

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Der prognostische Wert des Anti-Müller-Hormons
in der Reproduktionsmedizin**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Angela Henke

aus Trier

Mainz, 2014

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
2 Literaturdiskussion	9
2.1 Der weibliche Zyklus	9
2.2 Historie der Reproduktionsmedizin	12
2.3 IVF- In-Vitro-Fertilisation	14
2.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	18
2.5 IVF und ICSI in der heutigen Zeit	19
2.6 Das Anti-Müller-Hormon	20
3 Material und Methoden	32
3.1 Patientinnenkollektiv	32
3.2 Datenerhebung	32
3.3. Methoden	33
4 Ergebnisse	35
4.1 Deskriptive Analyse	35
4.1.1 Alter	35
4.1.2 Stimulationsdosis	35
4.1.3 Stimulationszeit	36
4.1.4 Gewonnene Eizellen	36
4.1.5 Fertilitätsrate	36
4.1.6 Abbruchrate	36
4.1.7 Schwangerschaftsrate	37
4.2 Explorative Analyse	37
4.2.1 Alter	37
4.2.2 Stimulationsdosis	39
4.2.3 Stimulationsdauer	40
4.2.4 Gewonnene Eizellen	42
4.2.5 Fertilitätsrate	43
4.2.6 Abbruchrate	45
4.2.7 Schwangerschaftsrate	46
4.3 Zusammenfassende Darstellung aller Ergebnisse	48
5 Diskussion	49

5.1	Gründe für eine künstliche Befruchtung	49
5.2	Alter	51
5.3	Stimulationsdosis	55
5.4	Stimulationszeit	58
5.5	Gewonnene Eizellen und Fertilitätsrate	59
5.6	Abbruchraten	62
5.7	Schwangerschaftsraten	65
6	Zusammenfassung	74
7	Literaturverzeichnis	76
	Danksagung	84
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMH	Anti-Müller Hormon
AFC	antraler Follikel Count
BMI	Body-Mass-Index
BMP-15	Bone morphogenetic Protein
DNA	Desoxyribunukleinsäure
et al.	et alli
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FWER	Familywise error Rate
GDF-9	Growth differentiation Faktor
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
h	Stunden
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
HCG	Humanes Choriongonadotropin
IU	Internationale Einheiten
ICIS	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-Vitro-Fertilisation
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mRNA	messenger Ribonukleinsäure

ng	Nanogramm
PCO	Polyzystisches Ovar
PCOS	Polyzystisches ovarielles Syndrom
pmol	Pikomol
rFSH	rekombinantes follikelstimulierendes Hormon
SBE	smad-binding Elements
SRY	Testis-determinierende Faktor
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming growth Faktor
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
β -HCG	β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropin
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celcius
μg	Mikrogramm

1 Einleitung

Im Jahr 1978 wurde das erste Kind nach einer In-Vitro-Fertilisation in England geboren. 2012 wurden alleine in Deutschland rund 40.000 Behandlungszyklen mittels IVF, ICSI bzw. IVF/ICSI durchgeführt.[1]

Das Alter in dem Frauen heutzutage Kinder bekommen ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Denn immer mehr Frauen in den westlichen Ländern erreichen einen hohen Ausbildungsstand und wollen dann erst einmal eine berufliche Karriere machen bevor sie sich um die Familienplanung kümmern. Damit kommen die Frauen zunehmend in eine Lebensphase, in der die Fruchtbarkeit deutlich nachlässt. Bei ausbleibender Schwangerschaft wird dann häufig ein Kinderwunschzentrum aufgesucht.

Von einer Infertilität eines Paares mit unerfülltem Kinderwunsch spricht man, wenn es trotz regelmäßigen Geschlechtsverkehr zwischen dem Paar in der fruchtbaren Zeit innerhalb von 24 Monaten zu keiner Schwangerschaft kommt.[2] Die normale Fruchtbarkeitsrate beim Menschen liegt zwischen 27 – 30% pro Zyklus.[3] Es bedarf nun eines Markers der die Fruchtbarkeit der Kinderwunschpatientin ausdrücken kann. Dazu galt FSH jahrelang als guter Marker die ovarielle Reserve der Frau vorherzusagen. Dies wurde in den letzten Jahren durch das AMH abgelöst. Dem AMH wird nach aktueller Studienlage ein viel besserer Vorhersagewert zugesprochen als dem FSH.[4]

Während der Embryonalentwicklung spielt das AMH eine entscheidende Rolle bei der männlichen Geschlechtsdifferenzierung. Es wird beim männlichen Feten von den Sertolizellen gebildet und führt zur Rückbildung der Müller'schen Gänge und somit zur Ausbildung der männlichen Genitale, während es beim weiblichen Feten fehlt und zur Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane führt. Später wird beim weiblichen Geschlecht das AMH von den Granulosazellen der heranwachsenden Follikel des Ovars gebildet.

Zwischen dem Serum-AMH-Spiegel und der Anzahl der potentiell reifungsfähigen Follikel und somit der Funktionsreserve des Ovars besteht eine positive Korrelation.[5]

In den letzten Jahren hat das Anti-Müller-Hormon (AMH) als Marker der ovariellen Funktionsreserve immer mehr an Bedeutung gewonnen.

Im Folgenden soll die Frage nun geklärt werden, inwieweit das Anti-Müller-Hormon einen verlässlichen Prognosefaktor für die verschiedenen Aspekte der künstlichen Befruchtung darstellt.

2 Literaturdiskussion

2.1 Der weibliche Zyklus

Der weibliche Menstruationszyklus ist ein Prozess, der sich während der fruchtbaren Jahre der Frau monatlich wiederholt. Gesteuert wird dieser von Hormonen des hypothalamisch-hypophysären Systems.

Ein Zyklus beginnt am ersten Tag der Periodenblutung und dauert bis zum Einsetzen der nächsten Periodenblutung. Im Durchschnitt ist der Zyklus einer gesunden Frau 28 ± 3 Tage lang.

Die Anzahl der Follikel bleibt während des Lebens einer Frau nicht konstant. Bereits während der Fetalzeit findet eine Apoptose dieser Keimzellen statt. Hat der menschliche weibliche Embryo in der 18. bis 20. Schwangerschaftswoche noch ca. sieben Millionen Oozyten in seinen beiden Eierstöcken zur Verfügung, so sind es zum Zeitpunkt der Geburt nur noch eine Millionen. Zu Beginn der Pubertät ist der Follikelpool auf 200.000 pro Eierstock abgesunken. Davon werden sich im reproduktiven Leben der Frau nur 500 zum Graafschen Follikel entwickeln und damit zur Ovulation führen.[6]

Im embryonalen Ovar entwickeln sich die primordialen Geschlechtszellen, auch Oogonien genannt. Sie weisen einen diploiden Chromosomensatz auf und durchlaufen eine mitotische Vermehrungsphase. Diese Phase wird im 7. Fetalmonat beendet und damit die Zahl der Keimzellen für das betreffende Individuum eindeutig festgelegt. Alle Oogonien entwickeln sich bis zum Ende der Fetalzeit zu Oozyten erster Ordnung, nach dem Eintritt in die Prophase der ersten meiotischen Teilung. Das Ziel der Meiose ist es, den diploiden Chromosomensatz auf den einfachen haploiden Chromosomensatz zu reduzieren und den Austausch von mütterlichen und väterlichen Genen, das sogenannte Crossing-over, zu ermöglichen. Diese Oozyten erster Ordnung verharren gegebenenfalls mehrere Jahrzehnte in der ersten Prophase (Diktotän). Im Laufe des Follikelreifungsprozesses vollenden mehrere Oozyten erster Ordnung die erste meiotische Teilung. Hierbei werden die homologen Chromosomenpaare getrennt und auf die Tochterzellen, die Oozyten zweiter Ordnung, verteilt. Unter dem Einfluss von LH erfolgt zum Zeitpunkt der Ovulation die

zweite meiotische Teilung. Jedes Chromosom wird nun in zwei Chromatide geteilt. Der DNA-Gehalt der Zelle wird auf die Hälfte reduziert. Zunächst wird die zweite Reifeteilung bis zur Metaphase II durchlaufen. Die Metaphase II kann aber erst nach der Befruchtung durch ein Spermium vollendet werden.

Der Menstruationszyklus kann in zwei Phasen eingeteilt werden: die Follikelphase, die eine variable Dauer hat, sowie die Lutealphase, die regelmäßig 14 Tage dauert. Zwischen diesen beiden Phasen liegt die Ovulation.

Hormonelle Regulation des Regelkreises Hypothalamus-Hypophyse-Ovar

Die pulsatile Ausschüttung von GnRH aus dem Hypothalamus führt zur Stimulation der Hypophyse, die wiederum LH und FSH freisetzt. Dies führt zum Wachstum und zur Reifung von Follikeln im Ovar. Die Follikel sezernieren Östradiol sowie Inhibine. Diese haben einen Feedbackmechanismus auf die Hypophyse. Inhibin B hemmt besonders die Ausschüttung von FSH. [7]

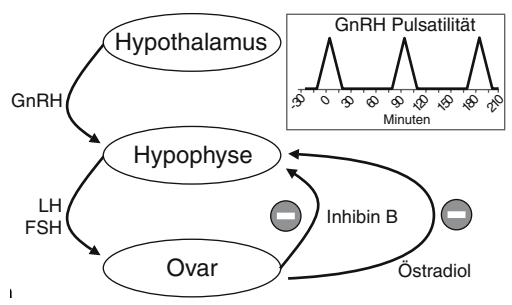


Abb. 1: Hormoneller Regulationsmechanismus im Regelkreis Hypophyse-Hypothalamus-Ovar [7]

Hormonelle Regulation der Follikelphase

Der erste Tag der Menstruationsblutung markiert den ersten Tag der Follikelphase. Der Hypothalamus setzt pulsatilem GnRH frei, welches die Hypophyse stimuliert. Die Hypophyse bildet nun FSH und LH. FSH bewirkt im Ovar, dass hier 40-100 Follikel heranreifen, die Östrogene produzieren.

Ein Follikel reift über mehrere Stadien zu einem reifen Follikel (Graaf-Follikel) heran. Die Follikel, die sich nicht weiterentwickeln können, werden atretisch und gehen zugrunde. Der dominante Follikel produziert sowohl Östrogene als auch Inhibin.

Um den 12./13. Tag hat die Östrogenproduktion so weit abgenommen, dass die negative Rückkopplung auf die Hypophyse in eine positive umschlägt, wodurch die

LH und FSH-Freisetzung der Hypophyse wieder ansteigt. Der steile LH-Anstieg löst die Ovulation aus. Die Eizelle, die dem Graaf-Follikel entspringt, wird vom Fimbrientrichter der Tuba uterina aufgefangen und wandert in Richtung Uterus. Gleichzeitig öffnet sich der Muttermund ein wenig, sodass die Spermien über den Gebärmutterhals und die Gebärmutterhöhle in die Eileiter wandern können. Die Eizelle bleibt nach dem Eisprung ca. 12-24 Stunden befruchtungsfähig. Der Rest des Follikels wandelt sich in das Corpus luteum um. Die Granulosa- und Thekaluteinzellen des Corpus luteum bilden wieder Progesteron und Östrogene.

Hormonelle Regulation der Lutealphase

In der zweiten Zyklushälfte beginnt das Corpus luteum unter dem Einfluss von LH mit der Steroidhormonsynthese. Die Progesteronkonzentration sowie der Östrogenspiegel steigen. Unter dem Einfluss des Progesterons erhöht sich auch die Basaltemperatur 1-2- Tage nach der Ovulation um 0,5°C.

Progesteron und Östrogen wirken wieder negativ rückkoppelnd auf die Gonadotropinfreisetzung der Hypophyse. Die Gonadotropinspiegel fallen daher nach dem Eisprung ab. Durch die sinkenden Gonadotropinspiegel degeneriert das Corpus luteum und die Progesteronkonzentration nimmt ab. Da dem Endometrium nun auch kein Progesteron mehr zur Verfügung steht, geht dieses zugrunde und wird abgestoßen.[8] Es kommt zur Menstruationsblutung. Falls keine Schwangerschaft eingetreten ist, kommt es gegen Ende der zweiten Zyklushälfte zu einem Wiederanstieg der Gonadotropine. Dadurch wird die Proliferation einer neuen Follikelkohorte angeregt.

War die Befruchtung der Eizelle durch das Spermium erfolgreich, produziert das Corpus luteum weiterhin Progesteron. Dadurch bleibt der Progesteronspiegel nach der Einnistung der Eizelle auf einem konstant hohen Niveau.

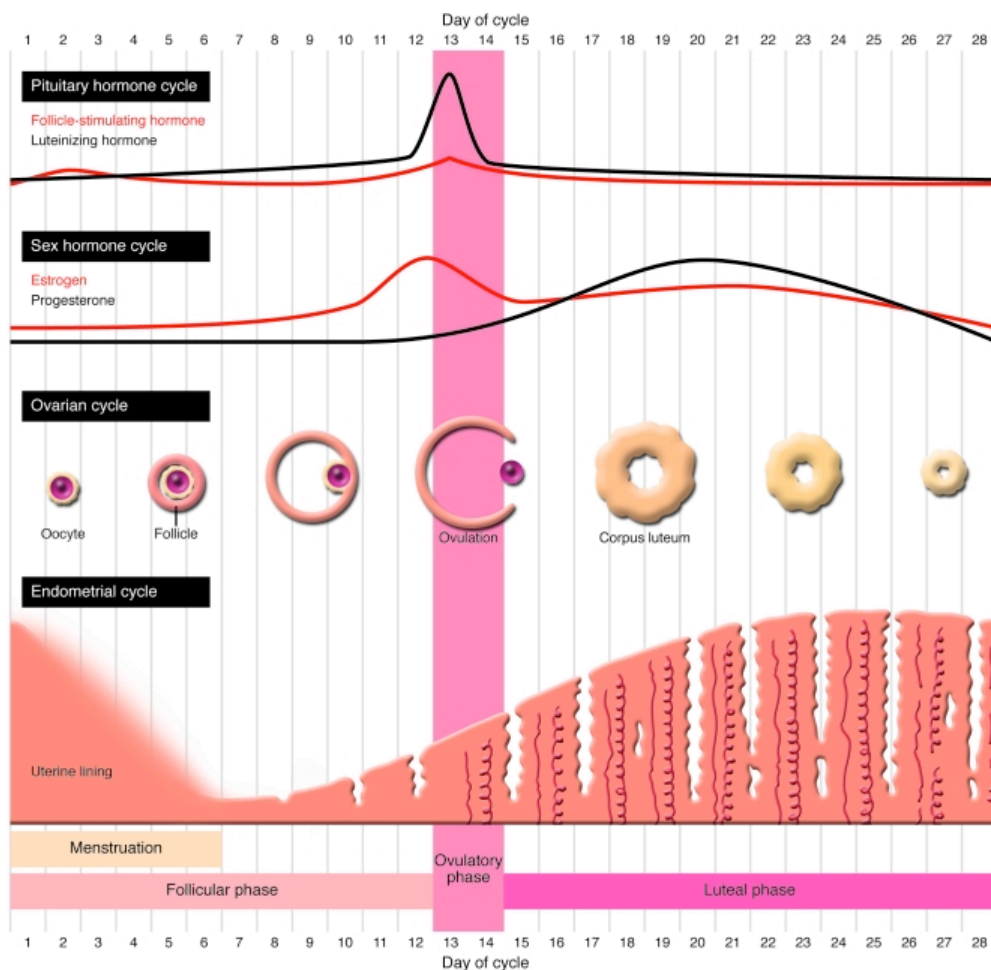


Abb. 2 Die hormonellen Vorgänge während des weiblichen Zyklus [9]

2.2 Historie der Reproduktionsmedizin

Der schottische Chirurg John Hunter (1728-1793) berichtete im 18. Jahrhundert erstmalig von einer erfolgreichen Kinderwunschbehandlung beim Menschen. Er selbst sammelte das Spermia von Patienten, die unter Hypospadie litten und injizierte es mit Hilfe einer Spritze in die Vagina der Ehefrauen. 1785 führte dieses Verfahren schließlich zu der Geburt eines Kindes, was die erste erfolgreiche Insemination darstellte. [9] [10]

Zwischen 1930-1940 wurden die hypophysären Hormone als verantwortliche Hormone für Follikelreifung und Luteinisierung identifiziert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationsbehandlung mit FSH und LH die Reifung von Ovarialfollikeln begünstigt und den Eisprung auslöst.

In den 1960er Jahren begann der Gynäkologe Bob Edwards, der sich schon seit einiger Zeit mit der Reproduktionsmedizin beschäftigte, eine Zusammenarbeit mit dem damals führenden Gynäkologen der Beckenlaparoskopie Patrick Steptoe in Cambridge. Durch die Anwendung der Beckenlaparoskopie konnte Steptoe präovulatorische Eizellen aus dem Becken von Patientinnen gewinnen, die aufgrund von Tubenschäden unter Unfruchtbarkeit litten. Zusammen mit seinem Kollegen Jean Purdy züchtete, beobachtete und befruchtete er diese Eizellen in vitro. Das Team begann die Methode zu verbessern, und optimierte schließlich die In vitro Fertilisation (IVF). Sie versuchten zum Beispiel die Ovarien mit Hilfe von Medikamenten zu stimulieren. Dies führte zur Erhöhung der Anzahl der zur Befruchtung zur Verfügung stehenden Eizellen. Nachdem sie 1970 eine normale Entwicklung des menschlichen Embryos bis zum Blastozystenstadium beobachteten, zogen sie eine Reimplantation des in vitro geschaffenen Embryos in den Uterus der Patientin in Erwägung, um eine Schwangerschaft zu erreichen. 1972 wurde der erste menschliche Embryonentransfer durchgeführt. Im Jahr 1978 wurde schließlich das erste IVF-Baby geboren.

Damit eröffneten sich neue Methoden zur Behandlung der Kinderlosigkeit.

Nach weiteren zwei Jahren, im Jahre 1980, eröffneten Steptoe und Edwards eine private Klinik in der Nähe von Cambridge. Die Bourn Hall Clinic war darauf spezialisiert, Paaren mit Kinderwunsch mittels IVF und Embryonentransfer zu einer Schwangerschaft zu verhelfen. Ihr klinischer Erfolg führte dazu, dass sich in den 1980/90er Jahren die In-Vitro-Fertilisation weltweit durchsetzen konnte.

