al. 2001).*
Dickdarm 4 gehört ebenfalls zu den häufig verwendeten Punkten mit vielen Indikationen. Er ist der wichtigste Schmerzpunkt und kann den Fluss von Qi regulieren. Außerdem werden ihm immunstimulierende Eigenschaften zugeschrieben. Magen- und Dickdarmmeridian haben die gleiche Energie, die sogenannte Yang Ming- Energie. Solch eine energetische Verbindung nennt man in der Lehre der Akupunktur Korrespondenz.
Dickdarm 4 und Magen 36 ergänzen sich in ihrer generellen stärkenden Wirkung.
Milz- Pankreas 10 heißt auf Deutsch „Meer des Blutes“. Seine Indikationen sind neben der blutbildenden Funktion unter anderen die „Reinigung des Blutes“ bei Juckreiz und Allergien.

Bei der Ohrakupunktur erfolgt die Auswahl der Punkte grundsätzlich symptomatisch. „Shen Men“ bedeutet „Tor zum Himmel“. Dieser Punkt kann immer dann verwendet werden, wenn der behandelte Mensch beruhigt werden soll. Der Punkt „Uterus“ ist immer indiziert, wenn der Uterus beteiligt ist. Den Punkten „Endokrinum“ und „graue Substanz“ schreibt man hormonell regulierende Wirkungen zu.

Tabelle 3: in unserer Studie von uns ausgewählte und verwendete Körperakupunkturpunkte zur Beeinflussung der Schwangerschaftsrate bei künstlicher Befruchtung

Du: DuMai- Meridian (Lenkergefäß) Pe: Perikard- Meridian

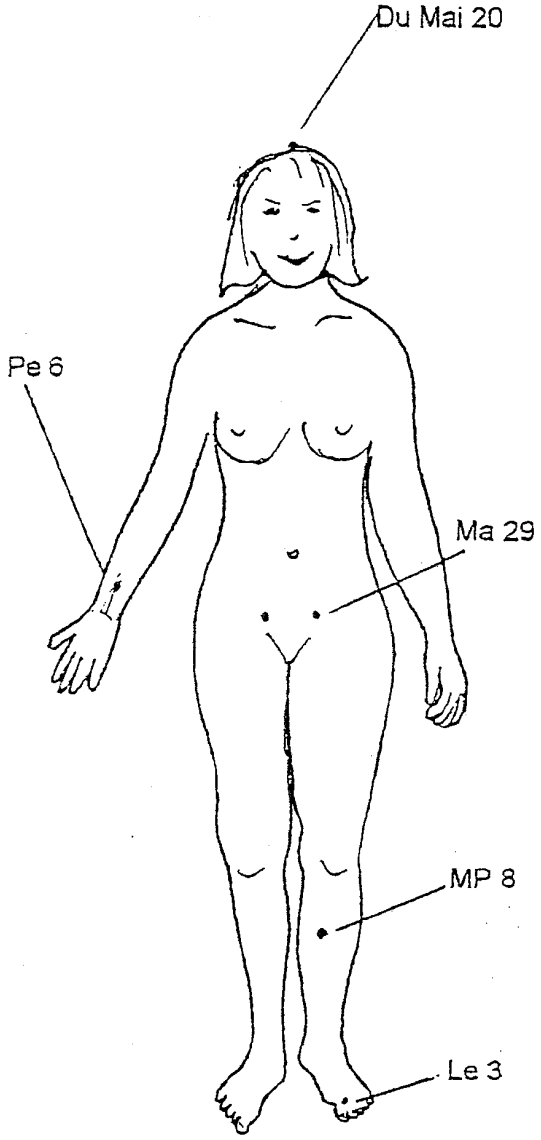
Ma: Magen- Meridian MP: Milz-Pankreas- Meridian

Di: Dickdarm- Meridian Le: Leber- Meridian

Cun: Proportionalmaß, entspricht der Breite eines Daumens der Patientin an der breitesten Stelle

QF: Querfinger

Punktname	**chin. Name**	**Lokalisation**	**Wirkungen**
Du20	*Baihui*	direkt hinter höchstem Punkt des Kopfes	beruhigend, senkt „aufsteigendes Leber-Yang“
Pe6	*Neiguan*	2 Cun proximal der Handgelenksfalte	beruhigend („Geist“ beruhigend)
Ma29	*Guiiai*	1 Cun über Symphyse, 2 Cun seitlich	Lokalpunkt für Uterus/Ovar
MP8	*Diji*	3 Cun unterhalb medialer Tibiabiegung	Akutpunkt, stoppt Blutung zusammen mit Le3
Le3	*Taichong*	Zwischen 1.+2. Zeh, 2 QF von der Schwimmhaut	bewegt Qi, stoppt Blutung zusammen mit MP8
MP6	*Sanyinjiao*	3 Cun oberhalb des Innenknöchels	erhöht Durchblutung im kleinen Becken, Fernpunkt für das kleine Becken
Ma36	*Zusanli*	3 (bzw. 4) Cun unterhalb der Kniescheibe, 1 Cun lateral der Tibiakante	stärkt die Funktion des Erdelements
MP10	*Xuehai*	2 Cun proximal der oberen, inneren Kniescheibenecke	stärkt die Funktion des Erdelements, fördert die Durchblutung
Di4	*Hegu*	höchster Punkt des M. adductor pollicis	korrespondiert mit Ma36 (Yang Ming Achse), stoffwechselregulierend



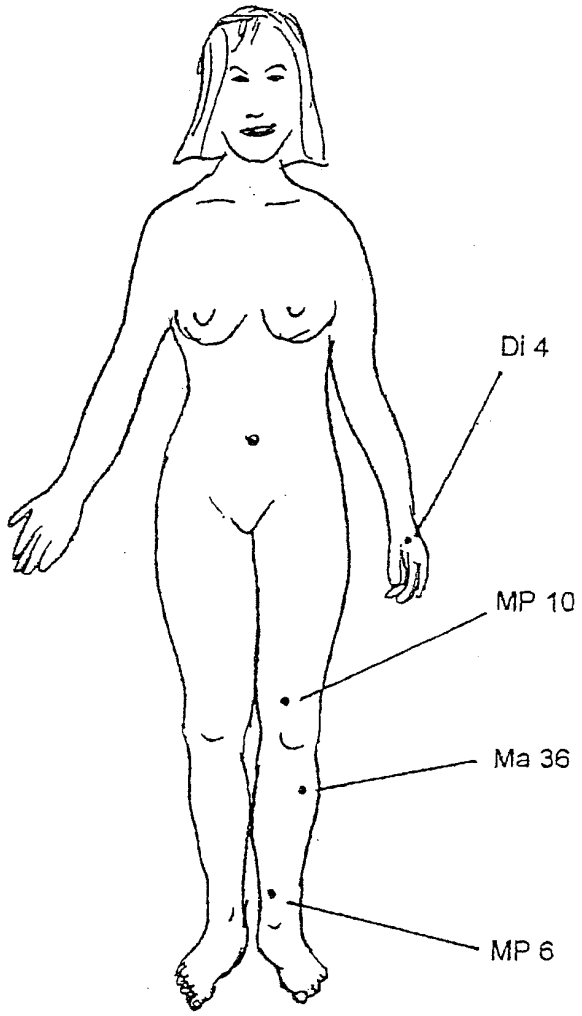


Abbildung 1 **Abbildung 2**

Lokalisation der in unserer Studie verwendeten Körperakupunkturpunkte vor (Abb. 1) und nach (Abb. 2) dem Embryotransfer zur Beeinflussung der Schwangerschaftsrate bei künstlicher Befruchtung

Tabelle 4: in unserer Studie von uns ausgewählte und verwendete Ohrakupunkturpunkte zur Beeinflussung der Schwangerschaftsrate bei künstlicher Befruchtung

Ziffern in Klammern entsprechen der Einteilung der chinesischen Ohrakupunktur

Punktname	**Chin. Name**	**Lokalisation**	**Wirkungen**
Shen Men (55)	*Shen Men*	Im Winkel der Crurae anthelices	beruhigend
Uterus (58)	*Zhigong*	Fossa triangularis, Nahe der Helix	Organbezug
Endokrinum (22)	*Naifenmi*	Incisura intertragica, am Boden innen	stabilisiert Endokrinum
Graue Substanz (34)	*Naoclian*	Antitragus, Zone innen unten	hormonell regulierend

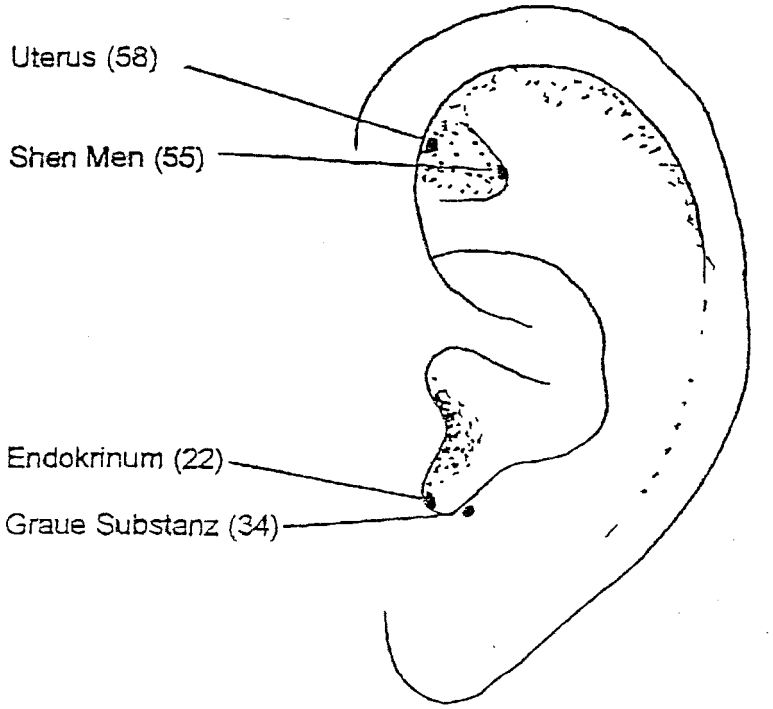


Abbildung 3: in unserer Studie verwendete Ohrakupunkturpunkte zur Beeinflussung der Schwangerschaftsrate bei künstlicher Befruchtung

