

(19)



(11)

EP 2 529 695 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
05.12.2012 Patentblatt 2012/49

(51) Int Cl.:
A61D 19/02 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **12170102.3**

(22) Anmeldetag: **30.05.2012**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
BA ME

(30) Priorität: **31.05.2011 DE 102011076844**

(71) Anmelder: **German Genetics International GmbH**
49661 Cloppenburg (DE)

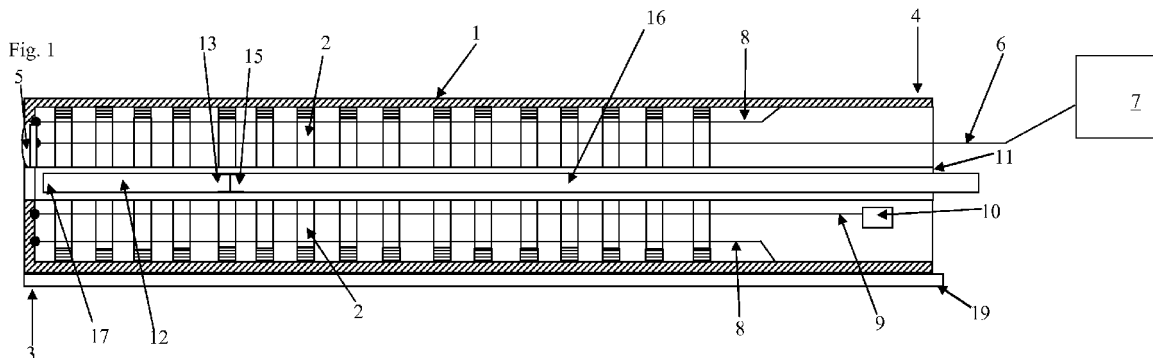
(72) Erfinder:
• **Rath, Detlef**
31535 Neustadt (DE)
• **Großfeld, Rudolf**
31535 Neustadt (DE)
• **Strohmeyer, Marlene**
37574 Einbeck (DE)

(74) Vertreter: **Taruttis, Stefan Georg**
TARUTTIS Patentanwaltskanzlei
Aegidientorplatz 2b
30159 Hannover (DE)

(54) Endoskop zum Gametentransfer

(57) Die Erfindung stellt ein Endoskop und ein unter Verwendung des Endoskops durchführbares Verfahren zum Transport von Spermien in oder bis hinter die uterotubale Verbindung bzw. in den Eileiter eines weiblichen

Säugetiers mittels eines Behälters bereit, der an einem Ende einer flexiblen Leitung angeschlossen ist, wobei der Behälter einschließlich der daran angeschlossenen Leitung längsverschieblich im Arbeitskanal eines Endoskops angeordnet ist.



EP 2 529 695 A2

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein mit der Vorrichtung durchführbares Verfahren zum Transfer von Gameten, z.B. Oozyten in Kombination mit Spermien, insbesondere nur Spermien, in den Eileiter eines weiblichen Säugetiers, insbesondere bis in oder hinter die utero-tubale Verbindung bzw. in den Eileiter zur unchirurgischen Übertragung von Gameten bis in oder hinter die utero-tubale Verbindung bzw. in den Eileiter von weiblichen, insbesondere nicht-menschlichen Säugetieren, insbesondere für die endoskopische Fertilisierung weiblicher Säugetiere, insbesondere von Huftieren, z.B. Pferden, bevorzugt von Paarhufern, z.B. von Rindern, Schweinen, Schafen und Ziegen. Entsprechend betrifft die Erfindung Verfahren und Vorrichtung zur nichtchirurgischen Übertragung von Gameten enthaltenden Flüssigkeiten in den Eileiter weiblicher Säugetiere. Vorrichtung und Verfahren gemäß der Erfindung ermöglichen z.B. eine Fertilisierung mit sehr geringen Zahlen fertiler Spermien, insbesondere maximal 10%, bevorzugt maximal 5%, bevorzugter maximal 1% der Spermienanzahl, die üblicherweise für die künstliche Besamung in den Uterus oder ins tiefe Uterushorn verwendet werden.

[0002] Gattungsgemäße Kathetervorrichtungen, die für die unchirurgische Übertragung von Spermien eingesetzt werden, weisen einen starren oder flexiblen Schlauch auf, der maximal bis ins tiefe Uterushorn angeordnet werden kann, um dort Spermien einzubringen.

[0003] Eine Übertragung in den Eileiter ist bislang ausschließlich chirurgisch oder laparoskopisch durch die Bauchdecke und Bauchhöhle oder parauterin möglich.

[0004] Das erfindungsgemäße Endoskop ist insbesondere zur Verwendung für den Transfer von Spermien direkt in den Eileiter, insbesondere in den Eileiter des Rindes (intratubaler Transfer von Spermien) und bevorzugt für den Transfer geschlechtsspezifisch sortierter Spermien beim Rind geeignet. Das erfindungsgemäße Endoskop ist ausschließlich durch natürliche Körperöffnungen eines weiblichen Säugetiers anordnbar und erlaubt daher ein nichtchirurgisches Verfahren bzw. ein nicht-medizinisches Verfahren zum Transfer von Spermien in den Eileiter, insbesondere in den Abschnitt des Eileiters, der an die utero-tubale Verbindung angrenzt und/oder in einen Abschnitt des Eileiters zwischen Fimbrientrichter und utero-tubaler Verbindung. Entsprechend stellt das Verfahren unter Verwendung des erfindungsgemäßen Endoskops keinen chirurgischen Eingriff beim Tier dar, da dies ausschließlich durch natürliche Öffnungen des weiblichen Genitaltrakts einführbar ist, d.h. unblutig bzw. ohne eine Gewebsverletzung zu verursachen.

[0005] Entsprechend ist auch das erfindungsgemäße Verfahren zum Transfer einer Spermien enthaltenden Flüssigkeit in den Eileiter, insbesondere bei nicht-menschlichen Säugetieren, ein nicht-medizinisches Verfahren, sondern kann von einem Techniker durchgeführt werden und dient insbesondere zur künstlichen Fertilisierung, z.B. mittels intratubalen Gametentransfers. Das erfindungsgemäße Verfahren ist insbesondere keine Heilbehandlung, sondern ein Verfahren zur Etablierung einer Trächtigkeit, insbesondere beim nicht-menschlichen Säugetier.

Stand der Technik

[0006] Die DE 19606925 B4 beschreibt einen Katheter für die künstliche Besamung von Elefanten, der an seiner Spitze zwei separat aufblasbare Ballons aufweist.

[0007] Die EP 0214043 beschreibt einen Katheter zur chirurgischen Besamung, der transperitoneal anzuordnen ist.

[0008] Die DE 29703451 U1 beschreibt einen Besamungskatheter für Schweine, der auf seiner Außenseite eine Schraubenwendel aufweist und aus einem zylindrischen Rohrstück gebildet sein kann, das zur Führung eines Endoskops dienen kann.

[0009] Die EP 1177776 B1 beschreibt einen Besamungskatheter, der insbesondere zur Überwindung der ineinandergreifenden Gewebefalten des Zervikalkanals von beispielsweise Rindern und kleinen Wiederkäuern geeignet sein soll, um tief im Uterus besamen zu können. Der Katheter weist ein Rohr mit einer spiralförmigen Außenseite auf, durch welches ein flexibler Schlauch vorgeschoben werden kann, der vorzugsweise flexible Längsrippen hat.

[0010] Es ist bekannt, dass die für die künstliche Besamung erforderlichen Spermienzahlen durch Besamung tief ins Uterushorn verringert werden können. Eine weitere Reduktion der erforderlichen Anzahl von Spermien kann zum Beispiel beim Schwein und Schaf nur dadurch erreicht werden, dass Spermien direkt chirurgisch in den Eileiter eingebracht werden; eine nicht-chirurgische Besamung mit geringeren Spermienzahlen als sie bei der Besamung tief ins Uterushorn erforderlich sind, ist insbesondere bei Paarhufern, insbesondere bei kleinen Wiederkäuern und beim Rind bislang nicht bekannt.

Aufgabe der Erfindung

[0011] Die Aufgabe der Erfindung liegt darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren bereitzustellen, die angepasst sind, nicht-chirurgisch Spermien bis in den Eileiter des weiblichen Genitaltrakts, insbesondere eines Rindes oder anderen Wiederkäuers zu transferieren. Dazu soll die Vorrichtung geeignet sein, den Genitaltrakt eines weiblichen Wiederkäuers ohne Gewebsverletzung bis zum Eileiter zu passieren, um z.B. beim Rind sowohl die ineinandergreifenden Faltungen

der Zervix als auch den faltenreichen Uterus und ein daran anschließendes Uterushorn mit wendelförmigem bzw. widerhornartigem Verlauf zu überwinden.

