

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Zum gegenwärtigen Stellenwert der homologen Insemination - ein Update

Katzorke Th, Kolodziej FB

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (3), 99-106

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Zum gegenwärtigen Stellenwert der homologen Inseminationen – ein Update*

T. Katzorke, F. B. Kolodziej

Die Insemination ist häufig die erste invasive therapeutische Maßnahme, die Kinderwunschaare in Anspruch nehmen. Über ihre Effektivität und Effizienz, insbesondere im Vergleich zu modernen aufwendigen Verfahren wie IVF und ICSI, gibt es zahlreiche, zum Teil sehr kontroverse Publikationen. Dieser Umstand wird bedingt durch die vielen Faktoren, die den Ausgang einer Inseminationstherapie beeinflussen können. Neben rein technischen Aspekten, wie Applikationsort, Spermienaufbereitung, Zeitpunkt der Insemination und Art der ovariellen Stimulation, spielen die weibliche Sterilitätsursache und die Spermienqualität eine entscheidende Rolle.

Aus der vorliegenden kritischen Würdigung der wesentlichen Aspekte der Inseminationstherapie und unserer persönlichen über 30-jährigen Erfahrung mit allen anerkannten Methoden der Kinderwunschbehandlung dürfen wir konstatieren: Die Inseminationstherapie sollte nur bei Frauen unter 40 Jahren und kurzer Kinderwunschdauer und entsprechender Tubendiagnostik angewandt werden. Auf der männlichen Seite sollte keine oder nur eine leichte Einschränkung der Spermienparameter vorliegen. Die intrauterine Insemination (IUI) ist in den meisten Fällen die Methode der Wahl gegenüber dem Verkehr zum Optimum (VZO) und der intrazervikalen Insemination. Sie sollte nach ovarieller Stimulation mit Gonadotropinen erfolgen, trotz der dann ungünstigen Kostenrelation. Nach vier Inseminationen mit vorangegangener Stimulation sollte ein Therapiewechsel hin zu extrakorporalen Verfahren wie die In-vitro-Fertilisation (IVF) oder die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erwogen werden. Aus reiner Kosten-Nutzen-Sicht und wegen des höheren Erkenntnisgewinns im Hinblick auf die biologischen Vorgänge der Fertilisation und Embryoentwicklung ist eine sofortige Anwendung der IVF/ICSI zu empfehlen.

Schlüsselwörter: Insemination, IUI, IVF, ICSI, Effizienz, Effektivität

Updating the Current Status. Intrauterine insemination (IUI) usually is a couple's first introduction to their treatment of infertility. While less invasive than the extra-corporal procedures of ART (artificial reproductive techniques such as IVF and ICSI), IUI still is widely and controversially discussed. Effectiveness as well as efficacy vary considerably due to the wide range of factors possibly taking effect on the result. In addition to methodological and mechanical aspects, e.g. preparation and deposition of the prepared sperm in the female genital tract, time of insemination and choice of stimulation, the cause for the female infertility as well as sperm quality play a major role and have to be taken into account.

In the light of current literature and our extensive practical experience, for the recommendation of IUI the following prerequisites must be fulfilled: female age below 40, appropriate tubal diagnosis, short-term unwanted childlessness, unrestricted or only slightly restricted sperm parameters – ideally normozoospermia. IUI then is the treatment of choice, rather than timed intercourse and intracervical insemination. Regardless of the unfavourable financial aspect, gonadotrophins should be used for ovarian stimulation. After four unsuccessful stimulated IUI-cycles, at the very latest, the step-up to ART procedures should take place. However, considering cost effectiveness, efficacy, as well as the additional gain of detailed information on germ cell material and embryo development after ART, we recommended to turn to IVF/ICSI immediately. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (3): 99–106.**

Key words: insemination, IUI, IVF, ICSI, efficiency, effectiveness

■ Einleitung

Die Insemination war bis zum weltweiten Durchbruch der IVF in den 1980er-Jahren die wohl am häufigsten angewandte instrumentelle Behandlungsmethode bei ungewollter Kinderlosigkeit. Heute darf vermutet werden, dass die Insemination, vor allem die intrauterine Insemination (IUI), als die am weitesten fortgeschrittene Form der Samenübertragung, ihren ursprünglichen Stellenwert verloren hat.

Direkte Behandlungszahlen über ihre Häufigkeit liegen für die BRD jedoch

nicht vor, da sie nicht unter den Therapiemethoden des Deutschen IVF-Registers gelistet ist. Eine indirekte Aussage über die Anzahl der durchgeführten IUIs in Deutschland gestatten die Angaben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu Leistungshäufigkeiten im Rahmen von Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung für die Jahre 2003 bis 2007, die diese auf Nachfrage dem Autor zur Verfügung gestellt hat (Tab. 1). Diese Zahlen dürften geschätzt etwa 70–80 % der in der Bundesrepublik durchgeführten Behandlungen erfassen. Nicht enthalten sind darin IUIs von Paaren, die aufgrund der Bestimmungen des Ge-

sundheitsreformgesetzes privat abgerechnet werden müssen (weibl. Alter < 25 Jahre oder > 40 Jahre; männl. Alter > 50 Jahre; nicht verheiratete Paare), sowie von privatversicherten Patienten.

Aufgrund des oben Genannten darf man in Deutschland für das Jahr 2007 von etwa 21.000 IUI-Therapien ausgehen. Im gleichen Zeitraum wurden 42.958 IVF/ICSI-Behandlungen durchgeführt [1]. Damit wird deutlich, dass in Deutschland die Insemination heute nicht mehr die vorherrschende Rolle in der Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit einnimmt. Diese An-

* Teilweise vorgetragen auf dem XIV. Gießener andrologischen Symposium – Spermretrieval, 08.11.2008, und dem VII. Symposium des hessischen Zentrums für Reproduktionsmedizin in Kooperation mit dem Arbeitskreis Andrologie der Deutschen Urologen und dem Deutschen Arbeitskreis Andrologie der Deutschen Dermatologie.

Eingegangen: 12.02.2009; angenommen nach Revision: 20.05.2009
Aus novum – Zentrum für Reproduktionsmedizin, Essen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Thomas Katzorke, novum – Zentrum für Reproduktionsmedizin, D-45127 Essen, Akazienallee 8–12; E-Mail: info@cryostore.de

Tabelle 1: Leistungshäufigkeiten im Rahmen von Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung für die Jahre 2003 bis 2007 (Quelle: Kassenärztliche Bundesvereinigung)

GOP EBM 96	GOP EBM 2000	Leistungsbeschreibung	2002 (1. Halbj.)	2003	2004	2005	2006	2007
1181	08530	Intrazervikale, intrauterine oder intratubare homologe Insemination im Spontanzyklus	3343	7782	7231	8928	9892	10.352
1182	08531	Intrazervikale, intrauterine oder intratubare homologe Insemination nach hormoneller Stimulation	16.668	30.299	7279	6710	6596	6659

Tabelle 2: Gebräuchliche Methoden der Spermaaufbereitung und ihre Verwendung

Keine Aufbereitung	VZO, ICI
Zentrifugation + Swim-up	ICSI, IUI
Direkter Swim-up	IVF, ICSI
Dichtegradientenzentrifugation	IUI, IVF, ICSI
IMSI	ICSI
Durchflusszytometrie	ICSI – experimentell, spezielle Fragestellungen

nahme wird durch europäische Zahlen bestätigt.

