

Bewertung von ovarieller Reserve und Fertilität mit steigendem Lebensalter

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM) e.V. und des Berufsverbandes der Frauenärzte (BVF) e.V.

F. Nawroth¹, M. Ludwig¹, C. Gnoth², J. Krüssel³, C. Albring⁴, T. Rabe⁵

Die Fruchtbarkeit einer Frau ist nicht allein am chronologischen Alter abzuschätzen. Das Alter korreliert zwar mit der Eizellqualität und auch -quantität, aber besonders Letztere – die sogenannte „ovarielle Reserve“ – kann deutlich vom Alter abweichen. Unter den hormonellen Parametern sind der AMH (Anti-Müller-Hormon)-Wert und der sonografische antrale Follikelcount (AFC) die aussagekräftigsten Prädiktoren der ovariellen Reserve. Die basalen Serumwerte von FSH und Estradiol sind bedingt nur in Kombination – und nicht als Einzelwerte – aussagekräftig. Ein Indiz für die nachlassende ovarielle Reserve ist ein FSH-Wert im oberen Referenzbereich (> 8 mIU/ml) in der frühen Follikelphase, ggf. mit einem erhöhten Estradiol (> 80 pg/ml). Lifestylefaktoren wie Rauchen und Übergewicht haben einen negativen Einfluss auf die Fertilität. Im Folgenden werden Ursachen und Möglichkeiten zur Beurteilung der ovariellen Reserve bewertet und eine Zusammenfassung der wichtigen Konsequenzen für die tägliche Praxis vorgestellt.

Die Familienplanung wird zunehmend – oft nach vielen Jahren der Kontrazeption – in ein höheres Alter verschoben. Der gesellschaftliche Trend zur späten Familienplanung paart sich dabei oft mit weit verbreiteten, falschen Vorstellungen über die biologischen Grenzen der Fruchtbarkeit einer Frau. Nach einer repräsentativen Umfrage des Allensbach-Instituts bei über 16-jährigen Bundesbürgern (46) schätzen 40% der Befragten, dass „schwanger werden“ erst ab einem Alter der Frau über 40 Jahren problematischer wird. Immerhin 14% gaben als Grenze sogar 45 Jahre an.

Als Konsequenz des späten Kinderwunsches bleiben zahlreichen Paaren nur noch wenige Jahre, in de-

nen die Frau potenziell fertil ist. Durch das Aufschieben des Kinderwunsches benötigen immer mehr Paare reproduktionsmedizinische Hilfe, weil die ovarielle Reserve – der Pool an Primordialfollikeln – zur Neige geht. Die Zahl dieser Frauen steigt jedoch auch als Folge onkologischer Therapien, dabei vor allem aufgrund der Gonadotoxizität bestimmter Chemotherapeutika. Immer mehr Frauen sind daher Langzeitüberlebende eines Karzinoms im Kindes- und Erwachsenenalter.

Die klassische, vorzeitige Ovarialinsuffizienz (Premature Ovarian Insufficiency = POI = FSH > 40 mIU/ml vor dem 40. Lebensjahr) kommt in 1% der Fälle vor (9).

Neben dieser „klassischen“ POI-Definition verstehen die Autoren darunter aber vor allem auch Frauen, die noch regelmäßige Zyklen, aber ein bereits erhöhtes FSH und ein niedriges, ggf. nicht nachweisbares AMH sowie eine klinische Symptomatik im Sinne eines unerfüllten Kinderwunsches (> 12 Monate) aufweisen. Die Patientin mit der Amenorrhoe und dem FSH > 40 mIU/ml bildet nur die Spitze des Eisberges, bei der die Ovarfunktion weitestgehend erschöpft ist.

Der altersabhängige Rückgang der Fertilität ist in erster Linie die Folge der progressiven, individuell heterogenen Abnahme von Quantität (= Eizellreserve), aber auch Qualität der Eizellen (= altersabhängige Zunahme chromosomal aberranter und funktionell gestörter Eizellen z. B. mit Meiose- und Mitochondriendefekten, mRNA-Instabilität). Der in der Fetalzeit angelegte „Pool“ von Eizellen leert sich bereits pränatal massiv. Nach der Geburt nimmt die Zahl der Primordialfollikel bis zur Menopause weiter stetig ab.

