

Gynäkologische Endokrinologie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische
Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und der Deutschen Menopause Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für C. Gnoth

Ein Service von Springer Medizin

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:238–246 · DOI 10.1007/s10304-011-0435-9

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

C. Gnoth

Das Anti-Müller-Hormon

Ein Blick auf die biologische Uhr?

Redaktion

T. Strowitzki, Heidelberg
K. Diedrich, Lübeck

C. Gnoth^{1,2}¹ Kinderwunschzentrum Grevenbroich – green-ivf, Grevenbroich² Universitätsfrauenklinik Köln

Das Anti-Müller-Hormon

Ein Blick auf die biologische Uhr?

„Wer hat an der Uhr gedreht? Ist es wirklich schon so spät?“ Dieser Anfang eines bekannten Kinderlieds bringt eine für viele Erwachsene problematische Situation auf den Punkt: die infolge des Strukturwandels oft späte Gründung einer Familie in entwickelten Gesellschaften, die mit der Angst vor dem *verpassten Kind* einhergeht. Durch diesen Aufschub fällt die Familiengründung oft in die sog. Rushhour des Lebens mit Berufsausübung, Familienleben und Kindererziehung – zeitgleich aber nachlassender Fertilität. Aus diesem Grund hat sich der Begriff der *biologischen Uhr* eingebürgert. Können wir inzwischen einen Blick auf diese Uhr werfen?

Der Berliner Versicherungsmathematiker H. Münzner hat bereits 1934 für eine 40-jährige Frau eine nur etwa 5%ige Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Jahr errechnet. Dennoch zeigte 2007 eine Umfrage des Allensbach-Instituts, dass 80% der Deutschen über die mit zunehmendem Alter nachlassende Fertilität falsch informiert sind. So wird nicht selten bis zu 20 Jahre lang verhütet, bevor an die Familiengründung gedacht wird.

Schwangerschaftswahrscheinlichkeit

Frauen mit Kinderwunsch werden meist in den ersten 6 Zyklen schwanger. Betrachtet man kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten in natürlichen Zyklen,

zeigt sich, dass es bei etwa 80% aller Paare innerhalb eines halben Jahrs zu einer Schwangerschaft kommt [11]. Die meisten Schwangerschaften treten dabei innerhalb der ersten 3 Zyklen auf. Das konnten zwei methodisch völlig differente, große, prospektive Studien zeigen [11, 39]. Insgesamt nimmt die kumulative Schwangerschaftsrate mit zunehmendem Alter der Frau statistisch signifikant ab. In der Untergruppe der schließlich erfolgreichen Paare findet man jedoch *keine* solche statistisch signifikante Abnahme. Bei diesen Paaren hat es nur in 2% der Fälle länger als 1 Jahr bis zur gewünschten Schwangerschaft gedauert. Das bestätigt, dass die Fruchtbarkeit – bei jungen Frauen homogen hoch – mit zunehmendem Alter sehr heterogen wird. Es gibt also auch *in höherem Alter* (über 35 Jahre) eine Gruppe hochfruchtbarer Frauen, die wie in jungen Jahren schnell schwanger werden können (▣ Abb. 1).

Das *reproduktive Potenzial* (▣ Abb. 2) eines Paares, also Spontankonzeptionschancen und ggf. die Aussichten einer Kinderwunschbehandlung, wird in erster Linie durch 3 Faktoren bestimmt:

1. das Alter der Frau,
2. die Dauer des unerfüllten Kinderwunschs und
3. die ovarielle Reserve.

Jeder Faktor für sich oder auch das Zusammenwirken von Faktoren kann die Größe dieses reproduktiven Potenzials beeinflussen; diese Größe bestimmt dann den Zeitpunkt und die Art einer eingehenden Diagnostik und die daraus abgeleiteten Schritte.

Altersabhängige Entwicklung der Fertilität

Ab dem 30. Lebensjahr sinkt die Fertilität einer Frau, allerdings individuell mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Bis zum 30. Lebensjahr können wir bei Frauen von einer homogenen, optimalen Fertilität ausgehen. Danach muss mit einer sehr heterogenen Abnahme der Follikelzahl und Eizellqualität gerechnet werden [32]. Die abnehmende Eizellqualität bezieht sich dabei u. a. auf [5]:

- die zunehmende Aneuploidie,
- die abnehmende Zahl und eingeschränkte Funktion der Mitochondrien,
- die Stabilität der oozytären mRNA und
- strukturelle Auffälligkeiten von Zellorganellen.

Die Entleerung des Follikelpools und die Abnahme der Eizellqualität verlaufen oft nicht gleich schnell. So ist eine hohe Zahl an Follikeln im höheren Lebensalter bei schlechterer Eizellqualität im Hinblick auf einen Kinderwunsch immer von großem Vorteil. Entsprechend weitet sie das reproduktionsbiologische Fenster.