Auf europäischer Ebene werden die Zahlen der nationalen Register von der „European Society of Human Reproduction and Embryology“ (ESHRE) zusammengetragen. Danach wurden im Jahr 2004 98.388 homologe IUIs durchgeführt. Nicht enthalten sind in dieser Zahl die Behandlungszahlen einiger Länder, darunter Deutschland (keine Erfassung im D-I-R s. o.). Im gleichen Zeitraum wurden in Europa 281.864 IVF/ICSI-Zyklen durchgeführt. Bereinigt um die Länder, die nicht in der IUI-Statistik Erwähnung finden, sind es 179.660 IVF/ICSI-Behandlungen [2].

Angesichts der heute vorhandenen effektiven Maßnahmen zur Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit wie der In-vitro-Fertilisation (IVF) und der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit und dem Kosten-Nutzen-Faktor der intrauterinen Insemination.

Die hierzu zahlreich existierenden Publikationen verdeutlichen eher die Problematik, eine verlässliche Aussage zu treffen.

Die vorliegende Arbeit versucht, die Effektivität und Effizienz der IUI insbesondere im Vergleich zur IVF/ICSI-Behandlung festzustellen und den heutigen Stellenwert der IUI innerhalb der modernen Reproduktionsmedizin zu beleuchten.

■ Die Entwicklung der Insemination

Die erstmalige erfolgreiche Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit durch

eine künstliche Insemination datiert aus dem Jahr 1785 und wird dem schottischen Chirurgen John Hunter zugeschrieben [3], der natives Ejakulat in die Scheide inseminierte [4]. 1867 hat Sims dann die erste Schwangerschaft nach IUI publiziert [5]. Im Allgemeinen wurde für die Insemination nicht aufbereitetes Sperma verwendet [6].

Seminalplasma enthält Prostaglandine, die schmerzhafte Krämpfe bei Patientinnen verursachen können. Auch besteht Infektionsrisiko durch bakterielle Belastung vieler Spermproben [7]. Aus diesen Gründen wurde das Ejakulat zunächst nur intravaginal (z. B. Portiokappe nach Finketscher und Semm) oder intrazervikal (ICI) inseminiert. Später wurde vielfach das Splittejakulat verwendet, das wesentlich weniger Prostaglandine enthält bei gleichzeitig höherer Konzentration von Spermien [8]. Mit der Einführung der IVF vor etwa 30 Jahren wurden auch neue In-vitro-Techniken zur Aufbereitung von Spermien entwickelt, die effektiv Prostaglandine und mikrobielle Belastung reduzierten und die Konzentration an motilen Spermien um ein Vielfaches erhöhten und damit erstmals eine sichere intrauterine Insemination erlaubten. Heute wird bei der IUI periovulatorisch ein Volumen von etwa 0,2–0,5 ml aufbereiteter Spermien in das Cavum uteri eingebracht.

■ Spermaaufbereitung

Bei ihren ersten IVF-Versuchen erkannten Edwards und Mitarbeiter, dass Seminalplasma die Befruchtung menschlicher Eizellen verhinderte [9]. Deshalb verwendeten sie anfangs Eileiter von Kaninchen, um kapazitierte und damit befruchtungsfähige Spermien zu erhalten. Kurz danach berichteten sie, dass Kulturmedium eine ähnliche Wirkung

auf Spermien hatte [10]. Seither werden Spermien für die IVF mithilfe verschiedener Verfahren und Kulturmedien präpariert. Die Vorteile der Spermapräparation wurden auch für die IUI erkannt. Heute wird die IUI ausschließlich mit aufbereiteten Spermien durchgeführt.

Die wichtigsten Verfahren der Spermaaufbereitung sind:

- Swim-up [11] auch als Variante mit vorangehender Zentrifugation,
- Filtration über Glaswolle [12] oder Glaskügelchen [13],
- Dichtegradientenzentrifugation [14].

Alle Aufbereitungsverfahren haben ihre Vor- und Nachteile und sollen daher entsprechend eingesetzt werden (Tab. 2). So kann mithilfe des direkten Swim-up eine sehr saubere Präparation von Spermien erzielt werden, dafür ist die Anzahl der aufbereiteten Spermien sehr gering. Diese sehr spärliche Ausbeute an Spermien hat in den Anfängen der IVF in unserer Praxis die Fertilisationsrate signifikant reduziert (im Vergleich zum herkömmlichen Swim-up nach vorangegangener zweimaliger Zentrifugation), wenn die Eizellen und Spermien in größeren Volumina von Kulturmedien inkubiert wurden. Erst die Umstellung auf Mikrotropfen unter Öl konnte die Befruchtungsrate auf das erwartete Maß erhöhen. Aus diesem Grund halten wir den direkten Swim-up als ungeeignet für eine IUI. Die Filtration von Ejakulaten wird heute aufgrund des nicht ganz problemlosen Umgangs mit Glaswolle kaum praktiziert. Die Dichtegradientenzentrifugation ist die heute am häufigsten angewandte Methode zur Spermienaufbereitung. Sie bildet einen guten Kompromiss zwischen dem Ertrag und der Reinheit der Spermien suspension. Zudem wird ihr eine Filterwirkung im Hinblick auf die Selektion von Spermien

Tabelle 3: Methodische Aspekte der Insemination

- Applikationsort: IUI, ICI, VZO
- Ovarielle Stimulation: Clomifen, Gonadotropine, GnRH-Agonisten/-Antagonisten, Spontanzyklus
- Zeitpunkt der IUI, Ovulationsinduktion, mehrfache IUI pro Zyklus
- Methoden der Spermiaufbereitung

mit anormaler DNA zugeschrieben [15]. Die Dichtegradientenzentrifugation ist heute die Methode der Wahl für die IUI.

Die immer besseren technischen Möglichkeiten erlauben heute noch weitergehende Spermiaufbereitungstechniken, die allerdings nur für die IVF und ICSI an Bedeutung gewinnen. Hier seien nur stellvertretend intrazytoplasmatische, morphologisch selektierte Spermieninjektion (IMSI) [16] und die Durchflussszytometrie [17] erwähnt.

■ Indikation zur Intrauterinen Insemination

Im geschichtlichen Rückblick diente die Insemination zunächst dazu, das Ejakulat in die Scheide zu deponieren. Es war eine Behandlung für Paare, bei denen der Mann nicht in der Lage war, ausreichend Ejakulat in die Vagina einzubringen (Hypospadie, Impotentia coeundi). Später, nach Einführung der mikroskopischen Ejakulatanalyse, wurde die IUI auch bei eingeschränkter Qualität der Spermien durchgeführt. Auf der weiblichen Seite stellte die Hauptindikation der sogenannte hostile Zervixfaktor dar, verursacht durch eine gestörte Spermatozoen-Zervixmukus-Interaktion. Daran hat sich bis heute im Wesentlichen nichts geändert [18].