2.6.5 Verum- Akupunktur- Gruppe

In dieser Gruppe wurden Nadeln mit einer Länge von 25 mm und einem Durchmesser von 0,25 mm verwendet (Markenname Huatuo). Hierbei handelt es sich um sterile Einmal- Akupunkturnadeln. Für die Ohrakupunktur wurden Nadeln der gleichen Firma verwendet mit einer Länge von 13 mm und einem Durchmesser von 0,25 mm. Bei der Körperakupunktur wurden Stichtiefen zwischen 5 mm (DuMai20) und 2,5 cm (z.B. MP 10) verwendet. Es wurde darauf geachtet, dass an den jeweiligen Akupunkturpunkten ein sogenanntes De- Qi- Gefühl ausgelöst wurde. Unter De- Qi versteht man die Sensation, wenn sich die Nadel in der richtigen Stichtiefe befindet und der Meridian richtig getroffen wurde. Dieses Gefühl kann sich einerseits als Kribbeln, andererseits als elektrisierendes Gefühl oder dumpfes Wärme-/ Druckgefühl äußern. In einzelnen Fällen konnten Patientinnen auch den Verlauf der Meridiane in der Umgebung nachempfinden und spontan beschreiben. Nach Auslösen des De- Qi- Gefühls wurden die Nadeln ohne weitere Manipulation für 20 Minuten belassen.

Bei der Ohrakupunktur wurden nach sorgfältiger Desinfektion (erhöhte Infektionsgefahr des nicht durchbluteten Ohrknorpels) kurze Nadeln mit einer geringen Stichtiefe (1 bis maximal 2 mm) an die entsprechenden, drucksensiblen Punkte gesetzt. Nach jeweils 20 Minuten wurden die Nadeln an Ohr und Körper sorgfältig entfernt.

2.6.6 Placebo- Akupunktur- Gruppe

Für die Placebo- Akupunktur- Gruppe wurden die im Kapitel 2.6.2 erwähnten von *STREITBERGER* und *KLEINHENZ* entwickelten Placebonadeln aus Heidelberg verwendet.

Zunächst wurden kleine Plastikringe auf die entsprechenden Akupunkturpunkte gelegt und mit einem Pflaster (Leukoplast-Strips) fixiert. Anschließend wurden die Placebonadeln durch das Pflaster hindurch gesteckt und soweit weiter geschoben, bis eine Stichtiefe von 1,5 – 2,5 cm optisch erzeugt wurde. Die Länge der Nadeln betrug wie bei der Verum- Akupunktur 2,5 cm (+ Griff). Danach wurde die Nadel noch etwas bewegt, bis die Patientinnen eine Sensation (Druckgefühl, Pieksen oder ähnliches) angaben. Bis auf DuMai20 (Punkt am Kopf) und die

Ohrakupunktur-Punkte erfolgte das gleiche Procedere wie bei der Verum-Akupunktur:
Die Nadeln wurde ohne weitere Manipulation 20 Minuten belassen und anschließend entfernt, wobei Plastikring und Pflaster bis nach dem Embryotransfer belassen wurden.

2.7 Schwangerschaftstest

Eine Serum- hCG- Messung erfolgte 14 – 16 Tage nach Embryotransfer (10 ml Blut, IMMULITE 2000). Bei positivem Blutschwangerschaftstest wurde ca. 6 Wochen nach Embryotransfer die Schwangerschaft in Form einer intakten Fruchthöhle im Cavum uteri per transvaginalem Ultraschall bestätigt.

2.8 Hormonanalyse

Während der Stimulation wurden regelmäßig Blutwertkontrollen durchgeführt. Dabei wurden Estrogen- und Progesteronwerte ermittelt. Direkt vor dem Embryotransfer erfolgte eine weitere Blutentnahme mit Kontrolle des Estrogen- und Progesteronwertes.

2.9 Statistik

Insgesamt wurden 303 Patientinnen in 3 Gruppen untersucht. Zur Auswertung wurde der WILCOXON- Test und Chi- Quadrat- Test verwendet, um die Gruppen untereinander zu vergleichen. Alle statistischen Analysen wurden durch das Software-Programm STAT-GRAPHICS ausgewertet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% wurde als Signifikanzniveau gewählt. Hauptzielkriterium war hierbei die klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer.

3 Ergebnisse

3.1 Hormonparameter

Die Estrogenwerte unterschieden sich in den 3 Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 5: Ergebnisse Estrogenwerte

in den 3 untersuchten Gruppen mit künstlicher Befruchtung

*n.s. : nicht signifikant

n: Anzahl der Patientinnen in einer Gruppe

Kontrolle: nur Embryotransfer

Placebo: Embroytransfer mit Placebo- Akupunktur

Verum: Embryotransfer mit Verum- Akupunktur

	Kontrolle (n= 101)	**Placebo (n= 100)**	**Verum (n= 102)**	**Wilcoxon- Test**
Plasmaestradiol (pg/ml)	1117 ± 714	1140 ± 1005	1127 ± 710	*n.s.

3.2 Ultraschall / Doppler

Auch bei der Untersuchung per Ultraschall zeigten sich hinsichtlich der Durchblutungswiderstände und der Endometriumdicke keine signifikanten Unterschiede in den 3 Gruppen. Die Änderung der Durchblutung der Arteriae uterinae vor und nach dem Transfer waren ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 6: Ergebnisse Ultraschall/ Doppler der Arteriae uterinae vor und nach Embryotransfer in den 3 untersuchten Gruppen mit künstlicher Befruchtung

*****n.s.: nicht signifikant
n: Anzahl der Patientinnen in einer Gruppe
A. ut.: Arteria uterina
PI: Pulsatilitätsindex
Kontrolle: nur Embryotransfer
Placebo: Embroytransfer mit Placebo- Akupunktur
Verum: Embryotransfer mit Verum- Akupunktur

	Kontrolle (n= 101)	**Placebo (n= 100)**	**Verum (n= 102)**	**Wilcoxon- Test**
PI A. ut. vor Transfer	2,01 ± 0,49	1,95 ± 0,45	1,97 ± 0,44	*n.s.
PI A. ut. nach Transfer	2,19 ± 0,49	2,27 ± 0,54	2,20 ± 0,45	*n.s.
Endometriumdicke (mm)	9,8 ± 2,8	9,1 ± 2,4	9,3 ± 2,6	*n.s.

3.3 Schwangerschaften

Die Schwangerschaft wurde mit Hilfe eines positiven Blut- hCG- Tests zwei Wochen nach Embryotransfer und zusätzlich dem Nachweis eines Fruchtsacks bei der Vaginalsonographie 6 Wochen nach dem Embryotransfer festgestellt.

- **KonventionelleTherapie** (Kontrolle, n=101):
  Bei den Frauen, die weder vor noch nach Embryotransfer Akupunktur erhalten haben, traten in 33 Fällen Schwangerschaften auf. Die Schwangerschaftsrate entspricht 32,7%.

- **Placebo- Akupunkturgruppe** (n=100):
  Von den Frauen, die vor und nach Embryotransfer Placebo- Akupunktur erhalten hatten, wurden 37 schwanger. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 37,0%. Vergleicht man diese Schwangerschaftsrate mit der Schwangerschaftsrate der konventionellen Gruppe, ergibt sich im Chi-Quadrat Test ein Wert von p=0,52.

- **Verum- Akupunkturgruppe** (n=102):
  In der Gruppe der Frauen, die vor und nach Embryotransfer mit Verum-Akupunktur behandelt wurden, konnte bei 45 Patientinnen eine Schwangerschaft festgestellt werden. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 44,1%. Im Vergleich zur konventionellen Therapiegruppe ergibt sich daraus p=0,09. Vergleicht man Verum- Akupunktur mit Placebo- Akupunktur ergibt sich p=0,30 *(ABBILDUNG 5).*

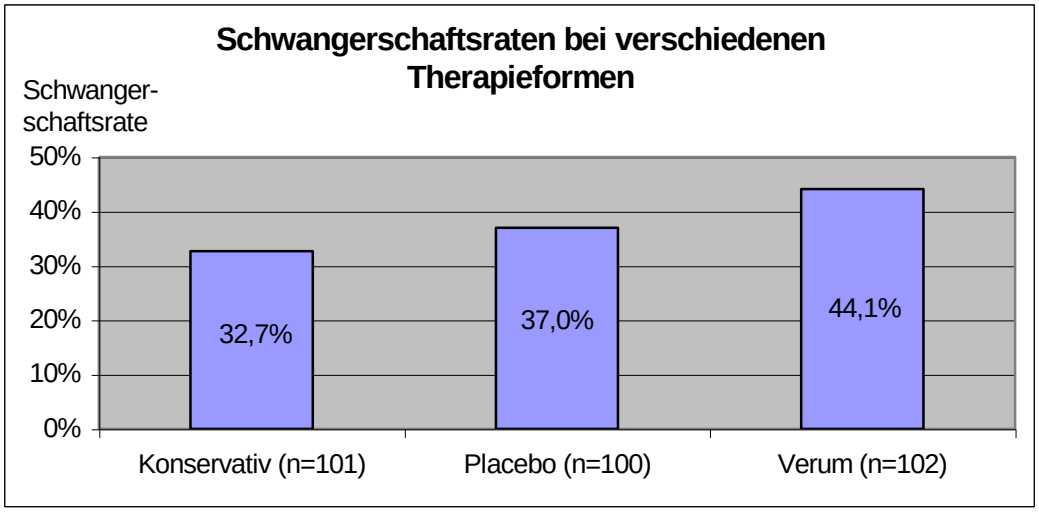


Abbildung 5: Schwangerschaftsraten in den 3 Gruppen mit Embryotransfer

n: Anzahl der Patientinnen in einer Gruppe

Konservativ: nur Embryotransfer

Placebo: Embryotransfer mit Placebo- Akupunktur

Verum: Embryotransfer mit Verum- Akupunktur

Als positiver Schwangerschafstest galt ein positiver Blut- hCG-Test (Humanes Choriongonadotropin) und der sonographische Nachweis eines Fruchtsacks 6 Wochen nach dem Embryotransfer

