

# Reproduktionsmedizinische Aspekte der ovariellen Funktionsreserve

**C. Gnoth, B. Kundel, C. Merino León & D. Fehr**

**Gynäkologische Endokrinologie**

ISSN 1610-2894

Gynäkologische Endokrinologie  
DOI 10.1007/s10304-018-0197-8

**ONLINE FIRST**

## Gynäkologische Endokrinologie

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

**Neuroendokrinologie**  
Aktuelles Wissen rund um die zentralnervöse Steuerung menschlicher Reproduktion im klinischen Kontext

Menopausale Hormontherapie bei internistischen Erkrankungen  
Behandlung menopausaler Beschwerden – Die aktuelle NICE Guideline

Kinder- und Jugendgynäkologische Dauerbrenner

Indexed in Scopus

CME

[www.GynaekologischeEndokrinologie.de](http://www.GynaekologischeEndokrinologie.de)  
[www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

Springer Medizin

**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

Gynäkologische Endokrinologie  
<https://doi.org/10.1007/s10304-018-0197-8>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2018

**Redaktion**  
 G. Griesinger, Lübeck  
 T. Strowitzki, Heidelberg



C. Gnath<sup>1,2</sup> · B. Kundel<sup>1</sup> · C. Merino León<sup>1</sup> · D. Fehr<sup>1</sup>

<sup>1</sup> green-ivf, Grevenbroicher Endokrinologie- und IVF-Zentrum, Grevenbroich, Deutschland

<sup>2</sup> Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

# Reproduktionsmedizinische Aspekte der ovariellen Funktionsreserve

Es steht außer Frage, dass die sogenannte ovarielle Reserve für die Strategie bei einer Kinderwunschbehandlung und schließlich für deren Erfolg von großer Bedeutung ist. Mit der Einführung neuer Marker zum Ausloten der ovariellen Reserve, hier insbesondere des Anti-Müller-Hormons (AMH), ist die Zahl der wissenschaftlichen Publikationen zur ovariellen Funktionsreserve (OFR) sprunghaft angestiegen. Zum Stichtag 01.05.2018 waren in PubMed 2395 Zitate gelistet. Welche Fragen wurden dort gestellt, welche Antworten wurden gegeben und welche Schlussfolgerungen können für die Klinik daraus gezogen werden?

Zunächst müssen wir uns vor Augen halten, dass bei der Bestimmung der ovariellen Reserve nicht einfach die Zahl der noch zur Verfügung stehenden Eianlagen (Follikelpoolgröße) ermittelt wird, sondern dass es sich vielmehr um eine Funktionsbeschreibung der Ovarien zum Zeitpunkt der Messung handelt. Aus diesem Funktionszustand allerdings können Rückschlüsse auf die Größe des tatsächlichen Follikelpools gezogen [1, 2] und Aussagen zur momentanen ovariellen Aktivität gemacht werden [3]. Unter Ovulationshemmern sinkt als sonographisch sichtbares und laborchemisch messbares Beispiel dieser physiologischen Schwankungen in der Follikelentwicklung das AMH um 20–30 % und die Follikelkohorte wird synchronisiert [4, 5]. Aus diesem Grund sollte grundsätzlich der Begriff „ovarielle Funktionsreserve“ (OFR) bevorzugt werden [6].

Eine Frau wird mit ungefähr 1–2 Mio. Primordialfollikeln geboren [7]. Mit Aufnahme des Zyklusgeschehens sind davon noch etwa 400.000–500.000 Follikel erhalten, die nicht durch natürliche Atresie in den ersten 10–15 Lebensjahren zugrunde gegangen sind. Mit Erreichen des 40. Lebensjahrs hat die Zahl der Primordialfollikel auf etwa 25.000 abgenommen. Soweit keine Ovulationshemmung zur Kontrazeption erfolgte, sind bis dahin 400–500 dieser Primordialfollikel zum sprunghaften Follikel herangereift, also 0,05 % der ursprünglich angelegten Primordialfollikel.

» Die Rate, mit der sich der ovarielle Follikelpool entleert, schwankt interindividuell erheblich

Die Entleerung des ovariellen Follikelpools ist irreversibel. Die Rate jedoch ist ganz erheblichen interindividuellen Schwankungen unterworfen [8, 9]. Die zahlenmäßige Abnahme der Primordialfollikel ist begleitet von einer gleichzeitigen Abnahme der Eizellqualität. Die Eizellqualität jedoch ist eng an das Alter einer Frau gebunden; sie nimmt zunächst langsamer ab als die Follikelzahl, ab 35 Jahren jedoch ganz rapide [9].

Für jeden Kliniker ist daher sehr wichtig, die individuelle OFR zu bestimmen. Fragen zum Spontankonzeptionspotenzial und zu den Aussichten einer Kinderwunschtherapie stehen im Vordergrund und daher sollen im Folgenden näher betrachtet werden:

- Möglichkeiten zur Einschätzung der OFR
- Inwieweit reflektiert das Resultat eines Funktionsreservetests die Spontankonzeptionsaussichten einer Frau?
- Inwieweit beeinflusst die OFR die Strategie einer Kinderwunschbehandlung?
- Welche spezielle Bedeutung hat eine sehr hohe OFR?
- Welche spezielle Bedeutung hat eine sehr niedrige OFR?
- OFR und individualisierte Dosierung einer ovariellen Stimulationstherapie:
  - Dosisfindung
  - Vermeidung einer Überstimulation
  - Vermeidung eines Zyklusabbruchs durch ungenügende ovarielle Antwort
  - Zielgenauer Gonadotropinverbrauch

## Einschätzung der ovariellen Funktionsreserve

Tests zur Auslotung der OFR gibt es seit den späten 1980er-Jahren. Herangezogen wurden Hormonmessungen (beispielsweise von follikelstimulierendem Hormon (FSH) am dritten bis fünften Zyklustag), Provokationstests (unter anderem der Clomifencitrat-Challenge-Test) und später der Ultraschall mit Bestimmung der antralen Follikelzahl („antral follicle count“ [AFC]). Ab 2002 eröffnete die Bestimmung von AMH durch allgemein verfügbare und zuverlässige Assays neue Möglichkeiten.

Drei Methoden haben sich allgemein in der klinischen Routine durchgesetzt:

## Leitthema

Die Bestimmung des frühfollikulären FSH, die AMH-Messung und der vaginalsonographische AFC.