¹ Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie im Barkhof, amedes Hamburg

² green-ivf, Grevenbroicher Endokrinologie- und IVF-Zentrum

³ UniKiD (Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf), Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf

⁴ Berufsverband der Frauenärzte e.V.

⁵ Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

In der reproduktiven Phase werden pro Zyklus mindestens 40, möglicherweise sogar über 1.000 Follikel „verbraucht“. Das Reservoir nimmt altersbedingt damit kontinuierlich ab – vor der Erschöpfung individuell sogar mehr oder weniger akzeleriert. Das chronologische Alter entspricht aufgrund der unterschiedlich schnellen „Leerung“ ab Mitte der dritten Lebensdekade – im Einzelfall auch früher – nicht immer dem „chronologischen“ Alter der Ovarien. Für eine Momentaufnahme zum „Fertilitätsstatus“ eignen sich hormonelle und sonografische Parameter (systematischer Überblick bei (7)).

Prädiktoren der ovariellen Reserve

■ Alter: chronologisches versus biologisches Alter

Bis zu einem Alter von etwa 30 Jahren können wir von einer hohen, homogenen Fertilität ausgehen. Danach wird diese zunehmend heterogen. Auch in einem Alter von 35–40 Jahren gibt es Frauen, die ähnlich schnell konzipieren und eine nicht signifikant niedrigere kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit als Frauen wesentlich jüngeren Alters aufweisen (15). In unselektierten Kollektiven sieht man einen deutlichen Alterseffekt auf die Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit, der allerdings mit zunehmender Zahl erfolgloser Zyklen abnimmt (43). Das chronologische Alter korreliert auch bei IVF-Patientinnen negativ mit der Erfolgsrate, ist jedoch als alleiniger Prädiktor der ovariellen Reserve nicht exakt genug (13). Im Einzelfall nimmt der Eizellpool bereits frühzeitig stärker ab und ist deshalb schneller erschöpft. Zusätzlich zum Alter der Frau beeinträchtigen verschiedene Subfertilitätsfaktoren der Frau (z. B. eine Tubenpathologie) oder des Mannes die Lebendgeburtenrate (30). Das Risiko der Entwicklung einer Subfertilität steigt also mit zunehmendem Alter und damit längerer Anamnese.

■ Lifestyle-Faktoren Übergewicht (BMI)

Nach den Auswertungen des niederländischen Omega-Projektes ($n = 8.457$) sinkt bei einem BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit erheblich (OR 0,67; 0,48–0,94) – noch stärker als bei Raucherinnen (30). Das hat sich auch in einer Studie gezeigt, bei der Prädiktoren für das Ansprechen auf eine ovarielle Stimulation analysiert wurden. Der Einfluss war mit dem des basalen FSH und des AFC vergleichbar (21). Zusätzlich erhöht Übergewicht bei einem BMI über 25 kg/m^2 auch das Risiko von Fehlgeburten um den Faktor 1,7 (33).

Rauchen

In einer Beobachtungsstudie an 2.112 Frauen verdoppelte sich bei einem Konsum von > 15 Zigaretten/Tag die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt gegenüber Nichtraucherinnen (18 vs. 9 Monate) (18).

Das AMH ist bei täglich rauchenden Frauen signifikant niedriger als bei Kontrollen (8). Das ist nicht überraschend und passt zu früheren Studien, die zeigten, dass Raucherinnen bei einer IVF weniger Eizellen aufweisen. Allerdings ging man bisher davon aus, dass auch die Nikotinmenge (bzw. die Gesamtmenge der inhalierten Toxine) und die zurückliegende Dauer des Nikotinabusus von Bedeutung sind. Interessant an dieser aktuellen Studie ist, dass die Nikotinmenge hier keinen Einfluss auf das AMH hatte. Daher sollte der komplette Verzicht auf Nikotin angestrebt werden. Es wird nicht ausgeschlossen, dass der negative Effekt auf das AMH nach dem Nikotinverzicht reversibel ist.