In einer Metaanalyse wurden die Schwangerschaftsraten von 8 bzw. 9 Studien, die jeweils Akupunktur zum Embryotransfer untersucht hatten, ausgewertet. Dabei ergab die Auswertung von 8 bzw. 9 Studien eine signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsrate in der Akupunkturgruppe im Vergleich zur konventionellen Therapie (siehe auch Diskussion Kapitel 4.4).

In Tabelle 7 wurde die Studie von So (2009), die eine höhere Schwangerschaftsrate bei Placebo- Akupunktur als bei Verum- Akupunktur ergeben hatte, bezüglich der Schwangerschaftsrate bei Verum- Akupunktur mitbewertet, in Tabelle 8 wurden die Studien ohne die Studie von So ausgewertet.

Tabelle 7: Metaanalyse Schwangerschaftsraten bei Embryotransfer und Akupunktur (mit Studie So)

Study ID: Hauptautor der Studie

Year: Jahr der Veröffentlichung der Studie

Exposed: Anzahl der Schwangeren im Verhältnis zur Gesamtzahl der akupunktierten Patientinnen, (Bsp.: 34/80: von 80 Patientinnen, die Akupunktur zum Embryotransfer erhalten hatten, wurden 34 schwanger)

Control: Anzahl der Schwangeren im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen, die einen Embryotransfer ohne Akupunktur erhalten hatten (Bsp. 21/80: von 80 Patientinnen, die einen Embryotransfer ohne Akupunktur erhalten hatten, wurden 21 schwanger)

Weight: Anteil an Metaanalyse

Association measure within 95% CI: 95% Konfidenzintervall

OR (log scale): Odds ratio, logarhithmische Skala, Bewertungsmaß zur Beurteilung von Signifikanz

Study ID	Year	Exposed n[e](E=1)/n[e]	Control n[c](E=1)/n[c]	Weight (%)	Association measure with 95% CI
Paulus	2002	34/80	21/80	6.00%	2.077 (1.066 to 4.045)
Paulus	2003	43/100	37/100	10.50%	1.284 (0.729 to 2.265)
Westergaard	2006	70/200	21/100	9.10%	2.026 (1.155 to 3.554)
Smith	2006	34/110	27/118	9.00%	1.508 (0.836 to 2.72)
Dieterle	2006	39/116	17/109	5.80%	2.741 (1.438 to 5.225)
Domar	2006	24/78	23/68	8.50%	0.87 (0.434 to 1.743)
Benson	2006	54/106	67/152	13.50%	1.317 (0.801 to 2.167)
Craig	2007	23/54	34/52	9.90%	0.393 (0.179 to 0.862)
So	2009	72/185	91/185	27.70%	0.658 (0.436 to 0.995)
META-ANALYSIS:		393/1029	338/964	100%	1.211 (1.005 to 1.46)

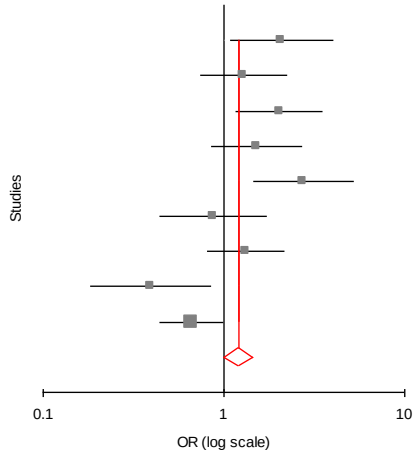


Tabelle 8: Metaanalyse Schwangerschaftsraten bei Embryotransfer und Akupunktur (ohne Studie So)

Study ID: Hauptautor der Studie

Year: Jahr der Veröffentlichung der Studie

Exposed: Anzahl der Schwangeren im Verhältnis zur Gesamtzahl der akupunktierten Patientinnen, (Bsp.: 34/80: von 80 Patientinnen, die Akupunktur zum Embryotransfer erhalten hatten, wurden 34 schwanger)

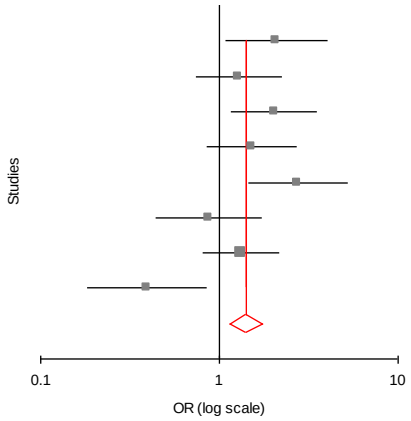
Control: Anzahl der Schwangeren im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen, die einen Embryotransfer ohne Akupunktur erhalten hatten (Bsp. 21/80: von 80 Patientinnen, die einen Embryotransfer ohne Akupunktur erhalten hatten, wurden 21 schwanger)

Weight: Anteil an Metaanalyse

Association measure within 95% CI: 95% Konfidenzintervall

OR (log scale): Odds ratio, logarhithmische Skala, Bewertungsmaß zur Beurteilung von Signifikanz

Study ID	Year	Exposed n[e](E=1)/n[e]	Control n[c](E=1)/n[c]	Weight (%)	Association measure with 95% CI
Paulus	2002	34/80	21/80	8.30%	2.077 (1.066 to 4.045)
Paulus	2003	43/100	37/100	14.60%	1.284 (0.729 to 2.265)
Westergaard	2006	70/200	21/100	12.60%	2.026 (1.155 to 3.554)
Smith	2006	34/110	27/118	12.40%	1.508 (0.836 to 2.72)
Dieterle	2006	39/116	17/109	8.00%	2.741 (1.438 to 5.225)
Domar	2006	24/78	23/68	11.70%	0.87 (0.434 to 1.743)
Benson	2006	54/106	67/152	18.60%	1.317 (0.801 to 2.167)
Craig	2007	23/54	34/52	13.70%	0.393 (0.179 to 0.862)
META-ANALYSIS:		321/844	247/779	100%	1.423 (1.152 to 1.759)



3.4 Geburten

Es wurde verfolgt, wie viele der Schwangerschaften ausgetragen wurden und ob irgendwelche Auffälligkeiten vorkamen.

- **Konventionelle Gruppe:**
  Von den 33 Schwangeren konnten 24 ein gesundes Kind zur Welt bringen (entsprechend 72,7%).
  Es waren 18 Einlingsgeburten und 6 Zwillingsgeburten. Dies entspricht einer Gemini- Rate von 25,0%

- **Placebo- Akupunkturgruppe:**
  Von den 37 schwangeren Frauen aus dieser Gruppe konnten 26 ein gesundes Kind zur Welt bringen (70,3%). Es waren 21 Einlingsgeburten und 5 Zwillingsgeburten. Dies entspricht einer Gemini- Rate von 19,2%

- **Verum- Akupunkturgruppe:**
  Von den 45 schwangeren Frauen konnten 35 Frauen die Schwangerschaft mit der Geburt eines gesunden Kindes beenden (77,8%).
  Es waren 29 Einlingsgeburten und 6 Zwillingsgeburten. Dies entspricht einer Gemini- Rate von 17,1%

Der Chi- Quadrat- Test ergab weder hinsichtlich der Geburten- noch der Gemini- Rate einen signifikanten Unterschied.

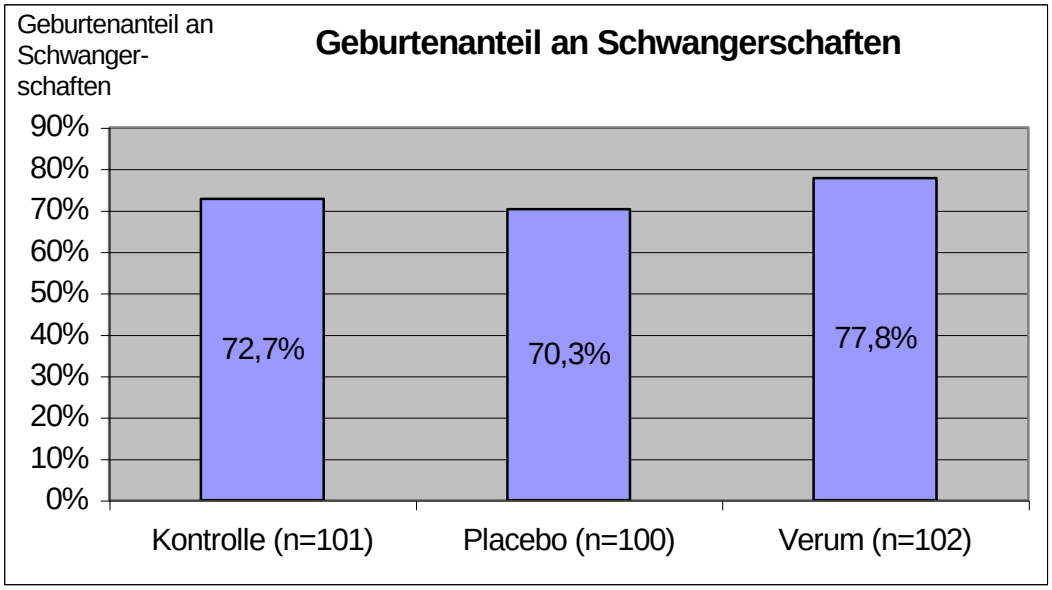


Abbildung 6: Geburtenanteil an Schwangerschaften in den 3 Gruppen mit Embryotransfer

n: Anzahl der Patientinnen in einer Gruppe

Kontrolle: nur Embryotransfer

Placebo: Embroytransfer mit Placebo- Akupunktur

Verum: Embryotransfer mit Verum- Akupunktur

Die Metaanalyse der Geburtenrate der zwei Studien von PAULUS 2002 und WESTERGAARD 2006 ergab eine signifikante Erhöhung der Geburtenrate in der Akupunkturgruppe im Vergleich zur konventionellen Gruppe (siehe auch Diskussion Kapitel 4.4).