Eine Behandlung ist allerdings nur dann indiziert, wenn sie effektiv ist und ihre Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

■ Effektivität der Intrauterinen Insemination

Es gibt unzählige Publikationen zur Wirksamkeit der IUI. Viele Untersuchungen haben die methodischen Unterschiede der IUI analysiert (Tab. 3). Andere Autoren haben versucht, die unter-

Tabelle 4: Wichtige Einflussfaktoren der intrauterinen Insemination

- Sterilitätsursache (Indikation)
- Alter der Patientin
- Kinderwunschdauer
- Anzahl der Inseminationszyklen
- Spermienqualität

schiedlichen Voraussetzungen, die dieser Behandlungsform zugrundeliegen, zu analysieren (Tab. 4).

Die Wirksamkeit jeder Sterilitätstherapie kann nur vor dem Hintergrund der natürlichen Konzeptionswahrscheinlichkeit beurteilt werden. Die spontane Konzeptionsrate im unbehandelten Zyklus der Frau hängt in erster Linie von der Dauer der Infertilität und dem Alter der Frau ab [19]. Bei Paaren mit lang andauernder Infertilität unter Beteiligung der männlichen Subfertilität liegt die Schwangerschaftsrate bei 2 % pro Zyklus [20]. Es ist daher notwendig, Paaren, die nach einer Warte- und Probeerzeit von einem Jahr den Rat eines Gynäkologen suchen, eine Therapie zu empfehlen.

IUI versus ICSI versus VZO

Eine besondere Stellung zur Beginn einer Infertilitätstherapie nimmt der Geschlechtsverkehr zum Optimum (VZO) ein. VZO stellt den einfachsten medizinischen Eingriff in die Fortpflanzung des Menschen dar. Seine zunehmende Beliebtheit liegt wohl unter anderem daran, dass die Mehrzahl der niedergelassenen Gynäkologen in Deutschland eine effektive IUI aufgrund gesetzlicher und standesrechtlicher Einschränkungen nicht durchführen kann und die Patienten hierfür an spezialisierte IVF-Zentren überweisen muss. Im Internetzeitalter findet VZO auch zunehmend ohne den Arzt statt [21]. Die Überprüfung der Tubenfunktion vor einer VZO ist nicht zwingend. Die Entscheidung dafür hängt vom Alter und der Dauer des Kinderwunsches ab. VZO kann mit einer einfachen Temperaturmessung oder von aufwendigem Ultraschallmonitoring und Hormonmessungen begleitet werden. VZO kann mit oder ohne Ovulationsinduktion durchgeführt werden.

Die Überlegenheit von IUI gegenüber VZO bei männlicher Subfertilität, ob mit oder ohne Stimulation, ist in der Literatur zahlreich belegt [22, 23]. Die

Schwangerschaftsrate pro Zyklus nach IUI kann doppelt (unstimuliert) bis über 10-fach (stimuliert mit Gonadotropinen) erhöht sein gegenüber dem entsprechenden VZO [24]. Auch bei idiopathischer Sterilität konnte IUI in stimulierten Zyklen im Vergleich zu VZO eine höhere Schwangerschaftsrate erzielen [25]. Ebenso zeigen die meisten Studien eine höhere Schwangerschaftsrate für IUI verglichen mit der intrazervikalen Insemination. Untersuchungen mit kryokonserviertem Donorsperma, bei dem ein möglicher Spermfaktor ausgeschlossen wird, belegen ebenso die Überlegenheit von IUI [26].

IUI im Spontanzyklus versus IUI nach ovarieller Stimulation (COH)

Durch eine ovarielle Stimulation der Patientin werden hormonelle Dysfunktionen korrigiert und durch das Heranreifen mehrerer Follikel die Wahrscheinlichkeit für die Befruchtung einer Eizelle erhöht. In den meisten Untersuchungen wirkt sich die COH mit Gonadotropinen positiv auf die Ergebnisse der IUI aus [22]. Prietl und Mitarbeiter erreichten eine doppelt so hohe Schwangerschaftsrate nach IUI mit COH im Vergleich zu IUI ohne COH [24]. Cohlen und Mitarbeiter konnten in einer randomisierten Studie dagegen keine signifikant höhere Schwangerschaftsrate bei IUI mit COH gegenüber IUI ohne COH beobachten. Allerdings korrelierte der Behandlungsausgang positiv mit der Spermienqualität. Paare mit einer Gesamtzahl motiler Spermien von über 10 Mio. hatten eine 3-mal höhere Schwangerschaftsrate nach IUI mit COH gegenüber Paaren nach IUI im Spontanzyklus (17,4 % vs. 6,7 % [27]). IUI mit COH ist deshalb nur sinnvoll bei idiopathischer Sterilität bzw. milder Subfertilität des Mannes, weil offensichtlich nur Paare von einer Stimulation profitieren, deren Partner ausreichend viele bewegliche Spermien hat.

Die Stimulation mit Clomifen stellt eine weniger aufwendige und kostengünstige Alternative zur Gonadotropinstimulation dar. Allerdings werden negative endometriale Effekte wegen ihrer anti-östrogenen Wirkung diskutiert, die die Implantation beeinträchtigen können. Deshalb wird Clomifen nicht selten mit einer gleichzeitigen Gabe von Ethinyl-östradiol kombiniert [28]. In den meis-

ten Studien erzielen Gonadotropine bessere Ergebnisse im Vergleich zu Clomifen [23, 24].

Der Einsatz von GnRH-Analoga bzw. -Antagonisten im Rahmen einer gonadotropin-stimulierten IUI-Behandlung ist sehr effektiv. In einer Metaanalyse konnten Kosmas und Mitarbeiter zeigen, dass der Einsatz von GnRH-Antagonisten nicht nur seltener mit vorzeitigem LH-Anstieg verbunden war, sondern auch mit höheren Schwangerschaftsraten (16,5 % vs. 11,5 % [29]). Gomez-Palomares konnte kürzlich zeigen, dass GnRH-Antagonisten-Gabe in multifollikulären Zyklen signifikant höhere Schwangerschaftsraten zur Folge hatte (33,3 % vs. 8,9 %). In Hinblick auf die Kosten-Nutzen-Rechnung ergab sich für seine Antagonisten-Patienten gegenüber den nur mit rekombinantem (r)FSH stimulierten Frauen lediglich ein finanzieller Mehraufwand von € 50–100,- zu den Stimulationskosten von ca. € 1000,- (Spanien). Dafür konnten sie mit einem signifikant geringeren Risiko rechnen, den Zyklus abbrechen zu müssen [30].

Zeitpunkt der IUI, Ovulationsinduktion und Häufigkeit der IUI im Zyklus

Das Ziel der IUI besteht darin, befruchtungsfähige Spermien zum richtigen Zeitpunkt an die befruchtungsbereite Eizelle zu bringen. Es gibt verschiedene Strategien, dieses Ziel zu erreichen:

- urinären LH-Peak verfolgen,
- mit Ultraschall das Follikelwachstum beobachten,
- Ovulation induzieren mit HCG,
- mehrfach inseminieren.