Allgemeine Beschreibung der Erfindung

[0012] Die Erfindung löst die Aufgabe mit den Merkmalen der Ansprüche und insbesondere mit einem Endoskop und einem unter Verwendung des Endoskops durchführbaren Verfahren, bei dem der Transport einer Gameten, die insbesondere Spermien sind, enthaltenden Flüssigkeit in oder bis hinter die utero-tubale Verbindung bzw. in den Eileiter eines weiblichen Säugetiers mittels eines Behälters erfolgt, der an einem Ende einer flexiblen Leitung angeschlossen ist, wobei der Behälter einschließend der daran angeschlossenen Leitung längsverschieblich an einem Endoskop angeordnet ist, z.B. im Arbeitskanal des Endoskops, welches mit seinem distalen Ende voran durch den Genitaltrakt kontrolliert vorgeschoben werden kann, da es an seinem distalen Ende einen optischen Sensor bzw. Detektor als Detektionseinrichtung aufweist und eine zum proximalen Ende des Endoskops führende Datenleitung, an welche eine Anzeigeeinheit angeschlossen ist. Ein optischer Sensor kann insbesondere ein elektronischer Kamerachip mit einem Kabel als Datenleitung sein, an die ein Bildschirm als Anzeigeeinheit bzw. Anzeigefläche angeschlossen ist. Alternativ kann ein Detektor eine optische Glasfaser sein, deren Querschnittsfläche als optischer Sensor bzw. als Detektor ein Abbild aufnimmt, wobei die Glasfaser die Datenleitung bildet, mit z.B. einem Okular oder einer Kamera mit einem angeschlossenen Bildschirm als Anzeigeeinheit. Mit Hilfe einer Steuerungseinrichtung, die am proximalen Ende des Endoskops angeordnet ist, kann das Endoskop unter optischer Kontrolle, die mittels der Detektionseinrichtung an seinem distalen Ende erfolgt, durch die Zervix, den Uterus und das Uterushorn bis vor die Öffnung der utero-tubalen Verbindung vorgeschoben werden, so dass dann durch Längsverschieben der flexiblen Leitung über das Endoskop hinaus ein Ende des an der flexiblen Leitung angeordneten Behälters in die utero-tubale Verbindung bzw. bis in den Eileiter vorgeschoben werden kann und anschließend mittels Druckbeaufschlagung der flexiblen Leitung in die utero-tubale Verbindung bzw. in den Eileiter entleert werden kann. Das Endoskop weist am distalen Ende eine Lichtquelle auf, z.B. den Austrittsquerschnitt einer längs durch das Endoskop angeordneten Lichtleitfaser oder eine Diode. In der Beschreibung werden Spermien stellvertretend für Gameten genannt, so dass eine Bezugnahme auf Spermien auch Oozyten bzw. Oozyten in Kombination mit Spermien umfasst.

[0013] Erfindungsgemäß wird der Behälter, der vorzugsweise ein flexibler Schlauch mit einem proximalen und einem distalen Ende ist, mit seinem proximalen Ende an das distale Ende der flexiblen Leitung angeschlossen, bzw. mit diesem verbunden. Da der Behälter eine Spermien enthaltende Flüssigkeit enthält, kann diese Flüssigkeit nach Positionierung des distalen Endes des Behälters in der utero-tubalen Verbindung bzw. im Eileiter durch Druckbeaufschlagung der flexiblen Leitung, beispielsweise mit Gas oder einer Flüssigkeit, in die utero-tubale Verbindung bzw. den Eileiter entleert werden. Durch die Verwendung eines Behälters zur Aufnahme der Spermien enthaltenden Flüssigkeit kann das Volumen der Flüssigkeit auf das Innenvolumen des Behälters beschränkt sein, der vorzugsweise ein Volumen von 5 bis 200 μL oder bis 150 μL , bevorzugt 10 bis 80 μL , bis 60 μL , insbesondere < 50 μL aufweist, bevorzugt 5 bis 30 μL , insbesondere 10 bis 20 μL , während das Innenvolumen der flexiblen Leitung mit einem vorzugsweise inerten Medium gefüllt ist, das keine Spermien enthält, sondern lediglich zur Druckbeaufschlagung des Behälters dient. In Verbindung mit der Positionierung der Spermien enthaltenden Flüssigkeit in die utero-tubale Verbindung bzw. in den Eileiter ist es zur Etablierung einer Trächtigkeit ausreichend, dass die darin enthaltende Flüssigkeit eine geringe Anzahl von Spermien enthält, beispielsweise beim Rind im Bereich von 10.000 bis 1 Million Spermien, bevorzugt bis 500.000 oder bis 200.000 Spermien, bevorzugt 10.000 bis 100.000 Spermien insgesamt, die daher sehr viel niedriger ist als eine selbst für die Besamung tief ins Uterushorn erforderliche Anzahl von Spermien, die im Bereich von ca. 3,5 Millionen beim Rind liegt.

[0014] Bevorzugt sieht das Verfahren vor, dass eine Spermien enthaltende Flüssigkeit in den Behälter eingefüllt ist, für eine Lagerdauer in dem Behälter eingefroren, insbesondere tiefgeköhlt ist, aufgetaut wird und nach Öffnen am proximalen Ende mit der flexiblen Leitung verbunden wird und nach Öffnen des distalen Behälterendes, vor oder nach dem Verbinden mit der flexiblen Leitung, im Arbeitskanal des Endoskops angeordnet wird, wobei der Behälter noch vollständig innerhalb des Arbeitskanals des Endoskops angeordnet ist und z.B. nicht über das distale Ende des Endoskops hervorsteht. Nach Bewegen des distalen Endes des Endoskops durch den Genitaltrakt bis vor die Öffnung der utero-tubalen Verbindung in das Uterushorn wird das distale Ende des Behälters in die utero-tubale Verbindung bzw. bis in den Eileiter durch Bewegen der flexiblen Leitung längs des Arbeitskanals des Endoskops vorgeschoben und anschließend durch Druckbeaufschlagung entleert.

[0015] Der Behälter kann z.B. einen Innendurchmesser von 0,2 bis 6 mm, vorzugsweise 0,25 bis 0,8 mm, bevorzugt 0,4 bis 0,6 mm aufweisen, bei einer Wandstärke im Bereich von 0,1 bis 0,5 mm, vorzugsweise 0,15 bis 0,4 mm, bevorzugt 0,2 bis 0,3 mm aufweisen. Die flexible Leitung hat vorzugsweise denselben Außendurchmesser wie der Behälter und kann denselben Innendurchmesser aufweisen. Bevorzugt sind der Behälter und die flexible Leitung jeweils Schlauchabschnitte aus Kunststoff, z.B. aus Polytetrafluorethylen (PTFE).

[0016] Generell ist es bevorzugt, dass für das Tiefgefrieren ein erfindungsgemäß bevorzugter Behälter aus einem Schlauch mit maximal 1 mm Innendurchmesser jeweils endständig verschlossen ist. Optional kann der Behälter innerhalb

eines größeren Behälters als Hülle, beispielsweise einem Schlauchstück mit 2 bis 3 mm Außendurchmesser enthalten sein, wobei der Zwischenraum zwischen dem Behälter und dem als Hülle verwendeten Schlauchstück gasgefüllt ist, beispielsweise mit Luft oder CO₂, wobei der als Hülle verwendete Schlauch vorzugsweise beidseitig endverschlossen ist. Eine solche Hülle ist für die Handhabung, insbesondere beim Befüllen, für das Kühlen und Lagern, sowie für die

Etikettierung von Behältern mit geringem Durchmesser vorteilhaft.

[0017] Für die Verbindung des proximalen Endes des Behälters mit dem distalen Ende der flexiblen Leitung ist es bevorzugt, beide gegeneinander in eine Verbindungshülse zu schieben, in der das distale Ende der flexiblen Leitung und das proximale Ende des Behälters dichtend miteinander verbunden sind, beispielsweise formschlüssig und/oder kraftschlüssig aneinander gekoppelt sind. Besonders bevorzugt erfolgt das Verbinden dadurch, dass die Hülse in die Aufnahmeausnehmung einer Positionierhilfe angeordnet wird, die an beiden Enden der Aufnahmeausnehmung Führungstrichter aufweist. Die Führungstrichter können jeweils umfänglich geschlossen sein oder anteilig ausgebildet sein, z.B. mit einem sich zur Aufnahmeausnehmung verjüngenden U-förmigen Querschnitt. Das distale Ende der flexiblen Leitung wird durch den einen Führungstrichter in die in der Aufnahmeausnehmung angeordnete Hülse eingeschoben und das proximale Ende des Behälters wird durch den gegenüberliegenden Führungstrichter in die Verbindungshülse eingeschoben.

[0018] Für die Verbindung der flexiblen Leitung mit dem Behälter kann die Verbindungshülse auf ihrer Innenseite Klebstoff aufweisen, insbesondere Haftkleber oder ein mechanisches Rückhalteelement und/oder durch Verformen mittels der Positionierhilfe mit der flexiblen Leitung und/oder dem Behälter verbunden werden, insbesondere verklemmt werden. Ein solches Verformen der Verbindungshülse mittels der Positionierhilfe kann durch Pressen eines oder zweier Druckkörper, die schwenkbar an der Positionierhilfe angebracht sind, gegen die Verbindungshülse erfolgen. Ein mechanisches Rückhalteelement, z.B. ein Widerhaken, kann durch Umbiegen eines Wandbereichs oder Randbereichs der Verbindungshülse gebildet sein, so dass der Wandbereich oder Randbereich in den Innenraum der Verbindungshülse hineinragt. Vorzugsweise weist die Verbindungshülse an ihren Endabschnitten angeordnete und gegen ihre Mitte gerichtete mechanische Rückhalteelemente auf. Bevorzugt weist eine Verbindungshülse etwa in ihrer Längsmitte eine anteilige oder umlaufende Nut auf, die den Innenquerschnitt der Hülse in der Mitte verringert und bei Verwendung der Hülse zur Verbindung des Behälters mit der flexiblen Leitung einen Anschlag bildet. Entsprechend betrifft die Erfindung auch ein System, das das Endoskop und eine Positionierhilfe umfasst, die eine Aufnahmeausnehmung für eine Verbindungshülse umfasst, und zwei auf den Querschnitt der Aufnahmeausnehmung gerichtete Führungsflächen.

[0019] Für das Tiefkühlen auf Lagertemperatur, insbesondere auf die Temperatur von Trockeneis von -78°C bis -79°C, auf die Temperatur von Stickstoffdampf von ca. -140°C oder auf die Temperatur flüssigen Stickstoffs von -196°C, ist es bevorzugt, das Kühlen des mit Spermien enthaltender Flüssigkeit gefüllten schlauchförmigen Behälters mit der folgenden Kühlrate durchzuführen:

- Kühlen des Behälters mit der Spermien enthaltenden Flüssigkeit auf 2 bis 10°C, insbesondere auf 4 bis 5 °C, z.B. von Raumtemperatur, innerhalb von z.B. 0,5 bis 4h, bevorzugt in 1 bis 3h, optional mit anschließender Lagerung bei der erreichten Temperatur, z.B. für 3 bis 24h,
- Zugabe von Gefrierschutzmittel, beispielsweise Glycerin, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, Propylenglycol, Ethylenglycol oder Dimethylsulfoxid,
- Kühlen auf -7 bis -8 °C mit einer Rate von -1 bis -5°C/min, bevorzugt von -2 °C/min bis -4 °C/min,
- Kühlen auf eine Temperatur von maximal -79°C, bevorzugt auf eine Temperatur von maximal -120 °C bis -130°C, bevorzugt auf eine Temperatur von ca. -140°C oder auf eine Temperatur von -196 °C mit einer Rate von mindestens -5 °C/min, bevorzugt -10 °C/min bis -80 °C/min, bevorzugt bis -60 °C/min, noch bevorzugt mit einer Abkühlrate von bis zu -20 °C/min, z.B. mittels temperaturgesteuerter Zuführung von Stickstoffdampf oder mittels eines Thermoelements,
- optional Lagern, z.B. bei einer Temperatur von -79°C, einer Temperatur von ca. -140°C oder einer Temperatur von -196 °C, z.B. durch direktes Überführen in flüssigen Stickstoff.