Tabelle 9: Metaanalyse Geburtenrate bei Embryotransfer im Vergleich mit und ohne Akupunktur

Study ID: Hauptautor der Studie

Year: Jahr der Veröffentlichung der Studie

Exposed: Anzahl der akupunktierten Patientinnen, die ein Kind geboren haben, im Verhältnis zur Gesamtzahl der akupunktierten Patientinnen, (Bsp.: 26/80: von 80 Patientinnen, die Akupunktur zum Embryotransfer erhalten hatten, haben 26 ein Kind geboren)

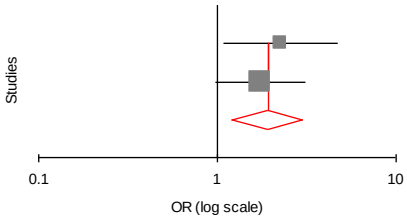
Control: Anzahl der Patientinnen, die ein Kind geboren haben, im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen, die einen Embryotransfer ohne Akupunktur erhalten hatten (Bsp. 14/80: von 80 Patientinnen, die einen Embryotransfer ohne Akupunktur erhalten hatten, haben 14 ein Kind geboren)

Weight: Anteil an Metaanalyse

Association measure within 95% CI: 95% Konfidenzintervall

OR (log scale): Odds ratio, logarhithmische Skala, Bewertungsmaß zur Beurteilung von Signifikanz

Study ID	Year	Exposed n[e](E=1)/n[e]	Control n[c](E=1)/n[c]	Weight (%)	Association measure with 95% CI
Paulus	2002	26/80	14/80	34.40%	2.27 (1.08 to 4.77)
Westergaard	2006	58/200	19/100	65.60%	1.741 (0.97 to 3.127)
META-ANALYSIS:		84/280	33/180	100%	1.923 (1.214 to 3.048)



3.5 Kovariable

Sämtliche Kovariable unterscheiden sich nicht signifikant

Tabelle 10: Ergebnisse Kovariable in den 3 Gruppen mit Embryotransfer

Kontrolle: nur Embryotransfer

Placebo: Embroytransfer mit Placebo- Akupunktur

Verum: Embryotransfer mit Verum- Akupunktur

n: Anzahl der Patientinnen in einer Gruppe

SA: Standardabweichung

n.s.: nicht signifikant

Zyklen: Stimulationszyklen zur Vorbereitung IVF/ICSI

IVF: in vitro Fertilisation (künstliche Befruchtung im Reagenzglas)

ICSI: intracytoplasmatische Spermieninjektion (Befruchtung einer Eizelle mit einem einzelnen Spermium unter dem Mikroskop)

PCO: Polycystisches Ovarsyndrom (Krankheitsbild der Ovarien mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für Infertilität)

	Kontrolle n=101	**Placebo** n=100	**Verum** n=102	**Wilcoxon -Test**
Alter (Jahre ± SA)	32,7 ± 3,9	32,5 ± 3,7	32,6 ± 5,2	n.s.
Bisherige Zyklen (n ± SA)	1,6 ± 1,8	1,7 ± 1,7	2,1 ± 2,4	n.s.
Männliche Subfertilität (Patientenzahl n)	60	49	60	n.s.
Tubare Sterilität (n)	23	30	24	n.s.
Endometriose (n)	4	1	2	n.s.
PCO (n)	3	3	2	n.s.
Unbekannte Sterilitätsursache (n)	12	17	14	n.s.
Übertragene Embryonen (n ± SA)	2,1 ± 0,5	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,5	n.s.
IVF (n)	67	66	55	n.s
ICSI (n)	34	34	47	n.s.

4 Diskussion

Die Fragestellung der Studie lautete:

1.) Können die Ergebnisse von *PAULUS et al.* (signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsrate bei IVF/ICSI- Patientinnen nach standardisierter Akupunktur vor und nach Embryotransfer) in einer zweiten umfassenderen Studie wiederholt werden?

2.) Kann eine Placebowirkung der Akupunktur durch Vergleich mit einer Kontrollgruppe, die Placebo- Akupunktur erhält, ausgeschlossen werden?

3.) Gibt es einen Unterschied zwischen Verum- und Placebo- Akupunktur?

4.) Kann Akupunktur als Komplementärverfahren im Routinealltag einer Praxis für Reproduktionsmedizin sinnvoll eingesetzt werden?

2008 wurde von *CHEONG et al.* eine Cochrane Übersicht veröffentlicht, die insgesamt 13 Studien zum Thema Akupunktur und Reproduktionsmedizin vergleicht. Dabei handelt es sich um 6 Studien, die Akupunktur am Tag des Transfers untersuchen (inklusive der Studie von Paulus), um 2 Studien, die Akupunktur am Tag des Transfers und zusätzlich zwei bzw. drei Tage nach dem Transfer untersuchen, sowie um 5 Studien, die Akupunktur zum Zeitpunkt der Follikelpunktion untersuchen. Quintessenz der Cochrane Übersicht ist, dass Akupunktur am Tag des Embryotransfers die Schwangerschaftsrate und die Rate der ausgetragenen Schwangerschaften erhöht (Odds Ratio 1,89), dass Akupunktur zusätzlich zwei oder drei Tage nach dem Transfer keine weitere Verbesserung der Schwangerschaftsrate mit sich bringt und dass Akupunktur am Tag der Follikelpunktion zwar das Wohlbefinden der Patientinnen steigert, aber keinen Benefit für die Schwangerschaftsraten mit sich bringt. Ob es sich bei den erhöhten Schwangerschafts- und Lebendgeburtraten um Placebo-Wirkung handelt, konnte nicht ausgeschlossen werden.

In einer Übersichtsarbeit, die 7 Studien zum Thema Akupunktur und künstliche Befruchtung untersucht, beschreiben *MANNHEIMER et al.* 2008 eine signifikante Steigerung der Schwangerschaftsrate bei Akupunktur am Tag des Embryotransfers (Odds Ratio 1,65), wobei die Vergleichsbehandlung entweder Sham- Akupunktur oder keine Behandlung war.

Vor dem Hintergrund einiger Veröffentlichungen sollen die Ergebnisse unserer Studie betrachtet und diskutiert werden.
Es stellt sich die Frage der Deutbarkeit der einzelnen Ergebnisse in dieser Studie. Hierbei geht es um die Vergleiche der Akupunkturgruppe mit der konventionellen Behandlungsgruppe sowie der Akupunkturgruppe mit der Placebo-Akupunkturgruppe.
Weiterhin wird die Auseinandersetzung mit Placebo- Akupunktur notwendig sein, sowie die Klärung allgemeiner Fragen zur Akupunkturstudienplanung.

4.1 Akupunktur und konventionelle Therapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die westliche Wissenschaft intensiv darum bemüht, die Wirkung von Akupunktur wissenschaftlich nachvollziehen und erklären zu können. Vor allem auf dem Gebiet der Analgesie wurden sehr viele Studien durchgeführt *(POMERANZ 2001). POMERANZ* hat die Fülle der dazu vorhandenen Daten übersichtlich zusammengefasst und geht von grundsätzlich 3 Wirkebenen der Akupunktur- Analgesie aus:
Lokale, meridianbezogene und den ganzen Körper betreffende Effekte.
Zu den lokalen und den ganzen Körper betreffenden Effekten gibt es ausreichend Erklärungsmodelle. Für die Meridianeffekte gibt es bislang noch keine wissenschaftlich anerkannten Erklärungsmodelle *(SHANG 2001)*.
Für den Fachbereich Gynäkologie gibt es wenige Studien, die die Wirksamkeit der Akupunktur untersuchen. Wie bereits in der Einführung erwähnt, konnten *GERHARD und POSTNEEK 1992* eine (mit hormoneller Stimulation vergleichbare) erhöhte Schwangerschaftsrate nach Ohrakupunktur nachweisen. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass bei infertilen Frauen der Widerstand der Arteriae uterinae nach Elektroakupunktur abnimmt *(STENER-VICTORIN et al. 1996)*. In einer sehr kleinen Studie wurde der Einfluss von Akupunktur bei Frauen, die durch intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) entstandene Embryonen erhielten, untersucht:
Insgesamt wurden 6 Frauen verglichen, drei erhielten 3 – 4 Akupunktursitzungen parallel zu ihrer Stimulationsbehandlung. Das Akupunkturschema dieser Studie war standardisiert, wurde aber durch individuelle Punkte ergänzt. Signifikant war die Erhöhung der Follikelanzahl. Alle drei akupunktierten Frauen wurden während

der Akupunkturbehandlung schwanger, allerdings bestand nur eine Schwangerschaft über das erste Trimenon hinaus *(EMMONS, PATTON 2000)*.