Zwischen 1984 und 1985 wurden die ersten Babys geboren, die aus Embryonentransfers entstanden sind, bei denen die Embryonen zunächst kryokonserviert wurden, um sie dann wieder aufzutauen und einer Patientin zu implantieren. [10]

Fortschritte in Technik und Mikromanipulationsverfahren führten in den Mitneunzigern zur Entwicklung der assistierten Befruchtung, der sogenannten intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). Federführend war hier das belgische Team um André van Steirlegnem und Gianpiero Palermo. [11]

2010 erhielt Robert Edwards den Medizinnobelpreis für die Entwicklung der In-Vitro-Fertilisation.

2.3 IVF- In-Vitro-Fertilisation

Die ärztliche Hilfe zur Erfüllung des Kinderwunsches eines Paares mittels medizinischer Hilfen und Techniken wird als assistierte Reproduktion bezeichnet. Hierzu zählen auch die beiden extrakorporalen Befruchtungsverfahren der IVF- und ICSI-Behandlung.

Bei der Wahl der Methode sollten sowohl das Alter der Frau als auch die Dauer des Kinderwunsches berücksichtigt werden.[12]

Im Jahr 2006 wurden von der Bundesärztekammer Richtlinien zur Indikationen der verschiedenen Reproduktionsverfahren zur Durchführung der assistierten Reproduktion veröffentlicht.

Eine hormonelle Stimulation der Follikelreifung darf erfolgen, wenn eine Follikelreifungsstörung bei der Frau oder leichte Formen männlicher Fertilitätsstörungen vorliegen.[12]

Es stehen verschiedene Möglichkeiten der hormonellen Stimulation zur Verfügung. In den meisten Fällen wird mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Clomifen stimuliert. Es wirkt in der Hypophyse über eine Blockierung von Östrogen-Rezeptoren, das einen Östrogenmangel vermittelt. Dies führt zu einem FSH-Anstieg, was wiederum zu einer vermehrten ovariellen Stimulation führt. Die Clomifen-Stimulation kommt meist bei Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen oder oligo- bzw. amenorrhöischen Patientinnen zum Einsatz.

Führt die Clomifen-Stimulation nicht zur gewünschten ovariellen Antwort, kann auch eine Gonadotropin-Stimulation in Betracht gezogen werden. Hierbei wird die ovarielle Stimulation mittels FSH eingeleitet. Eine weitere Indikation für die Gonadotropin-Stimulation ist die PCO-Patientin.[7]

Eine weitere Art der assistierten Reproduktion ist die homologe Insemination. Diese kann bei leichten Formen von männlichen Fertilitätsstörungen, oder nach einer nicht erfolgreichen hormonellen Stimulationsbehandlung der Frau zum Einsatz kommen. Weitere Indikationen der homologen Insemination sind somatische Ursachen wie z.B. Hypospadie, retrograde Ejakulation oder eine Zervikal-Kanal-Stenose, sowie bei dem Vorliegen einer idiopathischen Unfruchtbarkeit.

Die Anwendung der homologen In-vitro-Fertilisation mit intrauterinem Embryotransfer von einem, zwei oder drei Embryonen hat uneingeschränkte Indikationen beim Vorliegen eines Tubenverschlusses bzw. tubärer Insuffizienz oder auch nach erfolgloser Insemination bei männlichen Fertilitätsstörungen.

Liegt eine hinreichende Endometriose oder idiopathische Unfruchtbarkeit vor, so hat die IVF mit intrauterinem Embryonentransfer eine eingeschränkte Indikation.

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion findet bei schweren Formen der männlichen Fertilitätsstörung oder bei fehlender oder unzureichender Befruchtung bei einem bereits erfolgten IVF-Versuch Anwendung.[12] Bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion wird das Spermium des Mannes direkt mittels einer Kanüle in die Eizelle der Frau eingebracht.

Im Jahrbuch 2012 des Deutschen IVF-Registers findet man die Indikationsverteilung der IVF- und ICSI-Behandlungen aus dem Jahr 2012 für insgesamt 9.237 ausgewertete IVF- und 32.291 ICSI-Behandlungen.

IVF

Indikation Mann ▶	Normal		Eingeschr. Spermlogr.		Sonstige**		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Indikation Frau ▼								
Normal	1.095	11,85	559	6,05	778	8,42	2.432	26,33
Tubenpathologie	1.254	13,58	352	3,81	473	5,12	2.079	22,51
Endometriose	525	5,68	168	1,82	324	3,51	1.017	11,01
Hyperandrog./PCO	259	2,80	113	1,22	109	1,18	481	5,21
Pathologischer Zyklus	352	3,81	234	2,53	191	2,07	777	8,41
Psychogene Faktoren	10	0,11	2	0,02	1	0,01	13	0,14
Sonstige*	573	6,20	465	5,03	845	9,15	1.883	20,39
Keine Angaben	9	0,10	3	0,03	543	5,88	555	6,01
Summe	4.077	44,14	1.896	20,53	3.264	35,34	9.237	100,00

ICSI

Indikation Mann ▶	Normal		Eingeschr. Spermlogr.		Azoospermie		Sonstige**		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Indikation Frau ▼										
Normal	762	2,36	9.261	28,68	922	2,86	2.966	9,19	13.911	43,08
Tubenpathologie	459	1,42	1.425	4,41	25	0,08	508	1,57	2.417	7,49
Endometriose	269	0,83	1.180	3,65	47	0,15	594	1,84	2.090	6,47
Hyperandrog./PCO	88	0,27	943	2,92	54	0,17	374	1,16	1.459	4,52
Pathologischer Zyklus	156	0,48	1.748	5,41	104	0,32	452	1,40	2.460	7,62
Psychogene Faktoren	4	0,01	26	0,08	0	0,00	5	0,02	35	0,11
Sonstige*	472	1,46	4.152	12,86	249	0,77	2.539	7,86	7.412	22,95
Keine Angaben	23	0,07	86	0,27	29	0,09	2.369	7,34	2.507	7,76
Summe	2.233	6,92	18.821	58,29	1.430	4,43	9.807	30,37	32.291	100,00

*) Hier sind auch die Indikationen "Spermien-Antikörper" und "Path. Zervixfaktor" eingeschlossen.

**) Hier ist auch die Indikation "Path. Funktionstest" eingeschlossen.

Abb. 3: Indikationsverteilung IVF und ICSI aus dem Jahr 2012[1]

Hierbei ist zu erkennen, dass die häufigste Indikation für eine IVF-Behandlung die Tubenpathologie der Frau bei normalem Spermogramm des Mannes darstellt. Für die ICSI-Behandlung ist die häufigste Indikation das eingeschränkte Spermogramm des Mannes bei normal gesunder Frau.

Weitere Indikationen für die Inanspruchnahme einer assistierten Reproduktion sind: Endometriose, PCO, ein pathologischer Zyklus, Psychogene Faktoren, Spermien-Antikörper oder pathologische Zervixfaktoren.[1]

Das Prinzip der In-Vitro-Fertilisation ist eine extrakorporale Befruchtung der weiblichen Eizelle mit einer männlichen Samenzelle. Die Ovarien der Frau werden hierfür hormonell stimuliert.

Um möglichst viele Eizellen für die In-Vitro-Fertilisation zur Verfügung zu haben werden die Ovarien kontrolliert hyperstimuliert.

Zu dieser Stimulation werden standardisierte Protokolle verwendet. Dazu zählen unter anderem das Long Protokoll sowie das Antagonisten Protokoll.

Das Long Protokoll ist weltweit das am häufigsten genutzte Protokoll. Am 22. Tag des vorangegangenen Zyklus wird der GnRH-Agonist der Patientin als Depot appliziert. Dadurch wird die Hypophyse unempfindlich gegenüber endogenem GnRH womit vorzeitige Ovulationen vermieden werden. Nach etwa 14 Tagen ist die Suppression erreicht und die Stimulation mit den Gonadotropinen kann beginnen. [7]

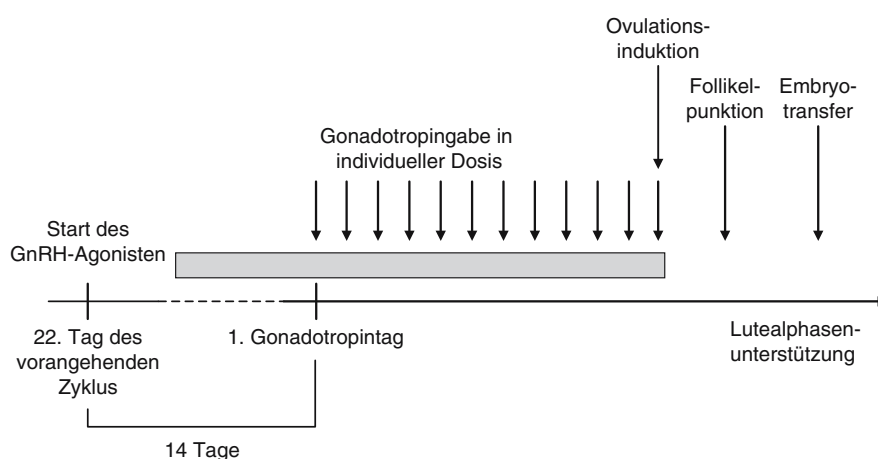


Abb. 4: Das Long Protokoll [7]

Die Alternative zum Long Protokoll ist das Antagonisten Protokoll. Hierbei wird mit der Gonadotropinstimulation begonnen. Ab einer Follikelgröße von ca. 10 mm wird

ein GnRH Antagonist verabreicht, um die endogene LH Ausschüttung und damit die Ovulation zu vermeiden.

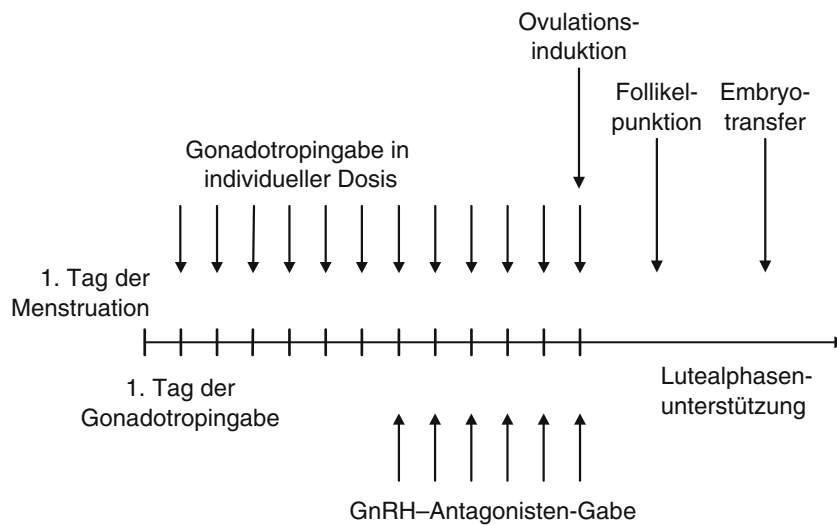


Abb. 5: Das Antagonisten Protokoll [7]

Die ovarielle Hyperstimulation erfolgt ab dem 2. Zyklustag. Am häufigsten wird das rekombinante FSH verwendet. Die Startdosis liegt in den meisten Fällen bei ca 150 IE pro Tag. Je nach Bedarf wird die Dosis höher oder niedriger angesetzt. Das Gonadotropin wird subkutan verabreicht. Alternativen zum rekombinanten FSH sind zum einen der Östrogenrezeptormodulator Clomifencitrat oder auch Menotropin, eine LH/FSH Mischung. Das Ansprechen auf die Stimulation wird mit dem Ultraschall verfolgt und die Follikel ausgemessen. Die Stimulation erfolgt so lange bis mindestens ein Follikel eine Größe von 18 mm erreicht hat. Dann erfolgt die Ovulationsauslösung. Diese erfolgt mit der Gabe von HCG. Da HCG und LH viele biochemische Eigenschaften gemeinsam haben, ist der LH Peak durch eine HCG Gabe nachzuempfinden und so eine Ovulation auszulösen. Bevor die Ovulation stattfindet wird eine transvaginale Punktion der Follikel in Analgosedierung vorgenommen und die Eizellen mit der Follikelflüssigkeit abgesaugt.

Im Labor werden die Eizellen in einer Nährlösung mit den Spermien zusammen gebracht. In dieser Nährlösung findet schließlich eine spontane Befruchtung statt.

16-20 Stunden danach erfolgt eine Untersuchung der Eizellen, um festzustellen ob eine Befruchtung stattgefunden hat, die man an der Ausbildung von Vorkernen erkennt (=Pronuclei). Die befruchtete Eizelle wird als Zygote bezeichnet. Die Zygote nimmt in den nächsten Tagen an Volumen zu und teilt sich in mehrere Tochterzellen, die Blastomere.[13] Drei Tage nach Follikelpunktion erreicht der Embryo optimaler

Weise das 8-Zeller-Stadium. Nach 5 Tagen verschmelzen die Zellen miteinander und entwickeln sich zur sogenannten Blastozyste. Diese Embryonen werden, wenn sie das 4 bis 8-Zellstadium erreicht haben (nach 40-48h) oder nach 5 Tagen im Blastozystenstadium, mit einem dünnen sterilen Spezialkatheter in die Uterushöhle transferiert.

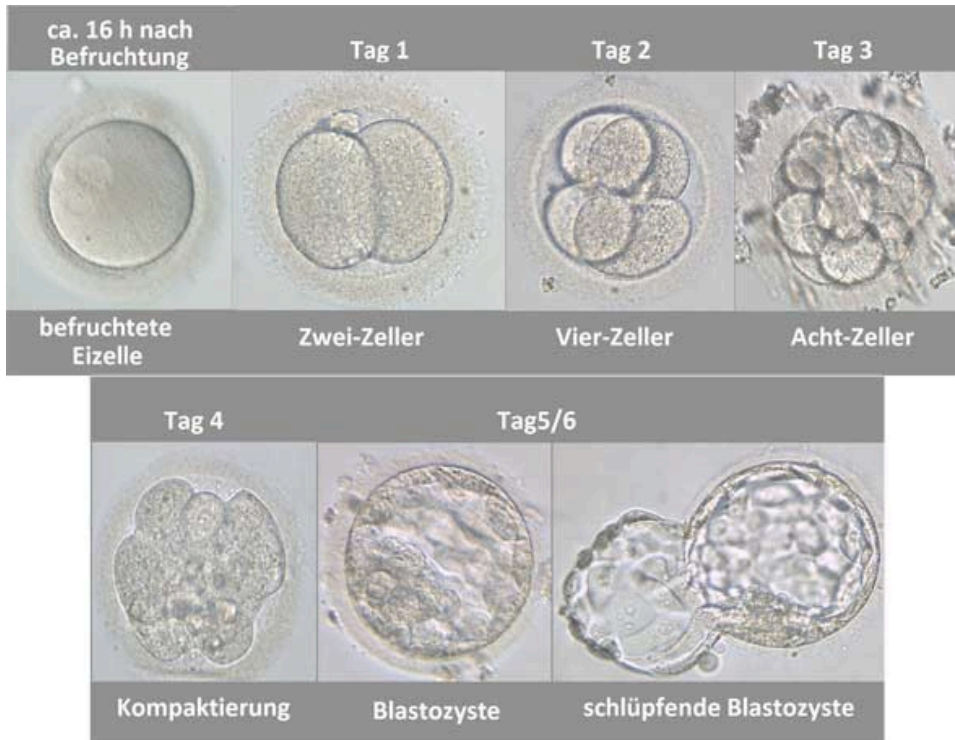


Abb. 6: Embryonale Entwicklung[13]

Zur Unterstützung der Gelbkörperphase und der Implantation erhält die Patientin nach dem Transfer β -HCG oder Progesteron.

2.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Da bei schwerer männlicher Subfertilität nicht mit einer spontanen Befruchtung der Eizellen in der Nährlösung zu rechnen ist, wird ein anderes Verfahren angewendet. Nach der Aufbereitung der Spermien und der Eizellen wird ein einzelnes Spermium mit einer feinen Glaspipette unter sterilen Bedingungen in die Eizelle injiziert. [14] Nach 16-20 Stunden wird die Fertilisation überprüft.

2.5 IVF und ICSI in der heutigen Zeit

Rund 45.000 Paare in Deutschland leiden unter ungewollter Kinderlosigkeit. Die Kosten einer Kinderwunschbehandlung sind hoch. Deswegen hat der Bundesrat in seiner Sitzung am 2. März 2012 einen Gesetzesentwurf beschlossen der diese Paare finanziell bei der Kinderwunschbehandlung unterstützen soll. Hierdurch werden gesetzlich versicherte Paare nur noch 25% der Behandlungskosten selbst übernehmen müssen, anstatt der bisherigen 50%. Nun werden wie schon immer 50% der Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen, die restlichen 25% der Kosten werden vom Bund getragen. [15]

Bei den privaten Krankenkassen ist der Anteil der Kostenübernahme theoretisch grösser. Jedoch gibt es immer wieder Schwierigkeiten bei der Kostenübernahme, da diese von Faktoren wie dem Versicherungsvertrag und auch wer als „Verursacher“ der Kinderlosigkeit angenommen wird, abhängig ist.

Anhand der jedes Jahr veröffentlichten Zahlen des Deutschen IVF Registers lässt sich erkennen, dass die Nachfrage nach assistierten reproduktiven Techniken (ART) einen immer größer werdenden Stellenwert in unserer Gesellschaft einnimmt. Im Jahr 2007 gab es rund 16.007.000 Frauen in Deutschland im gebärfähigen Alter (15-45 Jahre). Alleine 2011 unterzogen sich in Deutschland 49.696 Frauen einer extrakorporalen Fertilisation. Im Jahr 2010 waren es 47.159 Frauen. [3]

Von 50.968 registrierten Behandlungszyklen im IVF Register im Jahr 2012 waren 11.512 eine IVF Behandlung und 38.462 eine ICSI Behandlung.

Dem Deutschen IVF Register wurden für das Jahr 2011 80.943 Behandlungszyklen gemeldet, wovon 78.922 als vollständig und nachvollziehbar akzeptiert wurden.[3]

58.250 der Zyklen wurden zur Eizellentnahme stimuliert, die restlichen 20.672 wurden für einen Kryotransfer-Zyklus vorbereitet. 98,8% der entnommen Eizellen konnten durchschnittlich weiterbehandelt werden. 21,37% (11.341) der gewonnen Eizellen wurden einer IVF-Behandlung unterzogen, 76,57% (40.641) einer ICSI, sowie 2,06% (1.094) IVF und ICSI.

Die Fertilisierungsrate ist definiert als Quotient der befruchteten Eizellen und der Gesamtzahl der gewonnenen Eizellen. Diese lag nach Angaben des IVF Registers im Jahr 2012 für die IVF bei 93%. Bei der ICSI lag die Fertilisierungsrate bei 95,31%.[1]

30,1% der IVF-Behandlungen resultierten in einer Schwangerschaft, 28,94% der ICSI-Behandlungen sowie 32,8% der Patienten, die sich einer IVF-/ ICSI-Behandlung unterzogen haben.