[0020] Dieses Kühlverfahren ist bevorzugt, da sich herausgestellt hat, dass die Verfahren, wie sie für das Tiefkühlen üblicher Behälter, die für die künstliche Besamung verwendet werden (Außendurchmesser 2 mm, Länge 133 mm, für ca. 230 bis 250 µL Innenvolumen oder 3 mm Außendurchmesser, 133 mm Länge für 500 µL Innenvolumen), für das Tiefkühlen der erfindungsgemäß bevorzugten sehr dünnen Behälter mit sehr geringem Innenvolumen nicht geeignet sind.

[0021] Alternativ zur Anbindung des Behälters am distalen Ende der flexiblen Leitung kann der Behälter einstückig mit der flexiblen Leitung ausgebildet sein, bzw. den distalen Abschnitt der flexiblen Leitung bilden. Dies ist bevorzugt, wenn die Gameten, insbesondere Spermien enthaltende Flüssigkeit unmittelbar vor dem Einführen des Endoskops mit der flexiblen Leitung durch den Genitaltrakt in den distalen Abschnitt der flexiblen Leitung gefüllt bzw. eingezogen wird, der den Behälter bildet.

[0022] In einer ersten Ausführungsform sieht das Verfahren zur Überwindung der Zervix vor, das Endoskop zumindest in dem Abschnitt zu versteifen, der sich vom proximalen Ende bis durch die Vagina und durch die Zervix erstreckt, um

das Endoskop vorzuschieben..

[0023] Generell weist die Vorrichtung ein Endoskop mit einem distalen und einer am proximalen Ende angeordneten optischen Detektionseinrichtung auf, die mittels einer Datenleitung, die bis zum proximalen Ende läuft, an eine Anzeigeeinheit angeschlossen ist, die besonders bevorzugt am proximalen Ende des Endoskops angeordnet ist. Zur Steuerung der Biegung des distalen Abschnitts des Endoskops weist dieses zumindest 2, vorzugsweise 3, besonders bevorzugt 4 längs verlaufende Steuer- oder Zuelemente auf, die unabhängig vom Material auch als Steuerdrähte bezeichnet werden. Die Steuerelemente sind in einem distalen Abschnitt des Endoskops mit dessen Mantel verbunden und am proximalen Ende mit einer Betätigungseinrichtung als Aktor, die eine manuelle oder elektronisch gesteuerte Kürzung bewirken und ggf. die Längung eines parallelen gegenüberliegenden Steuerelements, so dass bei Betätigung der Steuereinrichtung das distale Ende des Endoskops gebogen wird. Entsprechend sind Steuerdrähte z.B. gegenläufig mit einem gemeinsamen Aktor oder einzelnen Aktoren verbunden. Ein gemeinsamer Aktor für zwei Steuerdrähte kann als Handrad ausgebildet sein, mit dem vorzugsweise jeweils zwei auf gegenüberliegenden Wandabschnitten des Endoskops angeordnete Steuerdrähte verbunden sind, die gegenläufig mit einem Handrad verbunden sind. Alternativ kann ein Aktor ein steuerbarer Stellmotor sein, der insbesondere mittels einer manuell kontrollierbaren Steuerung steuerbar ist. Die Steuerdrähte verlaufen bevorzugt in Führungen längs des Endoskops.

[0024] Das Endoskop weist einen längs des Endoskops verlaufenden Arbeitskanal auf, innerhalb dessen die flexible Leitung verschieblich angeordnet ist. Der Arbeitskanal kann auf dem Mantel, bevorzugt innerhalb des Mantels des Endoskops angeordnet sein.

[0025] In einer ersten Ausführungsform weist das Endoskop zumindest in einem Abschnitt, vorzugsweise über seine gesamte Länge in einem Abstand zu seiner Längsmittelachse angeordnete Elemente auf, die in einem Betriebszustand voneinander axial beabstandet sind, sowie ein längs des Endoskops angeordnetes Element, das zumindest abschnittsweise aus einer Formgedächtnislegierung besteht, das auch als Element mit Formgedächtnislegierung bezeichnet wird. Die in einem Abstand zur Längsmittelachse des Endoskops angeordneten Elemente sind bevorzugt voneinander axial beabstandet und axial gegeneinander beweglich und können auch als axial beabstandete und axial gegeneinander bewegliche Wandelemente oder Wandabschnitte bezeichnet werden. Bevorzugt erstreckt sich der Abschnitt des Elements mit Formgedächtnislegierung, der aus Formgedächtnislegierung besteht, maximal über den axialen Abschnitt des Endoskops, über den sich die axial beabstandete und axial gegeneinander bewegliche Wandabschnitte erstrecken, so dass die Erwärmung des Elements mit Formgedächtnislegierung bei Stromdurchfluß in dem axialen Abschnitt auftritt, über den sich diese Wandabschnitte erstrecken. Bei der bevorzugten Anordnung des Elements mit Formgedächtnislegierung innerhalb dieser Wandabschnitte bilden diese vorteilhaft eine Barriere gegen den Übergang von Wärme in die Außenfläche des Endoskops und verringern daher beim Gebrauch die Erwärmung umliegenden Gewebes.

[0026] Das Element mit Formgedächtnislegierung kann in einem Abschnitt, der insbesondere an das proximale Ende des Endoskops angrenzt, aus Formgedächtnislegierung bestehen, und dem angrenzenden Abschnitt aus im Wesentlichen nicht temperaturabhängig formveränderlichem Material, z.B. Metall oder Kunststoff bestehen, der sich in Richtung auf das distale Ende des Endoskops erstreckt. Bei Betätigung des Elements mit Formgedächtnislegierung, beispielsweise durch Erwärmung mittels Stromdurchflusses auf eine Temperatur jenseits ihrer Schalttemperatur werden die beabstandeten angeordneten Elemente entlang der Achse des Endoskops gegeneinander gezogen, oder in einer zweiten Variante legt sich das Element mit Formgedächtnislegierung kraftschlüssig und/oder formschlüssig gegen die beabstandeten Elemente, die insbesondere bevorzugt einstückig in Form einer ersten Spirale ausgebildet sind. In der ersten Variante können die axial beabstandeten Elemente in Form axial beabstandeter Ringe oder in Form einer oder mehrerer Wendeln ausgebildet sein, die innerhalb des Mantels jeweils in axialem Abstand um die Längsachse des Endoskops angeordnet sind. Das Element mit Formgedächtnislegierung kann einen oder mehrere längs des Endoskops verlaufende Zugdrähte bilden, so dass sich bei Betätigung des einteiligen oder mehrteiligen Elements mit Formgedächtnislegierung dieses verkürzt und die axial beabstandeten Elemente gegeneinander bewegt werden, so dass diese durch Kraftschluss gegeneinander fixiert werden, bzw. bei Betätigung des Elements aus Formgedächtnislegierung, die zu einer Längung des Elements mit Formgedächtnislegierung längs des Endoskops führt, der Kraftschluss zwischen den axial beabstandeten Elementen aufgehoben wird und das Endoskop durch die Verschieblichkeit der axial beabstandeten Elemente gegeneinander biegsam wird. In dieser Variante ist es bevorzugt, dass die Steuerdrähte einstückig mit den Elementen aus Formgedächtnislegierung ausgebildet sind, so dass die Steuerdrähte zumindest abschnittsweise aus einer Formgedächtnislegierung bestehen, insbesondere in einem an das proximale Ende angrenzenden Abschnitt des Endoskops. Diese Ausführungsform ist dadurch vorteilhaft, dass die längs innerhalb des Endoskops angeordneten Betätigungselemente aus Steuerdrähten bestehen, vorzugsweise 2 bis 4 Steuerdrähten, die zumindest abschnittsweise oder vollständig aus Formgedächtnislegierung bestehen, die mit einer Betätigungseinrichtung zur gesteuerten Temperierung zumindest des Abschnitts aus Formgedächtnislegierung und am proximalen Ende des Endoskops mit einer Steuereinrichtung verbunden sind. Generell bevorzugt sind die abschnittsweise oder vollständig aus Formgedächtnislegierung ausgebildeten Steuerdrähte durch die Betätigungseinrichtung parallel angesteuert, so dass die Steuerdrähte gleichzeitig bei Über- oder Unterschreiten der Schalttemperatur verkürzt oder gelängt werden.