Zusammenfassung zu Lifestyle-Faktoren: Jedes Jahr vermindert Rauchen die Chance auf eine Schwangerschaft um 4%. Bei der assistierten Reproduktion finden sich 45% weniger Eizellen bei Raucherinnen (24). Ein Übergewicht wirkt sich mindestens ver-

gleichbar negativ aus und ist mit erhöhten Abortraten assoziiert.

■ Endokrinologische Parameter

Alterskorrelierte Hormonveränderungen sind ein relativ spätes Phänomen. Sie treten erst auf, wenn der Follikelpool bereits stärker reduziert ist. Alle Hormone bieten eine optimale Aussagekraft nur dann, wenn sie in der frühen Follikelphase (Zyklustag 3–5) bestimmt werden. Einzige Ausnahme ist das Anti-Müller-Hormon, das postovulatorisch zwar durchaus signifikant, in aller Regel aber nicht klinisch relevant sinkt. Es schwankt über den Zyklusverlauf in deutlich engeren Grenzen (44, 51), die klinisch kaum relevant sind, wenn es um eine Momentaufnahme der Fertilitätsreserve geht und die Bestimmung nicht kurz vor dem Ende der reproduktiven Phase erhoben wird.

Basales FSH

Als alleiniger Laborwert stellt das FSH nur dann einen guten Diskriminator dar, wenn es bei wiederholten Messungen erhöht ist. Für eine verlässliche Beurteilung der ovariellen Reserve müsste man FSH etwa 3-mal messen, Estradiol sogar 14-mal (12). Das Problem bei diesem Parameter sind die starken Schwankungen zwischen den einzelnen Zyklen in Abhängigkeit von der aktuellen Ovarfunktion. Allerdings bedeuten „normale“ FSH-Spiegel in einem Folgezyklus nicht, dass sich die Situation grundlegend gebessert hat. Eine einmalige, frühfollikuläre FSH-Erhöhung ist ein zwar sehr spät auftretendes Zeichen der reduzierten ovariellen Reserve, kennzeichnet aber grundlegend die ovarielle Funktion (1). Nur in 60% der Fälle mit FSH-Erhöhung ist diese auch im Folgezyklus nachzuweisen (27). Andere Autoren setzen bereits Konzentrationen von $> 8 \text{ mIU/ml}$ mit geringeren Chancen auf eine Schwangerschaft gleich (47). Mäßig erhöhte FSH-Werte bei einer reduzierten ovariellen Reserve müssen gegenüber einem FSH-Rezeptorpolymorphismus

(Übersicht siehe (2)) abgegrenzt werden, bei dem die ovarielle Reserve nicht erniedrigt – oft sogar relativ hoch – ist. Hier spielt die Bestimmung des AMH (s. u.) eine differenzialdiagnostische Rolle, ist allerdings nicht therapeutisch bedeutsam.

Letztendlich schließt aber selbst eine POI eine spontane Schwangerschaft nicht aus, solange Regelblutungen als Hinweis auf eine noch vorhandene ovarielle Restfunktion auftreten. Die kumulative Schwangerschaftsrate in einem solchen Kollektiv liegt bei etwa 4% (5).

Basales Estradiol

Ebenso wie der basale FSH-Wert stellt das basale Estradiol allein keinen verlässlichen Prädiktor dar. Seine Aussagekraft ist sowohl hinsichtlich eines schlechten Ansprechens auf eine ovarielle Stimulation als auch einer ausbleibenden Schwangerschaft niedrig (46).