Das Anti-Müller-Hormon

In den letzten Jahren ist das Anti-Müller-Hormon stark in den Fokus des Interesses gerückt, weil es derzeit der aufschlussreichste Laborparameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve ist und im Vergleich zu Östradiol (E_2), dem

Hier steht eine Anzeige.



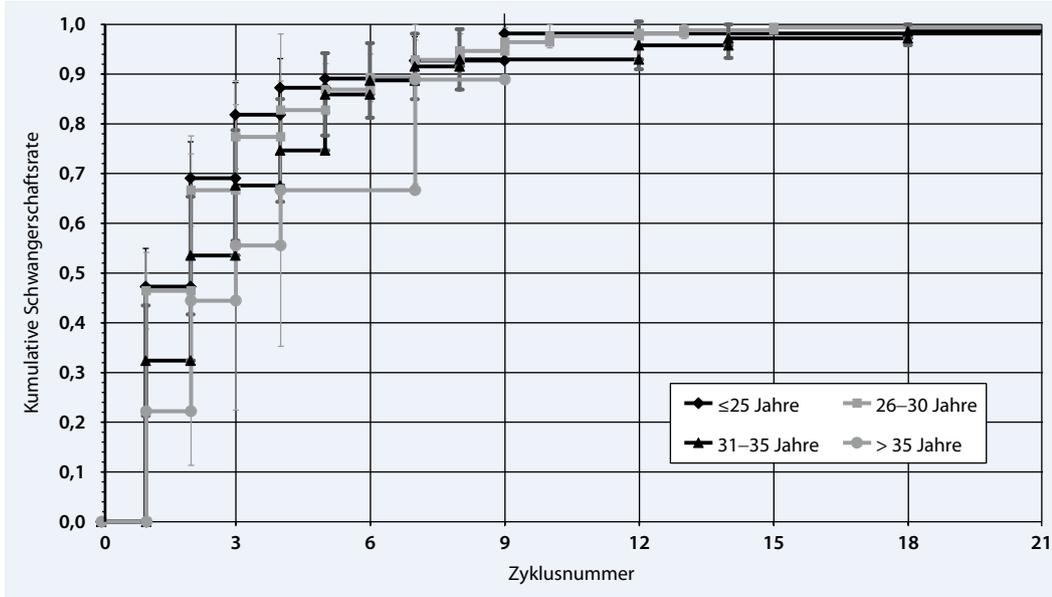


Abb. 1 ◀ Altersabhängige kumulative Schwangerschaftsraten für Paare in verschiedenen Altersgruppen, die schließlich schwanger wurden (n=303). (Adaptiert nach [11])

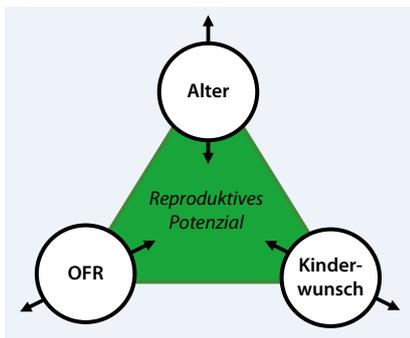


Abb. 2 ▲ Variable Größe des reproduktiven Potenzials. OFR Ovarielle Funktionsreserve

follikelstimulierenden Hormon (FSH) und Inhibin B die stärkste Korrelation mit dem „antral follicle count“ (AFC) aufweist [35]. Daher haben sich inzwischen viele Forschungsarbeiten und Publikationen mit dem Anti-Müller-Hormon befasst. An dieser Stelle muss auf die jüngst mehrfach veröffentlichte Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) zum Anti-Müller-Hormon hingewiesen werden [27]. Diese Stellungnahme stützt sich auf die derzeitigen, validen wissenschaftlichen Studiendaten:

- Das Glykoprotein AMH – ein auf Chromosom 19 codierter Homodimer aus insgesamt 535 Aminosäuren und Vertreter der TGFβ-Familie – korreliert positiv mit dem histologischen Primordialfollikelpool, der den Eizellvorrat abbildet [16]. Es bin-

det spezifisch an den AMH-II-Rezeptor und unspezifisch mit anderen Liganden an den AMH-I-Rezeptor. Sowohl AMH als auch AMH-Rezeptorpolymorphismen und -mutationen sind bekannt und mit Zyklusstörungen assoziiert [19]. Bei Jungen ist es verantwortlich für die Geschlechtsdifferenzierung (Maximum zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr, bis 50 ng•ml⁻¹; [17, 18]).