[0027] Bevorzugt erstreckt sich das Element mit Formgedächtnislegierung nur innerhalb des axialen Bereichs des

Endoskops, über den sich die Wandabschnitte erstrecken und ist innerhalb oder außerhalb der Wandabschnitte angeordnet. Das Element mit Formgedächtnislegierung erstreckt sich z.B. entlang der Längsachse des Endoskops, insbesondere parallel zu dieser, und entlang der Wandabschnitte, wobei das Element mit Formgedächtnislegierung mit seiner Bewegungsrichtung parallel zu der Richtung angeordnet ist, in der die Wandabschnitte gegeneinander verschieblich sind, wodurch eine Betätigung zur Längenänderung des Elements mit Formgedächtnislegierung führt, deren Bewegungsrichtung parallel zu der Richtung liegt, in der die Wandabschnitte gegeneinander verschieblich sind. Alternativ oder zusätzlich ist das Element mit Formgedächtnislegierung mit seiner Bewegungsrichtung gegen die Wandabschnitte angeordnet, wodurch eine Betätigung zur Längenänderung des Elements mit Formgedächtnislegierung zur Anordnung bzw. zum Andrücken des Elements mit Formgedächtnislegierung gegen die Wandabschnitte führt. In jeder dieser Ausführungsformen führt die Betätigung des Elements mit Formgedächtnislegierung zur Versteifung des Abschnitts des Endoskops, über den sich die Wandabschnitte erstrecken. In erfindungsgemäßen Ausführungsformen ist das Element mit Formgedächtnislegierung eingerichtet, bei seiner Betätigung eine Versteifung des axialen Abschnitts zu erzeugen, über den sich die Wandabschnitte erstrecken, insbesondere dadurch, dass das Element mit Formgedächtnislegierung eingerichtet ist, bei seiner Betätigung die Wandabschnitte axial gegeneinander zu ziehen oder sich radial gegen diese zu drücken. Generell ist das Element mit Formgedächtnislegierung daher eingerichtet, bei Betätigung, z.B. im mit Strom beaufschlagten Zustand, Druck auf die Wandabschnitte auszuüben, z.B. in Bezug auf die Längsachse des Endoskopabschnitts, in dem die Wandabschnitte angeordnet sind, Druck in axialer und/oder radialer Richtung, und im nicht betätigten Zustand, z.B. im stromfreien Zustand, keinen Druck auf die Wandabschnitte auszuüben.

[0028] Generell bevorzugt weist das Formgedächtnismetall ein Schaltverhalten auf, das bei Überschreiten der Schalttemperatur eine Versteifung des Endoskops bewirkt, insbesondere eine Kontraktion des Elements mit Formgedächtnismetall. In dieser Ausführung des Formgedächtnismetalls beschränkt sich die zur Überschreitung der Schalttemperatur erforderliche Erwärmung des Elements aus Formgedächtnismetall auf den Abschnitt, der sich vom proximalen Ende des Endoskops bis zumindest in den Abschnitt erstreckt, der durch die Zervix geschoben wird. Dadurch weist das Endoskop in dem an sein distales Ende angrenzenden Abschnitt kein Element aus Formgedächtnismetall auf, so dass eine Erwärmung des Behälters vermieden wird, und damit eine Schädigung der darin enthaltenen Gameten. In der zweiten Ausführungsform, in der das Element mit Formgedächtnismetall eine Spirale ist, die koaxial innerhalb einer ersten Spirale angeordnet ist, die insbesondere aus herkömmlichem, nicht- Formgedächtnismetall besteht, kann das Formgedächtnismetall ein Schaltverhalten aufweisen, das eine Expansion bei Überschreiten der Schalttemperatur aufweist. In dieser Ausführungsform erfolgt bei Überschreiten der Schalttemperatur eine Versteifung des Endoskops durch den Kraftschluss zwischen erster Spirale und dem spiralförmigen Element aus Formgedächtnismetall.

[0029] Die Betätigungseinrichtung für die Elemente mit Formgedächtnislegierung ist vorzugsweise eine elektronische Steuerungseinrichtung zur Temperierung dieser Elemente, insbesondere zur gleichzeitigen Ansteuerung der Elemente mit Formgedächtnislegierung, z.B. zur gesteuerten Beaufschlagung mit Strom zur Erwärmung von Elementen mit Formgedächtnislegierung auf eine Temperatur oberhalb der Schalttemperatur.

[0030] In der zweiten Variante ist das Element mit Formgedächtnislegierung eine Spirale, die koaxial zu einer ersten Spirale angeordnet ist, die einstückig aus den in einem Abstand zur Längsmittelachse angeordneten Elementen gebildet ist. Bei dieser zweiten Variante führt die kraftschlüssige Annäherung des spiralförmigen Elements mit Formgedächtnislegierung gegen die erste Spirale zu einer Versteifung des Endoskops, z.B. bei Expansion des spiralförmigen Elements mit Formgedächtnislegierung bei Anordnung innerhalb der ersten Spirale und bei Kontraktion des spiralförmigen Elements mit Formgedächtnislegierung bei Anordnung außerhalb der ersten Spirale.

[0031] In einer zweiten Ausführungsform wird der Abschnitt des Endoskops, der durch die Zervix angeordnet wird, durch ein Führungselement versteift, das zumindest teilweise umfänglich und längsverschieblich um das Endoskop angeordnet ist. Ein solches Führungselement mit beispielsweise halbkreisförmigem, U-förmigem oder geschlossenem Profil, vorzugsweise mit ringförmigem Querschnitt, nimmt das flexible Endoskop in seinem Innenquerschnitt auf, so dass für die Passage der Zervix das Führungselement durch die Zervix angeordnet wird, während das Endoskop in dem Führungselement angeordnet ist oder nach Anordnung des Führungselements in der Zervix durch das Führungselement vorgeschoben wird. Bevorzugt wird beim Verfahren zunächst das Führungselement mit einem darin angeordneten Mandrin durch die Zervix angeordnet, dann der Mandrin zurückgezogen und anschließend das Endoskop durch das Führungselement vorgeschoben. Besonders bevorzugt weist das Führungselement an seinem zum uterusseitigen Ende der Zervix vorgeschobenen distalen Ende ein abspreizbares Halteelement auf, das nach Verschieben des Führungselements durch die Zervix und vor Herausziehen des Mandrins abgespreizt wird, um das Führungselement einseitig gegen die Zervix zu fixieren. Das Halteelement kann z.B. ein aufblasbarer Ballon oder eine abspreizbare Spange aufweisen, die z.B. mit einem auf dem Führungselement aufliegenden längsverschieblichen Draht oder Rohr verbunden ist und durch Verschieben dieses Drahts oder Rohrs längs zum Führungselement abgespreizt bzw. angelegt wird. Ein solches Endoskop für den Transport einer Gameten enthaltenden Flüssigkeit in den Eileiter eines weiblichen Säugetiers ist in dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendbar, wobei das Endoskop zumindest einen mit einem Aktor versehenen Steuerdraht aufweist und eine flexible Leitung mit einem distalen Ende, die in einem längs des Endoskops verlaufenden Arbeitskanal verschieblich ist, eine an seinem distalen Ende angeordnete Lichtquelle, eine an seinem distalen Ende

angeordnete Sensorfläche, die mittels einer Datenleitung längs des Endoskops mit einer Anzeigeeinheit verbunden ist, wobei das distale Ende der flexiblen Leitung mit dem proximalen Ende eines an beiden Enden offenen Behälters verbunden und durch die flexible Leitung mit Druck beaufschlagbar ist und wobei das Endoskop längsverschieblich in einem starren Führungselement angeordnet ist.

[0032] Optional weist das Endoskop an seinem distalen Ende zumindest ein abspreizbares Element auf, das vorzugsweise anteilig oder vollständig umfänglich radial vom Mantel des Endoskops abspreizbar ist. Ein solches Element kann beispielsweise ein um das distale Ende des Endoskops ringförmig angeordneter aufblasbarer Ballon oder einseitig bis sternförmig abspreizbare Spangen aufweisen. Ein solches abspreizbares Element wird bei Positionierung des distalen Endes des Endoskops vor die utero-tubale Verbindung innerhalb des Uterushorns abgespreizt, um das Endoskop innerhalb des Uterushorns zu fixieren bzw. gegen des Uterushorn abzustützen, insbesondere vor und während des Vorschiebens der flexiblen Leitung mit dem Spermien enthaltenden Behälter bis zumindest vor die oder in die utero-tubale Verbindung.

[0033] Es ist bevorzugt, während des Verfahrens zumindest den Uterus zu insufflieren, vorzugsweise mit steriler Luft oder Inertgas, insbesondere CO₂ oder Stickstoff. Entsprechend weist bevorzugt das Endoskop auf seinem Mantel oder innerhalb seines Mantels eine Leitung zur Zuführung eines Mediums zur Insufflierung auf, die vorzugsweise in einem distalen Abschnitt des Endoskops mündet und eine Einlassöffnung am proximalen Ende des Endoskops aufweist. Die Leitung zur Zuführung eines Mediums zur Insufflierung kann einstückig mit dem Arbeitskanal ausgebildet sein, so dass der Arbeitskanal bzw. der lichte Querschnitt zwischen Arbeitskanal und darin angeordneter flexibler Leitung die Leitung für Insufflierungsmedium bildet. In dieser Ausführung weist der Arbeitskanal an seinem Ende am proximalen Ende des Endoskops bevorzugt ein Anschlußstück mit 2 Zugangsöffnungen, z.B. ein Y-Stück auf, das eine an dessen einer Zugangsöffnung angeschlossene Quelle für Insufflierungsmedium mit dem Arbeitskanal verbindet und durch dessen andere Zugangsöffnung die flexible Leitung in den Arbeitskanal einführbar ist.

[0034] Alternativ oder zusätzlich kann das Führungselement eine längs verlaufende Leitung zur Zuführung eines Mediums zur Insufflierung aufweisen, die am distalen Ende des Führungselements mündet und vorzugsweise eine Einlassöffnung am proximalen Ende des Führungselements umfasst, die dem proximalen Ende des Endoskops zugewandt ist, oder am proximalen Ende des Endoskops angeordnet ist.

Genaue Beschreibung der Erfindung

[0035] Die Erfindung wird nun genauer anhand von Beispielen mit Bezug auf die Figuren beschrieben, in denen schematisch

- Figur 1 einen Querschnitt einer Ausführungsform des Endoskops zeigt,
- Figur 2 eine weitere Ausführungsform des Endoskops im Querschnitt zeigt,
- Figur 3 eine weitere Ausführungsform des Endoskops im Querschnitt zeigt,
- Figur 4 einen Ausschnitt einer Ausführungsform des Endoskops zeigt,
- Figur 5 ein Führungselement zur Führung eines darin angeordneten Endoskops zeigt,
- Figur 6 einen Querschnitt durch einen distalen Abschnitt des Endoskops mit einem optionalen Führungselement zeigt,
- Figur 7 die Anordnung des Führungselements beim Verfahren zeigt,
- Figuren 8 und 9 Ausführungsformen der axial beabstandeten Elemente des Endoskops zeigen und
- Figur 10 eine perspektivische Ansicht einer Positionierhilfe zeigt.