Zusammenfassung zum basalen FSH und Estradiol:

Die beiden Einzelparameter lassen keine Aussage zu. Eine gewisse Aussagekraft liegt nur bei der Kombination beider Werte vor. Als auffällig ist ein FSH-Wert im oberen Referenzbereich (>8 mIU/ml) in der frühen Follikelphase anzusehen. Als Hinweis auf eine verfrühte Rekrutierung der Follikel (häufig assoziiert mit verkürzten Zyklen) ist die Kombination von relativ hohem Estradiol (>80 pg/ml) bei noch normalem FSH am Tag 2–5 des Zyklus zu werten (32).

Inhibin B

Inhibin ist ein Glykoproteohormon, das aus zwei Eiweißketten, einer Alpha- und einer Beta-Kette, besteht. Da es unterschiedliche Beta-Ketten (Beta-A und Beta-B) gibt, können mehrere verschiedene Inhibine, z. B. Inhibin A (Alpha- und Beta-A-Kette) oder Inhibin B (Alpha- und Beta-B-Kette), gebildet werden. Inhibin A kommt vorwiegend in den Ovarien, Inhibin B in den Testes vor. Inhibin

und FSH regulieren wechselweise ihre Ausschüttung. Inhibin reguliert die FSH-Freisetzung, wobei die Ausschüttung des Inhibins durch FSH stimuliert wird. Gleichzeitig hemmt es die FSH-Freisetzung der Hypophyse. Dieses Hormon der Granulosazellen ist damit der stärkste Inhibitor der FSH-Sekretion.

Zusammenfassung zum Inhibin B:

Inhibin B ist funktionell bedeutsam, hat allerdings in der Diagnostik der Ovarfunktionsstörung keinen Platz. Die Aussagekraft ist schlechter als die des AMH. Inhibin B ist ein etablierter Tumormarker des Granulosazell-tumors.

Anti-Müller-Hormon (AMH)

Das Anti-Müller-Hormon ist ein Glykoproteohormon (535 AS) und spielt eine Rolle in der sexuellen Differenzierung während der Embryonalentwicklung. Es wird von den Sertolizellen des embryonalen Hodens gebildet und bewirkt bis zur 8. Schwangerschaftswoche die Rückbildung der Müllerschen Gänge. Da bei weiblichen Feten kein AMH gebildet wird, können sich bei diesen somit aus den Müller-Gängen der Uterus, die Eileiter und der obere Anteil der Vagina entwickeln.

AMH gehört mit dem Inhibin in die Familie der Transforming Growth Factors (TGF) und dort in die Untergruppe der TGF- β . Es wird durch die Granulosazellen der ovariellen Follikel vom Stadium der Primärfollikel an bis zu einer Follikelgröße von etwa 8 mm gebildet. Die Produktion ist maximal bei antralen Follikeln mit einem Durchmesser von weniger als 4 mm.

Die AMH-Werte sind beim PCO-Syndrom signifikant höher als in einem Kollektiv mit lediglich sonografisch polyzystischen Ovarien (ohne sonstige Stigmata des PCOS) und in diesem wiederum signifikant höher als in einer Kontrollgruppe mit einer normalen Ovarmorphologie (20).