### Follikelstimulierendes Hormon

Die FSH-Bestimmung vom zweiten bis fünften Zyklustag (oder bei einem niedrigen Estradiol-Spiegel) ist ein Marker der OFR, der im Falle einer reduzierten OFR aber erst spät auffällig wird. Problematisch ist die hohe intrazyklische und interzyklische Variabilität. Bereits eine frühfollikuläre, pathologische Messung weist auf eine reduzierte OFR hin, auch wenn FSH-Messungen in späteren Zyklen wieder normal sind. Die frühfollikuläre FSH-Messung erlaubt keine Vorhersage des Erfolgs einer Kinderwunschtherapie und auch keine Risikoeinschätzung hinsichtlich einer ovariellen Überstimulation [10].

### Anti-Müller-Hormon

Bei eumenorrhöischen Frauen ist eine AMH-Messung an jedem Zyklustag möglich [11]. Das AMH ist derzeit der früheste Indikator einer reduzierten OFR. Ein AMH-Wert  $<1,4$  ng/ml erfasst altersunabhängig 80 % aller Patientinnen mit einer verminderten ovariellen Reserve („diminished ovarian reserve“ [DOR]; [12]). Bei AMH-Werten  $<0,5$  ng/ml ist die OFR sogar drastisch eingeschränkt. Es stehen vollautomatische Assays zur Verfügung [13].

Der AMH-Wert erlaubt eine Einschätzung der Prognose einer Kinderwunschbehandlung [14]. AMH hilft bei der Dosierung von Gonadotropinen vor einer ovariellen Stimulationstherapie und ist ein Parameter für das Risiko einer ovariellen Überstimulation [15]. Bei der individuellen Positionierung einer Patientin sind Perzentilennomogramme hilfreich (Abb. 1, [16]) Leider stehen international standardisierte Assays noch nicht zur Verfügung.

### Vaginalsonographische antrale Follikelzahl

Der AFC – definiert als Zählung der 2–10 mm großen Antralfollikel in beiden Ovarien – ist ein Parameter, mit

dem der aktuelle Funktionszustand der Ovarien verlässlich abgeschätzt werden kann, wenn die vaginalsonographische Untersuchung sorgfältig durchgeführt wird. Weniger als 3–4 antrale Follikel in beiden Ovarien sind hochverdächtig für eine erheblich verminderte ovarielle Antwort bei einer Stimulationstherapie. Auch hat der AFC einen besonderen Wert in der Vorhersage des Risikos einer ovariellen Überstimulation. Nachteilig ist, dass die Zahl der wirklich FSH-sensiblen Follikel leicht überschätzt wird und die Ultraschalluntersuchung streng am zweiten bis fünften Zyklustag durchgeführt werden muss.

### Resümee

Wegen der besonderen Bedeutung zeigt **Abb. 1** die wichtigen AMH- (nach [16]) und AFC-Perzentilenkurven (nach [17]). Mithilfe dieser beiden OFR-Parameter lässt sich abschätzen, ob eine individuell auf das Alter der Frau bezogene über- oder unterdurchschnittliche Funktionsreserve vorliegt.

Allen drei Markern ist eine befriedigend hohe Spezifität für die Vorhersage einer niedrigen ovariellen Antwort und für den Nichterfolg gemeinsam. Die Sensitivität und Spezifität für den Erfolg einer Therapie ist für AMH derzeit am größten [10].

Alle drei Tests sind hinsichtlich der Schwangerschaftsaussichten weniger aussagekräftig als das Alter einer Frau alleine [18]. Insofern spielen diese Tests vor allem dann eine Rolle, wenn für das entsprechende Alter einer Patientin auffällige Befunde erhoben werden: Zyklusstörungen, hier vor allem die Zykluslängenverkürzung, oder aber eine Subfertilität [19]. Eine sinnvolle Indikation, die genannten Testverfahren im Rahmen eines Screenings einzusetzen, besteht erst ab dem 30., gegebenenfalls auch erst ab dem 35. Lebensjahr [20, 21].

### Aussagekraft von Funktionsreservetests bezüglich der Spontankonzeptionsaussichten

In **Abb. 2** ist die Abnahme der Spontankonzeptionsaussichten in Abhängig-

keit von der Zahl erfolgloser Zyklen und dem Alter der Patientin gezeigt [22]. Der entscheidende Faktor ist das Alter der Frau, also die Eizellqualität. Bei Blick auf die kumulativen Schwangerschaftsraten sehen wir, dass die meisten Schwangerschaften relativ schnell eintreten (in den ersten 6 Zyklen) und die kumulativen Schwangerschaftsaussichten für eine Spontankonzeption bis zu einem Alter von 35 Jahren statistisch nicht signifikant unterschiedlich sind [23]. Die homogen hohe Fertilität bei jungen Frauen wird mit steigendem Alter zunehmend heterogen, wobei sich auch Frauen mit hoher Fertilität in den späten reproduktiven Jahren finden. Diese Gruppe ist aber relativ klein.

---

» **Das Alter bzw. die Eizellqualität ist der entscheidende Faktor für die Spontankonzeptionsaussicht**

---

Genau das finden wir auch in wissenschaftlichen Studien zur Vorhersage der Spontankonzeptionsaussichten in Abhängigkeit von der OFR [24, 25]. Bei jungen Patientinnen sind die entsprechenden Tests bisher wenig aussagekräftig; sie weisen eine geringe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich zukünftiger Spontankonzeptionsaussichten auf. Die Datenlage ist bisher aber spärlich [24] oder die Probandenauswahl unpassend [25]. Möglicherweise kommen wir hinsichtlich der Bedeutung des AMH-Werts zukünftig zu einer anderen Bewertung.

Ganz anders aber ist die Situation, wenn Subfertilität vorliegt und eine Kinderwunschbehandlung ins Auge gefasst werden muss. Dann nämlich korreliert eine hohe OFR mit der Aussicht auf einen Behandlungserfolg (s. unten; [26]). Mit anderen Worten: „kurzer Weg“ und „leerer (ovarieller) Tank“ – kein Problem; „langer Weg“, das heißt Fertilitätsproblem und/oder höheres Alter, „voller (ovarieller) Tank“ – das Ziel kann erreicht werden.

## Zusammenfassung · Abstract

## Einfluss der ovariellen Funktionsreserve auf die Kinderwunschbehandlung

Es ist wohl nicht infrage zu stellen, dass eine gute ovarielle Reserve mit einer besseren Prognose für eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung verknüpft ist. Jedenfalls ist einsehbar, dass eine gute ovarielle Reserve umso wichtiger ist, je geringer die Eizellqualität mit zunehmendem Alter einer Frau wird, je geringer möglicherweise die Befruchtungsrate sein wird, beispielsweise bei Verwendung von kryokonservierten Hodengewebsproben als Spermienquelle in einem IVF/ICSI-Zyklus (In-vitro-Fertilisation [IVF] und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion [ICSI]), und je schlechter der Ausgang vorangegangener Therapiezyklen einer Kinderwunschbehandlung gewesen ist. Hier zeigt die klinische Erfahrung und wissenschaftliche Studien, dass eine Kinderwunschbehandlung umso aussichtsreicher sein wird, je mehr Eizellen gewonnen werden können, die eine Chance auf eine Befruchtung haben. Nach Selektion der Vorkernstadien können nämlich, im Sinne des so genannten deutschen Mittelwegs, mehrere, geeignete Vorkernstadien in die Kultur gebracht werden, um aus den sich daraus entwickelnden Embryonen später diejenigen 1–2 Embryonen mit dem voraussichtlich höchsten Implantationspotenzial auszuwählen.

