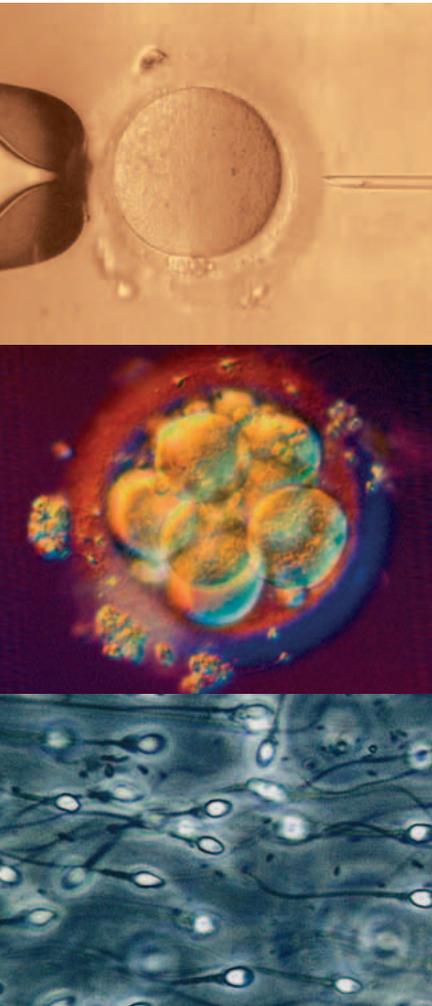


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Bewertung von ovarieller Reserve und Fertilität mit steigendem Lebensalter

Nawroth F, Ludwig M, Gnoth C, Krüssel J, Albring C

Rabe T

Pre-Publishing Online

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Member of the



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

NEUES AUS DEM VERLAG

e-journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere **zeitschriftenübergreifende Datenbank**

➔ [Bilddatenbank](#)

➔ [Artikeldatenbank](#)

➔ [Fallberichte](#)

Besuchen Sie unsere Rubrik [Medizintechnik-Produkte](#)



MediTEx IVF
Critex GmbH



MEA-getestete
Verbrauchsmaterialien
Gynemed GmbH



OvulaRing
Gynial GmbH



Zestica™
Kairos Life
Science GmbH



Inkubator
Labotect GmbH



Philips Clear Vue
650 Mides GmbH



Steripette
MTG Medical



Seaforia™
Origio GmbH



Xario 200
Toshiba Medical
Systems

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. 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 valide Parameter als der AFC, eine kombinierte Beurteilung führt im individuellen Fall nicht zu einer besseren Aussage. Die AMH-Werte sollten im Kontext mit dem Alter individuell interpretiert werden. Es kann die auffällige basale Bestimmung von Östradiol und FSH am Zyklustag 2–5 (Östradiol > 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 Äthinylestradiol-Dosis – ist das AMH um bis zu 30 % niedriger zu erwarten als ohne eine solche Medikation. 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 generelle Aussage zu, dass die Fertilität aufgrund dessen tatsächlich eingeschränkt ist. Eine Bestimmung von AMH bei Kinderwunschpatientinnen ist 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.

Schlüsselwörter: AMH, antraler Follikelcount, Fertilität, Frau, FSH, Inhibin B, Östradiol, Lebensalter

Assessment of Ovarian Reserve and Fertility with Increasing Age. Female fertility depends not only on chronological age. Low AMH (< 1 ng/ml) or low AFC (< 10 in women ≤ 34 years, < 8 between 35-40 years) are a clear indication of decreased ovarian reserve. AMH is a more important marker of ovarian reserve than AFC. Combining both does not improve the validity. AMH value must be interpreted in context with age. It can confirm or refute pathological serum estradiol (> 80 pg/ml) and/or FSH (> 8 IE/l) between cycle day 2–5 and increases diagnostic reliability. Combined hormonal contraceptives – independent on their application form and dosage of ethinylestradiol – decrease AMH value up to 30%. Assessment of AMH without a history of infertility allows no or only limited conclusion. Therefore general “AMH screening” as well as individual “fertility check” has only limited value. In women with low AMH but without a history of infertility it is not possible to conclude that their fertility is indeed decreased. Knowledge of AMH value does however allow individualization of gonadotropin stimulation. It includes individual decision about gonadotropin dosage and the individual risk assessment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). The latter increases with higher AMH levels. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2014; Pre-Publishing Online.**