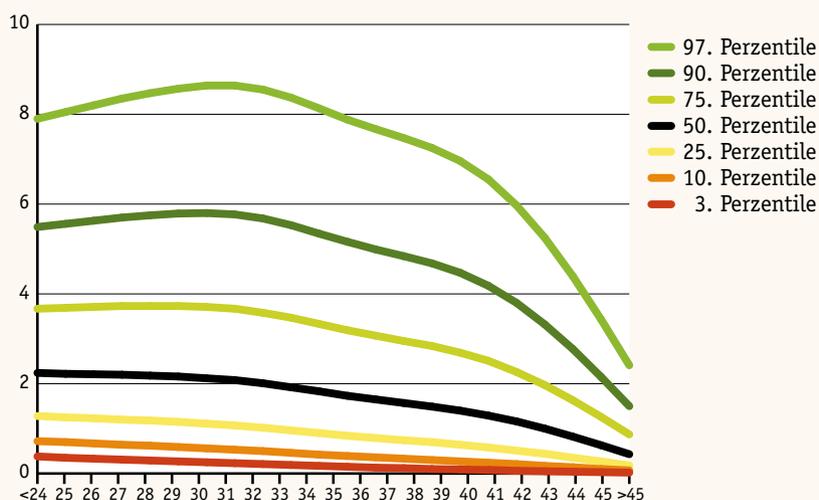
AMH und ovarielle Reserve

Die Konzentration des AMH reflektiert die Größe der heranwachsenden Kohorte von kleinen Follikeln und damit indirekt den Pool an Primordialfollikeln. Das Hormon wird gebildet von den Granulosazellen der primären, sekundären und frühen antralen Follikel. Die Serumkonzentration nimmt mit zunehmendem Alter der Frau ab. Der nachweisbare Abfall beginnt jedoch zeitlich deutlich früher als der Anstieg von FSH und der Abfall von Inhibin B. Darin liegt unter anderem seine wichtige diagnostische Bedeutung. Zudem sind die Spiegel weitestgehend unabhängig vom Zyklustag. Der AMH-Wert ist daher ein früher Marker der abnehmenden ovariellen Reserve und kann zyklusunabhängig bestimmt werden (25).

Die Interpretation von AMH-Messungen wird durch die individuelle Positionierung einer Patientin auf Perzentilennormogrammen wesentlich erleichtert (3) (s. Abb. auf S. 686). Diese ersten AMH-Perzentilen stammen aus einer internationalen Multicenterstudie. Insgesamt umfasst der Datensatz die AMH-Werte (korrigiert für die verschiedenen Assay-Kits) von 3.871 subfertilen Patientinnen vom 3.–5. Zyklustag. Patientinnen mit einem PCO-Syndrom wurden ausgeschlossen. Obwohl primär für ein subfertiles Kollektiv errechnet, können die Perzentilen verallgemeinert angewendet werden, da im Bereich niedriger AMH-Werte ein Fehler erster Art minimiert wird. Die AMH-Perzentilen diskriminieren im niedrigen Wertebereich ungenügend. Die Verwendung solcher Diagramme ist auch deshalb empfehlenswert, da die AMH-Messung methodisch nicht unproblematisch ist (40) und in Perzentilenkurven Differenzen weniger ins Gewicht fallen. Auch die Beratungssituation wird vereinfacht.

Allerdings zeigen neuere Untersuchungen, dass es im Zyklus einer Frau manchmal durchaus AMH-Differenzen geben kann, die nicht nur signifi-

AMH-Perzentilenkurven



AMH-Perzentilennormogramm berechnet aus Daten einer internationalen Multicenterstudie mit 3.871 subfertilen Patientinnen vom 3.-5. Zyklustag (modifiziert nach (3))

kant, sondern auch klinisch relevant sind (37). Die AMH-Schwankungen im Zyklus sind umso größer (post-ovulatorischer Abfall), desto jünger eine Frau ist. Daher sollte bei einem niedrigen AMH vor allem einer jüngeren Patientin die Korrelation mit dem AFC bzw. eine frühfollikuläre AMH-Kontrolle in einem Folgezyklus in Erwägung gezogen werden, um zu einer eindeutigen Schlussfolgerung zu kommen.

Entgegen früherer Aussagen in unserer letzten Stellungnahme zum AMH (34) kann auch die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums (unabhängig von der Estradioldosis sowie der Applikationsart) einen signifikanten Einfluss auf das AMH haben. Dieses sinkt darunter um bis zu 30% (!), sodass eine Kontrolle nach dem Absetzen bei einem unplausibel niedrigen AMH sinnvoll erscheint (4, 23). Die Beurteilung der ovariellen Reserve ist unter Anwendung hormoneller Kontrazeptiva also laborchemisch nur eingeschränkt möglich.