Die Durchführung einer Kryokonservierung vor dem Embryonentransfer brachte in 19,1% der Behandlungen den Erfolg einer Schwangerschaft.[3]

Insgesamt gesehen zeigt sich, dass die Methoden der assistierten Reproduktion keine Garantie für die Erfüllung des Kinderwunsches eines betroffenen Paares sind. Lediglich 60-70 von 100 Paaren erreichen, zum Teil auch erst nach mehreren Behandlungszyklen, das Ziel, die Geburt eines Kindes.[16]

Die Baby-take-home-rate ist definiert als die Anzahl an Geburten pro Anzahl an durchgeführten Behandlungen gemessen in Prozent [%].[1] Laut IVF Register lag diese im Jahr 2011 für die IVF bei 17,8%, für die ICSI bei 17,76% und eine IVF/ICSI Behandlung bei 20,72%.[1] Es ist deutlich zu sehen, dass die Baby-take-home-rate unter der Schwangerschaftsrate der verschiedenen Behandlungszyklen liegt. Zwischen dem Beginn der Schwangerschaft und der Geburt eines Kindes liegt eine sehr vulnerable Phase für den Embryo. Die Differenz zwischen Schwangerschaftsrate und Baby-take-home-rate ist dadurch zu erklären, dass vor allem älteren Patientinnen eine Fehlgeburt erleiden. So liegt die Abortrate bei 40-jährigen bei 40%. Die Häufigkeit klinisch relevanter Aborte wird mit 10 – 15% angegeben.[17] Bei Frauen über 40 Jahren kommt es häufiger zu einer Aneuploidie.[18]

Oberstes Ziel der assistierten Reproduktion sollte es sein eine möglichst hohe Baby-take-home-rate zu erreichen.

2.6 Das Anti-Müller-Hormon

Das Anti-Müller-Hormon (AMH), in der englischsprachigen Literatur anti-mullerian-hormone genannt, ist ein Glykoprotein-Dimer aus zwei 72 kDa schweren Monomeren, die durch Disulfidbrücken verbunden werden. Es besteht aus 560 Aminosäuren und gehört mit dem Inhibin in die Familie der TGF- β .

Die transforming growth factor- β -Familie (TGF- β) lässt sich in drei Gruppen einteilen:

1. -TGF- β -Isoformen TGF- β 1 bis TGF- β 5
2. -die Gruppe der bone morphogenetic proteins (BMP)
3. Aktivine [19]

Mitglieder der TGF- β -Familie vermitteln ihre Effekte über zwei extrazelluläre Serin-Threonin-Kinase-Rezeptoren (Typ I und II Rezeptoren) und zwei zytoplasmatischen Proteine, der Rezeptor-Smad (R-Smad) und der common-mediator Smad (Smad 4). Der primäre Rezeptor (Typ II) bindet den Liganden und phosphoryliert den Typ I-Rezeptor. Dieser wiederum phosphoryliert den R-Smad und Smad 4. Dieser Komplex wird nun in den Zellkern transloziert, wo es an Smad-binding Elements (SBE) in der Promoter-Region von Ziel- oder Reporter genen bindet.[20] Das entsprechende Gen ist auf dem Chromosom 19 lokalisiert.[21]

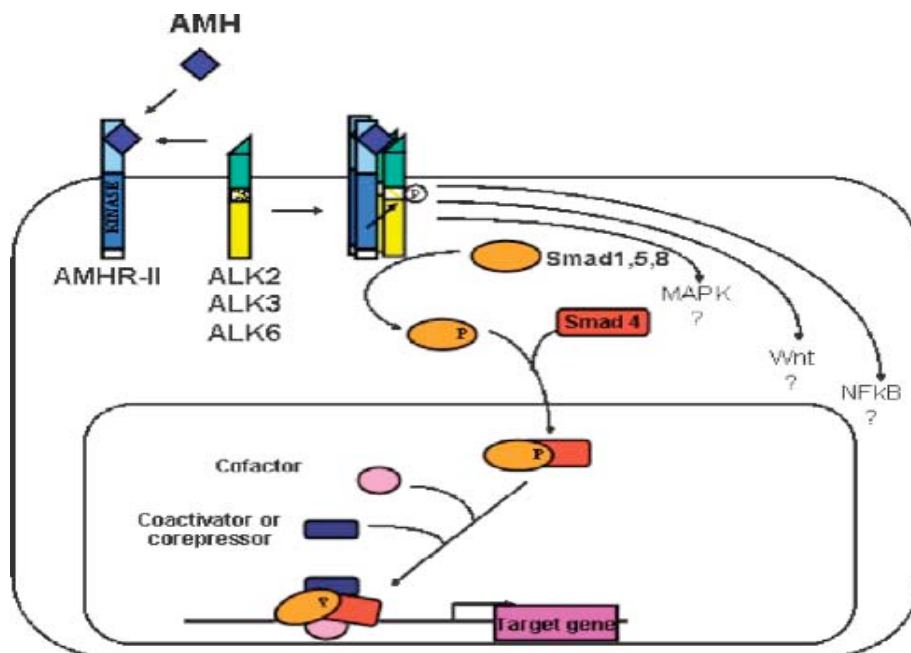


Abb. 7: Der AMH-Signal Pathway. AMHR-II ist der spezifische Typ II Rezeptor, ALK2, 3 und 6 sind Typ I Rezeptoren. Smad 1,5,8 sind zytoplasmatische Proteine. Die meisten Ziel-Gene werden von AMH aktiviert.[22]

Der testis-determinierende Faktor (SRY) ist ein DNA-bindender Transkriptionsfaktor, dessen Gen auf dem Y-Chromosom liegt und das die Expression des Anti-Müller-Hormons (AMH) aktiviert.

Das AMH spielt bereits beim Embryo eine wichtige Rolle in der Geschlechtsdetermination. Beim männlichen Embryo induziert es die Rückbildung der Müllerschen Gänge, so dass diese nur noch als sogenannte Hodenanhängsel (Appendix testis) zwischen Nebenhodenanlage und Hoden erhalten bleiben. Da es bei weiblichen Feten fehlt, entwickeln sich hier aus den Müllerschen Gängen die Gebärmutter, der Eileiter und die proximalen zwei Drittel der Scheide.[22]

Im Erwachsenenalter nimmt das AMH vor allem bei der geschlechtsreifen Frau einen wichtigen Stellenwert ein. Hier wird das Anti-Müller-Hormon von den Granulosazellen der Primär- und Sekundärfollikel synthetisiert Während der Follikulogenese ist das AMH in den Primär-, Sekundär- und frühen Antralfollikeln nachweisbar. Im Antralfollikel ist die Konzentration um ein vielfaches höher (790 ± 95 ng/ml) als in den direkt präovulatorischen Follikeln ($1,17 \pm 0,14$ ng/ml).[23]

Zudem wird das AMH in den Granulosazellen von präantralen und kleinen antralen Follikeln exprimiert. Auch die immer grösser werdenden Follikel der Ovarien exprimieren das AMH bis zu dem Zeitpunkt an dem sie die Größe und das Differenzierungsstadium erreicht haben, um sich weiter zu entwickeln.[24] Es unterstützt die Selektion des dominanten Follikels aus dem Pool aller sprungreifen Follikel.[25]

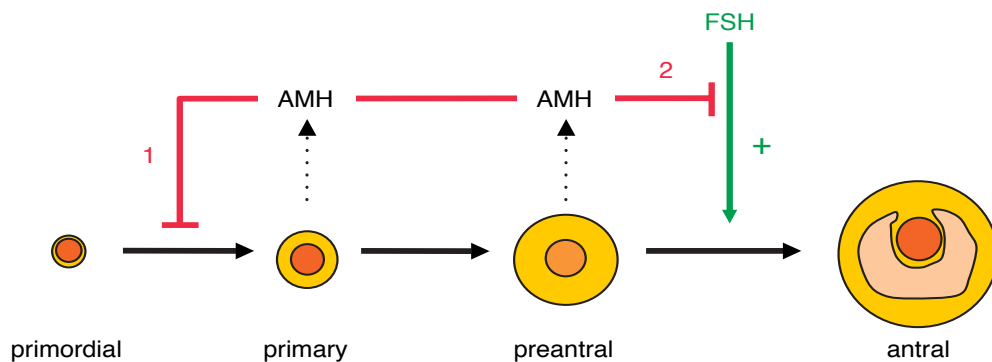


Abb. 8: Wirkung des AMH auf die Follikel: Es inhibiert 1. die initiale Follikel-Rekrutierung und das FSH abhängige Wachstum und Selektion von präantralen und kleinen antralen Follikeln. [25]

In tierexperimentellen Untersuchungen konnten gezeigt werden, dass AMH die Rekrutierung von Follikeln aus dem Primordialfollikelpool hemmt. Ebenso kommt es zur Hemmung der Follikelselektion aus den antralen Follikeln. Die Empfindlichkeit gegenüber FSH wird reduziert, ebenso die Aromataseaktivität. Somit führt AMH zu einer Schonung des Follikelpools und seinem geregelten Verbrauch.

Zusammen mit zwei weiteren Proteinen (Wachstums- und Differenzierungsfaktor 9 sowie bone morphogenetic protein 15) verhindert das AMH die Initiation des frühzeitigen Follikelwachstums und vermindert die Follikelsensitivität für den FSH-abhängigen Selektionsprozess.

AMH reguliert einerseits durch Hemmung der Umwandlung vom frühen zum antralen Follikel das Follikelwachstum und senkt andererseits die Rate der Follikel-Rekrutierung vom primordiales zum heranwachsenden Follikel.

Abhängig vom Labor und vom verwendeten Assay können die gemessenen Werte im Serum deutlich differieren.[26-28] Gesunde fruchtbare Frauen haben im Median einen AMH-Wert von 2,1 ng/ml.[29]

Zurzeit gibt es jedoch nur unzureichende Daten um Referenzwerte für verschiedene Altersgruppen zu definieren.[30]

Die Normwerte werden wie folgt angegeben:

Ausreichende ovarielle Funktionsreserve:	> 1 µg/l[31]
Frauen in der fertilen Lebensphase:	1-10 µg/l[32]
Eingeschränkte ovarielle Restfunktion:	0,4-1,0 µg/l[33]
Menopause:	< 0,4 µg/l[32]
Erwachsene Männer:	1,5 – 4,3 µg/l[32]

Nelson beschrieb in seiner 2013 veröffentlichten Arbeit den möglichen diagnostischen Nutzen des AMHs. Ein hohes AMH spricht für ein PCO-Syndrom, durch einen wiederholt niedrigen Serumspiegel kann auf eine ovarielle Insuffizienz hindeuten.

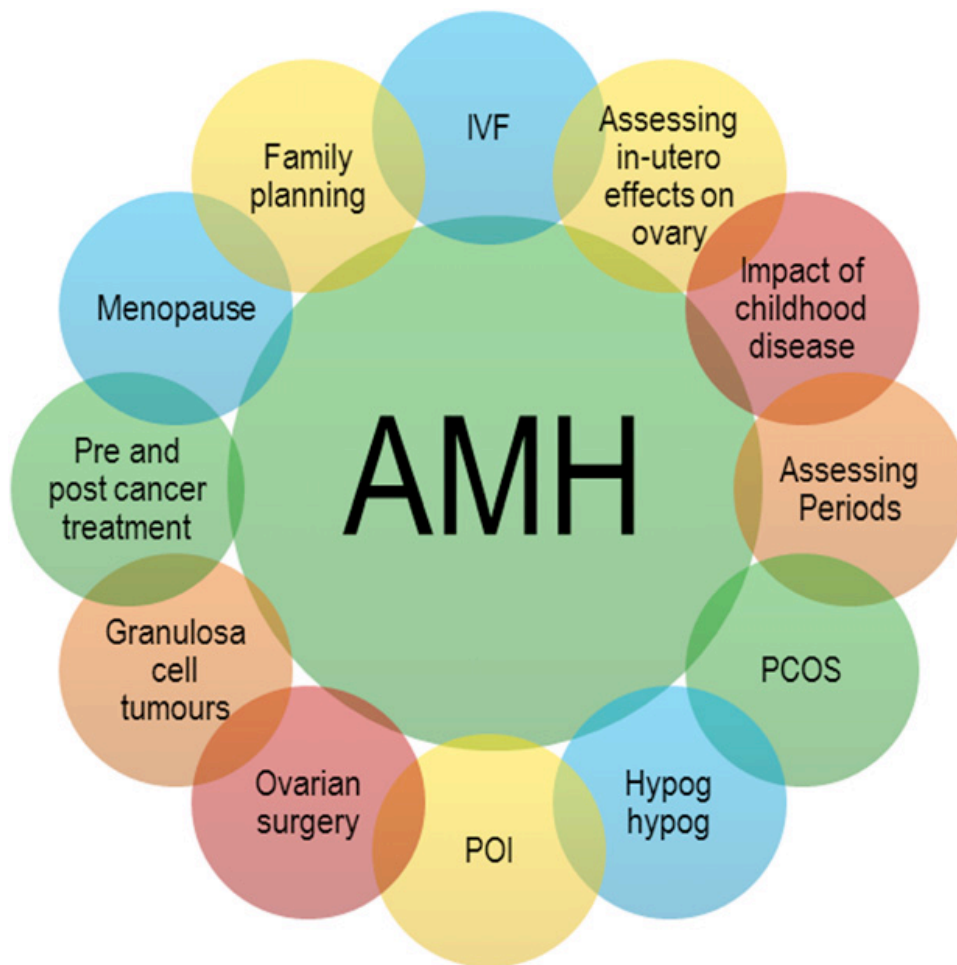


Abb. 9: Die potentiell klinische Anwendung des Anti-Müller-Hormons (AMH) in der Zukunft. IVF= in vitro fertilisation, PCO= Polysystisches ovarielles Syndrom, hypog hypog= hypogonadotroper Hypergonadismus, POI= permanente ovarielle Insuffizienz [34]

Das AMH in Abhängigkeit vom Geschlecht

Der AMH-Wert eines gesunden Mannes liegt während seines gesamten Lebens stets über dem AMH-Wert einer Frau. [24] AMH ist ein entscheidender Faktor bei der normalen Entwicklung der männlichen Geschlechtsmerkmale. Beim männlichen Geschlecht, lässt der AMH-Wert einen Rückschluss auf die Gonadenfunktion zu.[35] Es korreliert beim Mann mit einem aktuellen oder einem Zustand nach einem Hodenhochstand (Madescensus testis). Bei diesen Patienten ist das im Serum nachweisbare AMH niedriger als bei gesunden Patienten.[36] Die AMH-Bestimmung kann ebenfalls zur Ursachenklärung einer Azoospermie herangezogen werden. Da man bei der nicht-obstruktiven Azoospermie im Vergleich zur obstruktiven Form deutlich niedrigere AMH-Werte gefunden wurden. [37] Zhang und seine Kollegen konnten im Jahr 2011 an 103 von ihnen untersuchten Männern zeigen, dass der

AMH-Wert bei Männern keine Aussagekraft über die Erfolgsrate bei einer ICSI-Behandlung hat. [38]

AMH bei der Frau

Das AMH während des Zyklus

Während des Menstruationszyklus ist der AMH-Wert relativ stabil. Schwankungen, die auftreten, sind so gering, dass sie zu vernachlässigen sind.[39] Somit kann der AMH-Spiegel im Serum der Frau unabhängig vom Tag ihres Zyklus bestimmt werden. Man kann jedoch postovulatorisch eine minimale Schwankung hin zu niedrigeren Werten beobachten.[40]

Auch die Einnahme von Antikontrazeptiva beeinflusst die Höhe des Serum-AMH-Spiegels nicht.[41]

Das AMH beim PCO

Das polyzystische ovarielle Syndrom ist ein Syndrom das in etwa 5-10% der weiblichen Bevölkerung betrifft.[42] Das Syndrom wird durch die Anwesenheit von zwei der drei nachfolgenden Kriterien definiert. Oligo- oder Amenorrhoe, klinisch oder laborchemischer Hyperandrogenismus, polyzystische Ovarien. Von polyzystischen Ovarien spricht man, wenn bei einer Ultraschalluntersuchung mindestens acht Eibläschen von einer Größe von 10 oder mehr Millimetern gesehen werden.[43] Insbesondere bei Patientinnen mit einem PCO-Syndrom finden sich erhöhte AMH-Werte. Patientinnen mit einem PCO-Syndrom haben im Durchschnitt 2- bis 3-fach höhere AMH-Konzentrationen im Vergleich zu Nicht-PCO-Syndrom-Patientinnen (11,4 vs. 4,7 ng/ml). Dies korreliert ebenfalls signifikant mit der Anzahl der antralen Follikel.

Pigny et al. verglichen die Serum-AMH-Werte von 54 Frauen mit einem PCO-Syndrom mit den AMH-Werten von gesunden Frauen. Dabei lag der AMH-Spiegel bei den PCO-Patientinnen durchschnittlich bei 47,1 pmol/l. Der AMH-Spiegel der gesunden Patientinnen lag bei 20,8 pmol/l.[44] Da das AMH-Hormon von antralen Follikeln und vom Stromagewebe der Ovarien gebildet wird finden sich erhöhte Werte beim PCO-Syndrom. Die Anovulation ist unter anderem ein Kriterium des PCOs, daher findet man hier ebenfalls hohe AMH-Werte.

Das AMH nach ovariellen Operationen

In einigen Studien wurde der AMH-Wert vor und nach ovariellen Operationen im Serum der Frau gemessen, um eine Aussage über die ovarielle Funktion treffen zu können.