Key words: AMH, antral follicle count, fertility, female, FSH, inhibin B, estradiol, age

■ Einleitung

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 > 16-jährigen Bundesbürgern [1] schät-

zen 40 % der Befragten, dass „schwanger werden“ erst ab einem Alter der Frau > 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 denen die Frau potenziell fertil ist. Durch das Aufschieben des Kinderwunsches benötigen immer

mehr Paare reproduktionsmedizinische Hilfe, weil die ovarielle Reserve – der Pool an Primordialfollikel – zur Neige geht. Die klassische, vorzeitige Ovarialinsuffizienz („premature ovarian insufficiency“; POI = FSH > 40 mIU/ml vor dem 40. Lebensjahr) kommt in 1 % der Fälle vor [2].

Die Zahl dieser Frauen steigt jedoch durch die Erfolge onkologischer Thera-

* Basierend auf einem gleichnamigen Artikel in: Frauenarzt 2013; 54: 682–8. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Eingegangen: 24. Mai 2013; akzeptiert nach Revision: 16. September 2013; Pre-Publishing Online am 17. Januar 2014

Aus: ¹Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie im Barkhof, amedes Hamburg; ²green-ivf, Grevenbroicher Endokrinologie- und IVF-Zentrum; ³UniKid (Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf), Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf; ⁴Berufsverband der Frauenärzte e.V.; ⁵Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Frank Nawroth, Facharzt-Zentrum für Kinderwunsch, Pränatale Medizin, Endokrinologie und Osteologie, D-20095 Hamburg, Mönckebergstraße 10; E-Mail: Frank.Nawroth@amedes-group.com

pien, dabei vor allem aufgrund der Gonadotoxizität bestimmter Chemotherapeutika. Immer mehr Frauen sind infolge dessen Langzeitüberlebende eines Karzinoms im Kindes- und Erwachsenenalter.

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.

In der reproduktiven Phase werden pro Zyklus mindestens 40, möglicherweise sogar über 1000 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 sonographische Parameter (systematischer Überblick bei [3]).

Diese Arbeit bewertet Ursachen und Möglichkeiten zur Beurteilung der ovariellen Reserve und zieht daraus Schlussfolgerungen für die tägliche Praxis.

■ Prädiktoren der ovariellen Reserve

Alter: Chronologisches vs. 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 [4]. In unselektierten Kollektiven sieht man einen deutlichen Alterseffekt auf die Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit, der allerdings mit zunehmender Zahl erfolgloser Zyklen abnimmt [5]. Das chronologische Alter korreliert auch bei IVF-Patientinnen negativ mit der Erfolgsrate, ist jedoch als alleiniger Prädiktor der ovariellen Reserve nicht exakt genug [6]. Im Einzelfall nimmt der Eizell-Pool 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 [7]. 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 = 8457) sinkt bei einem BMI > 27 kg/m² die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit erheblich (OR 0,67; 0,48–0,94) – noch stärker als bei Raucherinnen [7]. 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 [8]. Zusätzlich erhöht Übergewicht bei einem BMI > 25 kg/m² auch das Risiko von Fehlgeburten um den Faktor 1,7 [9].

Rauchen

In einer Beobachtungsstudie an 2112 Frauen verdoppelte sich bei einem Konsum von > 15 Zigaretten/Tag die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt gegenüber Nicht-Raucherinnen (18 vs. 9 Monate) [10].

Das AMH ist bei täglich rauchenden Frauen signifikant niedriger als bei Kontrollen [11]. 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 zurück-

liegende 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

Jedes Jahr vermindert Rauchen die Chance auf eine Schwangerschaft um 4 %. Bei der assistierten Reproduktion finden sich 45 % weniger Eizellen bei Raucherinnen [12]. Übergewicht wirkt sich mindestens vergleichbar 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 nur dann eine optimale Aussagekraft, wenn sie in der frühen Follikelphase (Zyklustag 3–5) bestimmt werden. Einzige Ausnahme ist das Anti-Müller-Hormon, welches postovulatorisch zwar durchaus signifikant, in aller Regel aber nicht klinisch relevant sinkt. Es schwankt über den Zyklusverlauf in deutlich engeren Grenzen [13, 14], 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× messen, Östradiol sogar 14× [15]. 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 [16]. Nur in 60 % der Fälle mit FSH-Erhöhung ist diese auch im Folgezyklus nach-