AMH ist (neben dem AFC) der beste Prädiktor einer eingeschränkten ovariellen Reaktion im Rahmen einer

Stimulationstherapie (22) und hilft, die Dosierung bei Stimulationstherapien individueller zu justieren (26). Das AMH bleibt nach einer einmaligen Gonadotropinapplikation unverändert (50), fällt aber nach wiederholter Gonadotropingabe kontinuierlich bis zur Ovulationsinduktion mit HCG ab, um danach wieder anzusteigen (28). Bei einem AMH $\geq 0,5$ ng/ml korreliert der Wert nicht mit der klinischen Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion (16). Passend dazu findet sich keine Korrelation mit der Qualität der Embryonen (39).

Im Rahmen von IVF-Zyklen waren sowohl FSH als auch AMH hinsichtlich einer verminderten ovariellen Reaktion vergleichbar prädiktiv, wie eine kontrollierte prospektive Untersuchung in Holland ergab (35). Es konnten nicht nur weniger Eizellen gewonnen werden, diese ließen sich auch schlechter fertilisieren. Da bei niedrigem AMH zusätzlich noch erhöhte Abortraten (33% vs. 4,5%) dokumentiert wurden, könnte AMH auch ein Marker für die Qualität der Follikel sein (29). In einer aktuellen Studie korrelierte AMH – auch altersadjustiert – mit den Lebendgeburtensraten nach IVF/ICSI (6). Weitere

Daten sind aber erforderlich, um zu klären, ob das nicht doch eher eine Korrelation ist, die sich aus dem Zusammenhang zwischen Alter (also Euploidierate) und AMH ergibt.

AMH und Konzeptionschance (-risiko)

Aufgrund fehlender Daten erlaubt AMH derzeit keinen altersunabhängigen Rückschluss auf die natürliche Konzeptionschance/Zyklus. Aus der Höhe des Wertes lässt sich nicht eindeutig ableiten, wie lange die Ovarfunktion noch aufrecht erhalten bleibt und ovulatorische Zyklen resultieren. Auch bei einem nicht mehr nachweisbaren AMH, aber noch vorhandenen ovulatorischen Zyklen sind grundsätzlich Konzeptionen möglich, solange Menstruationen als Zeichen der Ovarfunktion eintreten (5).

In einer Untersuchung von im Median 26,6 Jahre alten eumenorrhöischen gesunden Frauen (n=186) mit unterschiedlichen AMH-Werten zeigte sich, dass die Gruppe mit altersbezogen erniedrigten Werten 6 Monate nach Beendigung der Kontrazeption dieselbe kumulative Spontankonzeptionschance aufwies wie Frauen mit normalem AMH (17). Aus einem niedrigen AMH-Wert gerade junger Frauen, die noch gar keine Konzeption versucht haben, lässt sich also nicht automatisch auf eine eingeschränkte Fertilität schlussfolgern (17).

Erste Untersuchungen zeigten, dass bei einem nicht nachweisbaren AMH-Wert innerhalb von 5 Jahren die Menopause eintrat (42, 49). Es wurden bereits Normogramme zur Vorhersage des Menopauseneintritts in Abhängigkeit von Alter und AMH-Wert (8, 48) sowie dem prognostizierten AMH-Abfall in verschiedenen Lebensphasen (36) publiziert, die derzeit aber eine nur ungenaue individuelle Prognose erlauben.

Aktuelle Publikationen weisen aber auch darauf hin, dass bei der Vorhersage der noch zur Verfügung stehenden reproduktiven Zeit nicht nur die

Höhe des AMH-Wertes entscheidend ist, sondern auch das Alter, in dem sich die jeweilige Frau befindet (14). Lässt sich z. B. AMH nicht mehr nachweisen, tritt die Menopause bei Frauen zwischen dem 35. und 39. Lebensjahr im Median nach 9,94 Jahren, im Alter vom 40.–45. Lebensjahr nach 7,99 Jahren und im Alter von 45–48 Jahren nach 5,99 Jahren ein (14). Es ist zu vermuten, dass bei noch jüngeren Kollektiven die Zeit zur Menopause auch bei niedrigem AMH noch weiter ansteigt. Valide Daten zu solch langen Nachbeobachtungen liegen momentan wegen der Aktualität des erst in den letzten Jahren bei dieser Fragestellung etablierten AMH-Wertes noch nicht vor. Zur Klärung der genauen altersabhängigen Intervalle bis zur Menopause sind sicher weitere Studien erforderlich.