- AMH wird von den Primär- und kleinen Antralfollikeln (bis etwa 7 mm) gebildet. Es hemmt innerovariell die Bildung der Primärfollikel aus dem Primordialfollikelpool und hat einen inhibitorischen Effekt auf die FSH-Sensitivität, womit es eine wesentliche Rolle bei der sog. Follikelselektion spielt. Es reguliert den Verbrauch des Follikelpools, der z. B. bei Frauen mit einem Polymorphismus des AMH-II-Rezeptors erhöht ist [20].
- Der AMH-Wert zeigt keine klinisch relevanten zyklusabhängigen Veränderungen [23].
- Der AMH-Wert korreliert negativ mit dem Alter und dem Body-Mass-Index [10, 36].
- Eine hormonelle Kontrazeption beeinflusst den AMH-Wert nicht [31].
- Der AMH-Spiegel zeigt im Schwangerschaftsverlauf keine signifikanten Veränderungen [24].
- Er sinkt nach längerer Gonadotropinstimulation, um nach einer Pause wieder zu steigen [21].

AMH stellt den derzeit validesten Laborparameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve dar (s. unten).

- Auch als Tumormarker kann AMH dienen, vor allem bei Granulosazelltumoren. Allerdings sind bisher keine unverdächtigen Untergrenzen definiert [25].

Ist aufgrund dieser Eigenschaften der AMH-Wert – vor allen Dingen bei Paaren mit Kinderwunsch – ein brauchbares Maß für die individuelle Konzeptionswahrscheinlichkeit?

Der AMH-Wert ist zunächst nicht dafür geeignet, sicher das Risiko einer unbeabsichtigten Konzeption in der Perimenopause abzuschätzen [26]. AMH-Werte im Bereich und unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng•ml⁻¹ weisen zwar auf das vollständige Erlöschen der Ovarialfunktion innerhalb von 3 bis 5 Jahren hin [37], jedoch wurde auch in dieser Zeit noch von sporadischen Konzeptionen berichtet; zu diesen kommt es umso häufiger, je jünger die Patientin ist [9]. Die Kenntnis des AMH-Werts ist aber in der Kontrazeptionsberatung und bei der Nutzen-Risiko-Abwägung hilfreich.

➤ **Das Alter einer Frau allein reicht für eine Einschätzung des reproduktiven Potenzials nicht aus**

Für Paare mit (unerfülltem) Kinderwunsch sind in jüngster Zeit Perzentilen-

Tab. 1 Prävalenz von Subfertilität und Infertilität in Abhängigkeit von der Dauer des unerfüllten Kinderwunschs [12]

	Häufigkeit und neue Definition von Subfertilität und Infertilität	
	Von allen Paaren mit Kinderwunsch verbleiben ...	Das heißt, ...
Nach 6 erfolglosen Zyklen	etwa 20% zumindest leicht subfertile Paare.	in den darauffolgenden 6 Zyklen werden 50% dieser Paare konzipieren; die andere Hälfte ist erheblich subfertil oder infertil.
Nach 12 erfolglosen Zyklen	etwa 10% erheblich subfertile Paare (alte klinische Definition von Sterilität).	etwa 50% dieser Paare haben noch die Aussicht auf eine Spontankonzeption in den darauffolgenden 36 Monaten (!); die andere Hälfte ist infertil.
Nach 48 erfolglosen Monaten	etwa 5% definitiv infertile Paare.	die Aussichten auf eine Schwangerschaft auf natürlichem Wege sind nur noch gering.

normogramme für AMH veröffentlicht worden, die eine auf das Alter bezogene, individuelle Positionierung der Patientin ermöglichen (▣ **Abb. 3**, [2]). Sie erlauben auch, die weitere Verringerung der AMH-Werte grob abzuschätzen. Diese ersten AMH-Perzentile stammen aus einer internationalen Multicenterstudie [2]. Insgesamt umfasst der Datensatz die AMH-Werte (korrigiert für die verschiedenen Assay-Kits; [30]) vom dritten bis fünften Zyklustag von 3871 Patientinnen mit Subfertilität. Patientinnen mit polyzystischen Ovarien wurden ausgeschlossen. AMH zeigt dabei die beste Korrelation mit dem AFC, dagegen eine deutlich geringere Korrelation zum FSH-Wert desselben Zyklustags und eine nochmals geringere Korrelation mit dem Patientenalter. Das mag zunächst erstaunen, lässt sich aber mit den sehr heterogenen Follikelpoolgrößen in verschiedenen Altersgruppen erklären, und zeigt einmal mehr, dass der isolierte Parameter Alter für eine Einschätzung des reproduktiven Potenzials keinesfalls ausreicht. AMH-Werte unter dem 50. Perzentil sprechen dafür, dass die biologische Uhr bezogen auf das Alter vorgeht; AMH-Werte über dem 50. Perzentil deuten darauf hin, dass sie nachgeht.