zuweisen [17]. Andere Autoren setzen bereits Konzentrationen von > 8 mIU/ml mit geringeren Chancen auf eine Schwangerschaft gleich [18]. Mäßig erhöhte FSH-Werte bei einer reduzierten ovariellen Reserve müssen gegenüber einem FSH-Rezeptorpolymorphismus (Übersicht siehe [19]) abgegrenzt werden, bei dem die ovarielle Reserve nicht erniedrigt – oft sogar relativ hoch – ist. Hier spielt die Bestimmung des AMH (s. u.) eine differentialdiagnostische 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 ca. 4 % [20].

Basales Östradiol

Ebenso wie der basale FSH-Wert stellt das basale Östradiol allein keinen verlässlichen Prädiktor dar. Seine Aussagekraft ist sowohl hinsichtlich eines schlechten Ansprechens auf eine ovarielle Stimulation als auch einer ausbleibenden Schwangerschaft niedrig [1]. Östradiol müsste man als Einzelparameter etwa 14 \times , FSH etwa 3 \times messen, um eine verlässliche Einschätzung zu ermöglichen [15].

Zusammenfassung Basales FSH und Östradiol

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 Östradiol (> 80 pg/ml) bei noch normalem FSH am Tag 2–5 des Zyklus zu werten [21].

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 wechselseitig 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

Inhibin B ist funktionell bedeutsam, hat heute aber in der Diagnostik der Ovarfunktionsstörung keinen Platz mehr. Die Aussagekraft ist geringer als die des AMH [15]. Inhibin B ist ein etablierter Tumormarker des Granulosazelltumors.

Anti-Müller-Hormon (AMH)

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist ein Glykoproteohormon (535 AS) und spielt eine Rolle in der sexuellen Differenzierung während der Embryonalentwicklung. Es wird von den Sertoli-Zellen des embryonalen Hodens gebildet und bewirkt bis zur 8. Schwangerschaftswoche die Rückbildung der Müller'schen 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 ca. 8 mm gebildet. Die Produktion ist maximal bei antralen Follikeln mit einem Durchmesser von < 4 mm.

Die AMH-Werte sind beim PCO-Syndrom signifikant höher als in einem Kollektiv mit lediglich sonographisch polyzystischen Ovarien (ohne sonstige Stigmata des PCOS) und in diesem wiederum signifikant höher als in einer Kontrollgruppe mit einer normalen Ovarmorphologie [22].

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 von den Granulosazellen der primären, sekundären und frühen antralen Follikel gebildet. Die Serumkonzentration nimmt mit zunehmendem Al-

ter 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 von Zyklustag. Der AMH-Wert ist daher ein früher Marker der abnehmenden ovariellen Reserve und kann zyklusunabhängig bestimmt werden [23].

Die Interpretation von AMH-Messungen wird durch die individuelle Positionierung einer Patientin auf Perzentilennormogrammen wesentlich erleichtert [24]. Diese ersten AMH-Perzentilen stammen aus einer internationalen Multicenter-Studie. Insgesamt umfasst der Datensatz die AMH-Werte (korrigiert für die verschiedenen Assay-Kits) von 3871 subfertilen Patientinnen vom 3.–5. Zyklustag. Patientinnen mit einem PCO-Syndrom wurden ausgeschlossen (Abb. 1). 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 [25] und in Perzentilenumkurven 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 signifikant, sondern auch klinisch relevant sind [26]. Die AMH-Schwankungen im Zyklus sind umso größer (postovulatorischer Abfall), je jünger eine Frau ist. Daher sollte bei einem niedrigen AMH vor allem einer jüngeren Patientin die Korrelation vor allem 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 [27] kann auch die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums (unabhängig von der Östradioldosis sowie der Applikationsart) einen signifikanten Einfluss auf