Die Frage nach der Wahrscheinlichkeit einer noch möglichen Spontankeimung in der Prämenopause oder unter der Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums lässt sich daher nicht durch Laborparameter (auch nicht durch das AMH) beantworten. Solange eine Patientin in einem Intervall von weniger als einem Jahr noch spontan blutet, kann keiner der in dieser Arbeit diskutierten Laborparameter eine Spontankeimung ausschließen.

AMH und zytotoxische Therapien

Das AMH erlaubt eine differenzierte Beurteilung der Auswirkungen zytotoxischer Therapien auf die ovarielle Reserve, auch wenn posttherapeutisch

eine Eumenorrhoe bestehen sollte (38). Momentan ist unklar, ob der mit bestimmten Therapien einhergehende Abfall von AMH mit den Veränderungen im Rahmen des physiologischen Alterns vergleichbar ist. Möglicherweise gibt es hier Differenzen, da – im Unterschied zum Alterungsprozess – nach zytotoxischen Behandlungen Subkollektive beobachtet werden, die eine gewisse Restitution der ovariellen Reserve in einem längeren Follow-up von etwa 3 Jahren aufweisen (45).

Zusammenfassung zum AMH: Ein niedriges AMH (<1 ng/ml) ist bei Frauen bis 34 Jahre ein eindeutiger Hinweis auf eine verminderte ovarielle Reserve. Die AMH-Werte sollten im Kontext mit dem Alter individuell interpretiert werden. Das AMH kann die auffällige basale Bestimmung von Estradiol und FSH am Zyklustag 2–5 (Estradiol >80 pg/ml und/oder FSH >8 IE/l) bestätigen oder entkräften und erhöht somit die diagnostische Sicherheit. Unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva – unabhängig von deren Applikationsart und Ethinylestradiol-Dosis – ist das AMH um bis zu 30% niedriger, als ohne eine solche Medikation zu erwarten. Ohne die Anamnese eines unerfüllten Kinderwunsches ist die Beurteilung des AMH nach aktuellen Daten nicht oder nur sehr bedingt aussagekräftig. Ein generelles Screening von Frauen ist abzulehnen, ebenso ein individuell veranlasster „Fertilitäts-Check“. Bei Frauen ohne entspre-

chende Kinderwunschanamnese lässt ein niedriges AMH nicht die Aussage zu, dass die Fertilität aufgrund dessen tatsächlich eingeschränkt ist. Eine Bestimmung von AMH bei Kinderwunschpatientinnen ist grundsätzlich vor allem dann sinnvoll, wenn eine hormonelle Stimulation geplant ist (assistierte Reproduktion). In diesen Fällen erlaubt der AMH-Wert eine individuell angepasste Dosierung der Gonadotropine sowie eine Abschätzung des individuellen Risikos eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS), welches mit der Höhe des AMH steigt.

■ **Prädiktion durch Ultraschall Antraler Follikelcount (AFC)**

Zur Bestimmung des AFC in der frühen Follikelphase werden alle Follikel beider Ovarien mit einem Durchmesser zwischen 2 und 10 mm addiert. Bei gesunden, fertilen Frauen erklärt der basale AFC zwischen 46 und 90% der altersbedingten Varianz (11, 41). Eine italienische Studie hat gezeigt, dass Frauen mit einem AFC von 13 bei der ovariellen Stimulation als „good responders“ einzustufen sind (31). Der Normalwert des basalen AFC ist abhängig von der Empfindlichkeit des Ultraschallgerätes. Er wird mit Einführung sensiblerer Schallköpfe in Zukunft wohl steigen, weil dann noch kleinere Follikel sichtbar werden. Ein Nachteil dieser Methode ist ihre Untersucherabhängigkeit. Von Almog et al. (3) stammen AFC-Perzentilennormogramme für kleine antrale Follikel (2–10 mm).