Bei einem AMH-Wert $\leq 1,7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (Cut-off-Wert, berechnet für den Beckman-Coulter/DSL-Assay, Generation 2; [38]) werden altersunabhängig 80% aller Patientinnen mit einer reduzierten ovariellen Funktionsreserve erfasst, was aus den Ergebnissen späterer Stimulatio-

nen im Rahmen der Kinderwunschtherapie abgeleitet werden kann. Bei Werten $\leq 0,7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ (Cut-off-Wert, berechnet für den Beckman-Coulter/DSL-Assay, Generation 2) muss von einer drastisch eingeschränkten ovariellen Funktionsreserve ausgegangen werden. Mit einer über 80%igen Sicherheit werden nach einer später evtl. erfolgenden ovariellen Stimulationsbehandlung durch eine Follikelpunktion nur etwa 2 Eizellen gewonnen [14]. Bei Werten im Bereich oder unterhalb der Nachweisgrenze steht der perimenopausale Übergang bevor; mit der endgültigen Menopause (Ausbleiben der Periodenblutung für mehr als 1 Jahr) ist nach weiteren 3 bis 5 Jahren zu rechnen [34, 37]. Diese grobe zeitliche Schätzung des zukünftigen Menopauseneintritts ist von großer Bedeutung, da bereits 7 Jahre zuvor die Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit auf etwa 10–15% pro Jahr sinkt (analog zu den Überlegungen von Ludwig [26]).

Daher spielt die Bestimmung des AMH-Werts eine wichtige Rolle bei Frauen über 30 Jahren und ist bei Frauen in einem Alter von über 35 Jahren von noch größerer Bedeutung. Hier gilt es, anhand der Perzentilennormogramme festzustellen, ob die biologische Uhr möglicherweise vorgeht (▣ **Abb. 3**). Zudem ist bekannt, dass der AMH-Wert im Mittel um $0,2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ pro Jahr fällt [28]. AMH-Messungen sollten daher besonders bei Ergebnissen auf oder unter dem 50. Perzentil nach 6 bis spätestens 12 Monaten

Gynäkologische Endokrinologie 2011 · 9:238–246
DOI 10.1007/s10304-011-0435-9
© Springer-Verlag 2011

C. Gnath

Das Anti-Müller-Hormon. Ein Blick auf die biologische Uhr?

Zusammenfassung

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist ein sensibler Laborparameter zur Einschätzung der ovariellen Reserve und ein wichtiger Faktor zur Abschätzung des individuellen reproduktiven Potenzials. Die Höhe des AMH-Werts zeigt, ob die biologische Uhr bereits deutlich vor- oder möglicherweise nachgeht. Eine grobe Prognose des perimenopausalen Übergangs ist möglich. Alter, AMH-Konzentration und Dauer des bisher unerfüllten Kinderwunschs sind die wichtigsten Variablen, die beim *Vorhaben Familiengründung* über aktives oder abwartendes Vorgehen entscheiden. Deshalb sollte der AMH-Wert bei allen Frauen mit Kinderwunsch ab einem Alter von 30 Jahren und vor allem ab 35 Jahren im Screening bestimmt und in eine anschließende individuelle Beratung einbezogen werden.

Schlüsselwörter

Anti-Müller-Hormon (AMH) · Biologische Uhr · Reproduktives Potenzial · Ovarielle Reserve · Fertilität

Anti-Mullerian hormone. A look at the biological clock?

Abstract

Anti-Mullerian hormone (AMH) is a sensitive marker for assessing the ovarian reserve and an important factor for estimating the individual reproductive potential. By comparing individual AMH levels with values in percentile normograms information about the biological clock can be obtained which might have been put back or forward. By this means AMH measurements can be used to support clinical decisions regarding the wish to have children especially in women over 30 years old and especially in women over 35 years.

Keywords

Anti-Mullerian hormone (AMH) · Biological clock · Reproductive potential · Ovarian reserve · Fertility