Die Wirkung der Akupunktur lässt sich nach dem derzeitigen Wissenstand am besten auf dem Hintergrund der Theorie der traditionellen chinesischen Medizin verstehen. Dabei wird Krankheit als das Ungleichgewicht von Yin und Yang (der zwei gegensätzlichen Energieformen) angesehen. Damit sich ein Mensch in vollkommener Gesundheit befindet, ist ein gleichmäßiger Fluss der Lebensenergie (Qi) notwendig. Akupunktur vermag an speziellen Punkten der Körperoberfläche diesen sogenannten Qi- Fluss zu beeinflussen. Normalerweise wird die Akupunktur immer individuell für eine Patientin oder einen Patienten zusammengestellt. Dies bedeutet, nach einer ausführlichen Anamnese wird ein individuelles Energiebild diagnostiziert und dementsprechende Punkte ausgewählt. Im Rahmen einer großen Studie und als Integration in den Klinik-/ Praxisalltag ist ein solches Vorgehen nicht sinnvoll und auch praktisch nicht durchführbar. Daher wurde im Rahmen unserer Studie ein Punktekonzept verwendet, das unabhängig vom individuellen Energiebild der Patientin in jedem Falle sinnvoll ist. Es handelte sich um Punkte, die aus Sicht der Traditionellen Chinesischen Medizin beruhigend auf Geist und Uterus wirken (vor dem Embryotransfer) und die „Haltekraft“ des Körpers unterstützen (nach dem Embryotransfer).
Weiterhin wird normalerweise Akupunktur über einen längeren Zeitraum angewendet. Eine typische gynäkologische Akupunkturbehandlung verläuft in durchschnittlich 9 – 10 Sitzungen über 3 Zyklen hinweg. Auch dieses Vorgehen ist praktisch nicht in großem Rahmen umsetzbar. Daher wurde die Akupunktur hier nur direkt vor und nach dem Embryotransfer eingesetzt, was den großen Vorteil hat, dass die Frauen nicht zu zusätzlichen Behandlungen (zum Teil über weite Strecken) anfahren müssen. Außerdem hat ein einheitliches Punktekonzept den Vorteil, dass eine evtl. Wirksamkeit nicht vom individuellen diagnostischen Können des Untersuchers und Akupunkteurs abhängig ist.

Bei der Behandlung mit Akupunktur müssen viele verschiedene Wirkweisen beachtet werden. Neben der für Akupunktur spezifischen Wirkungen sind weiterhin die nichtspezifischen Wirkungen der Akupunktur zu beachten (z.B.

heterosegmentale Analgesie) sowie die placebobezogenen und die nichtplacebobezogenen Wirkungen *(BIRCH 2001)*. In unserer Studie lag das Hauptzielkriterium auf der Veränderung der Schwangerschaftsrate.

4.2 Ergebnisse unserer Studie

Auf den ersten Blick erscheint das Ergebnis unserer Studie Sinn zu machen: Die Gruppe der nichtakupunktierten Frauen erreichte mit 32,7% die niedrigste Schwangerschaftsrate, in der Mitte lag die Gruppe der Frauen der Placebo-Akupunkturgruppe mit einer Schwangerschaftsrate von 37% und die höchste Schwangerschaftsrate (44,1%) konnten wir bei den Frauen in der Verum-Akupunkturgruppe finden. Diese Ergebnisse sollen nun im Einzelnen durchdacht werden.

Vergleicht man die Verum- Akupunkturgruppe mit der konventionellen Gruppe, dann zeigt sich eine deutlich höhere Schwangerschaftsrate von 44,1% gegenüber 32,7%. Bei einer Fallzahl von n = 101 bzw. 102 pro Gruppe ist das nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: p= 0,09). Es besteht aber eine deutliche Tendenz der Steigerung der Schwangerschaftsrate durch Akupunktur.

Inwiefern können wir Placeboeffekte der Akupunktur ausschließen?

Da alle Frauen vor und nach Embryotransfer über einen Zeitraum von 20 Minuten mit Ultraschall untersucht wurden, können wir Zuwendung als Einfluss in der Akupunkturgruppe und Placebogruppe ausschließen. Bei der Akupunktur- und Placebo- Akupunkturbehandlung wurden durch die Therapeuten jeweils nur die Nadeln gesetzt und nach 20 Minuten wieder entfernt, in der dazwischenliegenden Ruhezeit war die Patientin ohne Therapeut im Ruheraum, sodass keine zusätzliche persönliche Betreuung stattfand. Die Tendenz, dass Akupunktur für eine Erhöhung der Schwangerschaftsrate verantwortlich ist, kann nicht durch vermehrte Zuwendung erklärt werden.

Um diesen Aspekt zu verifizieren, wurde in einer dritten Gruppe Placebo-Akupunktur angewendet.

Das große Problem der Placebo- Akupunktur in allen bekannten Akupunkturstudien lässt sich auch durch die Anwendung der Placeboakupunkturnadel nicht aus dem Weg räumen. Sollte die Placebonadel

eine wirkliche Placeboalternative darstellen, so müssten wir mit Schwangerschaftsraten im ähnlichen Bereich wie bei der konventionellen Therapiegruppe rechnen. Da die Schwangerschaftsrate der Placebo- Akupunktur-Gruppe aber zwischen Verum- Akupunktur und konventioneller Therapie lag, ist anzunehmen, dass diese Art der Akupunktur auch in geringerem Maße wirksam war.

Eine mögliche Erklärung ist die japanische Akupunkturtechnik *(BIRCH, IDA 1998)*. Bei dieser Form der Akupunktur werden die Nadeln nur subkutan gestochen, es gibt keinen Tiefenreiz auf muskulärer Ebene, wie es bei der chinesischen Akupunktur üblich ist. Trotz allem hat die japanische Akupunktur über Jahrhunderte hinweg Erfolge gezeigt. Es könnte sein, dass bei subtilen energetischen Störungen, wie sie bei den meisten Infertilitätspatientinnen vorliegen, kleine Reize in Form einer Placebonadel ausreichen, um einen Effekt auf den Körper zu zeigen.

Ein weiteres Erklärungsmodell der traditionellen chinesischen Medizin zieht die weniger bekannten, oberflächlichen Meridiane heran. In einem Akupunkturatlas von *SOLINAS et al.* werden 72 Meridiane beschrieben, wobei darunter auch oberflächliche, unter der Haut verlaufende Meridiane sind *(SOLINAS et al. 1998b)*. Wir können mit dem unbekannteren chinesischen Modell der 72 Meridiane einen Einfluss von leichten Reizungen an der Hautoberfläche auf den Körper annehmen.

Die Patientinnen gaben bei der Placebo- Akupunktur zum Teil ein sogenanntes De- Qi- Gefühl an, d.h. sie nahmen einen Reiz auf den Körper wahr. Dieses De-Qi- Gefühl unterscheidet sich laut einer Studie von *STREITBERGER* und *KLEINHENZ (1998)* nicht nachweisbar vom De- Qi- Gefühl der echten Verum-Akupunktur.

Unter diesen Gesichtspunkten sind auch die Ergebnisse der Studie von *SO et al.* aus *2009* bewerten, die Placebo- Akupunktur mit der Streitberger/Kleinhenz-Nadel gegen Verum- Akupunktur an jeweils 185 im Rahmen der IVF/ICSI-Behandlung untersucht haben. In Ihrer Studie war die klinische Schwangerschaftsrate in der Placebo- Gruppe signifikant höher als in der Verum-

Akupunktur- Gruppe (51,1% versus 43,8%). Zwar waren sowohl die „ongoing pregnancy rate“ (40,5% versus 31,9%; p= 0,105), als auch die Rate der Lebendgeborenen (38,4% versus 29,7%; p=0,100) nicht mehr signifikant unterschiedlich, doch sind die Erwartungen an die Placebonadel nach dieser Studie nicht mehr gerechtfertigt. Nimmt man eine Wirksamkeit der Japanischen Akupunktur an oder zieht das klassische chinesische Modell der 72 Meridiane heran, muss man davon ausgehen, dass auch sehr oberflächliche Reize an der Haut, regulierende Wirkung auf den Körper haben und die Placebonadel deshalb nicht länger als Placebo bezeichnet werden kann.

Die aktuellste Studie zu diesem Thema von *ANDERSON et al. (2010)* stellt ebenfalls eine tendenziell gering höhere (nicht signifikante) Schwangerschaftsrate nach Placebo- Akupunktur (n=321) als nach Verum- Akupunktur (n=312) fest. Die Schwangerschaftsraten lagen bei 32% (Placebo) versus 27% (Verum), die Lebendgeburtenrate bei 30% (Placebo) versus 25% (Verum). Die Autoren schließen daraus, dass Akupunktur keinen Einfluss auf die Ergebnisse im Rahmen von IVF/ICSI- Behandlungen haben. Leider gibt es in dieser Studie keine konventionelle Kontrollgruppe, sodass diese Schlussfolgerung nicht gezogen werden kann. Die Schwangerschaftsraten dieser Studie sind ähnlich hoch, wie die Zahlen des Deutschen IVF- Registers (DIR) für 2008. Die Lebendgeburtenraten scheinen aber höher, als es die Zahlen des DIR aus 2008 annehmen lassen, die von einer Abortrate von ca. 19% nach IVF/ICSI ausgehen. Geht man davon aus, dass Placebo- Akupunktur nicht wirklich als Placebo bezeichnet werden kann, weil mit der Placebo- Nadel eine Wirkung auf den Körper ausgeht, so sollten zukünftige Studien in jedem Fall eine konventionelle Vergleichsgruppe haben. Das Hauptziel sollte nicht der Vergleich von Akupunktur versus Placebo- Akupunktur sein, sondern der Vergleich von Akupunktur und oder Placebo- Akupunktur mit konventioneller Therapie in Bezug auf klinische Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate.