Dass die Eizellqualität mit zunehmendem Alter abnimmt, ist lange bekannt und nicht nur Folge der zunehmend hohen Rate aneuploider Oozyten. In **Abb. 3** ist dargestellt, welche biologischen Eigenschaften den oozytären Alterungsprozess ausmachen und die Chancen auf entwicklungsfähige, mit einem hohen Implantationspotenzial versehene Embryonen einschränken.

Im Falle einer verminderten OFR stellt sich besonders bei jüngeren Frauen die Frage, ob die zu diesem Umstand führenden Gründe nicht zusätzlich auch die Eizellqualität einschränken. Bei einer unterdurchschnittlichen Funktionsreserve müssen als Ursache in Betracht gezogen werden: Operationen an den Eierstöcken (funktionelle Zysten [27], Endometriome [28, 29]) oder auch eine unspezifische

Gynäkologische Endokrinologie <https://doi.org/10.1007/s10304-018-0197-8>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

C. Gnoth · B. Kundel · C. Merino León · D. Fehr

## Reproduktionsmedizinische Aspekte der ovariellen Funktionsreserve

### Zusammenfassung

Die ovarielle Funktionsreserve (OFR) beschreibt die ovarielle Funktion zum Zeitpunkt der Messung. Das Alter und damit die Qualität der Eizellen sind die entscheidenden, determinierenden Faktoren für die Spontankonzeptionsaussicht. Bei Subfertilität ist aber eine hohe OFR von deutlichem Vorteil für eine Kinderwunschbehandlung. Follikelquantität und Eizellqualität sollten immer zusammen betrachtet werden. Anstelle von OFR sollte sogar besser vom ovariellen

Funktionspotenzial gesprochen werden. Ideal ist eine im mittleren Bereich liegende OFR, da sowohl eine sehr niedrige als auch eine sehr hohe OFR mit einer Beeinträchtigung der Eizellqualität einhergehen kann.

### Schlüsselwörter

Ovarialfollikel · Anti-Müller-Hormon · Follikelstimulierendes Hormon · In-vitro-Fertilisation · Spontankonzeption

## Aspects of functional ovarian reserve in reproductive medicine

### Abstract

Generally, ovarian reserve (OR) describes follicle quantity at the time of measurement. However, in addition, commonly used markers for OR serve as a proxy for follicle quality. Therefore, the term functional ovarian reserve (FOR) or ovarian potential should be preferred. The potential for spontaneous conception is mainly determined by female age. However, a higher FOR is beneficial with regard to subfertility and directly linked

to successful IVF outcomes. An FOR in the middle range is ideal, since both very low and very high FOR may be accompanied by reduced oocyte quality.

### Keywords

Ovarian follicle · Anti-Müllerian hormone · Follicle stimulating hormone · Fertilization, in vitro · Conception, spontaneous

autoimmunogene Aktivierung (Marker: Thyreoperoxidaseantikörper; [30, 31]).

## » Bei Subfertilität ist eine hohe OFR von Vorteil für eine Kinderwunschbehandlung

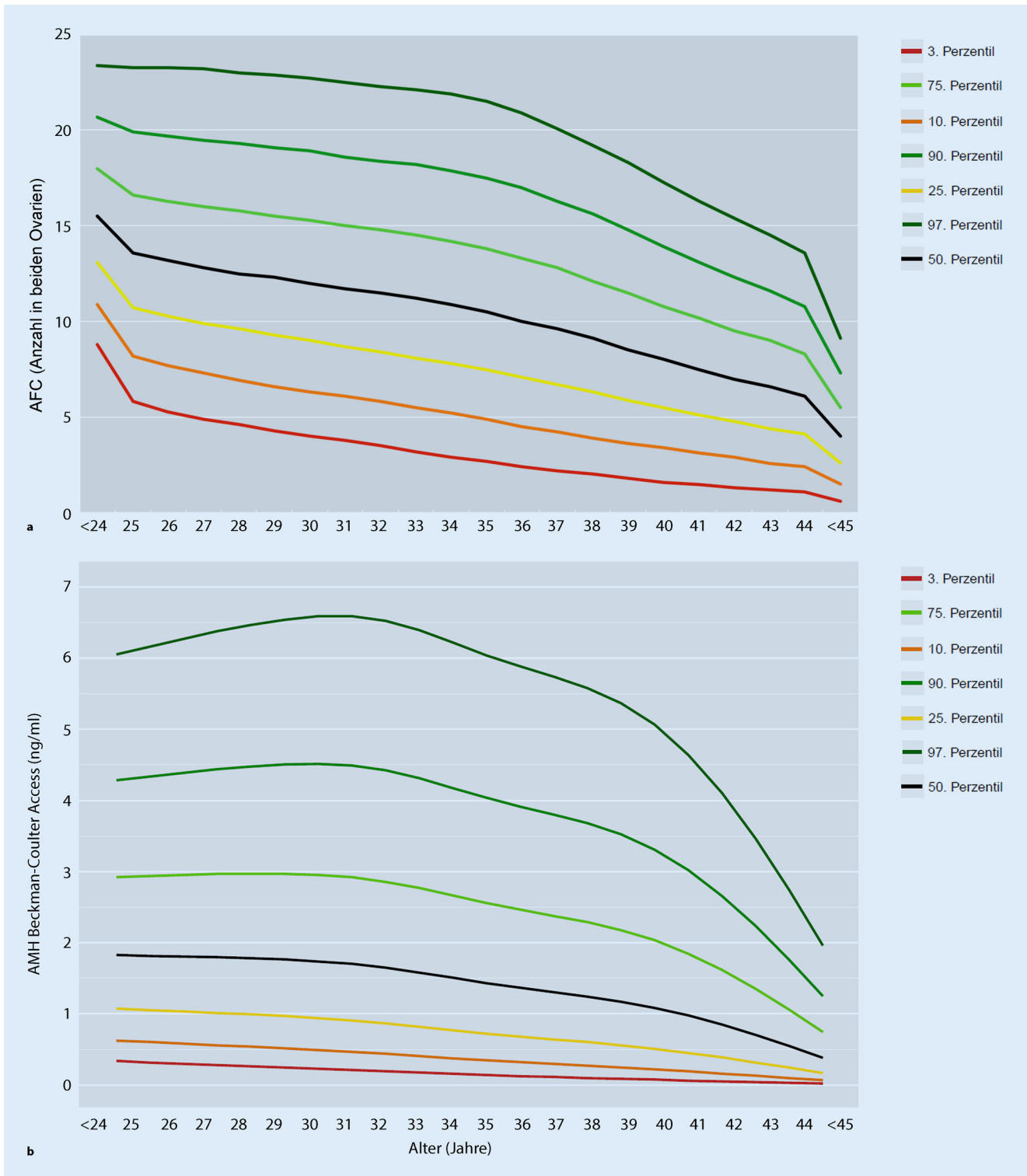
Die Wichtigkeit der OFR für eine Kinderwunschbehandlung führt zu der Frage, ob ein Screening auf eine reduzierte OFR, beispielsweise mittels AMH-Messung, ab einem Alter von 30 oder vielleicht 35 Lebensjahren sinnvoll ist. Vieles spricht dafür [20], denn zumindest ab einem Lebensalter von 35 Jahren ist ein höheres AMH als Marker für eine höhere OFR mit einer signifikant höheren Lebendgeburtenrate im Falle einer IVF verbunden [32]. Der Umkehrschluss ist, dass die Prognose für eine erfolgreiche Therapie umso besser sein muss, je frü-