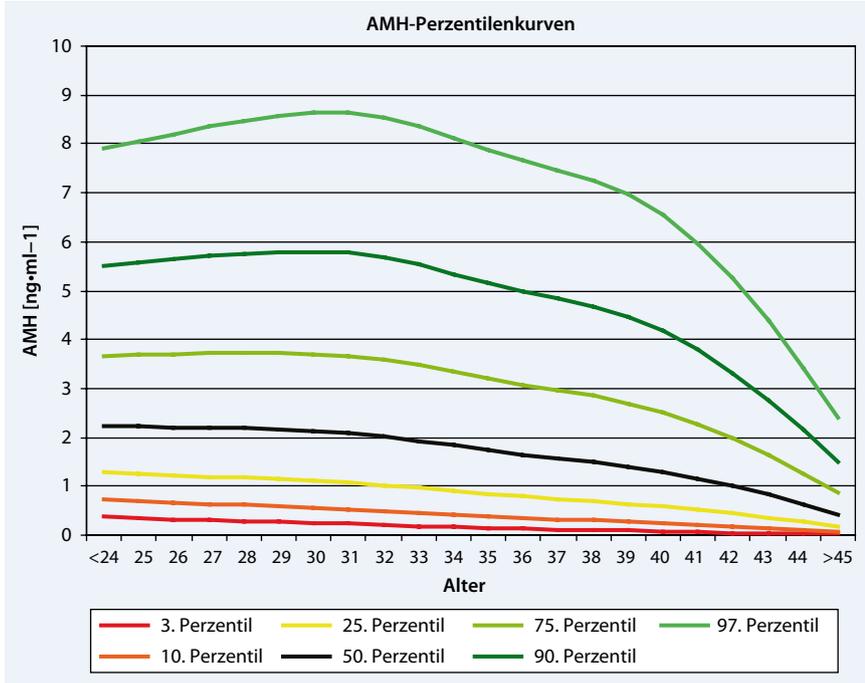


Abb. 3 ▲ AMH-Perzentilennormogramm nach Almog [2]. *Grün* Die biologische Uhr geht nach. *Gelb* und *rot* Die biologische Uhr geht vor. AMH Anti-Müller-Hormon. (Adaptiert nach [2], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

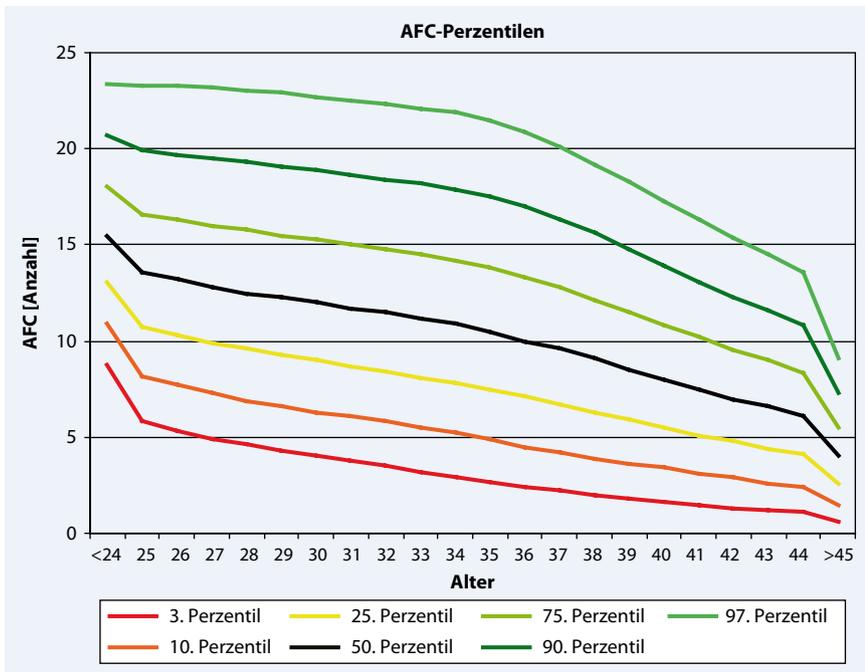


Abb. 4 ▲ AFC-Perzentilennormogramm nach Almog [1]. *Grün* Die biologische Uhr geht nach. *Gelb* und *rot* Die biologische Uhr geht vor. Auf der Ordinate ist die Zahl der kleinen antralen Follikel (2–10 mm) in beiden Ovarien angegeben. AFC „Antral follicle count“. (Adaptiert nach [1], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

kontrolliert werden. So wird eine überdurchschnittliche Abnahme nicht übersehen.

Sehr kontrovers wird bisher die Bedeutung des AMH-Werts als Marker der Ei-

zellqualität diskutiert [8]. Von Almog [1] stammen AFC-Perzentilennormogramme (Abb. 4) für kleine antrale Follikel (2–10 mm). Die AMH- und AFC-Normogramme ergänzen sich vortrefflich, da die

AFC-Perzentilennormogramme unterhalb des 50. Perzentils wesentlich besser diskriminieren. Der AFC ist aber – im Gegensatz zum AMH-Wert – von verschiedenen, teilweise sehr variablen Einflussgrößen abhängig, z. B. vom Untersucher, Untersuchungsgerät oder Patientengewicht. Daher eignet sich ein AFC schlecht als Screeningverfahren, ist aber ein sehr guter Bestätigungstest [7, 35].