Welcher Wirkmechanismus bei Verum- und Placebo- Akupunktur genau zugrunde liegt, bleibt weiter zu klären. Dass Akupunktur an sich wirkungsvoll ist, wurde bereits in vielen anderen Studien nachgewiesen. Grundsätzlich bleibt die Frage, ob es Sinn macht, neben der Verum- Akupunktur Placebo- Akupunktur

anzuwenden. Aus Sicht der westlichen Wissenschaft scheint eine Studienplanung mit einer Vergleichsgruppe zusätzlich zur Kontrollgruppe auch bei Untersuchung einer komplementärmedizinischen Methode notwendig.

Die älteste bekannte Form der Placebo- Akupunktur ist die sogenannte „Sham-Akupunktur“, dabei werden anstelle der sogenannten richtigen Akupunkturpunkte Punkte verwendet, die nichts direkt mit dem Krankheitsbild zu tun haben. Diese Form der Placebo- Akupunktur hat sich als nicht sinnvoll herausgestellt, denn selbst Punkte, die auf den ersten Blick nichts mit dem eigentlichen Krankheitsgeschehen zu tun haben, können durch eine Bewegung des Energieflusses (Qi- Flusses) eine regulierende Wirkung auf den Körper haben. Im Grunde ist an jeder Stelle des Körpers eine zumindest geringfügige Beeinflussung oder Aktivierung des Qi- Flusses möglich; allerdings beschreibt die TCM, dass bei Verwendung der richtigen Akupunkturpunkte mit der richtigen Technik das gestörte Gleichgewicht schneller und wirkungsvoller reguliert werden kann.

Bleibt die Frage der unterschiedlichen Ergebnisse unserer Studie und der Studie von *KLEINHENZ et al.,* die eine signifikant unterschiedliche Wirksamkeit von Placebo- und Verum- Akupunktur nachweisen konnte. In dieser Studie von *KLEINHENZ et al. (1999)* wurden 52 Patienten mit einem Schulter-/Arm-Syndrom in zwei Gruppen placebo- und verumakupunktiert. Hierbei handelt es sich um lokale, mechanische Probleme im Gegensatz zu unseren Patientinnen, bei denen zumeist keine physiologisch nachweisbaren Probleme vorlagen. Nach den Ergebnissen der Studie von *KLEINHENZ et al.* wäre eine erhöhte Wirksamkeit der Placebo- Akupunktur im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht zu erwarten gewesen.
Es könnte sein, dass bei mechanischen, lokalisierten Problemen ein Unterschied zwischen Verum- Akupunktur, die wirklich bis zu 3 cm tief ins Gewebe hineinreicht und der Placebo- Akupunktur, die nur die Oberfläche berührt, festgestellt werden kann.
Es bleibt nachzuprüfen, ob die Art der Beschwerden - hier mechanische Beschwerden beim Schulter- Arm- Syndrom im Gegensatz zu eher nicht körperlich erklärbaren Beschwerden bei Unfruchtbarkeit- einen ausreichenden Grund darstellt, warum Placebo- Akupunktur bei den infertilen Frauen zu einer erhöhten Schwangerschaftsrate geführt hat. Allerdings sind die Unterschiede nicht

signifikant, so dass die im Vergleich von Placebo- Akupunktur zur Kontrollgruppe erhöhte Schwangerschaftsrate nicht überbewertet werden darf.

4.3 Placebo- Akupunktur

Zu diesem Thema existieren seit Jahren verschiedene Meinungen und Lösungsansätze. *KUBIENA* hat bereits *1989* in einer Studie 28 Akupunkturstudien verglichen und festgestellt, dass in diesen 28 Studien 28 verschiedene Placeboformen verwendet wurden.

Die Einführung der sogenannten „Placebo- Nadel“ von *STREITBERGER* und *KLEINHENZ* gab den im Bereich Akupunktur Forschenden die Hoffnung, endlich eine Placebolösung gefunden zu haben, um den Anforderungen wissenschaftlicher klinischer Studien gerecht zu werden. Leider kann die anfängliche Euphorie nach unserer Studie und der Studie von *SO et al.* aus *2009* (siehe auch Kapitel 4.2) nicht mehr geteilt werden, denn es gibt nach wie vor zu viele Effekte, unspezifische und spezifische Wirkungen der „Placebo- Nadel“, die nicht wissenschaftlich erklärbar sind (*BIRCH 2001)*.

Neben den verschiedenen Akupunktur- Placebo- Varianten („Placebo- Nadel“, Laser, TENS, Injektionen), die der Verum- Methode in der Art der Durchführung ähnlich sind, wurden und werden häufig andere Mittel als Placebo verwendet. z.B. die Gabe von Placeboglobuli (Globuli = Trägermaterial aus Lactose für homöopathische Mittel).

Das Problem hierbei liegt jedoch darin, dass meist keine gleiche zeitliche Zuwendung gewährleistet ist und die Art und Weise der Behandlung zu ungleich ist. Eine Akupunkturbehandlung dauert im Schnitt 25 Minuten, wobei der Therapeut nur am Anfang im Raum sein muss, er setzt die Nadeln und verlässt den Raum, kommt wieder, um die Nadeln zu entfernen. Bei einer Gabe von Placebomedikamenten ist diese Zuwendung nicht gegeben, also handelt es sich hierbei um eine fragliche Gleichbehandlung.

Die momentan gängige dritte Art der kontrollierten Akupunkturstudien vergleicht die konventionelle Therapie mit Verum- Akupunktur. Das Problem hierbei ist

jedoch die fragliche Vergleichbarkeit, denn wir erwarten bei beiden Methoden eine Verbesserung.
Verzichtet man auf eine dritte (Placebo-) Gruppe und vergleicht konventionelle Therapie versus konventionell plus Akupunktur, so eignet sich die Sterilitätsbehandlung gut. Alle Frauen werden der gleichen konventionellen Therapie zugeführt, werden zusätzlich intensiv betreut (durch Ultraschalluntersuchung) und ein Teil zusätzlich akupunktiert. Dadurch sind die Gruppen gut vergleichbar. Das einfache Hauptzielkriterium (Schwangerschaft ja oder nein) bei Studien ermöglicht eine klare und einfache Auswertung und ist nicht von subjektiven Bewertungen (wie z.B. Menopause Rating Scale, Lebensqualitätserhebungen etc.) abhängig.

Die Anwendung von Placebo- Akupunktur in unserer Studie konnte keine abschließende Klarheit über die Wirkung von Verum- Akupunktur und Placebo-Akupunktur bringen. Wie auch in der Cochrane Studie aus 2008 postuliert, sind für eine korrekte Beurteilung der Wirksamkeit von Akupunktur und fraglicher Placebo-Wirkung höhere Fallzahlen erforderlich.

4.4 Metaanalyse

Wir haben eine Metaanalyse der aktuellen Studien zu unserem Thema durchführen lassen. Auf Basis der Studien von *PAULUS 2002, PAULUS 2003, WESTERGAARD 2006, SMITH 2006, DIETERLE 2006, DOMAR 2006, BENSON 2006, CRAIG 2007 und SO 2009* wurden verschiedene Konstellationen ausgewertet.
Wir konnten feststellen, dass sowohl die Rate der klinischen Schwangerschaften (OR 1,423; (CI 1,152-1,759) ohne *SO 2009* bzw. OR 1,21;(CI 1,005-1,46) mit *SO 2009*), als auch die Lebendgeburtenrate (OR 1,918; (CI 1,39-2,645) *PAULUS 2002, WESTERGAARD 2006*) nach Verum- Akupunktur signifikant höher waren, als bei den konventionellen Behandlungen (siehe Ergebnisse Schwangerschaften, Kapitel 3.3, Tabelle 7 und 8 und Ergebnisse Geburten, Kapitel 3.4, Tabelle 9).
Die Metananalyse legt zwar den Schluss nahe, dass Verum- Akupunktur wirksam zur Steigerung der Schwangerschaftsrate und der Lebendgeburtenrate ist. Doch muss man kritisch feststellen, dass die Anzahl der Studien und die Fallzahlen

nach wie vor nicht hoch genug sind, um abschließend eine Wirksamkeit zu beweisen.

5 Zusammenfassung

Unsere Studie untersuchte den Einfluss von Akupunktur auf die Schwangerschaftsrate bei künstlicher Befruchtung. Neben der Verum- Akupunktur („echte Akupunktur“) wurde in einer zweiten Kontrollgruppe Placebo- Akupunktur („falsche“ Nadeln an richtigen Akupunkturpunkten) angewendet.

Die vorliegenden Zahlen erbringen zwar keinen signifikanten Nachweis einer Wirksamkeit der Akupunktur im Rahmen der assistierten Reproduktionstherapie, aber es ist ein deutlicher Trend erkennbar:
Die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen, die vor und nach Embryotransfer mit Verum- Akupunktur behandelt wurden, betrug 44,1% (n = 102).
Bei Patientinnen, die mit der Placebo- Nadel akupunktiert wurde, lag die Schwangerschaftsrate bei 37% (n = 100).
Bei Patientinnen, die nur konventionelle IVF/ICSI- Therapie erhalten hatten, lag die Schwangerschaftsrate bei 32,7% (n= 101).