her man eine reduzierte OFR bemerkt [26].

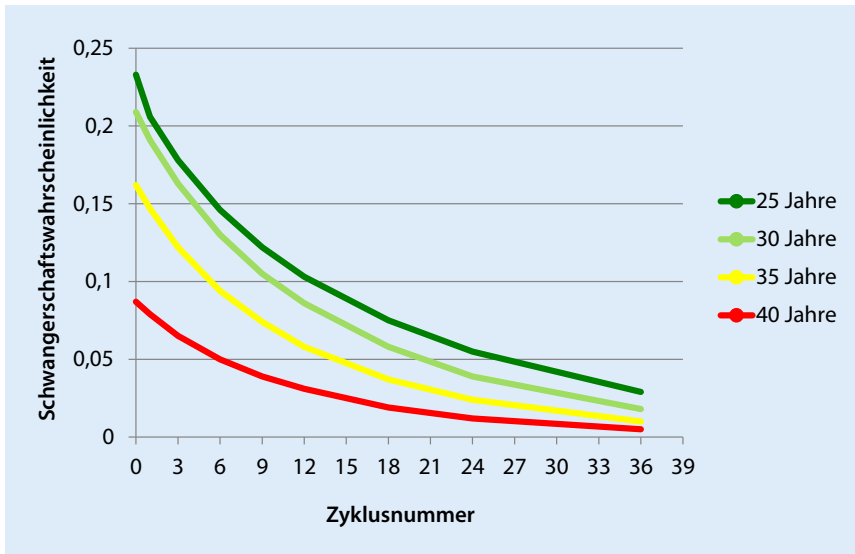
Die Aussagefähigkeit vieler Studien zu dieser Frage wird jedoch durch den Umstand eingeschränkt, dass natürlich nicht unbegrenzt hoch und lange stimuliert wurde, sondern jeweils nur so viele Oozyten angestrebt wurden, wie voraussichtlich nötig sind, um ideale Embryonen für einen Transfer zu erhalten [33]. Nur in wenigen Studien wurden bisher kumulative Ergebnisse berechnet und geschätzt [34, 35].

Wir haben in einer Single-center-Studie prospektiv, ausgehend vom AMH zu Beginn eines Behandlungszyklus, die kumulative Lebendgeburtenrate geschätzt (Gnoth et al., Publikation in Vorbereitung). Geschätzt insofern, dass wir kryokonservierte Vorkernstadien in die Hochrechnung einbezogen haben, indem wir unsere zentrumsspezifische, individuelle Lebendgeburtenrate pro

Leitthema



**Abb. 1** ▲ AFC- (a) und AMH-Perzentilenkurven (b) zum Abschätzen der individuellen ovariellen Funktionsreserve. Nähere Erläuterungen im Text. Divergente Positionen einer Patientin auf den Perzentilen können auf eine Follikelreifungsstörung hinweisen. Die AMH-Messungen sind für den Beckman-Coulter-Access-Assay normiert. AFC „Antral follicle count“ (antrale Follikelzahl), AMH Anti-Müller-Hormon. (Modifiziert nach [16, 17, 52])



**Abb. 2** ▲ Spontankonzeptionsaussicht für den nächsten Zyklus in Abhängigkeit von bisher erfolglosen Zyklen und dem Alter der Frau. (Modifiziert nach [22, 53])

Vorkernstadium ermittelten und dann einrechneten. Die ersten Auswertungen zeigen, dass AMH ein zuverlässiger Parameter für die Vorhersage der Zahl der nach ovarieller Stimulation gewonnenen Eizellen und der späteren kumulativen Lebendgeburtenrate ist (Frisch- und Kryozyklus). Jede zusätzliche Eizelle und jeder zusätzliche Vorkern erhöht die Chancen. Einen höheren prädiktiven Wert als der AMH-Wert allein hat nur das Alter der Frau. Offen bleibt derzeit noch die Frage, ob eine Kombination beider Parameter in der Multivarianzanalyse eine verlässliche Vorhersage der Chance auf eine oder gegebenenfalls sogar auf mehrere Lebendgeburten nach einer IVF-Therapie möglich macht.

Somit sollte das Ausloten der OFR spätestens ab einem Lebensalter von 35 Jahren Frauen mit Kinderwunsch auch im Rahmen einer Screeninguntersuchung angeboten werden. Für den Fall eines Sterilitätsproblems kann dann mit einer Kinderwunschbehandlung das noch bestehende reproduktive Potenzial voll ausgeschöpft werden.

### Spezielle Bedeutung einer sehr hohen ovariellen Funktionsreserve

Ein hoher AFC und ein hohes AMH spiegeln die hohe OFR wider. Dabei stellt sich oft die Frage, ob es sich gerade bei jun-

gen Frauen um eine physiologisch hohe ovarielle Reserve handelt oder aber bereits ein pathologischer Befund im Sinne eines oft genannten Syndroms polyzystischer Ovarien („polycystic ovary syndrome“ [PCOS]) vorliegt [36]. Die Diagnose eines PCOS ist schwierig und allein nach den 2004 veröffentlichten Rotterdam-Kriterien sicherlich heutzutage nicht spezifisch möglich, da damit zu viele Patientinnen, vor allem junge Frauen, pathologisiert werden – mit allen negativen Konsequenzen. Die Diagnose PCOS wird vor allem zu oft gestellt, da Regeltimestörungen – gerade bei jungen Frauen – nicht selten sind.