Die hierzu erschienenen Publikationen erlauben wegen der großen Heterogenität bezüglich Ovarmanagement und Inseminationszeitpunkt kein abschließendes Urteil über die erfolgreichste Strategie [31]. Allerdings scheint eine Kombination aus Ovulationsinduktion, möglichst nach vorheriger Stimulation und zweifacher Insemination, im Zyklus empfehlenswert [32, 33]. Indes ist bei männlicher Subfertilität eine Samenabgabe 24 Stunden nach der ersten meistens deutlich schlechter. Insbesondere das Ejakulatvolumen und die Gesamtzahl der Spermien sinken signifikant [31], sodass diese Vorgehensweise nur bei sehr milder Subfertilität geeignet erscheint und daher von den meisten

reproduktionsmedizinischen Gruppen nicht entsprechend durchgeführt wird. Abgesehen von dem größeren Aufwand, der häufig für die Paare nicht durchführbar ist.

Spermienpräparation für IUI

Spermienpräparation ist wie bereits oben ausgeführt unverzichtbarer Teil einer IUI-Behandlung. Zurzeit gibt es keinen ausreichenden Hinweis darauf, dass eine bestimmte Aufbereitungstechnik gegenüber anderen einen Vorteil bietet [34]. Die heute wohl am häufigsten angewendete Methode für IUI dürfte die einfache Zentrifugation des Ejakulats im Kulturmedium sein. Je nach Qualität der Spermien kann, um größere Reinheit der Spermien zu erreichen, auch noch anschließend ein Swim-up durchgeführt werden. Viele Zentren, insbesondere die, die auch IVF/ICSI anbieten, bevorzugen die Dichtegradientenzentrifugation zur Aufbereitung der Spermien.

■ Faktoren, die die Effektivität der IUI-Behandlung beeinflussen

Ejakulatqualität

Die Qualität der Spermien hat wesentlichen Einfluss auf den Erfolg der Inseminationsbehandlung. Insbesondere die Konzentration und Motilität zeigen einen engen Zusammenhang zur Schwangerschaftsrate [35]. Campana und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Gesamtanzahl motiler Spermien (TMSC) pro Insemination über 1 Mio. signifikant die Schwangerschaftsrate steigern konnte gegenüber Proben, die geringeren TMSC hatten (6,7 % vs. 2,1 %) [36]. Khalil und Mitarbeiter haben in einer retrospektiven Analyse von 2473 Inseminationszyklen den Grenzwert des TMSC bei 5 Mio. gesetzt (SSR: 5,3 % bei < 5 Mio., 12,8 % bei ≥ 5 Mio.) [37]. Auch Stone und Mitarbeiter sehen den cut-off bei etwa 5 Mio. TMSC [38], wohingegen Van Voorhis und Mitarbeiter bereits bei einem TMSC < 10 Mio. aus Kosten-Nutzen-Erwägung eine IVF empfehlen [39].

Insgesamt können der Literatur keine fest verbindlichen Werte zur notwendigen Anzahl und Motilität von Spermien entnommen werden, um eine erfolgreiche Insemination durchführen zu können. Zu heterogen sind die Patienten-

kollektive und die angewandten Methoden. Auch die Betrachtung der Spermienmorphologie in den verschiedenen Studien krankt an der Patienten- und Methodenwahl. Hinzu kommen noch unterschiedliche Beurteilungskriterien der Morphologie, sodass hier Grenzwerte, bis zu denen eine Insemination noch sinnvoll ist, nicht gegeben werden können. Aus unserer Erfahrung mit der donogenen Insemination empfehlen wir die Durchführung einer IUI mit einer Dosis von mindestens 5 Mio. beweglicher Spermien.

Es ist zahlreich belegt, dass subfertile Männer einen höheren Anteil an Spermien mit geschädigter DNA haben [40, 41]. In letzter Zeit wurden einige Testverfahren entwickelt, die eine Schädigung der DNA im Spermium nachweisen. Die DNA-Fragmentierung wird häufig als DNA-Fragmentierungsindex (DFI) angegeben.

Bungum und Mitarbeiter konnten u. a. mit der SCSA-Methode („sperm chromatin structure assay“) zeigen, dass Paare mit einem DFI > 30 % geringere Chancen hatten, nach IUI schwanger zu werden als Paare mit einem DFI < 30 % (SSR: 23,7 % vs. 3 %) [42]. Duran und Mitarbeiter konnten mit der TUNEL-Methode („terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUDP nick-end labelling“) zeigen, dass Spermienproben, die > 12 % Spermien fragmentierter DNA enthielten, keine Schwangerschaft nach IUI erzielen konnten [43]. In einer ICSI-Studie (Methode: SCSA = „sperm chromatin structure assay“) konnte zwar gezeigt werden, dass der mittlere DFI bei subfertilen Männern gegenüber fertilen Proben erhöht war (22,8 % vs. 8,4 %), aber keinen Einfluss auf das ICSI-Ergebnis hatte [44]. Die meisten Publikationen berichten übereinstimmend, dass der DFI keinen oder nur einen moderaten Einfluss auf die Ergebnisse von IVF und ICSI hat [42, 45, 46]. Dagegen sahen sie einen, wenn auch nicht signifikanten Trend zur höheren Abortrate bei höheren DFIs [46, 47].

Bei etwa einem Drittel der Männer in Kinderwunschbehandlung muss mit einem erhöhten DFI gerechnet werden [48]. Es ist deshalb sinnvoll, vor Therapiebeginn, insbesondere wenn eine IUI indiziert ist, festzustellen, ob der Anteil der DNA-geschädigten Spermien erhöht

ist. Bei einem DFI > 30 % sollten die Patienten in Richtung IVF beraten und über ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer Fehlgeburt informiert werden.

Sterilitätsursache

Das Ergebnis der IUI wird von vielen Variablen beeinflusst (Tab. 4). Bestehen schon auf männlicher Seite Probleme hinsichtlich der Einordnung des Ejakulates, so existiert auf weiblicher Seite eine große Anzahl von Variablen, die in das Ergebnis einer Inseminationsbehandlung mit eingehen.

Wichtig ist vor allem, die Sterilitätsursache genau festzustellen. Gerade bei der sogenannten idiopathischen Sterilität handelt es sich um eine sehr heterogene Patientengruppe, die häufig nur unzureichend untersucht wurde. Kommen dann noch unterschiedliche Behandlungsstrategien (s. o.) hinzu, sind konkrete Angaben zur Effektivität der IUI kaum möglich. In einer neueren Untersuchung von Bhattachara, Universitätsfrauenklinik Aberdeen, Schottland, fand man, dass bei unklarer Unfruchtbarkeit („unexplained infertility“) Abwarten genauso effektiv ist wie die Stimulation mit Clomifen oder die Inseminationsbehandlung unter gleichzeitiger Clomifen-Stimulation [49]. Ein ähnliches Ergebnis ergab eine Metaanalyse von Snick und Mitarbeitern, die wohl einen Vorteil der IUI gegenüber VZO sieht, nicht aber im Vergleich zum unbeeinflussten Verkehr [50]. Diese Studien entsprechen den Vorgaben des englischen Gesundheitssystems, wo nicht jeder sofort Zugang zu einer Behandlung findet. Erfahrungsgemäß ist die Dauer des Kinderwunsches von großem Einfluss auf das Resultat. Bei länger bestehendem Kinderwunsch oder auch idiopathischer Sterilität dem Paar zu empfehlen, noch weiter abzuwarten, ist zunächst der falsche Ratsschlag und in Deutschland so wohl auch nicht durchführbar und sinnvoll.