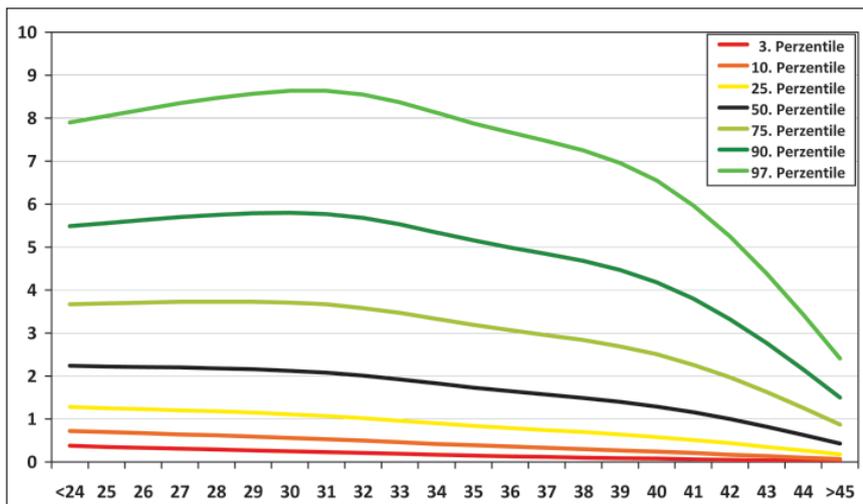


Abbildung 1: AMH-Perzentilennormogramm berechnet aus Daten einer internationalen Multicenter-Studie mit 3871 subfertilen Patientinnen vom 3.–5. Zyklustag. Mod. nach [24] mit Genehmigung von Elsevier.

das AMH haben. Dieser sinkt darunter um bis zu 30 % (!), sodass eine Kontrolle nach dem Absetzen bei einem unplausibel niedrigen AMH sinnvoll erscheint [28, 29]. 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 [30] und hilft, die Dosierung bei Stimulationstherapien individueller zu justieren [31]. Das AMH bleibt nach einer einmaligen Gonadotropinapplikation unverändert [32], fällt aber nach wiederholter Gonadotropingabe kontinuierlich bis zur Ovulationsinduktion mit HCG ab, um danach wieder anzusteigen [33]. Bei einem AMH $\geq 0,5$ ng/ml korreliert der Wert nicht mit der klinischen Schwangerschaftsrate pro Follikelpunktion [34]. Passend dazu findet sich keine Korrelation mit der Qualität der Embryonen [35].

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 [36]. 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 [37]. In einer aktuellen Studie korrelierte AMH – auch altersadjustiert – mit

den Lebendgeburtenraten nach IVF/ICSI [38]. 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 [20].

In einer Untersuchung von im Median 26,6 Jahre alten eumenorrhoeischen 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 [39]. 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 [39].

Erste Untersuchungen zeigten, dass bei einem nicht nachweisbaren AMH-Wert innerhalb von 5 Jahren die Menopause eintrat [40, 41]. Es wurden bereits Nor-

mogramme zur Vorhersage des Menopauseneintritts in Abhängigkeit von Alter und AMH-Wert [11, 42], sowie dem prognostizierten AMH-Abfall in verschiedenen Lebensphasen [43] 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 [44]. 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 [44]. 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 vergangenen 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 Spontankonzeption in der Prämenopause oder unter der Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums lässt sich daher nicht durch Laborparameter (auch nicht 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 Spontankonzeption 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 [45]. 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 Resti-

tution der ovariellen Reserve in einem längeren Follow-up von etwa 3 Jahren aufweisen [46].

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 Östradiol und FSH am Zyklustag 2–5 (Östradiol > 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 Äthinylöstradiol-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 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.

■ 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 [47, 48]. Eine italienische Studie hat gezeigt, dass Frauen mit einem AFC von 13 bei der ovariellen Stimulation als „good responders“ einzustufen sind [49]. 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. [24] stammen AFC-Perzentilennormogramme für kleine antrale Follikel (2–10 mm).

Ovarvolumen

Das Ovarvolumen ist als indirekter Marker nur grenzwertig relevant [8]. Ähnlich sind Länge und Breite des Ovars einzustufen. Das Ovarvolumen ist dem AFC bei der Prädiktion einer eingeschränkten ovariellen Reserve deutlich unterlegen [50].

Zusammenfassung zum AFC

Als Einzelfaktor von 12 geprüften hormonellen (ohne AMH) und sonographischen Parametern stellt der in der frühen Follikelphase bestimmte AFC den aussagekräftigsten Prädiktor für die Vorhersage der ovariellen Reaktion dar [15].