Zunächst ist wichtig, ob in der Tat eine Follikelreifungsstörung mit einer Beeinträchtigung der Eizellqualität vorliegt oder nicht. AMH ist nicht nur parakrin wirksam, sondern auch ein endokrines Hormon, das den Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Tonus im Hypothalamus im Sinne einer GnRH-Frequenzsteigerung mit der Folge einer Erhöhung des luteinisierenden Hormons (LH; „Hyper-LH-ämie“) über die AMH-Rezeptoren I und II verstellt [37].

Damit lassen sich zumindest zwei Gruppen von Patientinnen mit einem „PCOS“ unterscheiden:

- Patientinnen, bei denen polyfollikuläre Ovarien (zutreffender als polyzystische Ovarien) zu einer Hyper-LH-ämie geführt haben: Die

Follikelreifung ist auf ovarieller Ebene gestört, bei intakter hypothalamisch-hypophysärer Achse.

- Patientinnen, bei denen polyfollikuläre Ovarien vorliegen, aber eine Hyper-LH-ämie fehlt. Hier ist die Ursache zentral in einer Störung der hypothalamisch-hypophysären Achse zu suchen.

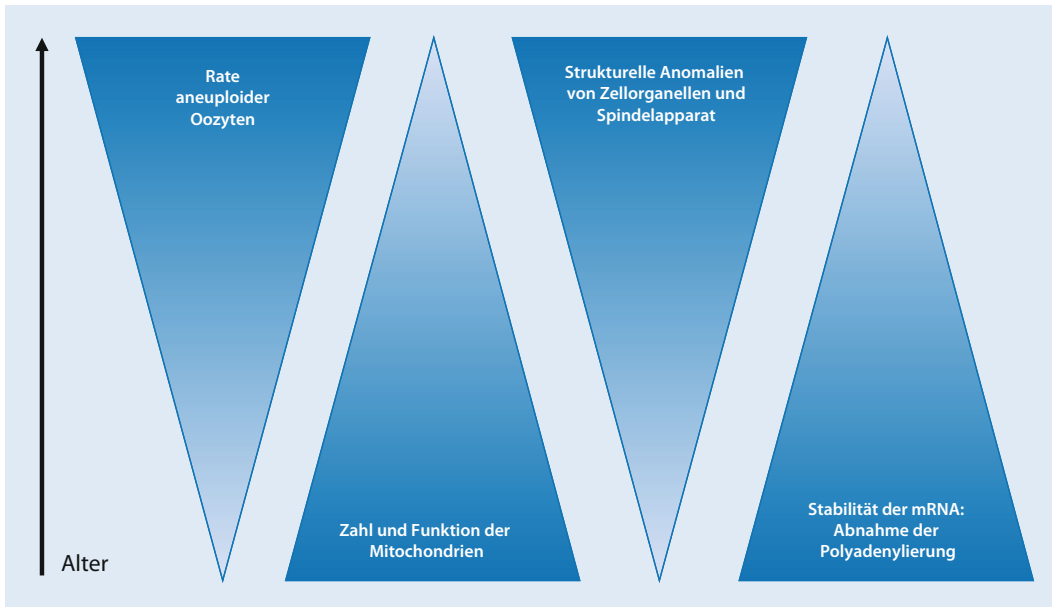
Die Patientinnen der beiden Gruppen haben unterschiedliche Eigenschaften in Bezug auf [38]

- Alter,
- Körpergewicht,
- Insulinresistenz,
- Androgenstörung,
- AMH-Wert gesamt,
- AMH-AFC-Verhältnis,
- ovarielle Sonomorphologie,
- Spontankonzeptionsprognose und
- Abortrisiko.

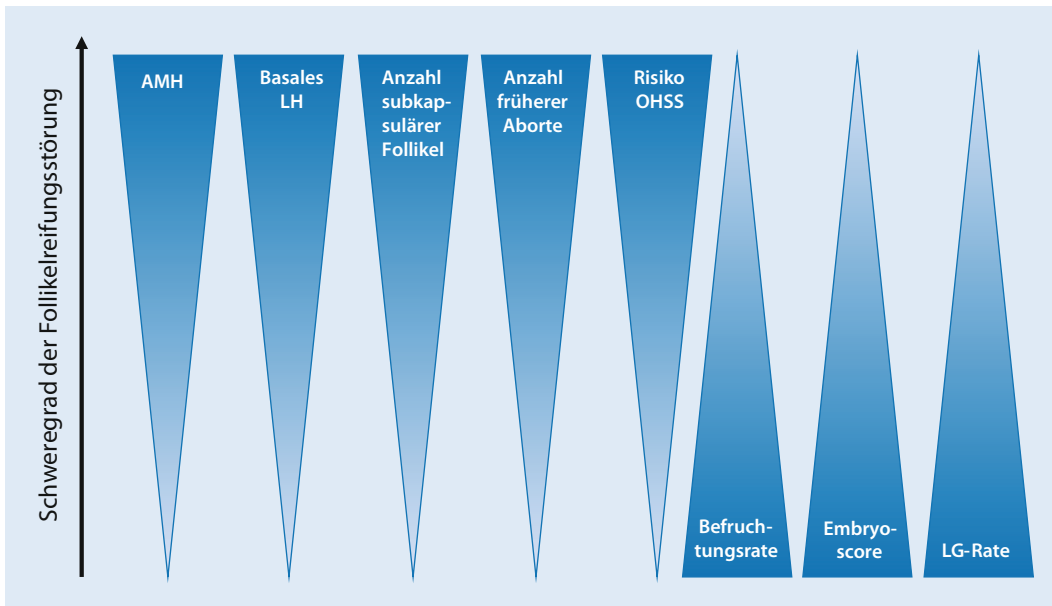
Auch der IVF-Erfolg variiert nach einer neuen Studie bei Frauen mit unterschiedlichen Erscheinungsformen eines PCOS [39]. Es wäre demnach besser, zukünftig und zunächst allgemein von einem „PCO-like syndrome“ zu sprechen, um eine vorschnelle und falsche Stigmatisierung und Pathologisierung unserer Patientinnen zu vermeiden [40].

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass ein erhöhtes basales LH mit einer niedrigeren Aussicht auf eine Spontankonzeption verbunden ist [41], die Dauer der Follikelreifung in Spontanzyklen die Eizellqualität aber nicht negativ beeinflusst, da bei bekanntem Ovulationszeitpunkt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nicht erniedrigt ist [42, 43]. Alte Ansichten, dass die Spontankonzeptionsaussichten bei Regeltimestörungen mit langen Zyklen niedriger sind, sind im Wesentlichen durch die niedrigere Zahl an ovulatorischen Zyklen in einem Jahr und die dabei wesentlich unbestimmteren Ovulationszeitpunkte zu erklären; es ist aber nicht die überlange Follikelreifung, solange LH niedrig bleibt (Manuskript eingereicht).