Alter und Dauer des Kinderwunsches

Frauen bekommen heute im Vergleich zu früher nicht nur weniger Kinder, sie bekommen sie auch im höheren Alter (Abb. 1). Von diesem Trend sind auch Kinderwunschpatientinnen betroffen. Seit Jahren steigt das Durchschnittsalter deutscher IVF-/ICSI-Patienten. In den vergangenen 10 Jahren ist es von 32,6 auf 34,6 Jahre gestiegen [1].

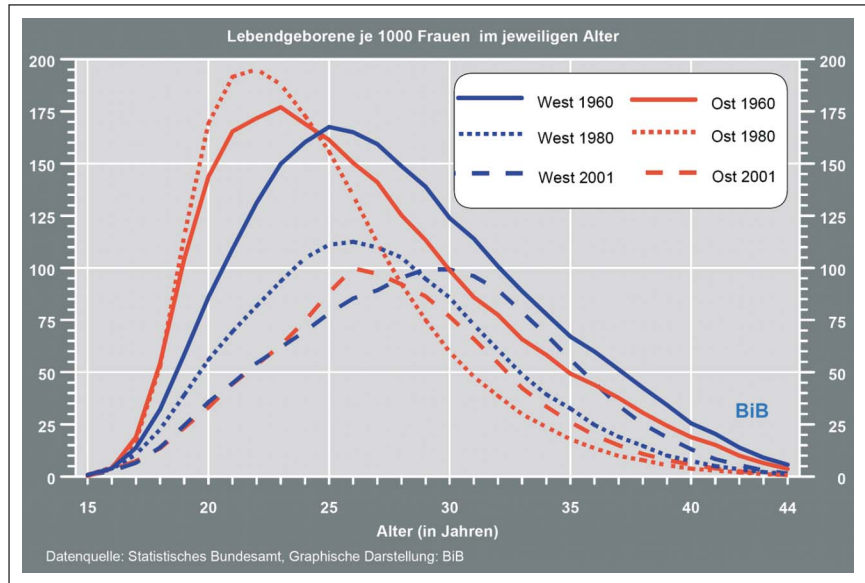


Abbildung 1: Altersspezifische Geburtenziffern in West- und Ostdeutschland, 1960, 1980 und 2001. Aus [51].

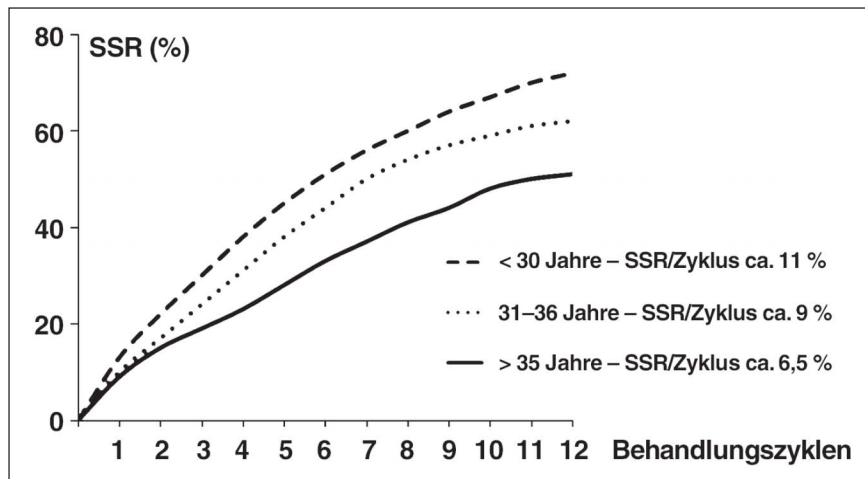


Abbildung 2: Altersabhängige kumulative Schwangerschaftsrate bei 2193 Frauen nach donogener Insemination (SSR: Schwangerschaftsrate). Nachdruck mit Genehmigung aus [53]. © 1982 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Der Zusammenhang zwischen weiblichem Alter und Fertilität ist heute unbestritten [51, 52]. Für die In-vitro-Fertilisation und die intrazytoplasmatische Spermieinjektion ist diese Altersabhängigkeit der Erfolgsraten ebenfalls gut dokumentiert [1].

Die „European Society of Human Reproduction and Embryology“ (ESHRE) hat Inseminationsbehandlungsergebnisse für das Jahr 2004 im Sinne eines Europaregisters ausgegeben. Die Daten sind unvollständig, da nicht alle Länder die Inseminationen in einem nationalen Register erfassen (so auch unter anderem in Deutschland). Hierbei fand man bei Frauen unter 40 Jahren in 94.100 Zyklen eine Schwangerschaftsrate von 12,6 %, bei Frauen über 40 Jahren fiel diese auf 8,2 % pro Zyklus ab [2].

Eine Studie der französischen Fortpflanzungszentren erbrachte bereits 1982 einen klaren Beleg für die Altersabhängigkeit der Fertilität [53]: bei Frauen, deren Ehemänner aufgrund einer Azospermie infertil waren, wurden donogene Inseminationen durchgeführt. Mit zunehmendem Alter nahmen die Schwangerschaftsraten dabei deutlich ab. Die kumulative Schwangerschaftsrate (Schwangerschaftsrate in einem Beobachtungszeitraum von 12 konsekutiven Inseminationszyklen) betrug 74 % für jüngere Frauen unter 31 Jahren, sie nahm auf 62 % für die Altersgruppe der 31–35-Jährigen ab und betrug für Frauen über 35 Jahre nur noch 54 %. Die Schwangerschaftsraten pro Zyklus lagen bei 11 %, 9 % bzw. 6,5 % (Abb. 2). Ferrara und Mitarbeiter konnten in einer retrospektiven Analyse von 1056 Zyklen bei

262 Frauen zeigen, dass die Schwangerschaftsraten nach donogener IUI signifikant vom Alter abhängen: 18,5 % für Frauen unter 35 Jahre, 11,9 % bei Frauen zwischen 35 und 40 Jahren und 5,4 % bei Frauen über 40 Jahre [54]. Die Autoren kommen deshalb auch richtigerweise zu dem Schluss, dass eine Inseminationsbehandlung für Frauen über 40 Jahre eine wenig sinnvolle Behandlungsalternative ist.

Die Dauer des Kinderwunsches korreliert positiv mit ansteigendem Alter. Deshalb ist hier prinzipiell der gleiche Zusammenhang festzustellen wie bei der Altersbetrachtung. Je länger der Kinderwunsch besteht, desto geringer sind die Erfolgsaussichten, nach IUI schwanger zu werden [55].