Diese Zahlen legen den Schluss nahe, dass Akupunktur förderlich für die Schwangerschaftsrate sein könnte. Es gibt im Augenblick keine befriedigende Erklärung, weshalb die Rate der Schwangerschaften mit Placebo- Akupunktur zwischen konventioneller Gruppe und Verum- Akupunktur- Gruppe liegt. Hier gibt es noch weiteren Forschungsbedarf. Immerhin können wir sagen, dass diese Form der Akupunktur mit standardisierten Punktekonzepten und zweimaliger Akupunktur vor und nach Embryotransfer relativ einfach im täglichen Ablauf einer Praxis oder Klinik integriert werden kann. Akupunktur hat abgesehen von einem kleinen Einstichschmerz und seltenen Hämatomen keine Nebenwirkungen; die Patientinnen empfanden ohne Ausnahme diese Form der Behandlung als angenehm und nicht belastend. Da die psychische Belastung der Frauen unter künstlicher Befruchtung sehr groß ist, sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um möglichst viele Schwangerschaften in möglichst wenigen Stimulationszyklen zu erzielen. Da es sich bei der Akupunktur um ein durch den

Geübten ungefährliches, relativ kostengünstiges Verfahren handelt, sollte überlegt werden, ob diese Form der Therapie nicht häufiger mit der konventionellen Therapie gemeinsam angewendet werden kann.

Um die Tendenz der Wirksamkeit der Akupunktur nachzuweisen, sind Studien mit größeren Fallzahlen (evtl. Multicenter- Studien) sinnvoll.

Die in der Metananalyse nachgewiesene Wirksamkeit von Verum- Akupunktur in Bezug auf Steigerung der klinischen Schwangerschaftsrate und der Lebendgeburtenrate sollte in weiteren Studien mit höheren Fallzahlen weiter untersucht werden, bevor man mit Sicherheit von einer signifikanten Wirksamkeit sprechen kann.

Abschließend kann in Bezug auf die Fragestellung festgestellt werden:

1.) Die signifikanten Zahlen einer erhöhten Schwangerschaftsrate nach Akupunktur bei IVF/ICSI in der Studie von *PAULUS et al.* konnten zwar nicht wiederholt werden, der Trend war jedoch sichtbar (44,1% in der Akupunkturgruppe versus 32,7% in der konventionellen Gruppe).

2.) Eine Placebowirkung der Akupunktur kann auch im Vergleich mit der „Placebo-Nadel“ nach *STREITBERGER* und *KLEINHENZ* nicht abschließend ausgeschlossen werden. Erhöhte zeitliche Zuwendung in den Akupunkturgruppen als Grund für erhöhte Schwangerschaftsraten konnte ausgeschlossen werden, da alle Patientinnen eine erhöhte zeitliche Zuwendung während der Dopplersonographie erhielten.

3.) Die Unterschiede zwischen Verum- (44,1%) und Placebo- Akupunktur (37%) sind nicht signifikant. Das Verfahren der Placebo- Akupunktur im Rahmen von Studien muss kritisch hinterfragt werden.

4.) Akupunktur ist einfach als Komplementärverfahren im Routinealltag einer Praxis für Reproduktionsmedizin einsetzbar. Der Aufwand ist relativ gering, standardisierte Akupunktur ohne diagnostischen Aufwand möglich und sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

1. Al-Hasani S, Ludwig M, Gagsteiger F, Küpker W, Sturm R, Yilmaz A, Bauer O, Diedrich K: Comparision aof cryopreservation of supernumerary pronuclear human oocytes obtained after intracytoplasmatic sperm injection and after conventional IVF.
   Hum Reprod 11:604-607 (1996)

2. Aleem FA, Omar RA, Eltabbakh GH: Immunoreactive beta-endorphin in human ovaries.
   Fertil Steril 45:507-511 (1986)

3. Andersen D, Løssl K, Nyboe Andersen A, Fürbringer J, Bach H, Simonsen J, Larsen EC:
   Acupuncture on the day of embryo transfer: a randomized controlled trial of 635 patients.
   Reprod Biomed Online 21:366-372 (2010)

4. Awarti KA, Naha S, Al Hassan SH, Al Deery MA, Coskun S: Infertility treatment outcome in sub groups of obese population.
   Reprod Biol Endocrinol 7:52 (2009) (Abstract)

5. Bates GW, Ginsburg ES: Early pregnancy loss in in vitro fertilazation is a positive predictor of subsequent IVF.
   Fertil Steril 77:337-341 (2002)

6. Birch S, Ida J: Japanese Acupuncture.
   Paradigm Publications, Brookline Massachusetts, S.140-165 (1998)

7. Birch S: Overview of models used in controlled acupuncture studies and thoughts about questions answerable by each. S.2 (2001 persönliche Mitteilung)

8. Carlsson CP, Axemo P, Bodin A, Carstensen H, Ehrenroht B, Medegard-Lind I, Navander C: Manual acupuncture reduces hyperemesis gravidarum: a placebo-controlled, randomized single-blind crossover study.
J Pain Symptom Manage 20:273-279 (2000)

9. Chang R, Chung MD, Resenwakds Z: Role of acupuncture in the treatment of female infertility.
Fertil Steril 78:1-5 (2002)

10. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R: Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic.
Fertil Steril 93:2222-2231 (2010)

11. Chen BY: Acupuncture normalizes dysfunction of hypothalamic-pituitary-ovarian axis.
Acupunct Electrother Res 22:97-108 (1997)

12. Cheong YC, Hung Yu Ng E, Ledger WL: Acupuncture and assisted conception.
Cochrane Database Syst Rev. 8:CD006920 (2008)

13. Cooper AR, Moley KH: Maternal tobacco use and its preimplantation effects on fertility: more reasons to stop smoking.
Semin Reprod Med. 26:204-212 (2008)

14. Dieterle S, Ying G, Hatzmann W, Neuer A: Effect of acupuncture on the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a randomized, prospective, controlled clinical study.
Fertil Steril 85:1347-1351 (2006)

15. Domar AD: Acupuncture and infertility: we need to stick to good science.
Fertil Steril 85:1359-1361 (2006)

16. Eisenhardt A, Sperling H: Infections of the genitourinary tract and refertilisation operations.
Andrologia 40:97-99 (2008)

17. Emmons S, Patton P: Acupuncture Treatment For Infertile Women Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection.
Medical Acupuncture 12: Number 2 article 1 (2000)

18. Endres G, Diener H-Ch, Maier C, Böwing G, Trampisch H-J, Zenz M: Akupunktur bei chronischen Kopfschmerzen.
Dtsch Ärztbl 104:114-122 (2007)

19. Englert Y: Influence of environmental factors on fertility: example of diminution of sperm quality.
Rev Med Brux 19:372-373 (1998)

20. Ferreira RC, Braga DP, Benotti TC, Pasqualotto FF, Iaconelli A Jr, Borges E Jr: Negative influence of paternal age on clinical intracytoplasmic sperm injection cycle outcomes in oligozoospermic patients.
Fertil Steril 93:1870-1874 (2010)

21. Frank S: Policystic ovary syndrome.
N Engl J Med 333:853-861 (1995)

22. Fugh-Berman A, Kronenberg F: Complementary and alternative medicine (CAM) in reproductive-age women: a review of randomized controlled trials.
Reprod Tox 17:137-152 (2003)

23. Gerhard I, Postneek F: Auricular acupuncture in the treatment of female infertility.
Gynecol Endcrinol 6:171-181 (1992)

24. Gibis B, Schmacke N, Windeler J: Akupunktur, Erkenntnisse und Zweifel.
Dtsch Ärztbl 98:445 (2001)

25. Girardi SK, Mielnik A, Schlegel PN: Submicroscopic deletions in the Y chromosome of infertile men.
Hum Reprod 12:1635-1641 (1997)

26. Gleicher N: Modern obstetrical and infertility care may increase the prevalence of disease: an evolutionary concept.
Fertil Steril 79:249-252 (2003)

27. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G: Definition and prevalence of subfertility and infertility.
Hum Reprod 20:1144-1147 (2005)

28. Gorduza EV, Stoica O, Covic M: The importance of genetic factors in pathogenesis of central infertility (hypothalamic and pituitary).
Rev Med Chir Soc Med Nat lasi 107:28-34 (2003)

29. Grab D, Sterzik K: Optimierung der assistierten Reproduktion durch Einsatz der Farbdopplersonographie.
In: Schmidt W., Kurjak A. (Hrsg.) Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.
Thieme, Stuttgart, S.66-70 (2000)

30. Gunby J, Daya S: Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2004 results from the Canadian ART Register.
Fertil Steril 89:1123-1132 (2008)

31. Helms JM: Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea.
Obstet Gynecol 69:51-56 (1987)

32. Hempen CH: Taschenatlas Akupunktur.
Georg Thieme, Stuttgart New York S.271 (1995 A), S.275 (1995 B)

33. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ: Effect of male age on semen quality and fertility: a review of literature.
Fertil Steril 75:237-248 (2001)

34. Kleinhenz J, Streitberger K, Windeler J, Gussbacher A, Mavridis G, Martin E: Randomised clinical trial comparing the effects of acupuncture and a newly designed placebo needle in rotator cuff tendinitis.
Pain 83:235 – 241 (1999)

35. Knight B, Mudge C, Openshaw S, White A, Hart A: Effect of acupuncture on nausea of pregnancy: a randomized controlled trial.
Obstet Gynec 97:184-188 (2001)

36. Kowalek I, Wihstutz N, Buhrow G, Diedrich K : Coping with male infertility. Gender differences.
Arch Gynecol Obstet 265:131-136 (2001)