Sugita et al. untersuchten 39 Patientinnen die sich einer uni- oder bilateralen Zystektomie aufgrund von Ovarialzysten unterziehen musste. Dabei wurden zwei Wochen vor der OP, einen Monat nach der Operation und ein Jahr nach der Operation der Serum-AMH-Wert der Frauen bestimmt. Die durchschnittlichen AMH-Werte lagen bei 3,56, 1,90 und 2,10 ng/ml vor, einen Monat nach und ein Jahr nach Operation. 20 Patientinnen hatten ein Jahr nach der Operation höhere AMH-Werte als einen Monat nach der Operation. 19 Patientinnen hatten niedrigere AMH-Spiegel nach der Operation. Es zeigt sich also, dass sich ein abnehmender AMH-Wert im Laufe eines Jahres nach einer Operation an den Ovarien wieder erholen kann.[45]

Viele andere Untersuchungen zeigten jedoch, dass es nach einer ovariellen Zystektomie zu einer deutlichen Abnahme des AMH-Wertes im Serum der Frau kommt.[46] So auch in der Studie von Celik et al.. Sie analysierten unter anderem die AMH-Werte, sowie FSH und AFC sechs Wochen präoperativ und sechs Monate postoperativ von Frauen die laparoskopisch zystektomiert wurden. Dabei fiel eine signifikante Abnahme von 61% des AMH-Spiegels nach sechs Monaten postoperativ auf.[47]

Das AMH bei der prämaturnen ovariellen Insuffizienz

Die primäre Ovarialinsuffizienz ist eine Erkrankung, die mit der Unfruchtbarkeit der Frau einhergeht. Sie ist durch Amenorrhoe, niedrige Östrogenspiegel und erhöhte Gonadotropinspiegel bei Frauen unter 40 Jahren charakterisiert. Ursächlich hierfür ist eine vorzeitige Erschöpfung des Follikelpools oder eine follikuläre Dysfunktion. Zu diesen follikulären Dysfunktionen zählt unter anderem eine Mutation im AMH-Hormon-Rezeptor. Operationen, Endometriose und Radio- und Chemotherapie in der Jugend können zu dem Bild einer prämaturnen ovariellen Insuffizienz führen.[48]

Das AMH in Abhängigkeit vom Alter

Viele Studien konnten bereits nachweisen, dass die Höhe des Anti-Müller-Hormons in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Alter der Frauen steht. Kelsey et al. analysierten die AMH-Werte von Frauen, die in unterschiedlichen Studie erhoben

wurden und auch aus eigens gesammelten Werten. So kamen sie auf die Anzahl von 3260 AMH-Werten von Frauen im Alter zwischen -0,3 (Nabelschnurblut von noch nicht Geborenen) und 68 Jahren. Sie konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des AMH-Wertes und dem Alter der Frau nachweisen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der AMH-Wert mit durchschnittlich 24,5 Jahren sein Maximum erreicht.[49]

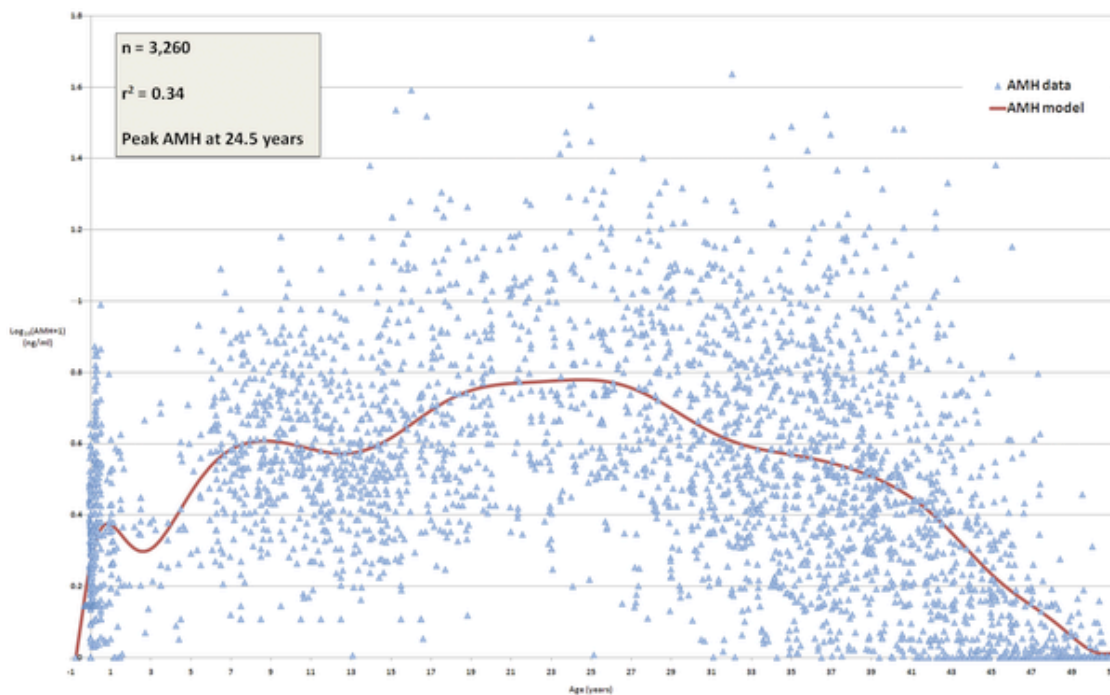


Abb. 10: Die Verteilung der AMH-Werte von 3260 Frauen im Alter von 0-50 Jahren[49]

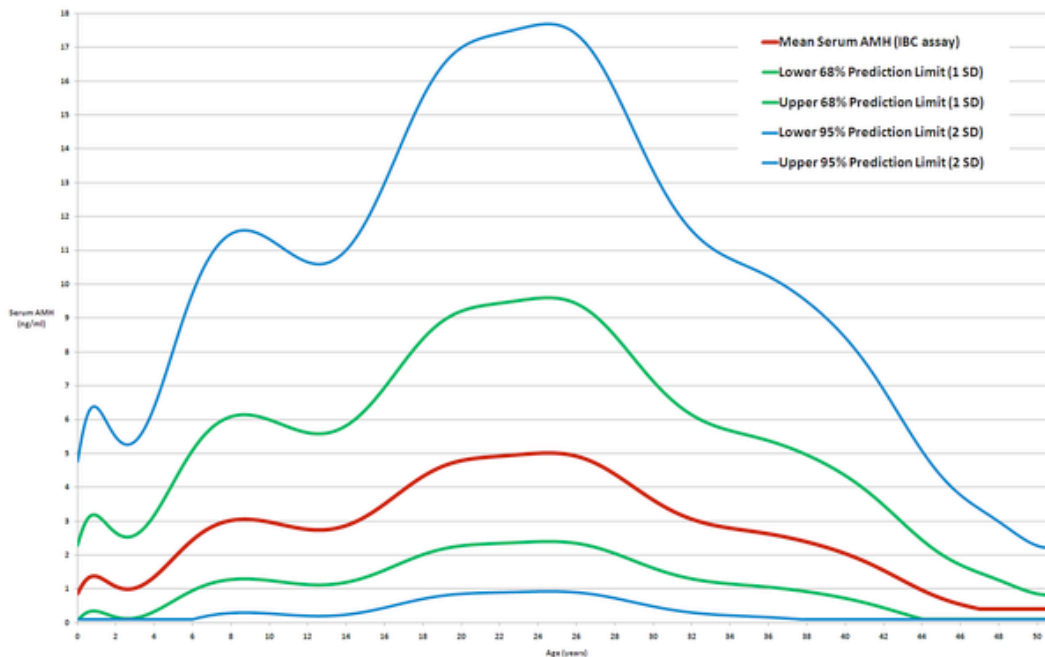


Abb. 11: Der normale Bereich des AMH-Wertes für Mädchen und Frauen im Alter von 0-50 Jahren. Die rote Linie zeigt durchschnittliche AMH-Werte. Die grüne und blaue Linie zeigen die 68% und 95% Grenzen für die AMH-Werte.[49]

Liegt der AMH-Wert bei Frauen im Alter von 20-29 Jahren bei $4,8 \pm 3,0$ ng/ml, im Alter von 30-39 Jahren bei $2,8 \pm 2,2$ ng/ml, so liegt er im Alter von 40-49 Jahren schon nur noch bei $1,2 \pm 1,2$ ng/ml. Nach der Menopause fällt der AMH-Spiegel auf nicht mehr messbare Werte ab.[50]

Bis zu einem Alter von 35 Jahre liegt das AMH eher bei >2 ng/ml, später ist es niedriger; im höheren Alter erreicht es einen Spiegel von etwa 1,5 ng/ml, mit 43 Jahren wird 1,0 ng/ml unterschritten.[50]

AMH Werte sind charakterisiert durch den stetigen Abfall der Konzentrationen im Alter. In der fertilen Lebensphase zwischen 18 und 30 Jahren ändert sich die AMH-Serum-Konzentration bei Frauen kaum.

Van Disseldorp stellte in seiner Studie fest, dass sich anhand des AMH-Wertes in etwa das Alter abschätzen lässt, in dem die Frau in die Menopause eintreten wird. Frauen mit bereits in jungen Jahren niedrigen AMH-Spiegeln brauchen ihren Follikelpool schneller auf, als Frauen mit höheren AMH-Werten zum gleichen Zeitpunkt. [28]

Im Vergleich zu anderen Markern, die die ovarielle Reserve vorhersagen sollen, wie FSH, Inhibin B und AFC (antral follicle count), zeigt der AMH-Wert die größte Abnahme in Abhängigkeit vom Alter.[27]

AMH und Lifestyle:

Adipositas wird immer wieder mit einer verminderten Fruchtbarkeit bei Frauen in Verbindung gebracht.[51] Es konnte auch gezeigt werden, dass Serum AMH-Werte bei adipösen Patientinnen im Durchschnitt niedriger sind als bei normalgewichtigen Patientinnen in derselben Altersgruppe.[51]

Somit korreliert der AMH signifikant negativ mit dem „body mass index“ (BMI). [52] Weitere Faktoren die mit einem verminderten AMH-Wert vergesellschaftet sind, sind Rauchen [53] sowie Alkoholgenuss. [54]

Das AMH und die Fertilität:

Nach dem derzeitigen Wissenschaftsstand, wird angenommen, dass das AMH sehr gut die ovarielle Reserve der Frau reflektiert, da es ein Sekretionsprodukt vom Primär- bis zum frühen Antralfollikel ist.

Somit wird ein direkter Zusammenhang zwischen dem AMH-Spiegel und der Anzahl reifungsfähiger Eizellen vermutet. Dadurch könnte der AMH-Wert zur Fertilitätsdiagnostik genutzt werden.

In der Analyse von Wunder zeigte sich, dass ein AMH $<1,0$ ng/ml bei einer Kinderwunschpatientin eine signifikant niedrigere Chance auf eine Lebendgeburt bedeutet.[40]

In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass die Zählung der antralen Follikel (AFC) mittels eines transvaginalen Ultraschalls, eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt mit Hilfe reproduktionsmedizinischer Techniken erlaubt.[55]

In der frühen Follikelphase kann der antrale Follikelcount (AFC) bestimmt werden. Hierzu werden alle Follikel mit einem Durchmesser zwischen 2 und 10 mm beider Ovarien addiert.[27] Verschiedene Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich das AMH als prädiktiver Wert des Outcomes einer künstlichen Befruchtung eher eignet als der AFC.[52]

Auch während der ovariellen Stimulation im Rahmen einer künstlichen Befruchtung konnte eine signifikante Abhängigkeit des AMH gezeigt werden. Zu Beginn der Stimulation (1-2-Tage) ändert sich die Höhe des AMHs zunächst nicht. Erst über eine längere Stimulationsdauer hinweg sinkt das AMH. Am wahrscheinlichsten wohl durch das vermehrte Wachstum von Follikeln aus dem Stadium des frühen antralen Follikels heraus zu weiter entwickelten Follikeln.[30]

Für junge Frauen mit Krebs, könnte es die zukünftige Fertilität vorhersagen. Da das AMH besser als das Alter, die Zeit vorhersagen kann, in der die Frau unfruchtbar wird und eine Chemotherapie assoziierte Amenorrhoe bekommen wird. [34]

Im Durchschnitt wird fünf Jahre vor Beginn der Menopause der AMH-Wert nicht mehr nachweisbar sein. Dadurch kann eine Vorhersage über die Zeitspanne der fruchtbaren Jahre der Frau getroffen werden. [34]

Im Jahr 2008 berichtet die Arbeitsgruppe um Mallmann et Gnoth et al , dass die Konzentration des Anti-Müller-Hormons im Blut der Frau möglicherweise ein geeigneter Marker sei, um die Fruchtbarkeit der Frau altersunabhängig vorherzusagen. Mallmann und Gnoth konnten in der Studie zeigen, dass das AMH ein empfindlicher Parameter ist, die Antwort der Eierstöcke auf eine hormonelle Stimulationsbehandlung vorherzusagen und damit die Reserve an Eianlagen der Eierstöcke und auch den Erfolg einer In-Vitro-Fertilisationsbehandlung abzuschätzen.

Einige Studien zeigten, dass die Höhe des AMH-Wertes im Serum der Frau mit dem Eintreten einer Schwangerschaft im Rahmen einer IVF-Therapie und einer Lebendgeburt korreliert. Dieses ist jedoch nur für Frauen im Alter von 34-41 Jahren ein brauchbarer Vorhersagefaktor.[56]

Bei einem AMH von 1,6 ng/ml haben altersunabhängig 97 Prozent aller Frauen nur noch eine geringe Reserve an Eianlagen. Fällt das AMH unter 0,5 ng/ml ist diese Reserve sogar hochgradig eingeschränkt und die Aussicht auf eine erfolgreiche IVF-Behandlung sinkt auf unter zwölf Prozent.

Bei einem AMH unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml ist eine In-Vitro-Fertilisationsbehandlung laut Studie nicht mehr sinnvoll, da die Eierstöcke zu erschöpft sind. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das AMH als Screening-Parameter geeignet ist, die Reserve der Eianlagen abzuschätzen und kann somit als ein Zeitmaß der biologischen Uhr genutzt werden.[57]

Es gibt jedoch auch Studien die zeigten, dass der AMH-Wert im Serum der Patientin eine Vorhersage über die Erfolgswahrscheinlichkeit einer künstlichen Befruchtung treffen kann.[58, 59]

Deshalb wurde die AMH Serumkonzentration auch für die Krankenkassen in Deutschland als ein Parameter herangezogen, um eine Bezuschussung eines Verfahrens der assistieren Reproduktion neu zu überdenken. In der folgenden Analyse soll nun überprüft werden, welcher Zusammenhang zwischen dem AMH

Serumspiegel und dem Outcome eines IVF Verfahrens besteht und ab welchem AMH Serumspiegel eine reproduktive Maßnahme nicht mehr sinnvoll scheint.

3 Material und Methoden

3.1 Patientinnenkollektiv

Zwischen 1996 und 2010 haben sich im Kinderwunschzentrum Wiesbaden 14228 Patientinnen einer IVF oder ICSI Behandlung unterzogen. Ab dem Jahr 2002 ging die AMH Bestimmung in die vorangehende Diagnostik mit ein. In die vorliegende retrospektive Analyse wurden die Patientinnen einbezogen, die sich in den Jahren 2001 bis 2009 im Kinderwunschzentrum Wiesbaden einer IVF oder ICSI Behandlung unterzogen haben, bei denen im Vorfeld eine AMH Bestimmung erfolgt war, und die ausschließlich mit rekombinantem FSH stimuliert wurden. Es handelte sich insgesamt um 1298 Patientinnen.

3.2 Datenerhebung

Bei den 1298 Patientinnen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterzogen haben, wurden verschiedene Daten und Parameter mit Hilfe von Anamnese und Laborwerten erhoben. Diese wurden in die Datenbank recdate eingepflegt.

Die Daten und Parameter, die für die vorliegende Analyse von Bedeutung waren sind:

- **AMH-Wert:** Der AMH-Wert im Serum der Patientin gemessen in $\mu\text{g/l}$. Dieser wurde zu Beginn der Behandlung der Patientin bestimmt.
- **Alter:** Das Alter der Patientin zu Behandlungsbeginn in Jahren.
- **Stimulationsdosis:** Die Menge an rekombinanten FSH, die für eine erfolgreiche Stimulation notwendig war. Gemessen in IU.
- **Stimulationsdauer** Die Anzahl der Stimulationstage, an denen die ovarielle Stimulation mit rekombinanten FSH durchgeführt wurde.
- **Gewonnene Eizellen:** Die Anzahl der Eizellen, die nach der Stimulation der Patientin mit rekombinanten FSH gewonnen wurden.
- **Fertilisierte Eizellen:** Die Anzahl der Eizellen, die befruchtet wurden.
- **Fertilitätsrate:** Der Anteil der befruchteten von den gewonnen Eizellen in Prozent

- **Abbruchrate:** Die Anzahl der Behandlungsabbrüche im Verhältnis zum untersuchten Kollektiv.
- **Schwangerschaftsrate:** Die Anzahl der Schwangerschaften im Verhältnis zum untersuchten Kollektiv in Prozent.

3.3. Methoden

Deskriptive Analyse

Es wurden die Daten von Frauen im Alter zwischen 21 und 44 Jahren analysiert, die sich im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden aufgrund ihres unerfüllten Kinderwunsches in Behandlung befanden. Während dieser Behandlung dokumentierte man die Dosis des zur Stimulation der Ovarien applizierten rekombinanten FSH sowie die Anzahl der Tage, an denen mit FSH stimuliert wurde. Im weiteren Verlauf wurden die Anzahl der gewonnen, bearbeiteten und fertilisierten Eizellen, wie auch die Anzahl der schließlich transferierten Embryonen dokumentiert. Außerdem wurden der Eintritt einer Schwangerschaft und auch der Abbruch der Behandlung erfasst.

Explorative Analyse

In der vorliegenden Arbeit haben wir die verschiedenen Parameter in Zusammenhang mit dem AMH-Wert gebracht. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS 19.0v (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Windows. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte anhand von Kreuztabellen und Balkendiagrammen.

Zur Anwendung kam die Spearman-Korrelation. Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman ist ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens ordinal skalierten Variablen. Der AMH-Wert im Serum der Patientin ist eine ordinale Größe. Man kann die Serumwerte in eine Rangordnung bringen. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient benötigt im Gegensatz zum Pearson Korrelationskoeffizienten nicht die Annahme, dass es eine lineare Beziehung zwischen zwei Variablen gibt.

Das Signifikanzniveau α betrug 5%. Es gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der man fälschlicherweise die Nullhypothese verwirft, obwohl sie eigentlich richtig ist.

Um die Irrtumswahrscheinlichkeit aller gleichzeitig angewandten Tests vom Niveau α zu beschränken (FWER „familywise error rate“), wurde die Methode nach Bonferroni angewandt. Die FWER beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass man mindestens eine von allen untersuchten Nullhypothesen fälschlicherweise ablehnt.

Damit der Gesamtfehler nicht das Signifikanzniveau α von 5% überschreitet, teilt man das Gesamtniveau durch die Anzahl der durchgeführten Tests. In dieser Arbeit ergab sich daraus, dass bei den sieben Fragestellungen die Hypothese angenommen werden kann, wenn der p-Wert kleiner als 0,00714 ist.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

4.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der 1298 Patientinnen, die sich zwischen 2001 und 2009 einer IVF oder ICSI Behandlung im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden unterzogen haben liegt bei 34,89 Jahren. Die jüngste Patientin in unserem Patientenkollektiv hatte ein Alter von 21 Jahren, die älteste ein Alter von 44 Jahren.