➤ **Der „antral follicle count“ eignet sich nicht als Screeningverfahren**

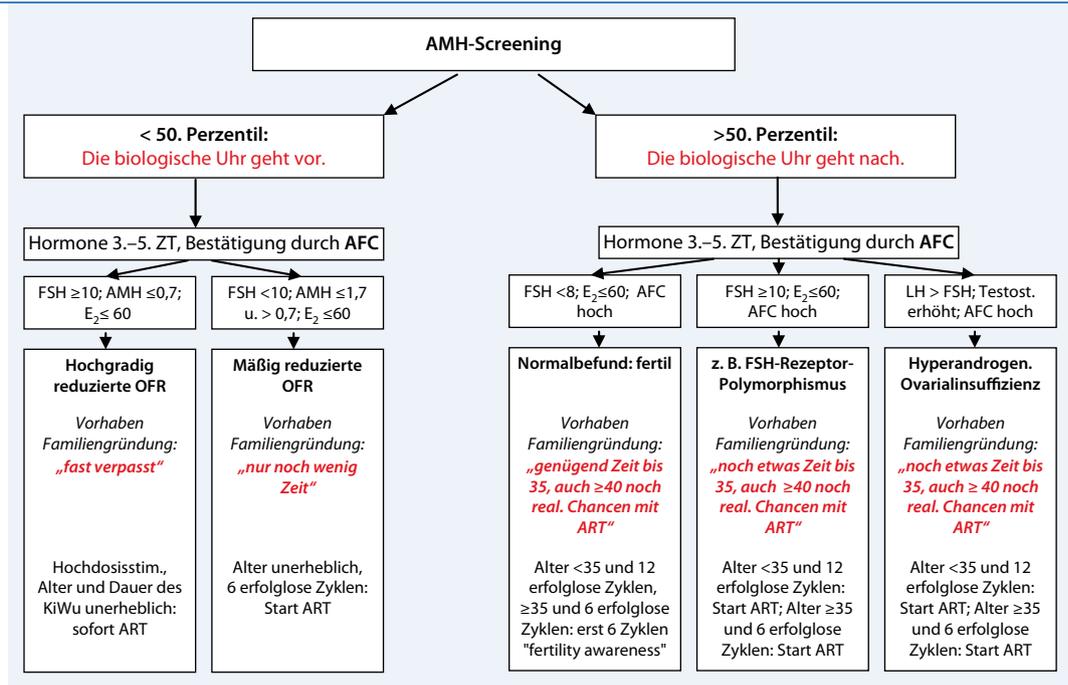
Scheint die biologische Uhr vorzugehen, muss ermittelt werden, ob sich das Vorhaben Familiengründung als schwierig erweisen könnte, d. h., ob das individuelle reproduktive Potenzial durch zusätzliche Faktoren weiter eingeschränkt wird. Bereits nach 6 erfolglosen Zyklen müssen wir mit einer leichten, nach 12 Zyklen sogar mit einer erheblichen Subfertilität rechnen (Tab. 1, [12]). Spätestens jetzt sollte gehandelt werden, da eine Uhr, die vorgeht, und ein möglicherweise schwieriges Vorhaben natürlich Zeit und Spielraum erforderlich machen (Abb. 5).

Anders gestaltet sich die Situation bei älteren Frauen, die aufgrund ihres Alters eine deutlich erniedrigte Konzeptionsaussicht haben. Hier kann ein AMH-Wert auf einem hohen Perzentil zeigen, dass die biologische Uhr nachgeht. Auch wenn die Bedeutung des AMH-Werts für die Eizellqualität noch unklar ist, ist bekannt, dass allein aufgrund des Alters zumindest mit einer hohen Aneuploidierate zu rechnen ist. Eine hohe ovarielle Reserve mit vielen Follikelanlagen birgt Vorteile und zieht das Fenster des reproduktiven Potenzials weit auf. Der Erfolg notwendiger reproduktionsmedizinischer Hilfen hängt letztlich wesentlich davon ab, wie viele Embryonen über die Zeit transferiert werden konnten [13].

Anti-Müller-Hormon-Screening

Das Anti-Müller-Hormon hat inzwischen seinen Wert als Screeningparameter mit hoher Sensitivität gezeigt [3, 4, 14]. Die niedrige Spezifität kann durch einen zusätzlichen AFC deutlich erhöht werden (Bestätigungstest; [7]). Idealerweise fin-