Warum spielt das erhöhte LH eine so entscheidende negative Rolle in der Follikelreifung? Der Grund liegt in einer vorzeitigen Chromatidensegregation in



**Abb. 3** ◀ Oozytäre Alterung und damit abnehmende Eizellqualität als ein Merkmal des abnehmenden ovariellen Potenzials mit zunehmendem Alter einer Frau. (Adaptiert nach [54])



**Abb. 4** ◀ Parameter einer zunehmenden Einschränkung der Eizellqualität bei Frauen mit einer besonders hohen ovariellen Reserve. Folgen sind eine erniedrigte Befruchtungsrates, ein schlechterer Embryoscore und eine geringere Lebendgeburtenrate. *AMH* Anti-Müller-Hormon, *LG* Lebendgeburtenrate, *LH* luteinisierendes Hormon, *OHSS* „ovarian hyperstimulation syndrome“ (ovarielles Überstimulationssyndrom)

der Meiose II durch vorzeitige Lockerung des chromosomalen Cohesinrings [44, 45]. Die postmeiotischen Eizellen sind gehäuft chromosomal aberrant, was bei Frauen mit einem „PCO-like syndrome“ und vorliegender Hyper-LH-ämie die bekannte signifikant erhöhte Abortrate erklärt [43].

» Das Ideal ist eine im mittleren Bereich liegende OFR

In **Abb. 4** sind ausgewählte Faktoren dargestellt, die Ausdruck einer Follikel-

reifungsstörung mit Beeinträchtigung der Eizellqualität vor allem bei Frauen mit einer hohen ovariellen Funktionsreserve sein können. Die Störung nimmt zu mit

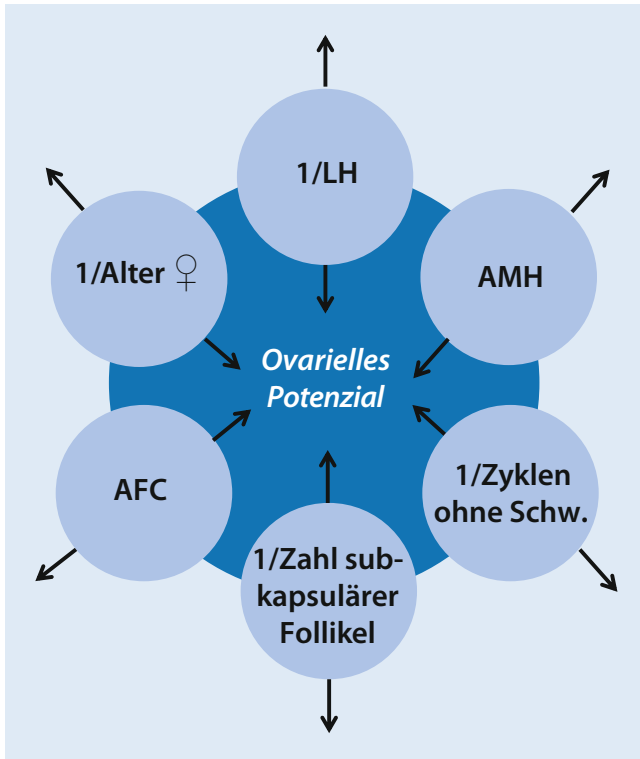
- der Höhe des AMH-Werts,
- der Höhe des basalen LH-Spiegels,
- der Zahl der subkapsulären Follikel und
- der Zahl früherer Aborte.

Zunehmend gestörte Follikelentwicklungen führen zu einem höheren Risiko eines Überstimulationssyndroms, einer erniedrigten Befruchtungsrates, einem

schlechteren Embryoscore im Rahmen einer IVF-Therapie und einer signifikant erniedrigten Lebendgeburtenrate nach IVF [46].

Das Ideal ist eine im mittleren Bereich liegende OFR. Ungünstig, da möglicherweise mit einer beeinträchtigten Follikelreifung verbunden, ist eine sehr hohe OFR mit vorliegender Hyper-LH-ämie [47]. Noch schlechter ist jedoch eine verminderte OFR, da kaum Möglichkeiten bestehen, in die Follikelreifung günstig einzugreifen, um mehr Follikel im Rahmen einer ovariellen Stimulation zu rekrutieren.





**Abb. 5** ▲ Faktoren, die die Größe des ovariellen Potenzials beeinflussen: Mit steigenden Werten von AMH und AFC sind zunehmend mehr stimulierbare Follikel zu erwarten; das ovarielle Potenzial vergrößert sich (Quantitätsparameter); ein hohes ovarielle Potenzial ist aber nicht gleichbedeutend mit einer hohen Spontanschwangerschaftswahrscheinlichkeit und vice versa. Inverse Beziehungen des ovariellen Potenzials bestehen zum Alter, zum basalen LH-Wert, zur Zahl subkapsulärer Follikel bei Ovarien mit typischer PCO-Morphologie und zur Zahl vorangegangener Spontanzyklen ohne Schwangerschaft (Qualitätsparameter). Zwischen allen Parametern bestehen enge Beziehungen. AFC „Antral follicle count“ (antrale Follikelzahl), AMH Anti-Müller-Hormon, LH luteinisierendes Hormon, PCO polyzystische Ovarien, Schw. Schwangerschaft

### Spezielle Bedeutung einer sehr niedrigen ovariellen Funktionsreserve

Die Prognose einer Kinderwunschbehandlung bei erniedrigter OFR ist einerseits abhängig von deren Ausmaß und dem Alter der betroffenen Patientin, aber auch von der möglichen Ursache der DOR [48]. Grundsätzlich gilt, dass eine Kinderwunschbehandlung umso eher doch noch Erfolg bringen kann, je jünger eine Patientin ist – sofern die Eizellqualität nicht durch die zugrunde liegenden Ursachen (s. oben) beeinträchtigt ist [18].

Auch hier kommt der Gedanke an ein AMH-Screening bei allen, auch jungen, Risikopatientinnen ins Spiel. Risikopatientinnen sind insbesondere solche, bei denen eine Operation an den Ovarien (funktionelle Zyste, Endometriom) vor-

ausgegangen ist, bei Zustand nach Entzündungen im kleinen Becken und, sehr verdächtig, bei Zykluslängenverkürzung. Entscheidend sind die frühe Diagnostik und entsprechende Beratung betroffener Patientinnen [49].