Anzahl der Inseminationszyklen

Die Frage, wie viele Inseminationszyklen empfehlenswert sind, bevor man mit der Behandlung aufhört oder mit IVF/ICSI weiter macht, ist pauschal nicht zu beantworten. Hier spielen die vorangehende Diagnostik, die Dauer des Kinderwunsches, das Alter des Paares und die Spermienqualität eine wesentliche Rolle [56]. Während der Gesetzgeber generell eine hinreichende Erfolgsaussicht bei bis zu acht Inseminationen im Spontanzklus und drei Inseminationen nach hormoneller Stimulation sieht, empfehlen einige Autoren, nach drei [57] bzw. vier Versuchen aufzuhören und dann mit IVF weiter zu verfahren. Andere sehen keinen rationalen Grund, vor neun Inseminationen aufzuhören [58]. Letztlich bleibt die optimale Anzahl der Inseminationszyklen auch eine Frage der Wahrscheinlichkeitstheorie: Verringert sich die Chance pro Zyklus in Abhängigkeit der Anzahl durchgeführter IUIs, weil die Sterilitätsursache durch die Behandlung unbeeinflusst bleibt? Oder steigt sie, weil die Anzahl der Misserfolge die Chance für einen Erfolg erhöht und die Sterilitätsursache so zumindest teilweise beeinflusst wird? Oder aber bleibt sie gleich, weil Behandlung und Sterilitätsursache unabhängige Variablen sind? Man wird in der Praxis nicht umhin kommen, jeden einzelnen Fall individuell zu betrachten. In Ermangelung besserer prognostischer Faktoren als dem Alter der Patientin, der Dauer des Kinderwunsches und dem Spermogramm, muss auch die psychische und finanzielle Situation der Patientin in Be-

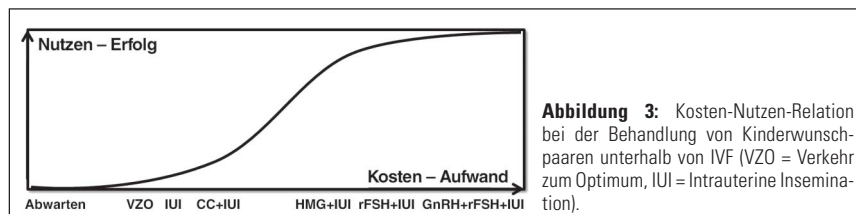


Abbildung 3: Kosten-Nutzen-Relation bei der Behandlung von Kinderwunschpaaren unterhalb von IVF (VZO = Verkehr zum Optimum, IUI = Intrauterine Insemination).

tracht gezogen werden, bevor man die Inseminationstherapie über den vierten bis sechsten Zyklus hinaus fortsetzt.

Insemination und IVF

Aus eigener Erfahrung und gestützt durch die Ergebnisse in der Literatur ist es deshalb empfehlenswert, ältere Frauen, Patientinnen mit lang andauerndem Kinderwunsch und Paare mit eingeschränktem Spermogramm zügig den erfolgreicheren reproduktionsmedizinischen Methoden wie IVF und ICSI zuzuführen.

Bei einem Vergleich der Behandlungsergebnisse nach intrauteriner Insemination versus einer In-vitro-Fertilisation unter der Indikation Normozoospermie bis leichte Subfertilität/OAT I nach WHO konnten wir in Essen bei 1410 Patienten in 2303 Inseminationszyklen eine Schwangerschaftsrate pro Zyklus von 15,3 % erzielen. Diese Behandlungen fanden meistens unter begleitender kontrollierter ovarieller Stimulation statt. Inseminationen im unstimulierten Zyklus werden bei uns nach Möglichkeit vermieden. Ein Großteil dieser Patienten beendete die homologe Inseminationsbehandlung wegen Misserfolg und ließ anschließend Maßnahmen der assistierten Fertilisation (IVF, ICSI) durchführen. Hierbei konnte nach erfolglosen intrauterinen Inseminationen bei 1077 Patientinnen in 1504 Zyklen eine fast doppelte so hohe Schwangerschaftsrate von 29,3 % erreicht werden.

Neben den deutlich besseren Ergebnissen hat die Durchführung der IVF insbesondere den Vorteil, dass wertvolle Erkenntnisse in Bezug auf die Eizellqualität, das Fertilisationsverhalten der Spermien und die Embryoqualität gewonnen werden, die auch eine Aussage zur weiteren Prognose zulassen. Im Gegensatz dazu bleibt das ganze biologische Geschehen rund um die Insemination im Dunkeln. Zusätzlich muss man bedenken, dass eine Insemination nach vorheriger Stimulation auch ein nicht geringes Mehrlingsrisiko birgt. Deshalb

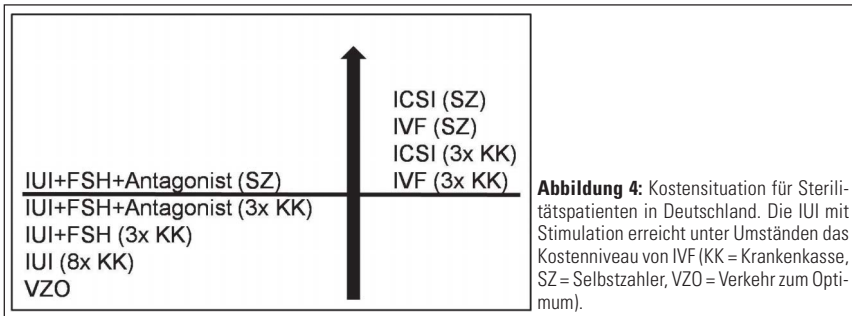
ist auch eine kritische Betrachtung der IUI-Daten im Hinblick auf die Abhängigkeit der Schwangerschaftsraten von der Anzahl der Follikel (eine positive Korrelation ist ja offensichtlich [59]) obsolet, da hier höhergradige Mehrlingschwangerschaften in Kauf genommen werden. Auch eine Follikelreduktion ist aus medizinischer und finanzieller Sicht wenig sinnvoll, da sie dem Aufwand einer IVF sehr nahe kommt [60].

Effizienz der Insemination

Auch nach ausgiebigem Studium der publizierten Arbeiten zur IUI ist es nicht möglich, genaue Erfolgsraten anzugeben. Nur wenige Arbeiten berichten von Schwangerschaftsraten > 15 %. Laut ESHRE-Daten von 2004 ist die IVF/ICSI mehr als doppelt so erfolgreich wie die IUI (26,6 %/27,1 % vs. 12,4 %), deshalb ist neben der rein medizinischen Betrachtung auch eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse für die Patienten sehr wichtig [2].

Sicher ist der VZO das preiswerteste Behandlungsverfahren, aber es bleibt wohl auch in der Mehrzahl der Fälle auch das ineffektivste. Die Behandlungskosten und die Effektivität folgen einem sigmoiden Kurvenverlauf. Erst ein erhöhter Behandlungsaufwand (IUI mit COH) wird mit deutlich besseren Schwangerschaftsraten belohnt. Eine weitere Steigerung der therapeutischen Möglichkeiten bringt außer steigenden Kosten nur noch wenig Nutzen für die Patientin (Abb. 3).