Ovarvolumen

Das Ovarvolumen ist als indirekter Marker nur grenzwertig relevant (21). Ähnlich sind Länge und Breite des Ovars einzustufen. Das Ovarvolumen ist dem AFC bei der Prädiktion einer eingeschränkten ovariellen Reserve deutlich unterlegen (19).

Zusammenfassung zum AFC: Als Einzelfaktor von 12 geprüften hormonellen (ohne AMH) und sonografischen Parametern stellt der in der frühen Follikelphase bestimmte AFC den aussagekräftigsten Prädiktor für die Vorhersage der ovariellen Reaktion dar (12). Die AMH- und AFC-Normogramme ergänzen sich, da die AFC-Perzentilennormogramme unterhalb der 50. Perzentile wesentlich besser diskriminieren. Der AFC ist allerdings – im Gegensatz zum AMH-Wert – von verschiedenen, teilweise überaus variablen Einflussgrößen (z. B. Untersucher, Ultraschallgerät, Patientengewicht) abhängig. Daher eignet sich der AFC schlecht als Screeningverfahren, ist aber ein möglicher Bestätigungstest.

Schlussfolgerungen

- Ein niedriges AMH (<1 ng/ml) oder ein niedriger AFC (<10 bei Frauen bis 34 Jahre bzw. <8 bei Frauen zwischen 35 und 40 Jahren) sind ein eindeutiger Hinweis auf eine verminderte ovarielle Reserve.

- Das AMH ist der wesentlich validere Parameter als der AFC. Eine kombinierte Beurteilung von AMH und AFC führt im individuellen Fall nicht zu einer besseren Aussage.
- Die AMH-Werte sollten im Kontext mit dem Alter individuell interpretiert werden. Die übrigen Hormonwerte sind weniger aussagekräftig.
- Als Indiz für eine verminderte ovarielle Reserve ist ein FSH-Wert im oberen Referenzbereich (>8 mIU/ml) in der frühen Follikelphase (Zyklustag 2–5) zu werten.
- Das AMH kann die auffällige basale Bestimmung von Estradiol und FSH am Zyklustag 2–5 (Estradiol >80 pg/ml und/oder FSH >8 IE/l) bestätigen oder entkräften und erhöht somit die diagnostische Sicherheit.
- Unter kombinierten hormonalen Kontrazeptiva – unabhängig von deren Applikationsart und Ethinylestradiol-Dosis – ist das AMH um bis zu 30% niedriger zu erwarten als ohne eine solche Medikation. Das muss bei der Interpretation in dieser Situation erhobener AMH-Werte berücksichtigt werden.
- Ohne die Anamnese eines unerfüllten Kinderwunsches ist die

Beurteilung des AMH nach aktuellen Daten nicht oder nur sehr bedingt aussagekräftig. Ein generelles Screening von Frauen ist abzulehnen, ebenso ein individuell veranlasster „Fertilitäts-Check“. Bei Frauen ohne entsprechende Kinderwunschanamnese lässt ein niedriges AMH nicht die Aussage zu, dass die Fertilität aufgrund dessen tatsächlich eingeschränkt ist.

- Eine Bestimmung von AMH bei Kinderwunschpatientinnen ist grundsätzlich vor allem dann sinnvoll, wenn eine hormonelle Stimulation geplant ist (assistierte Reproduktion). In diesen Fällen erlaubt der AMH-Wert eine individuell angepasste Dosierung der Gonadotropine sowie eine Abschätzung des individuellen Risikos eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS), welches mit der Höhe des AMH steigt.

Literatur

bei den Autoren oder bei der Online-Version dieses Beitrags unter www.frauenarzt.de



Für die Autoren

Prof. Dr. med. Frank Nawroth

Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie
Mönckebergstraße 10
(Barkhofpassage)
20095 Hamburg
Frank.Nawroth@amedes-group.com