[0036] In den Figuren bezeichnen gleiche Bezugsziffern funktionsgleiche Bestandteile. Die Einrichtung zur Betätigung bzw. Ansteuerung des Elementes 8 mit Formgedächtnislegierung ist in den Figuren nicht dargestellt und kann generell eine Stromquelle bzw. ein Thermoelement sein.

[0037] Die Figur 1 zeigt eine erste Ausführungsform des erfindungsgemäßen Endoskops, das innerhalb eines Mantels 1 axial beabstandete Ringe 2 zeigt, die sich in einem radialen Abstand um die Längsmittelachse des Endoskops erstrecken und die zumindest über einen Teil der Länge des Endoskops angeordnet sind. In der Schnittebene sind die Ringe 2 geschnitten und unterhalb in Aufsicht gezeigt. Am distalen Ende 3 des Endoskops, das dem proximalen Ende 4 gegenüber liegt, ist eine Sensorfläche 5 einer Detektionseinrichtung angeordnet, insbesondere ein optischer Detektor oder die Stirnfläche einer optischen Glasfaser. Die Sensorfläche 5 ist mittels einer Datenleitung 6, die z.B. ein elektrisches Kabel oder eine Glasfaser ist, und längs des Endoskops angeordnet ist, mit einem Bildschirm 7 als Anzeigeeinheit verbunden.

[0038] Längs des Endoskops und etwa parallel zu der Achse, entlang derer die Ringe 2 angeordnet sind, ist zumindest ein Element 8 mit Formgedächtnislegierung angeordnet, das am distalen Ende 3 des Endoskops und im Bereich des proximalen Endes 4 befestigt ist. Abhängig von der Formänderung bei Überschreiten oder Unterschreiten der Schalltemperatur, die vorzugsweise mittels einer Betätigungseinrichtung durch Beaufschlagung mit Strom gesteuert einstellbar

ist, ist das Endoskop im gestreckten Zustand des Elements 8 mit Formgedächtnislegierung flexibel, da die Ringe 2 voneinander beabstandet und gegeneinander beweglich sind, während im kontrahiertem Zustand des Elements mit Formgedächtnislegierung die Ringe 2 kraftschlüssig und/oder formschlüssig gegeneinander angeordnet sind, und das Endoskop eine höherer Steifheit hat. In einem ersten, nicht kontrahierten Betriebszustand des Elements 8 mit Formgedächtnislegierung weist das Endoskop dieser Ausführung daher eine höhere Flexibilität bzw. geringere Steifheit auf, als im kontrahierten Zustand des Elements aus Formgedächtnislegierung.

[0039] Zur Biegung zumindest des an das distale Ende 3 angrenzenden Abschnitts des Endoskops weist dieses zumindest einen längs des Endoskops verlaufenden Steuerdraht 9 auf, der mittels eines Aktors 10, der vorzugsweise am proximalen Ende 4 des Endoskops angeordnet ist, unter Spannung gesetzt werden kann. Wegen der exzentrischen Anordnung des Steuerdrahts 9 führt das Aufbringen einer Spannung auf den Steuerdraht 9 mittels des Aktors 10 zu einer Biegung des Endoskops.

[0040] Der Arbeitskanal 11 verläuft längs des Endoskops und kann wie gezeigt innerhalb des Mantels 1 bzw. innerhalb des Endoskops, vorzugsweise koaxial im Endoskop, angeordnet sein oder außen auf dem Mantel 1 aufliegen. Innerhalb des Arbeitskanals 11 ist der Behälter 12 angeordnet, dessen proximales Ende 13 mit dem distalen Ende 15 der flexiblen Leitung 16 verbunden ist, vorzugsweise mittels einer Verbindungshülse 14, die den Behälter 12 an dessen proximalem Ende 13 und die flexible Leitung 16 an deren distalem Ende 15 umgreift. Der Behälter 12 weist an seinem proximalen Ende 13 eine mit dem Volumen der flexiblen Leitung 16 verbundene Einlassöffnung auf, und an seinem gegenüberliegenden distalen Ende 17 eine Auslassöffnung, durch die bei Druckbeaufschlagung der flexiblen Leitung 16 vom proximalen Ende 4 des Endoskops die in dem Behälter 12 enthaltene Spermien enthaltende Flüssigkeit austritt.

[0041] Figur 2 zeigt eine alternative Ausführungsform des Endoskops, bei der die radial von der Längsachse des Endoskops beabstandeten Elemente, die jeweils axial beabstandet sind, einstückig in Form einer ersten Spirale 18 ausgebildet sind. Entsprechend der in Figur 1 gezeigten Ausführungsform führt die Kontraktion eines Elements 8 mit Formgedächtnislegierung zur kraftschlüssigen und/oder formschlüssigen Anordnung der jeweiligen Stirnflächen der Spirale 18 gegeneinander, und damit zu einer höheren Steifheit des Endoskops.

[0042] Beim erfindungsgemäßen Verfahren wird die höhere Steifheit des Endoskops zumindest in dem Abschnitt eingestellt, der sich vom proximalen Ende des Endoskops bis zu dem innerhalb der Zervix angeordneten Abschnitt erstreckt, um deren Passage und ein Vorschieben des Endoskops zu erlauben, während das Element mit Formgedächtnislegierung in dem Abschnitt, der uterusseitig der Zervix, bzw. innerhalb des Uterus, innerhalb eines Uterushorns bis vor die utero-tubale Verbindung angeordnet wird, in der ersten Ausführungsform im expandierten bzw. nicht kontrahierten Zustand vorliegt, so dass dort das Endoskop biegsam ist, um mittels der Betätigung eines Steuerdrahts 9 mittels eines Aktors 10 die Krümmung des Endoskops steuerbar ist. Die optische Kontrolle der Positionierung des Endoskops erfolgt mittels des auf dem Bildschirm 7 als Anzeigeeinheit angezeigten Abbilds, das von der Sensorfläche 5 aufgenommen wird. Bevorzugt wird der Uterus während des Verfahrens insuffliert, und entsprechend weist das erfindungsgemäße Endoskop vorzugsweise eine längs des Endoskops angeordnete Insufflierungsleitung 19 auf, die zum Transport eines Mediums zur Insufflierung dient, und insbesondere am distalen Ende 3 des Endoskops mündet. Wie dargestellt, kann die Leitung 19 zur Insufflierung außerhalb des Mantels 1 angeordnet sein, oder innerhalb des Mantels 1.

[0043] Die Figur 3 zeigt die Ausführungsform, bei der das Endoskop dadurch versteifbar ist, dass die radial von der Längsachse beabstandeten, axial beabstandeten Elemente einstückig in Form einer ersten Spirale 18 ausgebildet sind, und das Element 8 mit Formgedächtnislegierung eine koaxialen Spirale dazu bildet, innerhalb oder außerhalb der einstückig ausgebildeten radial von der Längsmittelachse des Endoskops beabstandeten Elemente 18. Wie dargestellt ist, kann der Mechanismus zur Versteifung des Endoskops nur aus der aus dem spiralförmigen Element 8 mit Formgedächtnislegierung und der gegenläufigen ersten Spirale 18 bestehen, die die einstückig die axial beabstandeten Elemente bildet. In dieser Ausführungsform wird eine Versteifung des Endoskops dadurch erreicht, dass das spiralförmige Element 8 mit Formgedächtnislegierung sich in einem Zustand kraftschlüssig gegen die erste Spirale 18 legt, während bei Beabstandung des spiralförmigen Elements 8 mit Formgedächtnislegierung von der ersten Spirale 18 das Endoskop eine höhere Flexibilität aufweist.

[0044] In einer weiteren, in Figur 4 ausschnittsweise dargestellten Ausführungsform kann das Endoskop dadurch mittels eines Elements 8 aus Formgedächtnismetall versteifbar sein, dass angrenzend an oder innerhalb des Mantels 1 ein Geflecht aus Drähten bzw. Elementen 8 einer Formgedächtnislegierung angeordnet ist. Vorzugsweise bestehen die formgebenden Elemente des Endoskops bzw. die die Längssteifigkeit des Endoskops bestimmenden Elemente dieser Ausführungsform aus dem von einem Mantel umfassten Geflecht aus Elementen 8 aus Formgedächtnislegierung, zumindest einem Steuerdraht 9, der innerhalb des Geflechts aus Elementen 8 mit Formgedächtnislegierung angeordnet ist, wobei der Steuerdraht 9 an seinem einen Ende mit dem Endoskop verbunden ist und an seinem anderen Ende mit einem Aktor 10 verbunden ist, der gesteuert eine Zugkraft auf den Steuerdraht 9 ausüben kann. Innerhalb des von dem Geflecht aus Elementen 8 mit Formgedächtnislegierung aufgespannten Querschnitts ist der Arbeitskanal 11 angeordnet, in dem die flexible Leitung 16 längsverschieblich geführt ist, an deren distalen Ende 15 der Behälter 12 mit Spermien enthaltender Flüssigkeit angeordnet ist, wobei am distalen Ende 3 des Endoskops eine Sensorfläche 5 angeordnet ist, die mittels einer längs durch das Endoskop verlaufenden Datenleitung 6 mit einem Bildschirm 7 verbunden ist; bevorzugt

weist auch das Endoskop dieser Ausführungsform eine längs des Endoskops verlaufende Leitung 19 für ein Insufflierungsmedium auf, deren Auslassöffnung in einem an das distale Ende 3 des Endoskops angrenzenden Abschnitt angeordnet ist, vorzugsweise am distalen Ende 3 des Endoskops. Alternativ kann die Leitung 19 für ein Insufflierungsmedium durch den lichten Querschnitt zwischen dem Arbeitskanal 11 und der darin angeordneten flexiblen Leitung 16 ausgebildet sein.