Ist die Inseminationsbehandlung im einfachsten Fall Insemination und begleitende Ovarstimulation mit Clomifen sicher ein preiswertes Behandlungsverfahren von ca. € 100,- pro Zyklus, so steigen doch die Kosten bis zu einem maximalen Verfahren von Stimulation mit rekombinantem FSH und Antagonisten-Gabe zur Vermeidung der vorzeitigen Luteinisierung schnell auf über € 1000,- pro Zyklus. Werden diese Kosten mit in das Kalkül einbezogen, dann



ist der Schritt zu Verfahren mit der doppelten Erfolgsquote wie der IVF oder gar ICSI [2] nur noch gering (Abb. 4), dieses vor allen Dingen in Anbetracht der hälftigen Subventionierung durch die gesetzlichen Krankenkassen in der Bundesrepublik Deutschland.

Kosten-Nutzen-Analysen aus Kanada und England empfehlen ebenfalls die Vornahme der IVF als die kostengünstigere Analyse. So werden in Kanada die Kosten für eine Lebendgeburt nach IVF auf \$ 35.144,- geschätzt, während sie für ein Kind nach gonadotropinstimulierter IUI bei \$ 66.960,- liegen sollen [61]. Eine Berechnung für Großbritannien ergab ebenfalls deutliche Kostenvorteile für die IVF [62].

Doch die Durchführung der assistierten Fertilisation (IVF/ICSI) hat nicht nur Kostenvorteile. Hier werden auch wertvolle Erkenntnisse in Bezug auf die Eizellqualität, das Fertilisationsverhalten der Spermien und die Embryoqualität gewonnen, die eine Aussage zur weiteren Prognose zulassen. Im Gegensatz dazu bleibt das ganze biologische Geschehen rund um die Insemination im Dunkeln.

■ Insemination im internationalen Trend

Der Trend in der Reproduktionsmedizin geht hin zu aufwendigen Verfahren. Dies insbesondere auch unter dem Gesichtspunkt, dass die Patienten bei der Erstkonsultation oder erstmaligen Äußerung des Kinderwunsches immer älter werden (Durchschnittsalter in unserem Zentrum zurzeit über 34 Jahre). Dieser Trend lässt sich auch daran ablesen, dass in europäischen Ländern wie z. B. Finnland (40 % ICSI) und Spanien (85 % ICSI), aber auch in scheinbar weniger hochtechnisierten Ländern wie der Türkei

(96 % ICSI) heute sehr schnell auf die aufwendigen Verfahren der assistierten Fertilisation ausgewichen wird. Dies bestätigt auch der internationale Trend des Verhältnisses zur IVF. Geht man davon aus, dass ICSI die Indikation für die männliche Subfertilität ist, im Vergleich zur IVF als überwiegend weiblicher Indikation, lässt sich über die letzte Dekade eine statistisch signifikante Zunahme der Verfahren der intrazytoplasmatischen Spermiejektion feststellen.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Bei einem Vergleich der Insemination gegenüber den aufwendigeren Verfahren der assistierten Fertilisation (IVF/ICSI) stellte die Inseminationsbehandlung zunächst das einfachste Verfahren im reproduktionsmedizinischen Therapiespektrum dar, das für den Patienten und den Arzt offensichtliche Vorteile hat. Die Kosten sind gering, die Natürlichkeit der Behandlung wird weitgehend gewahrt. Für den Arzt ergibt sich zunächst eine Patientenbindung ohne großen Aufwand. Die Nachteile für den Patienten sind sicher zunächst die schlechten/niedrigen Behandlungsergebnisse. Die Kostenrelation wird immer ungünstiger, vor allem, wenn intensive Stimulationsmethoden begleitend durchgeführt werden. Hierbei steigt u. a. auch das Mehrlingsrisiko bei multifollikulärer Entwicklung stark an. Ein engmaschiges Follikelscreening und konsequenter Abbruch der Behandlung bei mehr als zwei Follikeln würde dem zwar entgegenwirken, aber die Kostensituation für die Patientin würde sich dadurch nicht verbessern.

Eine absolute Indikation für die Insemination besteht bei den eher seltenen anatomischen Deviationen und ggf. bei psychogen bedingter Infertilität.

Bei idiopathischer Sterilität oder mildem OAT-Syndrom/Subfertilität stellt die Inseminationsbehandlung lediglich eine Einstiegsbehandlung in der ART dar, da ihre Effektivität nicht überbewertet werden darf.

Der Automatismus – eingeschränktes Ejakulat = Insemination – muss kritisch hinterfragt werden, besonders bei fortgeschrittenem Alter auf weiblicher Seite. Therapieempfehlungen sollten hier sehr schnell vonseiten des Andrologen mit dem Reproduktionsmediziner besprochen werden. Es muss immer die komplexe weibliche Seite mit in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden.

Wegen des fehlenden Erkenntnisgewinns und der niedrigen Erfolgsraten schwindet aber die Bedeutung der Insemination.

■ Relevanz für die Praxis

Die Insemination ist ein einfaches Verfahren der Reproduktionsmedizin und wird häufig als die erste Behandlungsoption bei ungewollter Kinderlosigkeit betrachtet. Ihre Erfolgschancen werden gemeinhin überschätzt und zwar sowohl von Patienten als auch von Ärzten. Erst unter hohem Aufwand wie ovarieller Stimulation mit Gonadotropinen, Ultraschallmonitoring und Ovulationsinduktion werden mit der IUI akzeptable Ergebnisse von etwa 10–15 % erzielt. Da die Erfolgsaussichten stark vom weiblichen Alter beeinflusst werden, ist die Insemination keine Therapie für ältere Patientinnen. Ebenso ist sie keine Option für Paare mit stärkerer Einschränkung der Spermienparameter. Frauenärzte und Urologen (Andrologen) sind angehalten, Paare mit Kinderwunsch entsprechend umfassend aufzuklären, auch unter dem Aspekt einer Kosten-Nutzen-Rechnung, und zügig die Kooperation mit dem spezialisierten Reproduktionsmediziner zu suchen.

Literatur:

1. D-I-R, Deutsches IVF-Register. Jahrbuch 2007. Bad-Segeberg, Germany; Deutsches IVF-Register D-I-R. Ärztekammer Schleswig-Holstein, 2007.
2. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG; European IVF-monitoring (EIM) Consortium; European Society of Human Repro-