37. Kubale R, Hetzel G: Physikalisch-technische und untersuchungstechnische Grundlagen der Farbdopplersonographie.
In: Schmidt W., Kurjak A. (Hrsg.) Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe.
Thieme, Stuttgart, S.21 (2000)

38. Kubiena G: Überlegungen zum Placeboproblem in der Akupunktur.
Wiener Klinische Wochenschrift 1:362-367 (1989)

39. Kubiena G, Sommer B (Hrsg.): Praxishandbuch Akupunktur, 3. überarb. Auflage.
Urban & Fischer, München, S.4 (2004 A), S.37 (2004 B)

40. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA: Semen quality of male smokers and non smokers in infertile couples.
Fertil Steril 79:287-291 (2003)

41. La Vignera S, Calogero AE, Condorelli R, Garrone F, Vicari E: Spermiogram: techniques, interpretation, and prognostic value of results. Minerva Endocrino 32:115-126 (2007)

42. Maciocia G: Die Grundlagen der chinesischen Medizin. Verlag für ganzheitliche Medizin, Kötzing Bayr. Wald, S.391, 402, 403, 410, 412, 451, 470, 485 (1997)

43. Manheimer E, Zhang G, Udoff L, Haramati A, Langenberg P, Berman BM, Bouter LM: Effect of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. BMJ 8:545-549 (2008)

44. Mayer DJ, Price DD, Rafil A: Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. Brain Res 121:368-372 (1977)

45. Maoshing Ni (Hrsg.): Der gelbe Kaiser. O.W. Barth, Bern München Wien, S. 10 (2000)

46. Nieschlag EM, Behre HM: Andrologie- Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer, Berlin Heidelberg New York, S.4 (1996)

47. Orvieto R, Meltcer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazy J: The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. Int J Gynaecol Obstet 104:53-55 (2009)

48. Osmonov DK, van der Horst C, Weyel T, Danilevicius M, Braun PM, Alken P, Jünemann KP, Martinez Portillo FJ: Induction of spermatogenesis in patients with non-obstructive azoospermia after antegrade sclerotherapy. Aktuelle Urol 37:132-137 (2006)

49. Paulus WE, Zhang M, Strehler E, El Danasouri I, Sterzik K: Influence of acupuncture on the pregnancy rate in patients who undergo assisted reproduction therapy.
Fertil Steril 77:721-724 (2002)

50. Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, Ippoliti F: Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides.
J Tradit Chin Med 18:55-63 (1998)

51. Plachot M, Mandelbaum J: Oocyte maturation fertilisation an embryonic growth in vitro.
Br Med Bull 46:675-694 (1990)

52. Pomeranz B: Acupuncture Analgesia- Basic Research.
In: Stux G, Hammerschlag R (Eds.) Clinical Acupuncture.
Springer, Berlin Heidelberg New York, S.1-28 (2001)

53. Porkert M, Hempen CH: Systematische Akupunktur.
Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S.8 + 9 (1997)

54. Quintessenz der chinesischen Akupunktur und Moxibustion.
Hrsg.: Erich Wühr,
Verlagsgesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin,
Kötzing Bayr. Wald, S.29-31, S. 83 ff (1988)

55. Rabl M, Ahner R, Bitschnau M, Zeisler H, Husslein P: Acupuncture for cervical ripening and induction of labor at term- a randomized controlled trial.
Wien Klin Wochenschr 113:942-946 (2001)

56. Ramnero A, Hanson U, Kihlgren M: Acupuncture treatment during labor- a randomized controlled trial.
BJOG 109:637-644 (2002)

57. Ross J: Akupunktur-Punktkombinationen.
Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH, Uelzen, S. 173-347 (1998)

58. Rowe P, Comhaire F, Hargreave B, Mahmoud A, (Eds): WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of infertile male.
Cambridge University Press 37-60 (2000)

59. Samli H, Samli MM, Solak M, Imirzalioglu N: Genetic anomalies detected in patients with non-obstructive azoospermia and oligozoospermia.
Arch Androl 52:263-267 (2006)

60. Sartorius GA, Nieschlag E: Paternal age and reproduction.
Hum Reprod 16:65-79 (2010)

61. Shang C: The Past, Present, and Future of Meridian System Research.
In: Stux G, Hammerschlag R (Eds.) Clinical Acupuncture.
Springer, Berlin Heidelberg New York, S.69-82 (2001)

62. Smith C, Crowther C, Beilby J: Acupuncture to treat nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized controlled trial.
Birth 29:1-9 (2002)

63. Smith C, Coyle M, Norman RJ Influence of acupuncture stimulation on pregnancy rates for women undergoing embryo transfer.
Fertil Steril 85:1352-1358 (2006)

64. So E, Ng E, Wong Y, Lau E, Yeung W, Ho P: A randomized double blind comparison of real an placebo acupuncture in IVF treatment.
Hum Reprod 24:341-348 (2009)

65. Solinas H, Mainville L, Auteroche B: Atlas of Chinese Acupuncture.
3-8-3 Publishing Canada Inc. (1998), S.35-40 (1998b)

66. Sotysiak E: The influence of body mass and stimulants on female fertility.
Ginecol Pol 76:991-994 (2005)

67. Stener-Victorin E, Waldenström U, Andersson SA, Wikland M:
Reduction of blood flow impedance in the uterine arteries of infertile women with electro-acupuncture.
Hum Rep 11:1314-1317 (1996)

68. Stener-Victorin E, Waldenström U, Tägnfors U, Lundeberg T, Lindstedt G, Janson PO: Effects of electro-acupuncture on anovulation in women with polycystic ovary syndrome.
Acta Obstet Gynecol Scand 79:180-188 (2000)

69. Streitberger K, Kleinhenz J: Introducing a placebo needle into acupuncture research.
The Lancet 352:364-365 (1998)

70. Trevor A, Sedlmeier E: Measuring the Effectiveness of Chinese Herbal Medicine in Improving Female Fertility.
J Trad Chin Med 88:22-28 (2006)

71. Wedenberg K, Moen B, Norling A: A prospective randomized study comparing acupucture with physiotherapy for low-back and pelvic pain in pregnancy.
Acta Obstet Gynecol Scand 79:331-335 (2000)

72. Westergaard LG, Mao Q, Krogslund M, Sandrini S, Lenz S, Grinsted J: Acupuncture on the day of embryo transfer significantly improves the reproductive outcome in infertile women: a prospective, randomized trial.
Fertil Steril 85:1341-1346 (2006)

73. Wilkes S, Murdoch A : Obesity and female fertility : a primary care perspective.
J Fam Plann Reprod Health Care 35:181-185 (2009)

74. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE : An internet-based prospective study of body size an time-to-pregnancy. Hum Reprod 25:253-264 (2010)

75. Zeisler H, Eppel W, Husslein P, Bernaschek G, Deutinger J: Influence of acupuncture on Doppler ultrasound in pregnant women. Ultrasound Obstet Gynecol17:229-232 (2001)

76. Zhang M: Akupunkturbehandlung bei eingeschränkter männlicher Infertilität. Med Dissertation, Universität Ulm (2001)

7 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Sterzik danken, der durch seine inspirierende und herausfordernde Art viele neue Forschungsideen auf dem Gebiet der Kombination von komplementärer und westlicher Medizin gefördert hat, und der eine große Bereicherung im medizinischen Alltag darstellt.

Desweiteren gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Erwin Strehler, der mit seinen konstruktiven Kommentaren diese Arbeit maßgeblich begleitete. Dank auch meinen Mitstreitern Dr. Wolfgang Paulus und Dr. Mingmin Zhang, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. Natalie Reeka und Herrn Dr. Raphael Mangold danke ich für ihre produktive Kritik.

Abschließend möchte ich der Biologin Frau Dr. Ladja Jelinkova danken, die mich in die Welt des ICSI und IVF eingeführt hat, Frau Birgit Herr, die mir bei der Bearbeitung der Daten geholfen hat, sowie Frau Petra Mc Miller, Frau Dr. Tatiana Azbil und Frau Dagmar Schwegler, die mir mit Rat zur Seite standen.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Team der Gynäkologischen Gemeinschaftspraxis in der Frauenstrasse Ulm.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie, allen voran meiner Tochter Klara.

8 Lebenslauf

Geboren 1970, verheiratet, 2 Töchter (1997, 2010)

1977-1981 Grundschule Weinstadt-Endersbach

1981-1990 Remstalgymnasium Weinstadt, Abitur

1992-1999 Studium Humanmedizin, Heidelberg, Mannheim, Tübingen

2000-2002 Ärztin im Praktikum Gynäkologische Gemeinschaftspraxis Prof. Wolf, Prof. Sterzik, Ulm

seit 2003 Assistenzärztin Städtisches Lehrkrankenhaus München-Neuperlach, Frauenklinik

2008 Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe

Ausbildung Akupunktur/TCM:

1992-1994 Akupunkturausbildung bei Radha Thambirajah, Abschluss A- Diplom

ab 1994 Weiterbildungen u.a. bei G. Maciocia, B. Flaws, F. Ramakers, C. Zechel, U. Hecker, S. Englert, G. Kubiena

Feb bis Sep 1996: Aufbau und Mitarbeit in der Akupunkturklinik Ashavihar Jharkhand, Indien, seitdem ehrenamtliche Geschäftsführerin der gemeinnützigen Johar Gesellschaft

1996- 1997 Mitarbeit in der Akupunkturambulanz der Frauenklinik der Universität Mannheim

Juni 2001 B-Diplom Akupunktur

2004-2006 Ausbildung chinesische Kräuterheilkunde bei Francois Ramakers und Prof. G. Kubiena, Abschluss Diplom „chinesische Diagnostik und Arzneimitteltherapie“

März 2006 Zusatzbezeichnung „Akupunktur“ der Bayerischen Landesärztekammer