[0045] Figur 5 zeigt ein starres Führungselement 30 im Längsschnitt mit koaxial darin längsverschieblich geführtem Endoskop. Das Führungselement weist entsprechend der bevorzugten Ausführungsform an dem Ende, das uterusseitig gegen die Zervix angeordnet wird, ein als aufblasbarer Ballon 31 oder abspreizbare Spange 32 ausgebildetes abspreizbares Element 31, 32 auf. In dieser zweiten Ausführungsform wird die für die Passage der Zervix Z erforderliche Steifheit dadurch für das Endoskop erzeugt, dass das starre Führungselement 30 um das Endoskop angeordnet wird, so dass das Endoskop dauerhaft biegsam sein kann und die abschnittsweise Steifheit durch das starre Führungselement 30 erzeugt wird. Die Spange 32 kann z.B. durch einen Zugdraht 33 zu betätigen sein, der längs des Führungselements 30 verläuft. Der Ballon 31 kann z.B. durch einen längs des Führungselements 30 verlaufenden Schlauch 34 zu betätigen sein.

[0046] Der in Figur 6 gezeigte Querschnitt durch das distale Ende des Endoskops mit optional das Endoskop zumindest teilweise umfassendem starren Führungselement 30 zeigt die Sensorfläche 5 und die vom distalen Ende 17 des Behälters 12 gebildete Auslassöffnung für die Spermien enthaltende Flüssigkeit innerhalb der von der Längsachse des Endoskops beabstandeten Elemente, die als Ringe 2 oder einstückig als erste Spirale 18 ausgebildet sein können, mit z.B. in Ösen 21 geführten Elementen 8 mit Formgedächtnislegierung. Figur 7 zeigt schematisch die Anordnung des starren Führungselements 30 durch die Zervix Z eines Rindes, bis das am distalen Ende des starren Führungselements 30 angebrachte abspreizbare Element 31, 32 uterusseitig U gegen die Zervix Z anliegt. Das abspreizbare Element 31, 32 dient vorzugsweise zur Abdichtung des Uterus U bei dessen Insufflierung. Der vom starren Führungselement 30 aufgespannte Querschnitt durch die Zervix Z dient zur längsverschieblichen Aufnahme des Endoskops.

[0047] Figuren 8 und 9 zeigen optionale ineinander greifende Vorsprünge und Ausnehmungen 20, die jeweils einander gegenüberliegend an Stirnflächen der Ringe 2 angeordnet sein können, mittels derer die von der Längsmittelachse des Endoskops beabstandeten, axial beabstandeten Elemente bei Kontraktion eines Elements 8 mit Formgedächtnislegierung formschlüssig ineinander greifen und das Endoskop versteifen.

[0048] Figur 10 zeigt schematisch eine Positionierungshilfe mit einer Aufnahmeausnehmung 40, die in einer Grundplatte 41 gebildet ist. Beidseitig der Aufnahmeausnehmung 40 sind zumindest anteilig ausgebildete Führungstrichter bzw. Führungsflächen 42, 43 ausgebildet. Zur Verbindung des proximalen Endes 13 des Behälters 12 mit dem distalen Ende 15 der flexiblen Leitung 16 wird vorzugsweise die Verbindungshülse 14 in die Aufnahmeausnehmung 40 angeordnet, wobei der Behälter 12 und die flexible Leitung 16 jeweils entlang der Oberfläche eines anteiligen Führungstrichters 42, 43 in Richtung auf die Aufnahmeausnehmung 40 geführt werden, und damit in die Verbindungshülse 14. Mittels zumindest eines schwenkbar an der Grundplatte 41 angebrachten Druckkörpers 44 kann Druck auf die Verbindungshülse 14 ausgeübt werden, während sie in der Aufnahmeausnehmung 40 angeordnet ist. Für die Schwenkbarkeit der Druckkörper 44 an der Grundplatte 21 sind die Druckkörper 44 vorzugsweise an einem schwenkbar an der Grundplatte 41 angelenkten Träger 45 angebracht.

Beispiel 1: Tiefgefrieren von Bullenspermien in Behälter aus PTFE mit 0,4 bis 0,56 mm Innendurchmesser, 0,23 mm Wandstärke

[0049] Frisch gewonnenes Bullensperma wurde in üblichem Tris-Eigelb-Verdünner auf 500.000 Spermien pro 20 µL verdünnt, auf 5°C gekühlt und dann mit Gefrierschutzmittel (Glycerin) auf 2 bis 15% versetzt und in PTFE - Schlauch mit einem Innendurchmesser von ca. 0,5 mm eingezogen, Gesamtvolumen ca. 20 µL. Der Behälter wurde durch Ultraschallschweißen beidseitig endverschlossen und in einen üblichen Behälter für die künstliche Besamung (Straw) mit 2 mm Innendurchmesser geschoben, der ebenfalls beidseitig durch Verschweißen verschlossen wurde.

[0050] Die Behälter wurden für 45 min in einem auf 12°C temperierten Kühlschrank gelagert, anschließend für 2 h in einem Kühlraum von 5°C. Das Einfrieren erfolgte durch Kühlen mit einer Rate von -2°C/min auf -8°C und anschließend mit einer Rate von -10°C/min im Stickstoffdampf auf -130°C, mit anschließendem Überführen in flüssigen Stickstoff. Nach einer Lagerung für mindestens zwei Tage wurden die Behälter aus dem flüssigen Stickstoff genommen und durch Inkubieren in Luft bei Raumtemperatur innerhalb von 1 bis 5 min auftauen gelassen. Zur Charakterisierung der Befruchtungsfähigkeit wurden die verdünnten Spermien vor dem Einfrieren und nach dem Einfrieren nach Anfärbung mit dem Fluoreszenzfarbstoff SYBR14 in Kombination mit PI (Propidiumiodid) mittels FACS gemessen, um ihre Membran-Integrität (PI-negative haben ungeschädigte Membranen) zu prüfen, und die Beweglichkeit wurde im automatisierten Verfahren nach CASA bestimmt.

[0051] Aus einer Mehrzahl von Versuchen wurden die folgenden Mittelwerte erhalten:

EP 2 529 695 A2

Membran-Integrität

vor Einfrieren	nach Einfrieren	Kontrolle nach Einfrieren
82,89% intakt	46,77% intakt	55,97 % intakt

Motilität

vor Einfrieren		nach Einfrieren		Kontrolle nach Einfrieren	
motil	progressiv motil	motil	progressiv motil	motil	progressiv motil
82%	62%	53%	46%	58,2%	46,8%

[0052] Als Kontrolle wurde ein Aliquot der verdünnten Spermien in einem herkömmlichen Straw (2 mm Innendurchmesser, 230 µL Gesamtvolumen) parallel eingefroren und aufgetaut.

[0053] Dieses Ergebnis zeigt, dass eine Spermien enthaltende Flüssigkeit in einem Behälter mit einem sehr geringen Innendurchmesser, insbesondere mit einem Durchmesser von kleiner 0,6 mm gekühlt und tiefgefroren werden kann, und anschließend aufgetaut, sodass befruchtungsfähige Spermien in dem Behälter enthalten sind.

Beispiel 2: Übertragung von Spermien in den Eileiter bei Rindern

[0054] Da die Befruchtungsraten bei künstlicher Besamung vom Betrieb, Rinderbestand und Bullen abhängen, wurden zur Kontrolle parallel drei Kontrollgruppen mit herkömmlicher künstlicher Besamung in den Uteruskörper eingesetzt, jeweils mit 15 Millionen Spermien im Versuchsmonat (parallel), in dem Monat zuvor (vorher) und in dem Monat nach dem Versuch (nachher), insgesamt 578 Tiere. Diese Spermien stammten von allen im Betrieb verwendeten Bullen. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren wurden insgesamt 60 Tiere belegt, jeweils mit 850.000 bis 1,1 Millionen Spermien, die in der utero-tubalen Verbindung platziert worden.

[0055] Im einzelnen wurden mittels Transfers von 850.000 bis 1,1 Millionen Spermien in die utero-tubale Verbindung die folgenden Tiere belegt:

	Anzahl belegter Tiere	TU+ Anzahl Tiere	TU+ %
Bulle 1	60	18	30,0

Vergleichsgruppen:

	Anzahl belegter Tiere	TU+ Anzahl Tiere	TU+ %
1 Monat vorher	256	88	34,4
gleicher Monat	104	34	32,7
1 Monat nachher	218	62	28,4
Kontrolle gesamt	578	184	31,8

[0056] Die positive Trächtigkeitsuntersuchung (TU+) zeigt, dass mit dem erfindungsgemäßen Verfahren für den Bullen eine mittlere Trächtigkeitsrate von 30% erreicht wurde, während in allen drei Kontrollgruppen eine Trächtigkeitsrate von 31,8% erreicht wurde. Dies zeigt, dass mit dem erfindungsgemäßen Verfahren eine Trächtigkeit unter Verwendung einer signifikant geringeren Anzahl von Spermien möglich war, bei etwa vergleichbaren Trächtigkeitsraten.

Beispiel 3: Übertragung von Spermien in den Eileiter mit geringer Spermienanzahl

[0057] In einem weiteren Versuch wurden insgesamt 12 Kühe mit Spermien eines weiteren Bullen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren belegt, wobei 7 Tiere mit 250.000 Spermien, 5 Tiere mit 500.000 Spermien, jeweils in den Eileiter platziert, belegt wurden. Diese Spermien waren geschlechtschromosomspezifisch mittels eines durchflusszytometrischen Verfahrens sortiert und wiesen zu zumindest 90% das X-Chromosom auf. Das durchflusszytometrische Verfahren zur Herstellung dieser Fraktion ist generell in der WO 2006/029653 A1 beschrieben. Diese durchflusszytometrisch sortierten Spermien waren im CASA zu 83% motil und zu 68% progressiv motil.

Anzahl Spermien in 20 μ L	Anzahl belegter Kühe	TU+ (Anzahl Kühe)	TU+ (%)
250.000	7	3	42,9
500.000	5	3	60
gesamt	12	6	50

[0058] Die Ergebnisse zeigen, dass auch mit 250.000 bzw. 500.000 Spermien eine erfolgreiche Befruchtung bei Positionierung der Spermien in die utero-tubale Verbindung erreicht wurde.