- duction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23: 756–71.
3. Seibel MM (ed). *Infertility: A Comprehensive Text*. Appleton & Lange, Norwalk, 1997.
4. Huszar G, DeCherney AH. The role of intrauterine insemination in the treatment of infertile couples. In: *The Yale experience (eds). Artificial Insemination, Seminars in Reproductive Endocrinology*. Grune and Stratton, New York, 1987.
5. Sims JM. *Clinical Notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition*. Wood, New York, 1867.
6. Moghissi KS. Some reflections on intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1986; 46: 13–5.
7. Allen NC, Herbert CM 3rd, Maxson WS, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz AC. Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil Steril* 1985; 44: 569–80.
8. Kremer J. A new technique for intrauterine insemination. *Int J Fertil* 1979; 24: 53–6.
9. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature* 1969; 221: 632–5.
10. Edwards RG. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. *Amer J Obstet Gynecol* 1969; 96: 192–200.
11. Lopata A, Patullo MJ, Chang A, James B. A method for collecting motile spermatozoa from human semen. *Fertil Steril* 1976; 27: 677–84.
12. Paulson JD, Polakoski KL. A glass wool column procedure for removing extraneous material from the human ejaculate. *Fertil Steril* 1977; 28: 178–81.
13. Daya S, Gwatkin RBL, Bissessar H. Separation of motile human spermatozoa by means of a glass bead column. *Gamete Res* 1987; 17: 375–80.
14. Lessley BA, Garner DL. Isolation of motile spermatozoa by density gradient centrifugation in percoll. *Gamete Res* 1983; 1: 49–61.
15. Sakkas D, Manicardi GC, Tomlinson M, Mandrioli M, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U. The use of two density gradient centrifugation techniques and the swim-up method to separate spermatozoa with chromatin and nuclear DNA anomalies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1112–6.
16. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosovsky A, Yagoda A, Lederman H, Artzi S, Gross M, Barak Y. Pregnancy rates are higher with intracytoplasmic morphologically selected sperm injection than with conventional intracytoplasmic injection. *Fertil Steril* 2003; 80: 1413–9.
17. Johnson LA, Welch GR, Keyvanfar K, Dorfmann A, Fugger EF, Schulman JD. Gender preselection in humans? Flow cytometric separation of X and Y spermatozoa for the prevention of X-linked diseases. *Hum Reprod* 1993; 8: 1733–9.
18. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“). *Bundesanzeiger* 2008; 19: 375.
19. Leridon H, Spira A. Problems in measuring the effectiveness of infertility therapy. *Fertil Steril* 1984; 41: 580–6.
20. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64: 22–8.
21. <http://www.regenbogeneltern.de/html/bechermethode.html> [Zitat vom: 2. 2. 2009].
22. Cohlen BJ. Intrauterine Insemination and controlled ovarian hyperstimulation. In: Templeton A, Cooke I, O'Brien PMS (eds). *Evidence-based Fertility Treatment*. RCOG Press, London, 1998.
23. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a metaanalysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865–72.
24. Prietl G, Haidl G, Krebs D. Sterilitätsbehandlung durch homologe intrauterine Insemination. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 376–83.
25. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. *European Society of Human Reproduction and Embryology*. *Hum Reprod* 1994; 9: 1112–8.
26. Patton PE, Burry KA, Thurmond A, Novy MJ, Wolf DP. Intrauterine insemination outperforms intracervical insemination in a randomized, controlled study with frozen, donor semen. *Fertil Steril* 1992; 57: 559–64.
27. Cohlen BJ, te Velde ER, van Kooij RJ, Looman CW, Habbema JD. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod* 1998; 13: 1553–8.
28. Gerli S, Gholami H, Manna C, Di Frega AS, Vitiello C, Unfer V. Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. *Hum Reprod* 1992; 7: 801–5.
29. Kosmas IP, Tatsioni A, Kolibianakis EM, Verpoest W, Tournaye H, Van der Elst J, Devroey P. Effects and clinical significance of GnRH antagonist administration for IUI timing in FSH superovulated cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 367–72.
30. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernández ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2008; 89: 620–4.
31. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 2004; 82: 17–24.
32. Liu W, Gong F, Luo K, Lu G. Comparing the pregnancy rates of one versus two intrauterine inseminations (IUIs) in male factor and idiopathic infertility. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 75–9.
33. Randall GW, Gantt PA. Double vs. single intrauterine insemination per cycle: use in gonadotropin cycles and in diagnostic categories of ovulatory dysfunction and male factor infertility. *J Reprod Med* 2008; 53: 196–202.
34. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD004507.
35. Dickey RP, Pyrzak R, Lu PY, Taylor SN, Rye PH. Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril* 1999; 71: 684–9.
36. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996; 11: 732–6.
37. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 74–81.
38. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1522–34.
39. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 75: 661–8.
40. Evenson DP, Darzynkiewicz Z, Melamed MR. Relation of mammalian sperm chromatin heterogeneity to fertility. *Science* 1980; 210: 1131–3.
41. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl* 2000; 21: 33–44.
42. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, Spano M, Bungum L, Erenpreiss J, Giwercman A. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod* 2007; 22: 174–9.
43. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2002; 17: 3122–8.
44. Nicopoulos JD, Gillings-Smith C, Almeida PA, Homa S, Norman-Taylor JQ, Ramsay JW. Sperm DNA fragmentation in subfertile men: the effect on the outcome of intracytoplasmic sperm injection and correlation with sperm variables. *BJU Int* 2008; 101: 1553–60.
45. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2008; 89: 823–31.
46. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23: 2663–8.
47. Lin MH, Kuo-Kuang Lee R, Li SH, Lu CH, Sun FJ, Hwu YM. Sperm chromatin structure assay parameters are not related to fertilization rates, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, but might be related to spontaneous abortion rates. *Fertil Steril* 2008; 90: 352–9.
48. Erenpreiss J, Elzanaty S, Giwercman A. Sperm DNA damage in men from infertile couples. *Asian J Androl* 2008; 10: 786–90.
49. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, Wordsworth S, Tay C, Harrold A, McQueen D, Lyaill H, Johnston L, Burrage J, Grossett S, Walton H, Lynch J, Johnstone A, Kini S, Raja A, Templeton A. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 7: 337.
50. Snick HK, Collins JA, Evers JL. What is the most valid comparison treatment in trials of intrauterine insemination, timed or unstimulated intercourse? A systematic review and meta-analysis of indirect evidence. *Hum Reprod* 2008; 23: 2239–45.
51. Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. *Bevölkerung Fakten – Trends – Ursachen – Erwartungen – Die wichtigsten Fragen*. http://www.bib-demographie.de/cfn_099/nn_750442/SharedDocs/Publikationen/DE/Download/Broschueren/bev2_2004.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/bev2_2004.pdf.
52. DeCherney AH, Berkowitz GS. Female fecundity and age. *N Engl J Med* 1982; 306: 424–6.
53. Schwartz D, Maya MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982; 306: 404–6.
54. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine insemination with frozen donor sperm. Pregnancy outcome in relation to age and ovarian stimulation regime. *Hum Reprod* 2002; 17: 2320–4.
55. Tomlinson MJ, Amissh-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentic B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11: 1892–6.
56. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of pre-ovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002; 78: 1088–95.
57. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001; 75: 88–91.
58. Custers IM, Steures P, Pompes P, Flierman P, van Kasteren Y, van Dop PA, van der Veen F, Mol BW. Intrauterine insemination: how many cycles should we perform? *Hum Reprod* 2008; 23: 885–8.
59. Tomlinson MJ, Amissh-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentic B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11: 1892–6.
60. De Geyter C, De Geyter M, Castro E, Bals-Pratsch M, Nieschlag E, Schneider HP. Experience with transvaginal ultrasound-guided aspiration of supernumerary follicles for the prevention of multiple pregnancies after ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1996; 65: 1163–8.
61. Bhatt T, Baibergenova A. A comparison of the cost-effectiveness of in vitro fertilization strategies and stimulated intrauterine insemination in a Canadian health economic model. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: 411–20.
62. Pashayan N, Lyrazopoulos G, Mathur R. Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC Health Serv Res* 2006; 6: 80.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)