Abb. 5 ▶ Flussdiagramm des AMH-Screenings und Vorschläge für das weitere Vorgehen. ART umfassen ovarielle Stimulationen, intrauterine Inseminationen und alle extrakorporalen Maßnahmen. „Fertility awareness“ ist optimales (Selbst-)Monitoring des Zyklus zum Ausschöpfen des maximalen Spontankeimungs potenzials – ein unauffälliges Spermogramm vorausgesetzt. AFC „Antral follicle count“; AMH Anti-Müller-Hormon; ART Maßnahmen der assistierten Reproduktion; E₂ Östradiol; FSH follikelstimulierendes Hormon; KiWu Kinderwunsch; OFR ovarielle Funktionsreserve; ZT Zyklustag



det eine AMH-Messung, zusammen mit der Bestimmung der FSH- und E₂-Werte, zwischen dem dritten und fünften Zyklustag statt. Aber auch an anderen Zyklustagen ist die AMH-Messung möglich. Bei der Bewertung der FSH- und E₂-Werte muss dies aber berücksichtigt werden. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass der FSH-Wert für sich genommen keinesfalls ein Parameter ist, der den Zustand der ovariellen Reserve zuverlässig abbilden würde. Denn Erhöhungen des FSH-Werts treten viel zu spät auf und zeigen die bereits ausklingende ovarielle Funktion an. Das reproduktive Potenzial ist dann fast erloschen. Hohe FSH- und AMH-Werte bei gleichzeitig vorliegender Zyklusstörung lenken bei jungen Frauen den Verdacht auf einen offenbar nicht so seltenen FSH-Rezeptorpolymorphismus [15], dem in aller Regel keine Abnahme der ovariellen Reserve zugrunde liegt. Die zusätzliche Bestimmung der Konzentrationen von luteinisierendem Hormon (LH) und Testosteron erfasst hyperandrogenämische Störungen der Follikelreifung, die sehr oft mit einem hohen AMH-Wert einhergehen und bei einer Stimulation zur ovariellen Überreaktion neigen. MTHFR-Mutationen (677 C>T) können mit erniedrigten AMH-Werten (bei normalem AFC-Wert) korreliert sein und die Ovarien können schlechter auf Gonadotropine ansprechen. Das Flussdiagramm

für ein AMH-Screening ist in **Abb. 5** dargestellt.

Im Falle reproduktionsmedizinischer Maßnahmen kann bei angenommen niedriger ovarieller Funktionsreserve eine Stimulation direkt im Hochdosisprotokoll erfolgen. Auch können geplante Maßnahmen in einem natürlichen Zyklus durchgeführt werden. Bei hohen AMH-Werten muss, auch bei älteren Patientinnen, mit einer überschießenden ovariellen Antwort gerechnet werden, sodass hier primär eine Dosisreduktion notwendig ist [6]. Angesichts der enormen Kosten reproduktionsmedizinischer Therapien ist es für Patientinnen wichtig, keine Zyklen aufgrund schlecht justierter Gonadotropindosierungen zu verlieren.

Es ist wichtig zu betonen, dass der AMH-Wert für sich genommen, vor allem bei Werten $\geq 0,7 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, nicht mit der klinischen Schwangerschaftsrate nach In-vitro-Fertilisation (IVF) korreliert [14, 22, 33], da besonders bei jüngeren Patientinnen mit wenigen Oozyten durch deren bessere Qualität und durch primäre Dosissteigerungen der Gonadotropine gewisse Kompensationen möglich sind. Zudem ist die Qualität der zu transferierenden Embryonen im Wesentlichen vom Alter der Patientin abhängig.

Fazit für die Praxis

Patientinnen mit Kinderwunsch im Alter von über 30 Jahren sollte eine AMH-Bestimmung empfohlen werden. Durch die Kombination mit einem AFC kann festgestellt werden, ob die biologische Uhr vorgeht oder noch ausreichend Zeit verbleibt. In einer individuellen Beratung sollten unter Bezugnahme auf das Alter der Patientin und die bereits erfolglos verstrichene Zeit die Optionen des aktiven oder abwartenden Vorgehens und die reproduktiven Chancen besprochen werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C. Gnoth

Kinderwunschzentrum Grevenbroich – green-ivf
Rheydter Str. 143,
41515 Grevenbroich
dr.christian.gnoth@infertility-nrw.eu

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E et al (2011) Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertil Steril* 95:663–666
2. Almog B, Shehata F, Suissa S et al (2011) Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 95:2359–2363

3. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N (2011) Utility of age-specific serum anti-Müllerian hormone concentrations. *Reprod Biomed Online* 22:284–291
4. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ et al (2006) A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 12:685–718
5. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC (2009) Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 30:465–493
6. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC et al (2011) AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17:46–54
7. Broer SL, Mol BW, Hendriks D et al (2009) The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril* 91:705–714
8. Ebner T, Sommergruber M, Moser M et al (2006) Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 21:2022–2026
9. Fraisse T, Ibecheole V, Streuli I et al (2008) Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertil Steril* 89:723–711
10. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD et al (2007) Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 87:101–106
11. Gnath C, Frank-Herrmann P, Freundl G et al (2003) Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 18:1959–1966
12. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P et al (2005) Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 20:1144–1147
13. Gnath C, Maxrath B, Skonieczny T et al (2011) Final ART success rates: a 10 yrs survey. *Hum Reprod* 26:2239–2246
14. Gnath C, Schuring AN, Friol K et al (2008) Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 23:1359–1365
15. Greb RR, Grieshaber K, Gromoll J et al (2005) A common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the human follicle stimulating hormone receptor is a major determinant of length and hormonal dynamics of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4866–4872
16. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N et al (2011) Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95:170–175
17. Jossen N, di Clemente N, Gouedard L (2001) Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 179:25–32
18. Jossen N, Belleville C, di Clemente N et al (2005) AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome. *Hum Reprod Update* 11:351–356
19. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS et al (2007) Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 22:1547–1554
20. Kevenaar ME, Themmen AP, Rivadeneira F et al (2007) A polymorphism in the AMH type II receptor gene is associated with age at menopause in interaction with parity. *Hum Reprod* 22:2382–2388
21. La Marca A, Malmusi S, Giulini S et al (2004) Anti-müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 19:2738–2741
22. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G et al (2011) Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 22:341–349
23. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S et al (2010) Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online* 21:463–469
24. La Marca A, Volpe A (2006) Anti-Müllerian serum levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:715–716
25. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr et al (1999) Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 73:51–55
26. Ludwig M, Hugo U, Sonntag B (2011) Spontane Fertilität jenseits der Vierzig. *Frauenarzt* 52:369–372
27. Nawroth F, Gnath C, Krüssel J-S et al (2011) Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) zum Thema Anti-Müller-Hormon (AMH). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 8:150–151
28. Seifer DB, Baker VL, Leader B (2011) Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 95:747–750
29. Stanford JB, White GL, Hatasaka H (2002) Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. *Obstet Gynecol* 100:1333–1341
30. Streuli I, Fraisse T, Chapron C et al (2009) Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 91:226–230
31. Streuli I, Fraisse T, Pillet C et al (2008) Serum anti-müllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 90:395–400
32. te Velde ER, Pearson PL (2002) The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141–154
33. Tremellen K, Kolo M (2010) Serum anti-Müllerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-birth pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 50:568–572
34. Disseldorp J van, Faddy MJ, Themmen AP et al (2008) Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2129–2134
35. Disseldorp J van, Lambalk CB, Kwee J et al (2010) Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* 25:221–227
36. Rooij JA van, Broekmans FJ, Scheffer GJ et al (2005) Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 83:979–987
37. Rooij JA van, Tonkelaar I, Broekmans FJ et al (2004) Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 11:601–606
38. Wallace AM, Faye SA, Fleming R et al (2011) A multicentre evaluation of the new Beckman Coulter anti-Müllerian hormone immunoassay (AMH Gen II). *Ann Clin Biochem* 48:370–373.
39. Wang X, Chen C, Wang L et al (2003) Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 79:577–584

Fortschritte der Medizin durch Wissenschaft und Technik

Wissenschaft und Medizin sind in ihrer Geschichte und Entwicklung eng verbunden. Dank technologischer Entdeckungen erreichen wir heute eine Lebenserwartung und Lebensqualität, wie sie früher nie für möglich gehalten wurde.

Diesem Thema widmet sich das Buch „Fortschritte der Medizin durch Wissenschaft und Technik“. Der Bogen reicht von ersten mathematischen Körperproportionsanalysen Albrecht Dürers bis hin zur Entwicklung der Positronenemissionstomographie durch Michael Phelps.

Der Farbbildband ist eine Sammlung von Essays über Meilenstein-Publikationen der letzten 500 Jahre aus einem weiten Feld wissenschaftlicher und technologischer Disziplinen, die den Fortschritt der Medizin vorangebracht haben. Jeder Beitrag enthält eine Zusammenfassung der jeweiligen Publikation, eine kurze Biographie des Autors und eine Diskussion über den Einfluss der Entdeckung auf spätere Entwicklungen. Musterseiten aus dem ursprünglichen Artikel und Bilder aus der jeweiligen Zeit runden den Beitrag ab.

Der Leser bekommt Original-Veröffentlichungen zu sehen (u.a. von Bernoulli, Pasteur und Curie), die belegen, dass Fortschritt in der Medizin auf einer internationalen und multidisziplinären Grundlage beruht. Geschrieben wurde dieses Buch für Ärzte, Apotheker, Naturforscher, Wissenschaftler und wissenschaftshistorisch interessierte Sachbuchleser.

Zum Buch:

Gedeon A, Fortschritte der Medizin durch Wissenschaft und Technik. 99 wegweisende Veröffentlichungen aus fünf Jahrhunderten.

1. Auflage, 2010, Spektrum Akademischer Verlag, ISBN: 978-3-8274-2474-7, 59,95 €

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