Bezugszeichenliste:

[0059]

- 1 Mantel
- 2 Ring
- 3 distales Ende des Endoskops
- 4 proximales Ende des Endoskops
- 5 Sensorfläche
- 6 Datenleitung
- 7 Anzeigeeinheit
- 8 Element mit Formgedächtnislegierung
- 9 Steuerdraht
- 10 Akteur
- 11 Arbeitskanal
- 12 Behälter
- 13 proximales Ende des Behälters 12
- 14 Verbindungshülse
- 15 distales Ende der flexiblen Leitung 16
- 16 flexible Leitung
- 17 distales Ende des Behälters 12
- 18 erste Spirale
- 19 Insufflierungsleitung
- 20 Ausnehmungen und Vorsprünge
- 21 Öse
- 30 Führungselement
- 31 Ballon
- 32 Spange
- 33 Zugdraht
- 34 Schlauch
- 40 Aufnahmeausnehmung
- 41 Grundplatte
- 42, 43 Führungstrichter
- 44 Druckkörper
- 45 Träger

Patentansprüche

1. Verfahren zum Transportieren einer Gameten enthaltenden Flüssigkeit in den Eileiter eines weiblichen Säugetiers mittels einer flexiblen Leitung (16), **gekennzeichnet durch** das Einführen eines Endoskops ausschließlich **durch** natürliche Öffnungen des weiblichen Genitaltrakts, das die flexible Leitung (16) längsverschieblich enthält, die mit dem proximalen Ende (13) eines eine Flüssigkeit mit Gameten enthaltenden Behälters (12) verbunden ist, der an seinem gegenüberliegenden distalen Ende (17) eine Auslassöffnung aufweist, unter optischer Kontrolle mittels einer am distalen Ende (3) des Endoskops angeordneten Lichtquelle und einer Sensorfläche (5) und einer längs des Endoskops verlaufenden Datenleitung (6), die mit einer Anzeigeeinheit (7) verbunden ist, wobei zumindest ein

distaler Abschnitt des Endoskops mittels zumindest eines mit einem Aktor (10) versehenen Steuerdrahts (9) in zumindest einer Richtung auf die utero-tubale Verbindung hingebogen wird bis das distale Ende des Endoskops vor der utero-tubalen Verbindung positioniert ist, Verschieben des distalen Endes (17) des Behälters (12) aus dem Endoskop in die utero-tubale Verbindung, Entleeren der Flüssigkeit mit Gameten aus dem Behälter (12) in die utero-tubale Verbindung und Entfernen des Behälters (12) und der flexiblen Leitung (16) mit dem Endoskop **durch** die natürlichen Öffnungen des Genitaltrakts.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Gameten Spermien sind, die mittels Durchflussszytometrie sortiert sind.

3. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop in dem Abschnitt versteift wird, der durch die Zervix (Z) angeordnet wird, und das Endoskop in dem Abschnitt eine höhere Biegsamkeit aufweist, der innerhalb des Uterus (U) angeordnet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop zumindest abschnittsweise während der Passage der Zervix (Z) mittels Ansteuerung eines Elements (8) mit Formgedächtnislegierung in einen Betriebszustand mit höherer Steifheit gebracht wird.

5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop axial beabstandete und axial gegeneinander bewegliche Wandabschnitte innerhalb des Mantels (1) aufweist, die mittels des zumindest einen längs des Endoskops verlaufenden Elements (8) mit Formgedächtnislegierung gegeneinander bewegt werden.

6. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Steuerdraht (9) einstückig mit dem längs des Endoskops verlaufenden Elements (8) mit Formgedächtnislegierung ausgebildet ist.

7. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop axial beabstandete und axial gegeneinander bewegliche Wandabschnitte innerhalb des Mantels (1) in Form einer ersten Spirale (18) aufweist, zu der das Element (8) mit Formgedächtnislegierung spiralförmig koaxial angeordnet ist.

8. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop dadurch abschnittsweise versteift wird, dass die formgebenden Elemente des Endoskops aus einem innerhalb seines Mantels (1) angeordneten Geflecht aus drahtförmigen Elementen einer Formgedächtnislegierung bestehen.

9. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop dadurch abschnittsweise versteift wird, dass es innerhalb eines starren Führungselements (30) längsverschieblich angeordnet wird, das durch die Zervix (Z) angeordnet wird, wobei das Führungselement an seinem distalen Ende ein Halteelement (31, 32) aufweist, das uterusseitig gegen die Zervix (Z) angeordnet wird.

10. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Endoskop oder das Führungselement eine Leitung (19) zur Insufflierung eines Mediums in den Uterus (U) aufweist, und Medium in den Uterus (U) insuffliert wird.

11. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor dem Einführen des Endoskops der die Gameten enthaltende Flüssigkeit enthaltende Behälter (12) dadurch mit dem distalen Ende (15) der flexiblen Leitung (16) verbunden wird, dass das proximale Ende (13) des Behälters (12) und das distale Ende (15) der flexiblen Leitung (16) gegeneinander in eine diese umfassende Verbindungshülse (14) eingeschoben werden, die das Innenvolumen der flexiblen Leitung (16) mit dem Innenvolumen des Behälters (12) verbindet.

12. Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der die Gameten enthaltende Flüssigkeit enthaltende Behälter (12) hergestellt wird durch Einfüllen der Gameten enthaltenden Flüssigkeit durch eine Öffnung des Behälters (12), Verschließen der beiden endständigen Öffnungen (13, 17) des Behälters (12), Kühlen des Behälters (12) auf eine Temperatur von maximal -120°C, Lagern des Behälters (12) bei maximal -120°C, Temperieren des Behälters (12) auf Raumtemperatur und Öffnen des Behälters (12) an beiden Enden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Behälter (12) einstückig mit der flexiblen Leitung (16) ausgebildet ist, über das distale Ende (3) des Endoskops aus dem Arbeitskanal vorge-schoben wird, mit der die Gameten enthaltenden Flüssigkeit befüllt wird und hinter das distale Ende (3) des Endoskops in den Arbeitskanal zurückgezogen wird.

14. Endoskop für den Transport einer Gameten enthaltenden Flüssigkeit in den Eileiter eines weiblichen Säugetiers zur Verwendung in einem Verfahren nach einem der voranstehenden Ansprüche, wobei das Endoskop zumindest einen mit einem Aktor (10) versehenen Steuerdraht (9) aufweist und eine flexible Leitung (16) mit einem distalen Ende (15), die in einem längs des Endoskops verlaufenden Arbeitskanal verschieblich ist, eine an seinem distalen Ende angeordnete Lichtquelle, eine an seinem distalen Ende angeordnete Sensorfläche (5), die mittels einer Datenleitung längs des Endoskops mit einer Anzeigeeinheit (7) verbunden ist, **dadurch gekennzeichnet, dass** das distale Ende (15) der flexiblen Leitung (16) mit dem proximalen Ende (13) eines an beiden Enden offenen Behälters (12) verbunden und durch die flexible Leitung (16) mit Druck beaufschlagbar ist und dadurch, dass das Endoskop axial beabstandete und axial gegeneinander bewegliche Wandabschnitte (2, 18) innerhalb seines Mantels (1) und ein längs des Endoskops verlaufendes Element (8) mit Formgedächtnislegierung aufweist.
15. Endoskop nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** die axial beabstandeten und axial gegeneinander beweglichen Wandabschnitte (2, 18) von Ringen (2) oder einer ersten Spirale gebildet werden und das Element (8) mit Formgedächtnislegierung zumindest ein längs des Endoskops verlaufender Draht oder eine längs des Endoskops verlaufende Spirale ist.
16. Endoskop nach Anspruch 14 oder 15, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Element (8) mit Formgedächtnislegierung innerhalb oder außerhalb der Wandabschnitte (2, 18) angeordnet ist und dass das Element (8) mit Formgedächtnislegierung eingerichtet ist, im mit Strom beaufschlagten Zustand Druck auf die Wandabschnitte (2, 18) auszuüben und im nicht mit Strom beaufschlagten Zustand keinen Druck auf die Wandabschnitte (2, 18) auszuüben.
17. Endoskop nach einem der Ansprüche 14 bis 16, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Verbindungshülse (14) nach innen gerichtete mechanische Rückhalteelemente oder einen innenseitige Beschichtung mit Haftkleber aufweist.
18. System für den Transport einer Gameten enthaltenden Flüssigkeit in den Eileiter eines weiblichen Säugetiers, das ein Endoskop nach einem der Ansprüche 14 bis 17 aufweist, **gekennzeichnet durch** eine Positionierhilfe zur Verbindung der flexiblen Leitung (16) mit dem Behälter (12) mittels einer Verbindungshülse (14), wobei die Positionierhilfe in einer Grundplatte (40) eine Aufnahmeausnehmung (40) zur Aufnahme der Verbindungshülse (14) und zwei auf die Aufnahmeausnehmung (40) zulaufende, zumindest anteilig ausgebildete Führungstrichter (42, 43) aufweist.
19. System nach Anspruch 18, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Positionierhilfe zumindest einen gegen die Aufnahmeausnehmung (40) schwenkbar an der Grundplatte (40) angelenkten Druckkörper (44) aufweist.