Die 1298 Patientinnen wurden anhand ihrer im Serum bestimmten AMH-Werte [$\mu\text{g/l}$] in sechs unterschiedliche Gruppen eingeteilt.

AMH-Wert	Anzahl an Patientinnen
Gruppe 1: 0,01 $\mu\text{g/l}$ - <0,05 $\mu\text{g/l}$	92
Gruppe 2: 0,05 $\mu\text{g/l}$ - <0,5 $\mu\text{g/l}$	197
Gruppe 3: 0,5 $\mu\text{g/l}$ - <1 $\mu\text{g/l}$	276
Gruppe 4: 1 $\mu\text{g/l}$ - <7 $\mu\text{g/l}$	216
Gruppe 5: 7 $\mu\text{g/l}$ - <10 $\mu\text{g/l}$	256
Gruppe 6: >10 $\mu\text{g/l}$	260
Gesamtkollektiv	1298

Tab. 1: Verteilung der Patientinnen in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

In Gruppe 1 sind mit 92 der 1298 Patientinnen die wenigsten Frauen, in Gruppe 3 mit 276 die meisten Patientinnen vertreten.

4.1.2 Stimulationsdosis

Die für die ovarielle Stimulation notwendige Menge an rekombinanten FSH, in IU gemessen, lag zwischen 400 und 6872,5 IU. Im untersuchten Patientenkollektiv gab es drei Patientinnen die nicht hormonell stimuliert wurden. Durchschnittlich wurden 1992 IU rekombinantes FSH pro Patientinnen benötigt, um eine ausreichende Stimulation der Ovarien zu erreichen.

4.1.3 Stimulationszeit

Die durchschnittliche Anzahl an Tagen, an denen mit rekombinanten FSH stimuliert wurde lag bei 9,28 Tagen. Es wurde mindestens drei und maximal 41 Tage stimuliert.

4.1.4 Gewonnene Eizellen

Die höchste Anzahl an gewonnenen Eizellen lag bei einer Patientin bei 29 Eizellen. Die niedrigste Zahl an gewonnenen Eizellen war eine Eizelle. Durchschnittlich wurden 8,1 Eizellen pro Patientin gewonnen.

4.1.5 Fertilitätsrate

Die Fertilitätsrate betrug mindestens 0% und maximal 100%. Betrachtet man sich alle AMH-Gruppen gemeinsam so werden im Durchschnitt von 8,10 gewonnenen Eizellen 4,95 Eizellen befruchtet. Das entspricht einer durchschnittlichen Fertilitätsrate von 61,1%.

4.1.6 Abbruchrate

Anhand der Abbruchraten wurden zwei Gruppen definiert. Eine Gruppe mit Patientinnen, bei denen der Behandlungszyklus abgebrochen wurde, und eine zweite Gruppe in der es zu keinem Abbruch des Behandlungszykluses kam.

Es wurden 60 der insgesamt 1298 Behandlungszyklen abgebrochen. Das entspricht 4,6% aller Behandlungen. Gründe für den Abbruch der Behandlung waren:

- Medizinische Gründe
- Irreguläre Befruchtung der Eizelle
- Ausbleibende Befruchtung der Eizelle
- Fehlende Spermien im Ejakulat
- Degenerierung der befruchteten Eizelle im Verlauf
- Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
- Sonstige nicht näher angegebene Gründe.

4.1.7 Schwangerschaftsrate

381 Patientinnen der 1298 beobachteten Patientinnen wurden nach einer Behandlung mittels IVF, ICSI bzw. ICF/ICSI schwanger. Dies entspricht einer Schwangerschaftsrate von 29,5%.

4.2 Explorative Analyse

Der gemessene AMH-Wert im Serum der Patientin wurde mit den anderen erhobenen Parametern in Zusammenhang gebracht und analysiert.

4.2.1 Alter

Die Verteilung des Alters in den verschiedenen AMH-Gruppen stellt sich folgendermaßen dar:

AMH-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Alter der Patientinnen im Mittelwert [Jahre]
Gruppe 1: 0,01 $\mu\text{g/l}$ - <0,05 $\mu\text{g/l}$	37,51
Gruppe 2: 0,05 $\mu\text{g/l}$ - <0,5 $\mu\text{g/l}$	37,76
Gruppe 3: 0,5 $\mu\text{g/l}$ - <1 $\mu\text{g/l}$	36,40
Gruppe 4: 1 $\mu\text{g/l}$ - <7 $\mu\text{g/l}$	33,71
Gruppe 5: 7 $\mu\text{g/l}$ - <10 $\mu\text{g/l}$	33,02
Gruppe 6: >10 $\mu\text{g/l}$	33,02
Gesamtkollektiv	34,89

Tab. 2: Das durchschnittliche Alter der Patientinnen in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

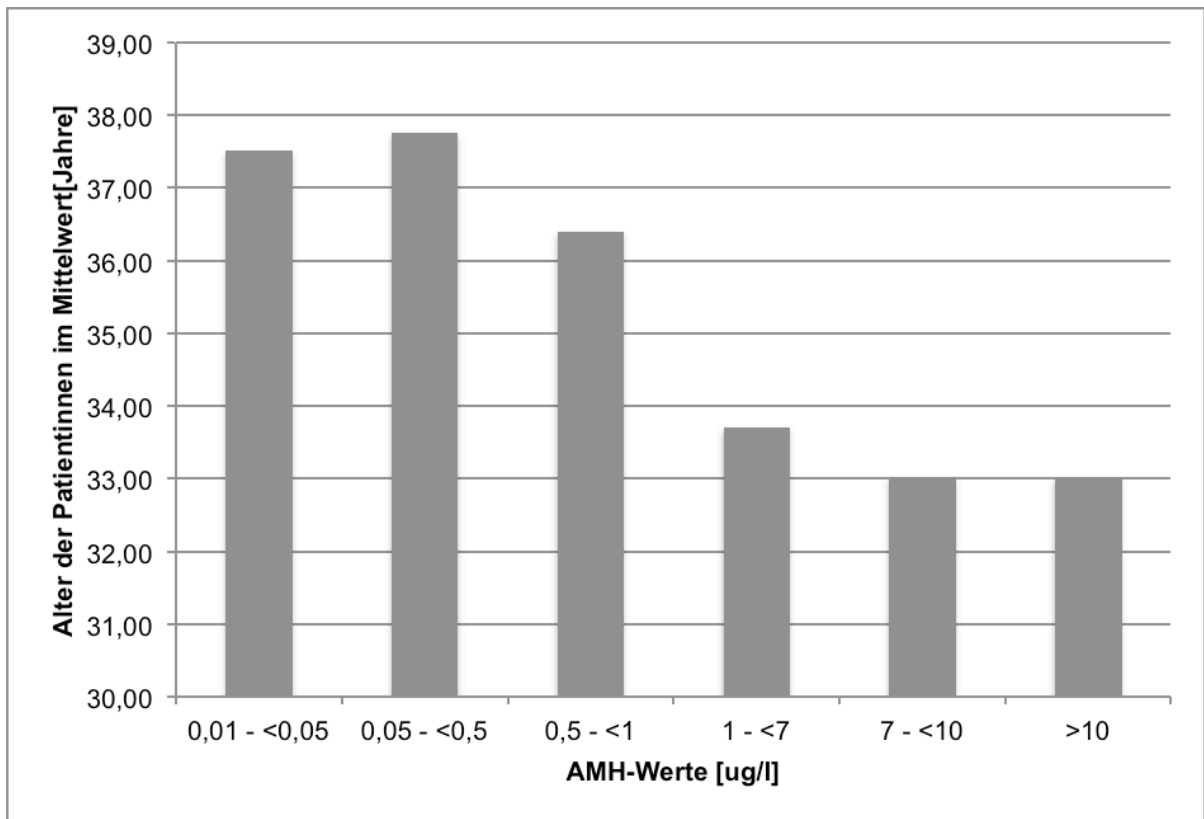


Abb. 12: Graphische Darstellung des durchschnittlichen Alters der Patientinnen in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

Patientinnen mit einem niedrigen AMH-Spiegel sind älter als Patientinnen mit einem hohen Serum-AMH.

Das Durchschnittsalter in der AMH-Gruppe 1 beträgt 37,51 Jahre, in der AMH-Gruppe 2 37,76 Jahre, in der AMH-Gruppe 3 36,4 Jahre, in der AMH Gruppe 4 33,71 Jahren. In den Gruppen 5 und 6 liegt das durchschnittliche Alter der Patientinnen jeweils bei 33,02 Jahren.

Es ist ein Sprung in der Altersverteilung zwischen den AMH-Gruppen 1 bis 3 im Vergleich zu den AMH-Gruppen 4 bis 6 zu sehen. Das durchschnittliche Alter ist ab der AMH-Gruppe 4 fast drei Jahre jünger als in den niedrigeren AMH-Gruppen.

Bei der Spearman-Korrelation zeigte sich ein p-Wert $<0,001$. Somit lässt sich festhalten, dass jüngere Patientinnen einen signifikant höheren AMH-Spiegel im Serum haben als ältere Patientinnen.

4.2.2 Stimulationsdosis

Die Verteilung der Stimulationsdosis in den einzelnen AMH Gruppen stellt sich folgendermaßen dar:

AMH-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Mittelwert des rekombinanten FSH [IU]
0,01 – <0,05	2629,08
0,05 - <0,5	2474,86
0,5 - <1	2244,70
1 - <7	1774,94
7 - <10	1689,35
>10	1610,91
Gesamtkollektiv	1991,64

Tab. 3: Mittelwerte des zur ovariellen Stimulation verabreichten rekombinanten FSH [IU] in den verschiedenen AMH-Gruppen

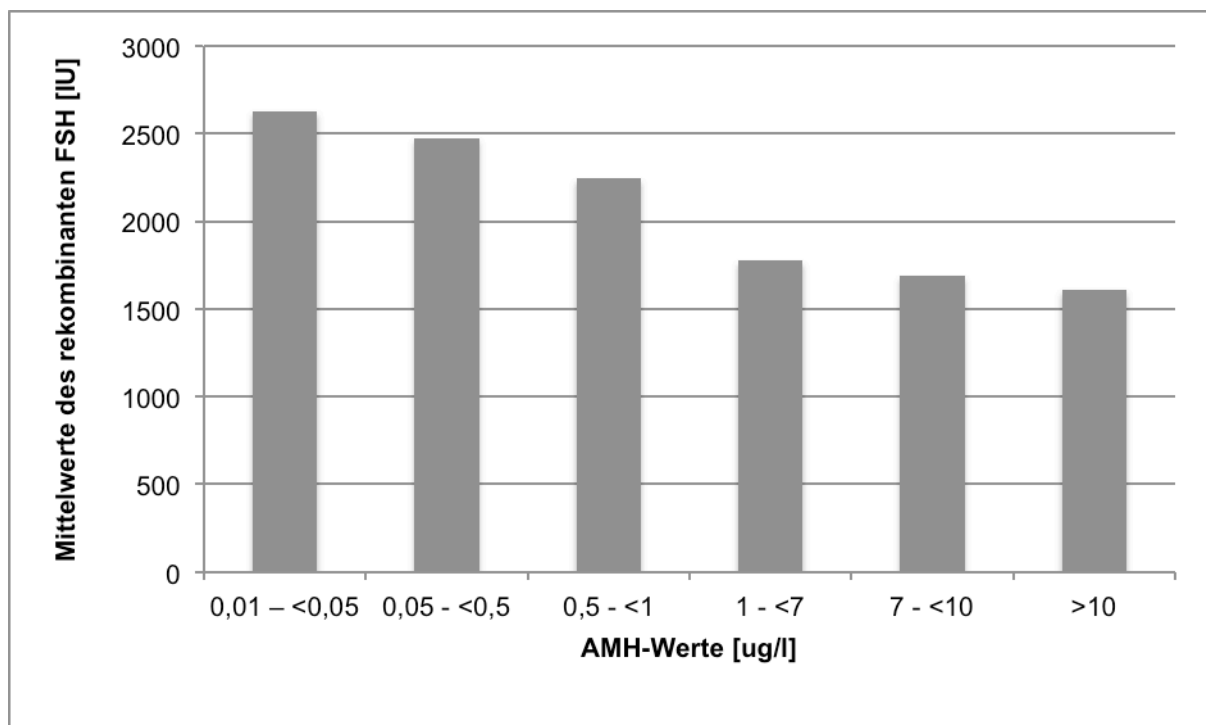


Abb. 13: Graphische Darstellung der Mittelwerte des zur ovariellen Stimulation verabreichten rekombinanten FSH [IU] in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

Die durchschnittlich benötigte Menge an rekombinanten FSH [IU], die für die ovarielle Stimulation der 1298 Patientinnen benötigt wurde, lag bei 1992 IU.

Patientinnen der Gruppe 1 benötigen im Durchschnitt 2629 IU rekombinantes FSH zur Stimulation ihrer Ovarien, Patientinnen der Gruppe 2 benötigen 2475 IU,

Patientinnen der Gruppe 3 2245 IU, Patientinnen der Gruppe 4 1775 IU, Patientinnen der Gruppe 5 1639 IU und Patientinnen der Gruppe 6 1611 IU.

Es lässt sich erkennen, dass die Patientinnen mit niedrigen AMH Werten (0,01-<0,05 µg/l) eine höhere Dosis an FSH benötigen (2629,1 IU rekombinantes FSH) als Patientinnen mit einem hohen AMH-Level >10 µg/l. Diese brauchen 1610,9 IU rekombinantes FSH zur ovariellen Stimulation.

Die Fragestellung, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen AMH-Werten und dem verabreichten rekombinanten FSH, welches zur ovariellen Stimulation während des Zyklus gegeben wurde, gibt, konnte mit Hilfe der Spearman Korrelation als signifikant herausgearbeitet werden. Der p-Wert der statistischen Auswertung liegt bei <0,001.

Es kann gesagt werden, dass Patientinnen mit einem höheren AMH signifikant weniger rekombinantes FSH zur ovariellen Stimulation brauchen als Patientinnen mit niedrigeren AMH-Werten.

4.2.3 Stimulationsdauer

Die Stimulationszeit in den verschiedenen AMH Gruppen stellt sich folgendermaßen dar:

AMH-Wert [µg/l]	Mittelwert des FSH-Stimulationsdauer [Tage]
0,01 – <0,05	9,91
0,05 - <0,5	9,28
0,5 - <1	8,91
1 - <7	9,46
7 - <10	9,46
>10	9,14
Gesamtkollektiv	9,28

Tab. 4: Die durchschnittliche Stimulationsdauer gemessen in Tagen an denen mit rekombinanten FSH stimuliert wurde in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

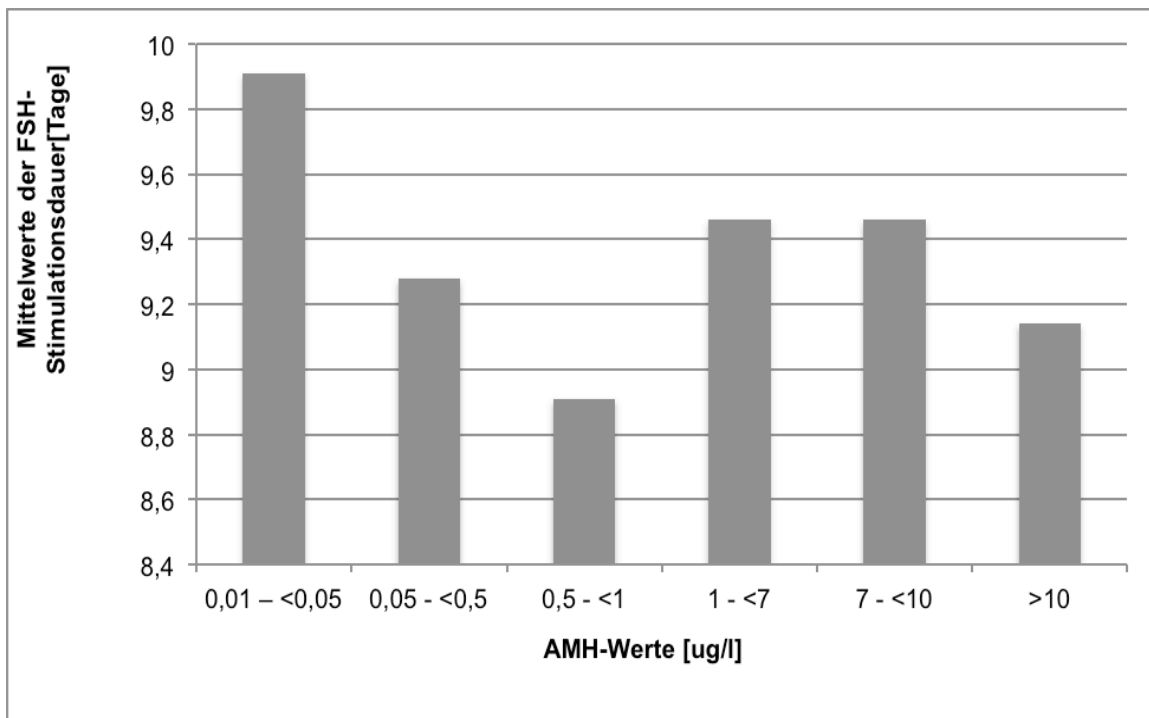


Abb. 14: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Stimulationsdauer mit rekombinanten FSH in den unterschiedlichen AMH-Gruppen in Tagen

In der AMH-Gruppe 1 wurden mit durchschnittlich 9,91 Tage am längsten mit rekombinantem FSH stimuliert, in Gruppe 2 waren es 9,28 Tage. Die niedrigste Anzahl an Stimulationstagen ist in Gruppe 3 mit durchschnittlich 8,91 Tagen zu finden. In Gruppe 4 und 5 wurde jeweils durchschnittlich 9,46 Tage lang stimuliert. In Gruppe 6 9,14 Tage. Die durchschnittliche Stimulationsdauer aller Gruppen lag bei 9,28 Tagen.

Die Auswertung der Daten mittels der Spearman Korrelation ergab einen p-Wert von 0,082. Da das Signifikanzniveau bei 5% liegt, kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Behandlung mit rekombinanten FSH in Tagen und dem gemessenen AMH-Wert im Serum der Patientinnen nachgewiesen werden. Trotz eines niedrigen AMH-Wertes müssen Patientinnen während des Behandlungszykluses nicht länger mit rekombinanten FSH stimuliert werden.