### Ovarielle Funktionsreserve und individualisierte Dosierung einer ovariellen Stimulationstherapie

Eine zuverlässige Ermittlung der OFR ist Voraussetzung für eine individualisierte Gonadotropindosierung im Rahmen einer ovariellen Stimulationstherapie. Diese ist notwendig, um sowohl das Risiko einer Überstimulation zu verringern als auch einen Zyklusabbruch durch Unterdosierung zu vermeiden und einer Patientin unnötige Gonadotropinkosten zu ersparen [50]. Dosisanpassungen dürfen

allerdings nicht zu Lasten der Erfolgsaussicht gehen.

Inzwischen gibt es Gonadotropinpräparate, deren Dosierung sich nach dem AMH-Wert richtet (Follitropin delta). Dies ist ein interessantes Konzept. Auf eine individuelle Entscheidung und eine vor Stimulationsbeginn durchgeführte Ultraschalluntersuchung kann aber keinesfalls verzichtet werden. Denn inzwischen kennen wir alle Irritationen durch unterschiedlich hoch gemessene AMH-Werte, gerade bei Patientinnen mit guter ovarieller Reserve.

Die unterschiedlichen intraindividuellen AMH-Schwankungen wurden in der Vergangenheit oft den zur Verfügung stehenden AMH-Assays angelastet. Das reicht aber als Erklärung nicht aus [38]. Die Größe der Differenz zwischen dem gemessenen und dem aus dem AFC vorhergesagten AMH-Wert war signifikant mit dem Alter der Patientinnen, der Zykluslänge, dem AFC und den Testosteronspiegeln assoziiert. Vor allem bei Patientinnen mit hohem LH wurde AMH gegenüber dem anhand des AFC vorhergesagten AMH-Werts oft zu hoch gemessen. Bei Patientinnen mit hohem Körpergewicht wurde AMH gegenüber dem vorhergesagten AMH-Wert oft zu niedrig gemessen.

Das lässt nur den Schluss zu, dass intraindividuelle Schwankungen der AMH-Messungen bei Patientinnen mit einer Regeltempoerörung offenbar Ausdruck ihrer gravierenden Follikelreifungsstörung sind [51]; AMH wäre demnach auch ein indirekter Marker der Follikel-(Eizell)qualität. Bei Eumenorrhö sind AMH-Messungen intraindividuell stabil und zeigen lediglich einen periovulatorischen Nadir [11].

### » Die Follikelquantität und Eizellqualität sollten zusammen betrachtet werden

Zusammengefasst darf die OFR nicht lediglich als funktionelle Größe des Pools vorhandener aktivierbarer Follikelanlagen verstanden werden. Im Gegenteil sollten die Follikelquantität und Eizellqualität zusammen betrachtet werden.

Anstelle der OFR sollte besser vom ovariellen Funktionspotenzial gesprochen werden. Wesentliche Parameter dieses ovariellen Potenzials sind in **Abb. 5** zusammengefasst: Es besteht eine inverse Beziehung zum Alter der Frau und zu den bisher registrierten erfolglosen Zyklen. Das ovarielle Potenzial ist bei einem niedrigeren AFC herabgesetzt. Ebenso ist es durch einen niedrigen AMH-Wert erheblich eingeschränkt. Zusätzlich bestehen inverse Beziehungen zu einem hohen basalen LH und zu einer hohen Zahl unmittelbar subkapsulär angeordneter Follikel.

### Fazit für die Praxis

- Die OFR ist eine wichtige Größe für die Beratung aller Frauen im reproduktiven Alter. Sie ist mehr als nur die Follikelquantität. Ebenso wichtig ist die Eizellqualität, also das ovarielle Potenzial insgesamt.
- Die Follikelquantität wird heute im Wesentlichen anhand von AMH und AFC ausgelotet.
- Die Eizellqualität wird im Wesentlichen durch das Alter der Frau bestimmt.
- Eine sehr niedrige und auch eine sehr hohe OFR können unabhängig vom Alter Ausdruck einer beeinträchtigten Eizellqualität sein.
- Über die OFR lassen sich weder zuverlässig die Spontankonzeptionsaussichten noch das Ende der Verhütungsnotwendigkeit voraussagen.
- Die Auslotung der individuellen OFR sollte Frauen mit Kinderwunsch ab dem 30. Lebensjahr angeboten werden, um im Falle einer vorgehenden biologischen Uhr (verminderte OFR) das bestehende reproduktive Potenzial noch voll nutzen zu können.
- Die Bestimmung der OFR ist ein scharfes diagnostisches Instrument mit gegebenenfalls weitreichenden Konsequenzen. Daher gehört zu den technischen Messungen immer die kompetente und individuelle ärztliche Beratung.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. C. Gnoth**

green-ivf, Grevenbroicher Endokrinologie- und IVF-Zentrum

Rheydter Str. 143, 41515 Grevenbroich,

Deutschland

christian.gnoth@green-ivf.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Gnoth ist „principal investigator“ klinischer Studien zur Entwicklung und Evaluation von Fertilitätsmonitoren und erhält dabei Unterstützung von SPD Development Company, Bedford, Großbritannien. Er erhielt Vortragshonorare und Unterstützung für Studien zur Evaluation von AMH-Tests von Beckman Coulter, Sinsheim, Deutschland. Er berät die AVA AG (Zyklustracker), Zürich, Schweiz, im Rahmen seiner Mitgliedschaft im International Scientific Advisory Board. B. Kundel, C. Merino León und D. Fehr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA (2015) How is the number of primordial follicles in the ovarian reserve established? *Biol Reprod* 93(5):111. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.133652>
2. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB (2011) Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril* 95:170–175
3. Dewailly D, Andersen CY, Balen A et al (2014) The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 20(3):370–385. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt062>
4. Birch Petersen K, Hvidman HW, Forman JL et al (2015) Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan. *Hum Reprod* 30:2364–2375. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev197>
5. de Koning CH, McDonnell J, Themmen APN et al (2008) The endocrine and follicular growth dynamics throughout the menstrual cycle in women with consistently or variably elevated early follicular phase FSH compared with controls. *Hum Reprod* 23:1416–1423
6. American Society for Reproductive Medicine (2015) Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 103(3):e9–e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.093>
7. Gougeon A (1998) Ovarian follicular growth in humans: ovarian ageing and population of growing follicles. *Maturitas* 30:137–142
8. Thilagam A (2016) Mathematical modelling of decline in follicle pool during female reproductive ageing. *Math Med Biol* 33(1):107–121. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqv006>
9. te Velde ER, Pearson PL (2002) The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141–154