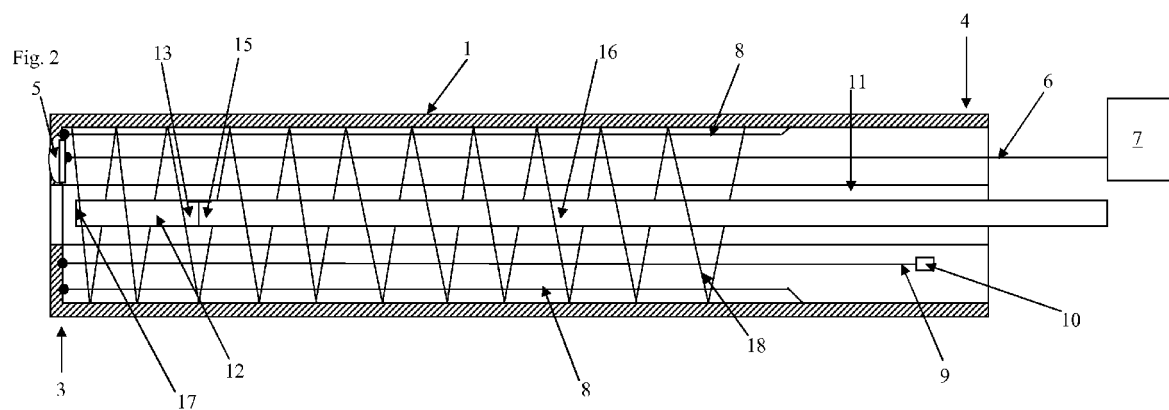
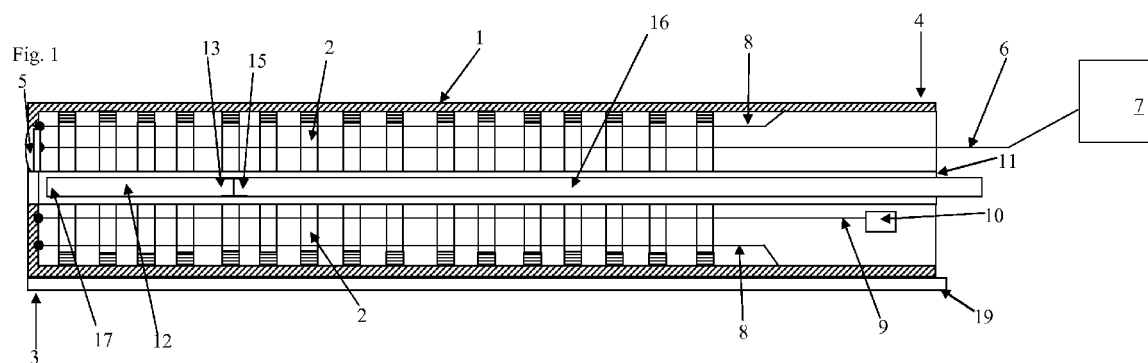


Fig. 3

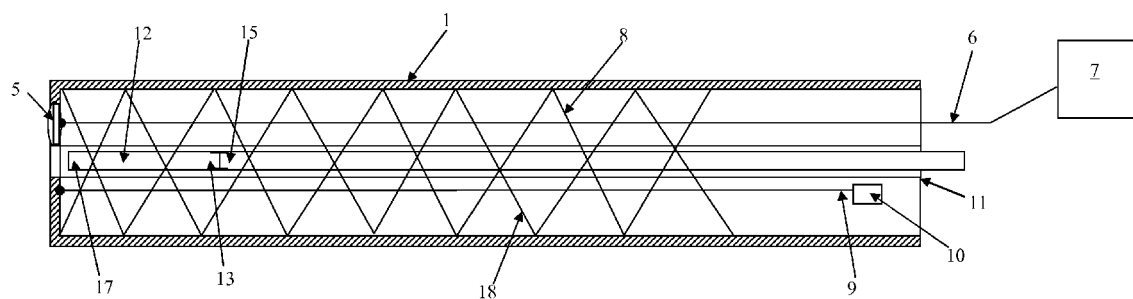


Fig. 4

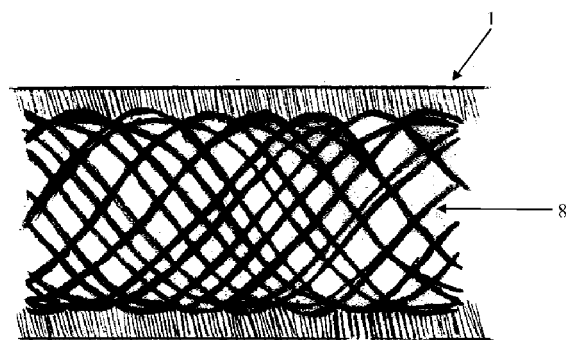


Fig. 5

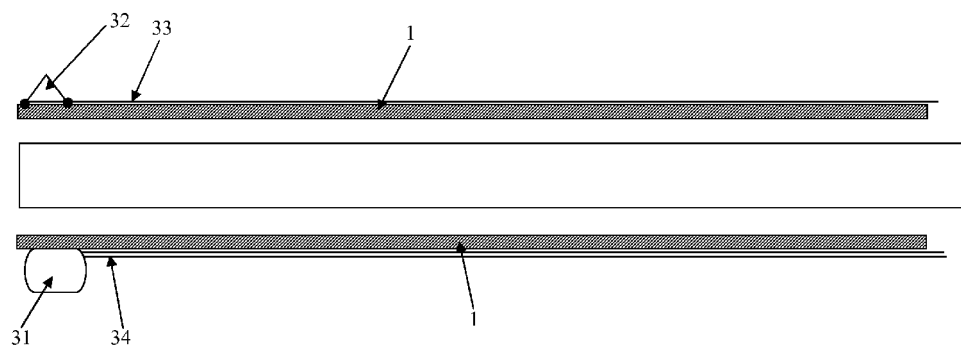


Fig. 6

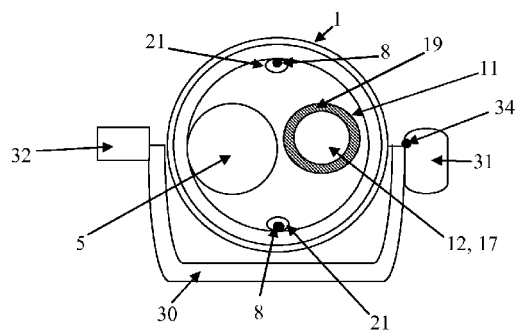


Fig. 7

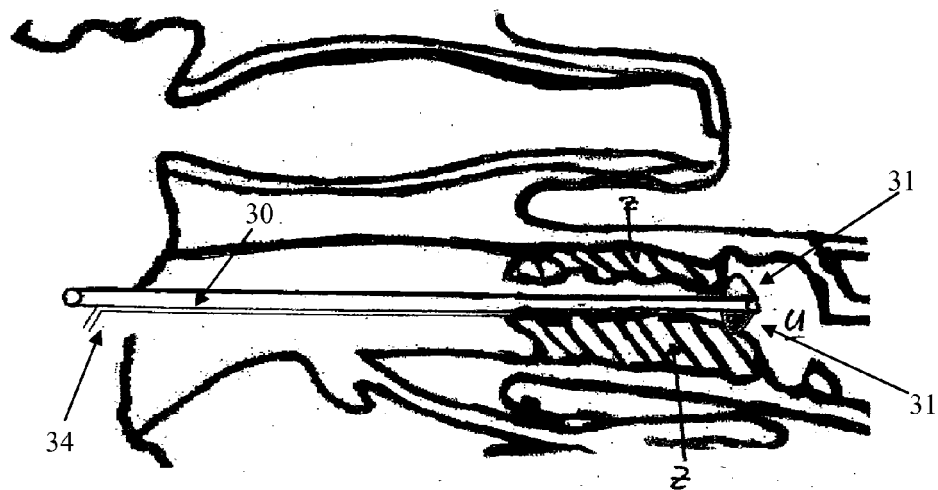


Fig. 8

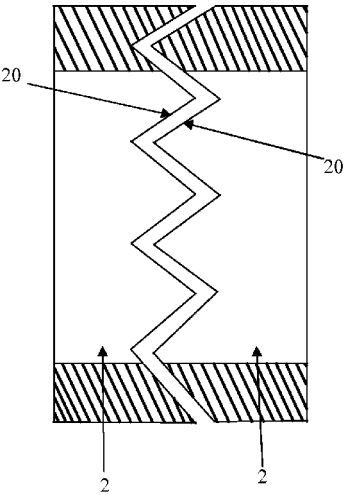


Fig. 9

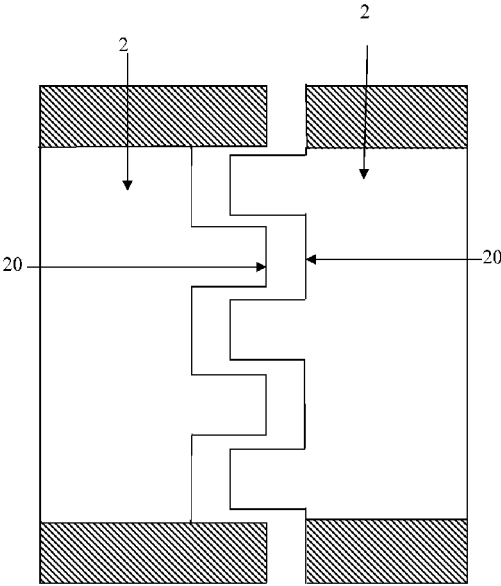
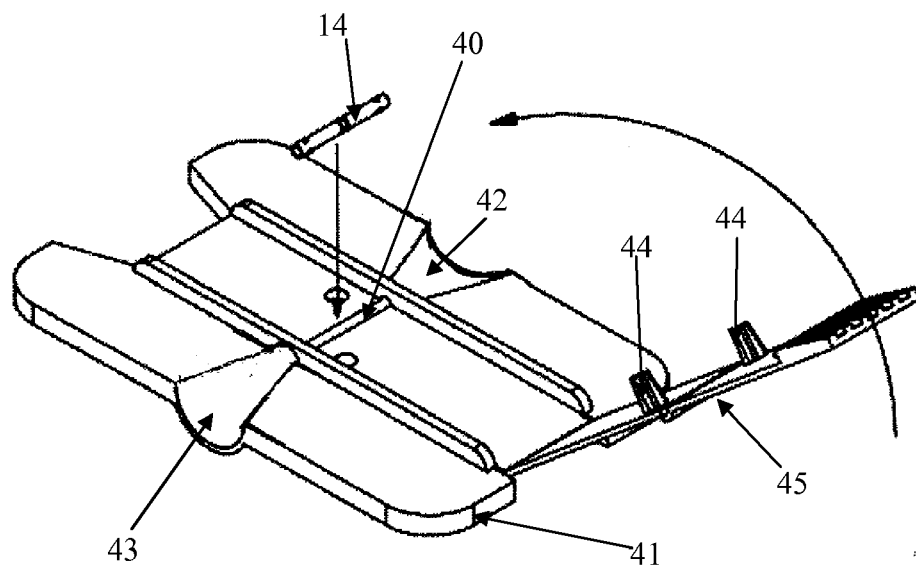


Fig. 10



IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- DE 19606925 B4 [0006]
- EP 0214043 A [0007]
- DE 29703451 U1 [0008]
- EP 1177776 B1 [0009]
- WO 2006029653 A1 [0057]