4.2.4 Gewonnene Eizellen

Die Anzahl der gewonnenen Eizellen durch transvaginale ultraschallgesteuerte Follikelpunktion in den einzelnen AMH Gruppen stellt sich folgendermaßen dar:

AMH-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Gewonnene EZ im Mittelwert
0,01 – <0,05	4,01
0,05 - <0,5	4,44
0,5 - <1	6,37
1 - <7	7,56
7 - <10	8,27
>10	14,45
Gesamtkollektiv	8,10

Tab. 5: Anzahl der gewonnenen Eizellen im Mittelwert pro AMH-Gruppe

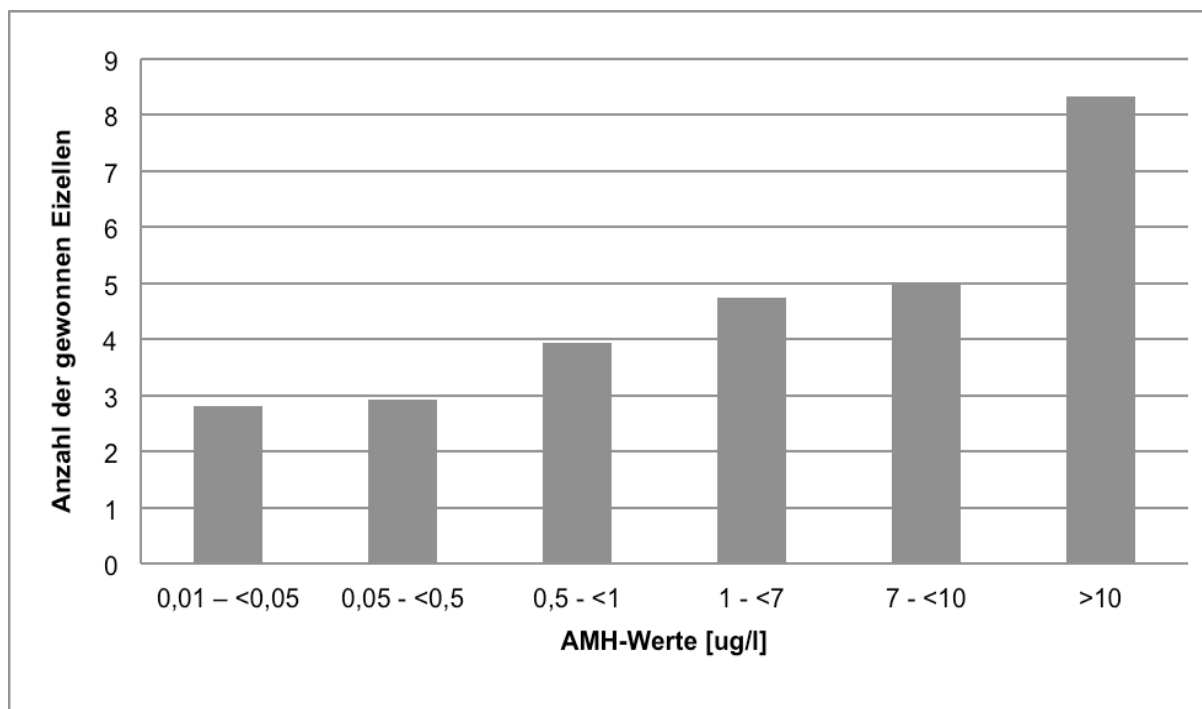


Abb. 15: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Anzahl an gewonnenen Eizellen pro Patientin in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

Während in der AMH-Gruppe 1 mit den niedrigen AMH-Werten von $0,01- <0,05\mu\text{g/l}$ im Durchschnitt nur 4 Eizellen gewonnen werden konnten, wurden in der AMH-Gruppe mit AMH-Werten von $>10\mu\text{g/l}$ im Durchschnitt zirka 10 Eizellen mehr gewonnen (Mittelwert =14,45).

Die statistische Analyse wurde mittels der Spearman Korrelation durchgeführt. Diese ergab einen p-Wert von $<0,001$. Es gibt einen statistischen Zusammenhang zwischen der Anzahl der gewonnenen Eizellen und der Höhe des AMH-Wertes. Je höher der AMH-Wert im Serum der Patientin, desto mehr Eizellen könnten gewonnen werden.

4.2.5 Fertilitätsrate

Bildet man den Quotient aus den gewonnenen und befruchteten Eizellen im Mittel lässt sich die Fertilitätsrate berechnen.

Die berechnete Fertilitätsrate in den einzelnen AMH Gruppen stellt sich folgendermaßen dar:

AMH-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Gewonnene EZ im Mittelwert	Befruchtete EZ im Mittelwert	Fertilitätsrate [%]
0,01 – $<0,05$	4,01	2,82	70,32%
0,05 - $<0,5$	4,44	2,93	65,99%
0,5 - <1	6,37	3,93	61,70%
1 - <7	7,56	4,75	62,83%
7 - <10	8,27	5,01	60,58%
>10	14,45	8,33	57,65%
Gesamtkollektiv	8,1	4,95	61,11%

Tab. 6: Die Fertilitätsrate in den unterschiedlichen AMH-Gruppen. Errechnet aus dem Quotienten der befruchteten Eizellen und der gewonnen im Mittelwert

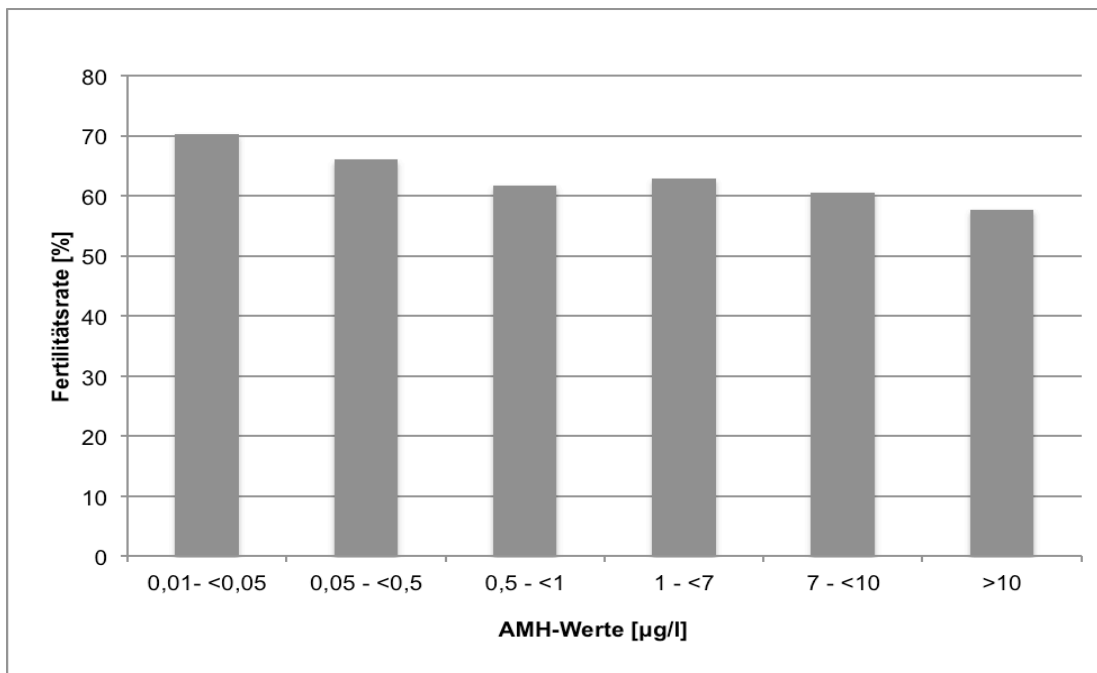


Abb. 16: Graphische Darstellung der Fertilitätsraten in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

In Gruppe 1 ist die höchste Fertilitätsrate mit 70,32% vertreten, in AMH-Gruppe 2 wurden durchschnittlich 65,99% der gewonnen Eizellen befruchtet. In Gruppe 3 waren es 61,7%, in Gruppe 4 62,83%, in Gruppe 5 war die Fertilitätsrate mit 60,58% niedriger als in den vorangegangenen AMH-Gruppen. Die niedrigste Fertilitätsrate (57,65%) ist in der Gruppe 6 mit den höchsten AMH-Werten zu finden.

Zu sehen ist hierbei, dass die Fertilitätsrate bei Patientinnen mit niedrigen AMH-Werte höher ist, als bei denen mit hohen AMH-Werten. Die statistische Auswertung mittels der Spearman Korrelation für die Fragestellung, ob es einen statistischen Zusammenhang zwischen der Anzahl der befruchteten Eizellen und der Höhe des AMH-Spiegels im Serum gibt ist mit einem p-Wert von $<0,001$ signifikant. Somit kann man sagen, dass Frauen mit niedrigen AMH-Werten eine höhere Fertilitätsrate haben als Frauen mit hohen AMH-Werten im Serum.

4.2.6 Abbruchrate

Die Therapieabbrüche in den einzelnen Patientinnengruppen sind im Folgenden dargestellt:

AMH-Wert [$\mu\text{g/l}$]	Anzahl der Patientinnen	Abbruch	Abbruchrate [%]
0,01 – <0,05	92	11	12
0,05 - <0,5	197	20	10,2
0,5 - <1	276	14	5,1
1 - <7	216	8	3,7
7 - <10	256	2	0,8
>10	260	5	1,9
Gesamtkollektiv	1238	60	4,6

Tab. 7: Anzahl und Prozentsatz der Abbrüche der Behandlung in den verschiedenen AMH-Gruppen

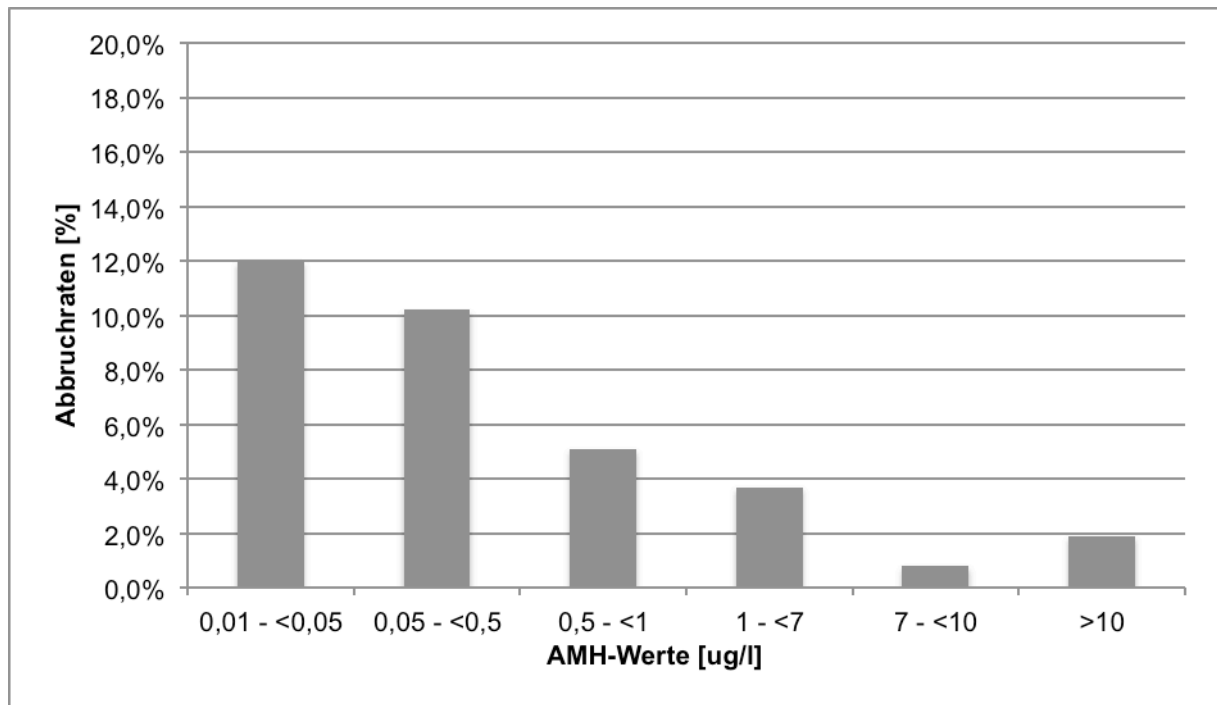


Abb. 17: Graphische Darstellung der Abbruchraten der Behandlung in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

In der Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten (AMH=0,01 - <0,05 $\mu\text{g/l}$) haben mit 12% die meisten Abbrüche stattgefunden. In Gruppe 2 haben mit 10% bereits

weniger Abbrüche stattgefunden. In Gruppe 3 waren es 5% und in Gruppe 4 knapp 4% der Behandlungen die abgebrochen wurden.

Die niedrigste Abbruchrate mit 0,8% ist in der Gruppe 5 mit einem hohen AMH-Level von 7 - <10 µg/l zu finden, jedoch nicht mit dem höchsten AMH-Wert. In der Gruppe mit dem höchsten AMH-Wert (>10 µg/l) steigt die Abbruchrate noch einmal leicht auf 1,9% an.

Zur Anwendung kam die Spearman-Korrelation. Diese ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des AMH-Wertes und der Abbruchrate. Der p-Wert lag bei <0,001. Je höher der AMH-Spiegel im Serum der Patientin desto seltener wurde der Behandlungszyklus abgebrochen.

4.2.7 Schwangerschaftsrate

Die Schwangerschaftsraten in den einzelnen AMH Gruppen stellen sich folgendermaßen dar:

AMH-Wert [µg/l]	Anzahl der Patientinnen	Anzahl Schwangerschaften	Schwangerschaftsrate [%]
0,01 – <0,05	91	22	24,2
0,05 - <0,5	197	49	24,9
0,5 - <1	274	75	27,4
1 - <7	216	42	19,4
7 - <10	254	97	38,2
>10	258	96	37,2
Gesamtkollektiv	1290	381	29,5

Tab. 8: Anzahl und Prozentsatz der Behandlungen die zu einer Schwangerschaft führten in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

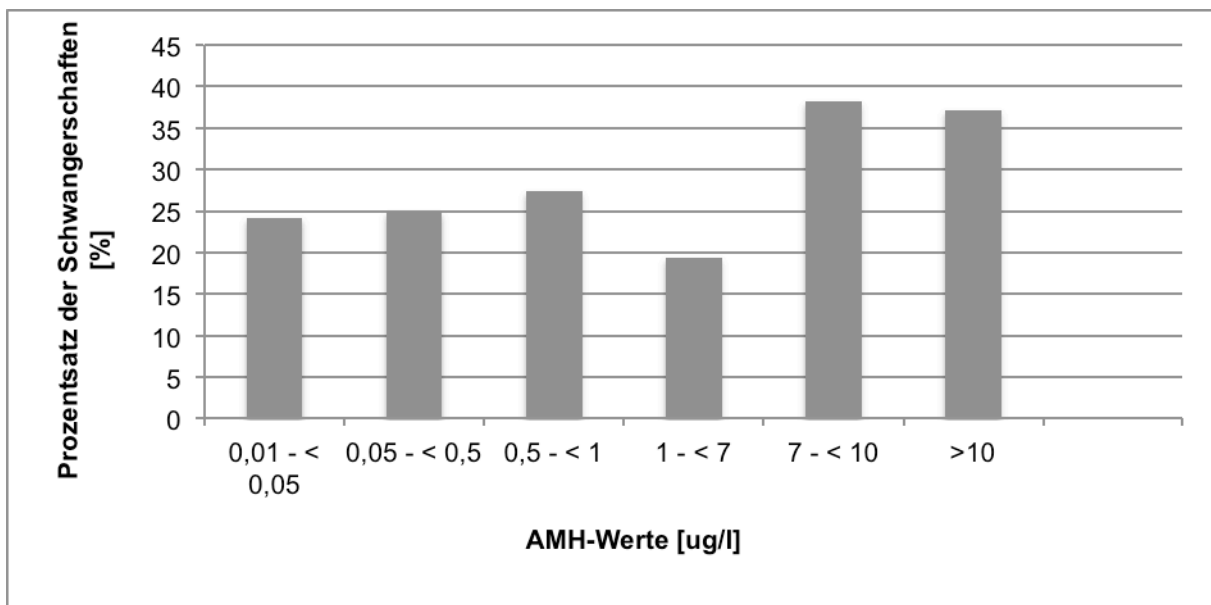


Abb. 18: Graphische Darstellung des Prozentsatzes an künstlichen Befruchtungen die zu einer Schwangerschaft führten in den unterschiedlichen AMH-Gruppen

In der AMH Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten 0,01-<0,05 µg/l resultieren durchschnittlich 24,2% aller künstlichen Befruchtungen in einer Schwangerschaft. In der normwertigen AMH-Gruppe (1-<7 µg/l) führen die wenigsten künstlichen Befruchtungen zu einer Schwangerschaft, nämlich 19,4%.

In den AMH-Gruppen die AMH-Werte über dem Normwert haben, liegen die Schwangerschaftsraten bei AMH=7-<10µg/l bei 38,2%, sowie AMH=>10µg/l bei 37,2%.

Die statische Auswertung der Daten mittels der Spearman Korrelation zeigt einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Höhe des AMH-Wertes und den Schwangerschaftsraten.

Je höher der AMH-Wert im Serum der Frau desto häufiger tritt eine Schwangerschaft nach einer Behandlung mittels IVF, ICSI bzw. IVF/ICSI ein.

4.3 Zusammenfassende Darstellung aller Ergebnisse

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse noch einmal im Überblick dargestellt.