10. Tal R, Seifer DB (2017) Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* 217:129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
11. Gnoth C, Roos J, Broomhead D et al (2015) Antimüllerian hormone levels and numbers and sizes of antral follicles in regularly menstruating women of reproductive age referenced to true ovulation day. *Fertil Steril* 104(6):1535–1543.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.027>
12. Gnoth C, Schuring AN, Friol K et al (2008) Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 23(6):1359–1365. <https://doi.org/10.1093/humrep/den108>
13. van Helden J, Weiskirchen R (2015) Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod* 30:1918–1926. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev127>
14. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M et al (2014) Anti-Müllerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol* 14(3):176–181. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2014.03.004>
15. Grisendi V, La Marca A (2017) Individualization of controlled ovarian stimulation in vitro fertilization using ovarian reserve markers. *Minerva Ginecol* 69:250–258. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04044-8>
16. 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(7):2359–2363.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.02.057>
17. 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
18. Gonzalez-Foruria I, Penarrubia J, Borrás A et al (2016) Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil Steril* 106:342–347.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.007>
19. Gizzo S, Andrisani A, Noventa M et al (2015) Menstrual cycle length: a surrogate measure of reproductive health capable of improving the accuracy of biochemical/sonographical ovarian reserve test in estimating the reproductive chances of women referred to ART. *Reprod Biol Endocrinol* 13(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0024-1>
20. Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA (2015) Ovarian reserve screening: a scientific and ethical analysis. *Hum Reprod* 30:1000–1002. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev006>
21. Lambalk CB (2015) Anti-Müllerian hormone, the holy grail for fertility counselling in the general population? *Hum Reprod* 30(10):2257–2258. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev199>
22. Gnoth C (2013) Natural fertility in couples and epidemiological aspects of subfertility. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:1633–1641. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1852-9>
23. Gnoth 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
24. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A et al (2012) Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 98(6):1602–1608.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.008>

25. Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA et al (2015) Is anti-Müllerian hormone associated with fecundability? Findings from the EAGeR trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100(11):4215–4221. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2474>
26. Gomez R, Schorsch M, Hahn T et al (2016) The influence of AMH on IVF success. *Arch Gynecol Obstet* 293:667–673. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3901-0>
27. Yoon BS, Kim YS, Seong SJ et al (2014) Impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy with reduced port number: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 176:34–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.025>
28. Vignali M, Mabrouk M, Ciocca E et al (2015) Surgical excision of ovarian endometriomas: does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. *J Obstet Gynaecol Res* 41(11):1773–1778. <https://doi.org/10.1111/jog.12830>
29. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M et al (2014) The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 29:2190–2198. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu199>
30. Vega M, Barad DH, Yu Y et al (2016) Anti-müllerian hormone levels decline with the presence of antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 76(4):333–337. <https://doi.org/10.1111/aji.12551>
31. Magri F, Schena L, Capelli V et al (2015) Anti-Müllerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity. *Reprod Biol Endocrinol* 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0103-3>
32. Goswami M, Nikolaou D (2017) Is AMH level, independent of age, a predictor of live birth in IVF? *J Hum Reprod Sci* 10(1):24–30. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_86\\_16](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_86_16)
33. Bosch E, Labarta E, Pellicer A (2017) Does cumulative live birth plateau beyond a certain ovarian response? *Fertil Steril* 108(6):943. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.10.013>
34. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL et al (2014) Ovarian response and cumulative live birth rate of women undergoing in-vitro fertilisation who had discordant anti-Müllerian hormone and antral follicle count measurements: a retrospective study. *PLoS ONE* 9(10):e108493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108493>
35. Hamdine O, Eijkemans MJC, Lentjes EGW et al (2015) Antimüllerian hormone: prediction of cumulative live birth in gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 104(4):891–898.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.030>
36. Dewailly D (2016) Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 37:5–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.009>
37. Cimino I, Casoni F, Liu X et al (2016) Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nat Commun* 7:10055. <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>
38. Alebic MS, Stojanovic N, Duhamel A, Dewailly D (2015) The phenotypic diversity in per-follicle anti-Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 30(8):1927–1933. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev131>
39. De Vos M, Pareyn S, Drakopoulos P et al (2018) Cumulative live birth rates after IVF in patients with polycystic ovaries: phenotype matters. *Reprod Biomed Online*. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.003>
40. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al (2011) Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 26:3123–3129
41. Weddell S, Schiffner J, Gnath C, Johnson S (2017) Can likelihood of natural pregnancy be predicted from demographics and LH surge characteristics? *Abstr 33rd Annual Meeting European Society of Human Reproduction and Embryology*. Bd. 32, S i539 [https://doi.org/10.1093/humrep/32.Supplement\\_1.1](https://doi.org/10.1093/humrep/32.Supplement_1.1)
42. Lin Y-H, Chiu W-C, Wu C-H et al (2011) Antimüllerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 96(1):230–235. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.003>
43. Qiao J, Feng HL (2011) Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 17(1):17–33. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq032>
44. Nabti I, Grimes R, Sarna H et al (2017) Maternal age-dependent APC/C-mediated decrease in securin causes premature sister chromatid separation in meiosis II. *Nat Commun* 8:15346. <https://doi.org/10.1038/ncomms15346>
45. Beall S, Brenner C, Segars J (2010) Oocyte maturation failure: a syndrome of bad eggs. *Fertil Steril* 94:2507–2513. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.037>
46. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL et al (2014) Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment. *J Assist Reprod Genet* 31:205–211. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0151-6>
47. Kumar P, Sait SF (2011) Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *J Hum Reprod Sci* 4:2–7. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82351>
48. Beydilli Nacak G, Ozkaya E, Yayla Abide C et al (2018) The impact of autoimmunity-related early ovarian aging on ICSI cycle outcome. *Gynecol Endocrinol*:1–4. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1469612>
49. Gnath C (2011) Das Anti-Müller-Hormon. Ein Blick auf die biologische Uhr? *Gynakol Endokrinol* 9:238–246
50. La Marca A, Sunkara SK (2014) Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 20:124–140. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt037>
51. Alebic MS, Stojanovic N, Dewailly D (2018) Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues. *Hum Reprod* 33(6):1141–1148. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey098>
52. Gnath C (2014) Reduzierte ovarielle Funktionsreserve. In: Gnath C, Mallmann P (Hrsg) *Perikonzeptionelle Frauenheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 287–294
53. Gnath C (2014) Natürliche Fertilität. In: Gnath C, Mallmann P (Hrsg) *Perikonzeptionelle Frauenheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg, S 3–12
54. Trounson A, Gosden R, Eichenlaub-Ritter U (Hrsg) (2013) *Biology and pathology of the oocyte. Role in fertility, medicine and nuclear reprogramming*, 2. Aufl. Cambridge University Press, Cambridge