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 eindeutige Hinweise 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 Östradiol und FSH am Zyklustag 2–5 (Östradiol > 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 Äthinylöstradiol-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.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Sütterlin S, Hoßmann I. Ungewollt kinderlos. 2007. http://www.berlin-institut.org/studien/ungewollt_kinderlos.html (Zuletzt gesehen: 12.1.2014)
2. Chatterjee S, Modi D, Maitra A, Kadam S, Patel Z, et al. Screening for FOXL2 gene mutations in women with premature ovarian failure: an Indian experience. *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 554–60.
3. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod* 2006; 12: 685–718.
4. Gnath C, Frank-Herrmann P, Freundl G, Godehardt D, Godehardt E. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1959–66.
5. Sozou PD, Hartshorne GM. Time to pregnancy: A computational method for using the duration of non-conception for predicting conception. *PLoS One* 2012; 7: e46544.
6. Frazier LM, Grainger DA, Schieve LA, Toner JP. Follicle-stimulating hormone and estradiol levels independently predict the success of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2004; 82: 834–40.

7. Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* 2005; 20: 1867–75.
8. Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P; FSH Treatment Guidelines Clinical Panel. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follicotropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 907–18.
9. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC: Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90: 714–26.
10. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004; 81: 384–92.
11. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, van Rooij IA, de Vet A, et al. Anti-müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2532–9.
12. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001; 16: 1382–90.
13. Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* 2009; 91: 226–30.
14. Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA. Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008; 89: 927–33.
15. Fevèreisen E, Méndez Lozano DH, Taieb J, Hesters L, Frydman R, Fanchin R. Anti-Müllerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 695–703.
16. Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Hum Reprod* 2006; 21: 171–4.
17. Landgren BM, Collins A, Csemiczky G, Burger HG, Baksheev L, Robertson DM. Menopause transition: Annual changes in serum hormonal patterns over the menstrual cycle in women during a nine-year period prior to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2763–9.
18. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, et al. Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2163–8.
19. Adashi EY, Hennebold JD. Single-gene mutations resulting in reproductive dysfunction in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 709–18.
20. Bidet M, Bachelot A, Bissaage E, Golmard JL, Gricourt S, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3864–72.
21. Ludwig M. Anti-Müller-Hormon (AMH). *Gynäkolog Endokrinol* 2008; 6: 115–22.
22. Homburg R, Ray A, Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K. The relationship of serum anti-Müllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1077–83.
23. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103–7.
24. Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011; 95: 2359–63.
25. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, Yates AP, Fitzgerald C, et al. Anti-Müllerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod* 2012; 27: 3085–91.
26. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 664–9.
27. Nawroth F, Gnath C, Krüssel JS, Rabe T. Anti-Müller-Hormon (AMH). *Frauenarzt* 2011; 52: 560–1.
28. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidgaard Ø, Larsen EC, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 612–9.
29. Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, Vaskivuo T, Piltonen T, Tapanainen JS. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril* 2013; 99: 1305–10.
30. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 93: 855–64.
31. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16: 113–30.
32. Wachs DS, Coffler MS, Malcom PJ, Chang RJ. Serum anti-müllerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1871–4.
33. Lee JR, Kim SH, Kim SM, Jee BC, Ku SY, et al. Anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation and optimal timing of measurement for outcome prediction. *Hum Reprod* 2010; 25: 2597–604.
34. Gnath C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 2008; 23: 1359–65.
35. Riggs R, Kimble T, Oehninger S, Bocca S, Zhao Y, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertil Steril* 2011; 95: 410–2.
36. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles – implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2414–21.
37. Lekame DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2007; 5: 602–10.
38. Brodin T, Hadziomanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimüllerian hormone levels are strongly associated with live-birth rates after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1107–14.
39. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE, Andersson AM, et al. Low concentration of circulating AMH is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2012; 98: 1602–8.
40. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 1482–6.
41. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83: 979–87.
42. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2129–34.
43. Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. Nomogram for the decline in serum antimüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* 2011; 95: 736–41.
44. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-Müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1673–80.
45. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2010; 94: 638–44.
46. Su HI, Freeman EW, DeMichele A, Sammel MD. Ovarian aging after chemotherapy: a game of chutes and ladders. *Fertil Steril* 2009; 92 (Suppl 3): S1.
47. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323–7.
48. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18: 700–6.
49. Loverro G, Nappi L, Mei L, Giacomoantonio L, Carriero C, Tartagni M. Evaluation of functional ovarian reserve in 60 patients. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 200–4.
50. Hendriks D, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87: 764–75.