AMH-Wert [µg/l]	Alter [Jahre]	FSH-Dosis [IU]	Stimulations- dauer [Tage]	Gewonnene Eizellen	Fertilitätsrate [%]	Abbruchrate [%]	SS-Rate [%]
Gruppe 1: 0,01 - <0,05	37,51	2629,08	9,91	4,01	70,32	12	24,2
Gruppe 2: 0,05 - < 0,5	37,76	2474,86	9,28	4,44	65,99	10,2	24,9
Gruppe 3: 0,5 - < 1	36,40	2244,70	8,91	6,37	61,70	5,1	27,4
Gruppe 4: 1 - < 7	33,71	1774,94	9,46	7,56	62,83	3,7	19,4
Gruppe 5: 7 - <10	33,02	1689,35	9,46	8,27	60,58	0,8	38,2
Gruppe 6: >10	33,02	1610,91	9,14	14,45	57,65	1,9	37,2
p-Wert	<0,001	<0,001	0,082	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tab. 9: Übersicht über die erhobenen Parameter in den unterschiedlichen AMH-Gruppen und ihre p-Werte

5 Diskussion

5.1 Gründe für eine künstliche Befruchtung

Die häufigste Ursache unter den weiblichen Sterilitätsfaktoren machen in den Industriestaaten mit 40% die endokrinen Störungen des hypothalamisch-hypophysär-ovariellen Regelkreises aus. Gefolgt von Erkrankungen des Eileiters. Seltene Faktoren sind von der Norm abweichende Befunde an Uterus, Zervix und Vagina. Des Weiteren sind psychogene Faktoren oder extragenitale Ursachen wie z.B. Erkrankungen der Nebenniere, Schilddrüse, Pankreas oder schwere chronische Leiden als Faktoren zu nennen.[60]

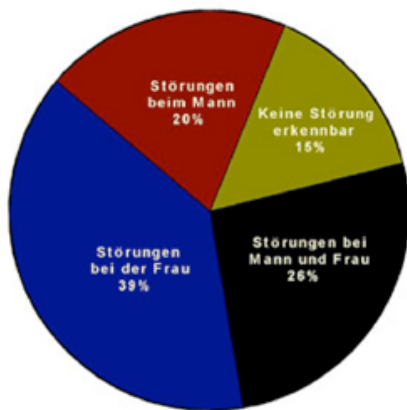


Abb. 19 Verteilung der Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit zwischen Mann und Frau (WHO 1987)

Die Ursachen verteilen sich in den verschiedenen AMH-Gruppen in unterschiedlicher Häufigkeit.

In der Gruppe mit hohen AMH-Werten leiden viele der Patientinnen unter einem PCOS. Denn hohe AMH-Werte im Serum der Frau sind häufig mit einem PCO assoziiert.[61] Das PCOS ist einer der häufigsten Gründe für die Infertilität der Frau aufgrund einer fehlenden Ovulation. Die hohen AMH-Konzentrationen bei diesen Patientinnen beeinflussen negativ, durch Hemmung des FSH, die Entwicklung von den kleinen antralen Follikeln zu den sprungreifen Follikeln.[62]

Bei normalen AMH-Werten ist davon auszugehen, dass die Frau eine ausreichende Eizellreserve aufweist. Somit müssen in dieser Gruppe andere Faktoren Ursache der Infertilität sein. Gründe hierfür sind unter anderem die männliche Subfertilität.

Weitere Ursachen, die eine Infertilität verursachen, können an den Tuben liegen. So zum Beispiel eine stattgehabte Salpingitis, Endometriose oder eine Beckenentzündung.[63] Um auf natürliche Weise eine Befruchtung der Eizelle zu erzielen, muss mindestens ein Eileiter der Frau durchgängig sein. Hier können tubäre Verschlüsse als Ursache der Kinderlosigkeit ausgemacht werden. Auch seltene Uterusanomalien oder Fehlbildungen können Grund der Infertilität sein.

Ist der zervikale Schleim für die Spermien zu zäh und damit nicht passierbar, kann dies ebenfalls die Befruchtung der Eizelle durch die Samenzelle erschweren bzw. ganz verhindern. Normaler gesunder zervikaler Schleim ist mittzyklisch während der Ovulation flüssig und zwischen den Branchen einer Pinzette bis auf 8 – 12 cm Länge spinnbar. Auf einem Objektträger trocknet er zu einem farnkrautähnlichen Muster aus. Veränderten zervikalen Schleim findet man z.B. nach einer steilen Portiokonisation mit Entfernung eines Großteils der zervikalen Drüsen, bei zervikalen Infekten oder unter hormonellen Stimulationsbehandlungen mit z.B. Clomifen.[64]

Ein weiterer primärer, jedoch auch seltener Sterilitätsfaktor ist der psychogene Faktor. Die Prävalenz psychogener Infertilität wird auf 5% geschätzt.[65]

In 10-15% der Fälle können weder organische noch psychische Gründe für die Kinderlosigkeit ausgemacht werden, hier spricht man von einer idiopathischen Kinderlosigkeit.[65]

Die Höhe des Serum-AMH-Levels einer Frau lässt einen Rückschluss auf die ovarielle Reserve der Frau zu.[33, 66] Im Vergleich ist der AMH-Wert älterer Patientinnen auch niedriger als der des Gesamtkollektives, was dafür spricht, dass Patientinnen mit einem niedrigeren AMH-Wert eine limitierte ovarielle Reserve haben. Allerdings zeigt sich an unserem vorliegenden Patientinnenkollektiv, dass auch junge Patientinnen einen niedrigeren AMH-Wert, bis hin zu AMH-Werten unter der Nachweisgrenze haben können. Es ist nun also fraglich, ob in diesen Fällen auch von einer eingeschränkten ovariellen Reserve auszugehen ist.

In der Gruppe der niedrigen AMH-Werte ist aber nicht nur die begrenzte ovarielle Reserve als Grund eines unerfüllten Kinderwunsches von einem Paar auszumachen. Auch hier sind Patientinnen und auch Patienten mit den weiteren oben genannten weiteren Ursachen für eine Infertilität zu finden.

5.2 Alter

Die Fruchtbarkeit der Frau und auch des Mannes nimmt physiologischer Weise mit zunehmendem Alter stetig ab.

In den von uns ausgewerteten Daten konnte ebenfalls eine Abnahme des AMH-Spiegels im Serum der Frau mit ansteigendem Alter herausgearbeitet werden. Patientinnen der Gruppe 1 mit AMH-Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 0,01 - $\leq 0,05$ $\mu\text{g/l}$ waren im Durchschnitt 37,51 Jahre alt, in der Gruppe 2 (0,05 - $\leq 0,5$ $\mu\text{g/l}$) lag das Durchschnittsalter bei 37,76 Jahren, in der Gruppe 3 (0,5 - ≤ 1 $\mu\text{g/l}$) bei 36,4. In der AMH-Gruppe 4 (1 - ≤ 7 $\mu\text{g/l}$) waren sie 33,71 Jahre alt. Sowohl in der Gruppe 5 (7 - ≤ 10 $\mu\text{g/l}$) als auch in der Gruppe 6 (>10 $\mu\text{g/l}$) waren die Patientinnen im Mittel 33,02 Jahre alt. Das Durchschnittsalter aller Patientinnen die sich im Kinderwunschzentrum Wiesbaden einer künstlichen Befruchtung unterzogen lag bei 34,89 Jahren.

Viele Studien konnten bisher zeigen, dass der AMH-Spiegel mit dem Alter abnimmt. Mit zunehmendem Alter nimmt der Primordialfollikelpool in den Ovarien, ab. Anomalitäten in den Chromosomen der Eizellen nehmen bei Frauen ab einem Alter von mehr als 37 Jahren nach einer ovariellen Stimulation zu, wodurch auch die Qualität der Eizellen mit dem zunehmenden Alter der Frau abnimmt. [67]

2007 zeigten La Marca, Giulini und Tirelli in ihrem Paper „Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology“, dass das Anti-Müller-Hormon ein verlässlicher Marker im Serum ist, um die ovarielle Antwort bei einer künstlichen Befruchtung hervorzusagen. Dies ist auch noch unabhängig von dem Tag des Zyklus an dem der Wert bestimmt wurde möglich. Zusätzlich fiel bei der Auswertung der Daten auf, dass die Patientinnen in der Gruppe mit AMH-Werten unterhalb der 25. Perzentile mit $38,6 \pm 4,4$ Jahren am ältesten sind und die Patientinnen mit AMH-Werten oberhalb der 75. Perzentile am jüngsten waren ($34,3 \pm 3,2$ Jahre).[24]

Van Rooji et al. bestimmte die AMH-Werte von Frauen an zwei verschiedenen Zeitpunkten. Zwischen den beiden Zeitpunkten lagen durchschnittlich 4 Jahre. Zum Zeitpunkt T1 waren die Frauen durchschnittlich 39,6 und zum Zeitpunkt T2 43,6

Jahre alt. Aufgefallen ist bei der Auswertung, dass der AMH-Wert von im Mittel 1,2 µg/l auf 0,5 µg/l signifikant gesunken ist ($p < 0,001$). Da in der Auswertung jeweils die gleichen Frauen untersucht wurden, kann man sehr gut nachvollziehen, dass der AMH-Spiegel tatsächlich mit dem Alter abnimmt. Bei den meisten anderen Studien wurde immer zu einem Zeitpunkt der AMH-Spiegel vieler Frauen bestimmt und dieser dann anhand des Alters aufgeteilt.[27]

Kelsey et al. brachten die AMH-Werte von 3260 Mädchen und Frauen im Alter von -0,3 (Nabelschnurblut von noch nicht geborenen Säuglingen) bis 68 Jahre in Relation zu dem Alter. Anhand der Daten haben sie ein Modell errechnet, das zeigte, dass mit einem Alter von 24,5 Jahren das AMH im Serum der Frau seinen Höchstwert erreicht. Von diesem Zeitpunkt an, fällt der AMH-Spiegel stetig bis zu Menopause wieder ab, bis er nicht mehr nachweisbar ist. 34% der Schwankungen im AMH-Wert werden alleine durch das Alter bestimmt.[49] Die Ergebnisse dieser Studie sind sehr verlässlich, da eine große Anzahl von Daten ausgewertet wurde. Kelsey et al. konzentrierten sich vor allem auf den Zusammenhang zwischen dem AMH und dem Alter. Sie entwickelten das erste gültige Modell des Serum AMH-Spiegels von gesunden Frauen in Bezug auf das Alter. Um dieses Modell zu errechnen, entschieden sie sich für die Kreuzvalidierung mit dem höchsten Bestimmtheitsmaß. Als nachteilig an dieser Studie ist zu betrachten, dass nur gesunde Patientinnen eingeschlossen wurden. In den vielen anderen Studien, wurde der AMH-Wert immer nur von Frauen bestimmt, die sich bereits wegen ihres Kinderwunsches in eine Behandlung begeben haben und somit primär nicht als gesund zu betrachten sind. Auch in unserer Untersuchung von Patientinnen und ihrer AMH-Werte haben wir einen selektionierten Pool von Frauen, die sich gemeinsam mit ihrem Partner, wegen ihres unerfüllten Kinderwunsches in die Behandlung der Kinderwunschlinik begeben haben.

2013 analysierten Broer et al. 28 Studien mit den Daten von 3235 Patientinnen und kamen zu dem Schluss, dass das Alter der Frau der wichtigste Einflussfaktor für die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einer künstlichen Befruchtung ist. Je älter die Patientin desto schlechter stehen ihre Chance mit Hilfe einer ART schwanger zu werden. Das Alter war auch der stärkste einzelne Prädiktor, um eine schlechte ovarielle Antwort nach der ovariellen Stimulation vorherzusagen.[68]

Außerdem zeigten Sie, dass Frauen mit AMH-Werten $<0,4$ ng/ml älter waren und mehr rekombinantes FSH zur Stimulation benötigten als Frauen mit AMH-Werten >7 ng/ml.[24] Diese Erkenntnisse können auch wir bestätigen. Frauen mit niedrigen AMH-Werten sind im Durchschnitt älter (ca. 37 Jahre) als Frauen mit hohen AMH-Werten (ca. 33 Jahre). Auch die Menge an verwendeten rekombinanten FSH für die Stimulation nimmt mit steigender AMH-Gruppe ab. In der Patinnengruppe mit einem AMH unterhalb der Nachweisgrenze waren es 2629 IU, die benötigt wurden. In der AMH-Gruppe mit den höchsten AMH-Werten waren es nur noch 1610 IU an rekombinanten FSH, die den Patientinnen verabreicht wurden.

Tremellen et al. werteten 2010 die AMH-Werte von 1032 Patientinnen aus, die sich einer Infertilitätsdiagnostik unterzogen. Sie wurden anhand ihrer AMH-Werte bezogen auf ihr Alter in die Gruppen niedrig (1.Quartil), normal (2. und 3. Quartil) und hoch (4. Quartil) eingeteilt. Es konnten beobachtet werden, dass der AMH-Wert bei Patientinnen unter 30 Jahren relativ gleich hoch bei 4,1 ng/ml lag. Ab dem 30. Lebensjahr nahm der AMH-Wert rapide ab und halbierte sich auf einen durchschnittlichen Wert von 1,95 ng/ml bei den 35-39 Jährigen. [59]

Shebl et al. analysierten die Daten von 2741 Patientinnen, die sich von November 2004 bis März 2010 zur Behandlung ihres Kinderwunsches in der Frauenklinik Linz, Österreich befanden. Bei 1105 Patientinnen war der Grund der Kinderlosigkeit nicht bei der Frau zu finden, sondern beim Mann. Somit konnten zwei Gruppen definiert werden, eine gesunde Gruppe (männliche Faktoren sind der Grund für die Kinderlosigkeit, die Frau ist gesund) und die zweite Gruppe, in der die Frau als Grund für die Kinderlosigkeit ausgemacht werden konnte. Als Ursachen kamen Tubenabnormalitäten, PCO oder Endometriose in Frage. Verglichen wurden die Daten der Gruppe „Gesund“ mit den Daten aller Patientinnen. Das durchschnittliche Alter in der Gesamtgruppe lag bei 32,7 Jahren, mit einer Spanne von 17-60 Jahren. In der Gruppe „Gesund“ lag das mittlere Alter bei 32,6 Jahren mit einer Spanne von 19-48 Jahre. Da nur wenige unter 25 jährige und über 43 jährige Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden, fasste man diese 194 respektive 67 Patientinnen in jeweils eine Gruppe zusammen. Für die anderen Altersbereiche wurde für jedes Alter separat der durchschnittliche AMH-Spiegel ausgewertet. Für die unter 25 Jährigen lag er bei 5,13 ng/ml. Mit zunehmendem Alter fiel der AMH Spiegel stetig weiter ab

(30 Jahre: 3,53 ng/ml, 35 Jahre: 2,58 ng/ml, 40 Jahre: 1,27 ng/ml, >43 Jahre: 0,72 ng/ml). In allen Altersgruppen hatten zirka 5% der Frauen einen AMH \leq 1 ng/ml. Dieser niedrige Wert wurde jedoch erst in der Altersgruppe von \geq 43 Jahren als Durchschnittswert erreicht. Dies zeigt, dass es in allen Altersgruppen Frauen gibt, die eine verminderte ovarielle Reserve haben. Somit kamen Shebl et al. zu dem Schluss, dass selbst junge Patientinnen von dem Risiko einer eingeschränkten Eizellreserve nicht ausgeschlossen sind.[69]

Jahrelang galt der AFC als Vorhersagewert für die ovarielle Antwort bei der künstlichen Befruchtung.[70] Im Jahr 2009 schrieben Broer et al. ein Review, ob der antrale Follikel-Count oder das AMH eine bessere Vorhersage über das Outcome einer IVF treffen können. Sie analysierten dazu 13 Studien über das AMH und 17 über den AFC und kamen zu dem Schluss, dass das AMH dieselbe Genauigkeit und denselben klinischen Wert in der Vorhersagekraft für das Ansprechen der Ovarien auf die hormonelle Stimulation und das Ergebnis einer Schwangerschaft bei einer IVF hat, wie der AFC. [71]

Van Rooij et al. untersuchten in ihrer Studie 81 Frauen mit einer normalen Fruchtbarkeit. Die Frauen wurden zu zwei verschiedenen Zeitpunkten, zwischen denen ein 4-Jahres-Intervall lag, untersucht. Es wurden die Anzahl der antralen Follikel, das AMH, FSH, Inhibin B und E2 im Blut bestimmt. Zum Zeitpunkt T1 lag das mittlere Alter bei 39,6 Jahren, zum Zeitpunkt T2 bei 43,6 Jahren. Die AMH, FSH und Inhibin B Werte im Serum zeigten eine signifikante Veränderung am Zeitpunkt T2 im Gegensatz zu T1. Der AMH-Wert nahm von durchschnittlich 1,2 μ g/l auf 0,5 μ g/l ab. Der FSH –Wert nahm von 7,8 IU/l auf 8,7 IU/l zu und das Inhibin B von 104 ng/l auf 78 ng/l ab, dies gilt jedoch vor allem für Frauen >40 Jahre. Die Anzahl der Follikel blieb jedoch gleich (sechs Stück). Da die Zählung der Follikel mittels eines transvaginalen Ultraschalls erfolgte, konnte eine unabhängige und zu aller Zeit gleich durchgeführte Untersuchung nicht gewährleistet werden. Die Bestimmung der Blutparameter unterlag jedoch keiner Untersucher-Bias. Somit kann gesagt werden, dass das AMH der beste endokrine Marker für die altersabhängige Abnahme der ovariellen Reserve ist. Außerdem konnte bestätigt werden, dass das AMH ab dem 36. Lebensjahr der Frau rasch signifikant abnimmt.[27]

Shebl et al. beobachteten in ihrer Studie, dass der AMH-Spiegel bis zu einem Alter von 35 Jahren um durchschnittlich 0,2 ng/ml in einem Jahr abnimmt und ab dem 35. Lebensjahr der Frau dann um 0,1 ng/ml pro Jahr sinkt.[69]

Unsere Ergebnisse können ebenfalls bestätigen, dass der AMH-Wert mit dem Alter abnimmt. In der Gruppe 5 und 6 (AMH $<10 \mu\text{g/l}$ bzw. $>10 \mu\text{g/l}$) liegt das durchschnittliche Lebensalter der Patientinnen bei jeweils 33,02 Jahren. Dagegen ist das durchschnittliche Alter in den Gruppen 1,2 und 3 ($0,01 - <0,05 \mu\text{g/l}$, $0,05 - <0,5 \mu\text{g/l}$, $0,5 - <1 \mu\text{g/l}$), die unter dem Normwert des AMH liegen zirka 4 Jahre höher (Gruppe 1: 37,5 Jahre, Gruppe 2: 37,8 Jahre und Gruppe 3: 36,4 Jahre). Das mittlere Alter in der Gruppe mit normwertigen AMH-Werten ($1 - <7 \mu\text{g/l}$) liegt bei 33,71 Jahren. Dass das durchschnittliche Alter der Frauen in den AMH-Gruppen mit hohen AMH-Werten bei jungen 33 Jahren liegt, wird sich mit großer Wahrscheinlichkeit damit erklären lassen, dass sie unter dem polyzystischen Ovarialsyndrom leiden und infolge dessen einen unerfüllten Kinderwunsch haben. Denn Patientinnen mit einem PCOS haben durchschnittlich höhere AMH-Werte.[72] In der niedrigsten AMH Gruppe (AMH = $0,01 - <0,05 \mu\text{g/l}$) sind die Patientinnen zwar mit durchschnittlich 37,5 Jahren nicht am ältesten, aber auch nur minimal jünger als die Patientinnen in der zweit niedrigsten AMH-Gruppe (37,8 Jahre).

Von den 1298 ausgewerteten Patientinnen befinden sich knapp 38% der Frauen in den AMH-Gruppen über dem definierten Normwert des AMH im Serum der Frau, 46% in den Gruppen unter diesem Normwert und zirka 16% innerhalb der Normgruppe.

Die Literatur ist sich einig darüber, dass die Höhe des AMH-Spiegels im Serum der Frau negativ mit ihrem Alter korreliert.

5.3 Stimulationsdosis

Es ist sehr hilfreich vor Beginn der kontrollierten ovariellen Stimulation bereits zu wissen, wie die Ovarien auf die Stimulation antworten könnten. Dadurch kann die optimale Startdosis an rekombinanten FSH gefunden werden. Daher stellt sich die Frage, ob der AMH-Wert bereits einen Hinweis darauf gibt, wie hoch die Menge an rFSH zur ovariellen Stimulation anzusetzen ist. Dieses ist sehr wichtig zu wissen, da die Dosis an rekombinanten FSH möglichst niedrig gehalten werden sollte, um das

Risiko für das Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms gering zu halten.

Wir konnten anhand unserer Daten zeigen, dass Frauen mit niedrigen AMH-Werten eine größere Menge an rekombinanten FSH zur ovariellen Stimulation benötigten. Im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden wurden den Patientinnen mit AMH-Werten $<1 \mu\text{g/l}$ im Durchschnitt 2400 IU rekombinantes FSH gegeben. In den AMH-Gruppen mit hohen Werten wurde eine niedrigere Menge (1530 IU bei Brodin gegenüber ca. 1600 IU bei uns) an rekombinanten FSH verabreicht.

In der Literatur finden sich viele Veröffentlichungen, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Serum-AMH-Spiegel und der Menge des verwendeten rekombinanten FSH zur Stimulation der Ovarien sehen.

Das 2013 veröffentlichte Paper von Brodin et al. zeigte genauso einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem AMH-Level im Serum der Patientin und der Menge des benötigten rekombinanten FSH. Brodin et al. teilten die 892 Patientinnen, die sich in ihrer Klinik einer künstlichen Befruchtung unterzogen, anhand ihres AMH-Spiegels in drei Gruppen ein. Gruppe 1: AMH $<0,84 \text{ ng/ml}$, Gruppe 2: AMH $0,84 - 2,94 \text{ ng/ml}$ und Gruppe 3 $> 2,94 \text{ ng/ml}$. Die Menge des verabreichten rekombinanten FSH nahm von 4108 IU in der Gruppe 1, über 2789 IU in der Gruppe 2 bis zu 1530 IU in der Gruppe 3 signifikant ab. ($p < 0,001$).[73]

Vergleicht man die aktuellen Daten von Brodin [73] mit den unseren Daten, so fällt auf, dass den Patientinnen in der Gruppe 1 mit den niedrigsten AMH-Werten fast die doppelte Menge an rekombinanten FSH benötigt haben, wie Patientinnen mit hohen AMH-Werten (durchschnittlich $2,94 \text{ ng/ml}$).

Ebner et al. analysierten in ihrer prospektiven Studie an 141 Patientinnen, dass es einen engen Zusammenhang zwischen einem niedrigen AMH-Spiegel im Serum der Frau und einem erhöhten FSH-Spiegel in der AMH-Gruppe mit dem niedrigsten AMH-Wert ($<1,66 \text{ ng/ml}$) gibt ($p = < 0,001$). Die daraus folgende Konsequenz war, dass diese Patientinnen zur Stimulation der Ovarien eine höhere Dosis an FSH verabreicht bekamen ($p = < 0,001$).[74]

Gnoth et al. beobachteten in ihrer Studie, dass bei Patientinnen mit einem niedrigen AMH-Wert ($<1,26$ ng/ml) nach fünf Tagen Stimulation meist eine Anpassung der Dosis nach oben erforderlich war.[57] Unabhängig von ihrem Alter erhielten Frauen mit einem AMH $>1,26$ ng/ml eine Startdosis von 150 mU/ml rekombinantes FSH oder HMG und bei Frauen mit einem AMH $<0,5$ ng/ml begann man die Stimulation 375 mU/ml rekombinanten FSH oder HMG und beriet sie über ihre beeinträchtigte Prognose, unabhängig vom Alter. Bei AMH-Werten $\geq 0,5$ ng/ml und $\leq 1,26$ ng/ml wurde die Startdosis auf 300 mU/ml rekombinantes FSH oder HMG festgelegt, wenn der AFC weniger als fünf Follikel pro Ovar zeigte. Frauen mit einem AMH ≤ 1 ng/ml wurden über ihre schlechte Prognose aufgeklärt und nicht behandelt. Bei einem AMH-Wert von >6 ng/ml wurde, wegen des Risikos eine Hyperstimulation oder einer polyfollikulären Entwicklung vorsichtig mit einer Startdosis von 100 mU/ml rekombinanten FSH die Stimulation begonnen.[57]

Tutuncu et al. analysierten die Daten von 40 Frauen, die sich ein zweites Mal einer IVF/ICSI-Behandlung unterzogen, da die erste Behandlung nicht erfolgreich war. Alle Patientinnen waren „Poor Responder“ (≤ 3 Follikel, <4 Eizellen oder E2-Level von ≤ 500 pg/ml am Tag der hCG-Verabreichung). Im zweiten Zyklus wurden die Patientinnen mit einer höheren Dosis an FSH stimuliert. Verglichen wurden die beiden Zyklen in denen mit unterschiedlich hohen Dosen stimuliert wurde. Das Ergebnis war, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Stimulationsdauer, der Anzahl der gewonnenen Eizellen, der Anzahl an Embryonen und einen E2-Wert am Tag der hCG Verabreichung gab. Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied in der täglichen und totalen Dosis des verabreichten rekombinanten FSH, sowie eine signifikant geringere Abbruchrate.[75]

Auch La Marca et al. kamen in ihrer 2007 veröffentlichten Studie zu dem Schluss, dass Frauen mit niedrigen AMH-Werten, eine höhere Dosis an rekombinanten FSH benötigten als die Frauen in Vergleichsgruppen mit höheren AMH-Werten. Die Gesamtdosis an rekombinanten FSH, die den Patientinnen in der niedrigsten AMH-Wert Gruppe verabreicht wurde, war signifikant höher als die Dosis, die die Patientinnen in den Gruppen mit höheren AMH-Werten erhalten haben (4762 ± 540 IU in der niedrigsten AMH-Wert Gruppe, 2691 ± 717 IU in der Gruppe mit den höchsten AMH-Werten).[24]

Broer et al. kamen nach der Auswertung der Daten von 3235 Patientinnen in 28 Studien zu dem Ergebnis, dass die Dosierung der FSH-Menge einen signifikanten Vorhersageeffekt auf die Wahrscheinlichkeit eines schlechten Ansprechens hat. Eine hohe FSH-Dosis ist mit der Möglichkeit eines schlechten Ansprechens der Ovarien auf die hormonelle Stimulation assoziiert.[68] Eine Vorhersage über das Bestehenbleiben einer Schwangerschaft kann anhand der verwendeten FSH-Dosis nicht getroffen werden.[68]

In experimentellen Studien an Mäusen konnte jedoch gezeigt werden, dass niedrige AMH-Werte zu einer niedrigeren benötigten Menge an FSH führen.[76] Diese Studien an Mäusen zeigten, dass die FSH-Sensibilität durch AMH reduziert wird. Die Schlussfolgerung, die sich daraus ziehen lässt, ist, dass bei niedrigen AMH-Werten die FSH-Sensibilität erhöht ist und eher die Follikel rekrutiert werden, die die höchste FSH-Sensibilität aufweisen.[77] Tatsächlich entsprechen die Ergebnisse der Literatur und der vorliegenden Analyse nicht der zugesprochenen Aufgabe des AMHs. Wie schon unter Punkt 2 ausgeführt, ist es die Aufgabe des AMHs, die Rekrutierung von Follikeln aus dem Primordialfollikelpool zu hemmen, um so den Follikelpool zu schonen und einen geregelten Verbrauch zu gewährleisten. Das heißt je höher das AMH, umso geringer das Ansprechen auf FSH. Dass sich diese Mechanismen nicht mehr in der Überstimulation des Ovars wiederfinden lassen, könnte an den hohen FSH-Stimulationsdosen liegen, die die Regulation der Follikulogenese und damit die selektive Rekrutierung von Follikeln gänzlich ausschalten.

5.4 Stimulationszeit

Konnten man bei der Menge der Stimulationsdosis einen signifikanten Unterschied in den verschiedenen AMH-Gruppen sehen, so konnten wir bei der Stimulationsdauer keinen Zusammenhang herausarbeiten.

Die Patientinnen im Kinderwunschzentrum Wiesbaden wurden im Durchschnitt 9,8 Tage stimuliert. Eine signifikante Differenz in den unterschiedlichen AMH-Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

La Marca et al. zeigten ebenfalls in ihrer Studie, dass sich die Anzahl der Tage, an denen stimuliert wurde, nicht signifikant unterscheidet in den verschiedenen AMH-

Gruppen, sondern in allen Gruppen in etwa gleich lang war. Die Stimulationsdauer lag in der AMH-Gruppe A (<25. Perzentile des Norm-AMH-Wertes) bei $13 \pm 1,8$ Tagen, in der Gruppe B (25-50. Perzentile des Norm-AMH-Wertes) bei $13,3 \pm 3,2$ Tagen, in der Gruppe C (50-75. Perzentile des Norm-AMH-Wertes) bei $11,1 \pm 1,4$ Tagen, und in der Gruppe D (>75. Perzentile des Norm-AMH-Wertes) bei $11,3 \pm 0,8$ Tagen.[24] Melo et al. beobachteten in ihrer Studie, dass die Patientinnen im Durchschnitt $10,4 \pm 0,8$ Tage mit rekombinanten FSH stimuliert wurden.[78] Bei Andersen et al. lag die durchschnittlichen Stimulationsdauer bei 9,5 Tagen.[79]

Ebner et al. stimulierten in den von ihnen ausgewerteten Daten auch nicht deutlich länger oder kürzer als in anderen Studien. Patientinnen mit einem AMH-Wert von <1,66 ng/ml wurden im Durchschnitt 9,6 Tage mit rFSH stimuliert. Patientinnen mit einem AMH von 1,66 - 4,52 ng/ml wurden durchschnittlich 9,7 Tage und die mit einem hohen AMH von >4,52 ng/ml wurden 10,3 Tage stimuliert. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Stimulationsdauer abhängig vom AMH-Wert heraus gestellt werden.[74]

Es lässt sich festhalten, dass sich zwar die Stimulationsdosis unterscheidet, die Stimulationszeit aber unabhängig vom AMH-Wert ist

5.5 Gewonnene Eizellen und Fertilitätsrate

Ob eine künstliche Befruchtung am Ende der Behandlung zu einer Schwangerschaft führt, wird von vielen Faktoren beeinflusst. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem auch die Anzahl der gewonnenen Eizellen, sowie deren Fertilisationsrate. Interessant ist es der Frage nachzugehen, ob die Höhe des AMHs im Serum der Patientin in einem Zusammenhang mit einem oder auch den beiden Faktoren besteht.

In der Auswertung unserer Ergebnisse konnten wir sehen, dass in der AMH-Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten ($0,01 - <0,05 \mu\text{g/l}$) im Durchschnitt 4,01 Eizellen gewonnen wurden, in der AMH-Gruppe 2 ($0,05 - \leq 0,5 \mu\text{g/l}$) wurden 4,44 Eizellen durchschnittlich gewonnen, in Gruppe 3 ($0,5 - \leq 1 \mu\text{g/l}$) mit 6,37 fast durchschnittlich zwei Eizellen mehr als in der vorherigen Gruppe. In der Gruppe 4 ($1 - \leq 7 \mu\text{g/l}$) wurden 7,56 Eizellen gewonnen, in der Gruppe 5 ($7 - \leq 10 \mu\text{g/l}$) 8,27. In der Gruppe 6

in der die Patientinnen mit den höchsten AMH-Werten ($> 10 \mu\text{g/l}$) vertreten waren, wurden auch mit Abstand die meisten Eizellen gewonnen, nämlich durchschnittlich 14,45. Insgesamt lässt sich also sagen, dass ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der Anzahl der gewonnenen Eizellen und der Höhe des Serum AMHs.

Dieser Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen AMH-Werten und der Anzahl an Eizellen lässt sich ebenfalls anhand verschiedener Literaturergebnisse bestätigen. S. Lie Fong et al. konnten in ihrer Arbeit ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl der gewonnenen Eizellen und dem AMH-Wert ausmachen. Je höher der AMH-Wert, desto mehr Eizellen wurden gewonnen.[77]

In der aktuell veröffentlichten Studie von Merhi et al. konnten die Autoren einen Zusammenhang zwischen der Höhe des AMH-Wertes und der Anzahl der gewonnenen Eizellen herausarbeiten. In ihre Studie wurde 120 Patientinnen eingeschlossen, die anhand ihres AMH-Wertes in drei verschiedene Gruppen eingeteilt wurden (Gruppe 1: AMH $< 0.2 \text{ ng/mL}$ ($n = 38$), Gruppe 2: AMH $0.2-0.79 \text{ ng/mL}$ ($n = 57$) und Gruppe 3 AMH $\geq 0.8 \text{ ng/mL}$ ($n = 25$)). Die meisten Eizellen wurden in der Gruppe 3 mit den hohen AMH-Werten gewonnen.[80] Es lässt sich der Zusammenhang zeigen, dass bei Patientinnen mit niedrigen AMH-Werten im Serum weniger Eizellen gewonnen werden können als bei Patientinnen mit hohen AMH-Werten.

Um die Befruchtungsraten in den verschiedenen AMH-Gruppe miteinander zu vergleichen, haben wir anhand unserer Daten das Verhältnis der befruchteten zu den gewonnenen Eizellen bestimmt.

In der Auswertung unserer Ergebnisse konnten wir sehen, dass in der AMH-Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten ($0,01 - < 0,05 \mu\text{g/l}$) im Durchschnitt 70% der gewonnenen Eizellen befruchtet werden konnten. In der AMH-Gruppe 2 ($0,05 - \leq 0,5 \mu\text{g/l}$) wurden 66% der gewonnenen Eizellen befruchtet, in Gruppe 3 ($0,5 - \leq 1 \mu\text{g/l}$) 62%. In der Gruppe 4 ($1 - \leq 7 \mu\text{g/l}$) wurden 63% der gewonnenen Eizellen befruchtet, in der Gruppe 5 ($7 - \leq 10 \mu\text{g/l}$) waren es noch knapp 61%. In der Gruppe 6 in der die Patientinnen mit den höchsten AMH-Werten ($> 10 \mu\text{g/l}$) vertreten waren, wurden jedoch die wenigsten der gewonnenen Eizellen befruchtet, nämlich 58%. Es ist deutlich

zu sehen, dass die Befruchtungsraten mit zunehmend höherem AMH-Spiegel im Serum der Frau abnimmt.

Dieses Ergebnis lässt die Frage aufkommen, woran es liegen mag, dass gerade in der niedrigsten AMH-Gruppe die im Durchschnitt meisten Eizellen befruchtet wurden. Haben Frauen mit niedrigen AMH-Werten qualitativ bessere Eizellen als Frauen mit hohen AMH-Werten? .

Silberstein et al. sahen in ihrer Arbeit jedoch einen Zusammenhang zwischen hohen AMH-Werten ($>2,7$ ng/ml) und einer besseren Morphologie und Zellteilung der Embryonen. Sie beschrieben, dass ein AMH-Wert von $\geq 2,7$ ng/ml eine höhere Implantationsrate und eine etwas höhere Rate von andauernden Schwangerschaften hatten. In dem in dieser Studie stattgefundenen Vergleich des AMH-Wertes zum FSH-Wert ist der AMH-Wert ein verlässlicherer Marker zur Abschätzung der Embryonenqualität.[58]

Zhang et al. beschrieben in ihrer 2014 veröffentlichten Arbeit, dass AMH durch die Hochregulation von GDF9- und BMP15-Rezeptoren an der mRNA während einer In-Vitro-Reifung die Qualität der Eizellen in Mäusen verbessert.[81]

Die Literatur ist sich uneinig darüber, ob die Höhe des AMH auch mit der Eizellqualität in einem Zusammenhang steht. Es gestaltet sich als sehr schwierig die Qualität in ein vergleichbares Maß zu bringen.

Ein anderer Grund für das Ergebnis, dass gerade Patientinnen mit niedrigen AMH-Werten die höchsten Befruchtungsraten haben, kann auch sein, dass bei diesen Patientinnen mit geringen Reserven besonders viel Mühe und Behutsamkeit in die Verarbeitung und Therapie gesteckt wird. Hat man in der AMH-Gruppe mit den höchsten AMH-Werten (>10 µg/l) durchschnittlich 14,45 Eizellen zur Befruchtung zur Verfügung, so sind es in der AMH Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten (0,01 - $<0,05$ µg/l) im Durchschnitt nur 4,01 Eizellen.

Jedoch gab es auch Autoren die dem AMH-Wert keine Vorhersagekraft für die Befruchtungsraten bei einer IVF- bzw. ICSI-Behandlung zusprachen.

Lin et al. kamen nach der Auswertung von 83 Behandlungszyklen von Frauen die sich einer IVF/ICSI-Behandlung unterzogen, zu dem Schluss, dass der AMH-Wert im

Serum eine gewisse Vorhersagekraft für die zu erwartenden Eizellen hat, allerdings lässt er keine prognostische Aussage zur Fertilisierungsrate zu..[82] In dieser Studie wurde nur eine kleine Anzahl an Patientinnen untersucht, so dass das Ergebnis, obwohl es signifikant ist, nicht so repräsentativ sein kann.

2006 untersuchten Ebner et al., ob die Qualität der Eizellen bei extremen AMH-Werten (Gruppe 1: <1,66 ng/ml, Gruppe 3: >4,52 ng/ml) anders ist, als bei AMH-Werten die um den Normbereich liegen (Gruppe 2: 1,66-4,52 ng/ml). Sie waren die Ersten die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem aktuellen AMH-Wert der Patientin und der Qualität der gewonnenen Eizellen zeigen konnten. Die Eizellen von Patientinnen mit niedrigen bzw. extrem hohen AMH-Werten zeigten eine deutlich schlechtere Qualität. Die Qualität der Eizellen wurde durch zwei Embryologen eingeschätzt, die sich die Eizellen unter dem Mikroskop betrachteten, um sie anschließend zu bewerten. Die Eizellen der Gruppen mit extremen AMH-Werten zeigten signifikant mehr zentrale dunkle Granulationen, Aggregation des glatten Endoplasmatischen Retikulums, was Zeichen schlechterer Qualität sind. Die Anzahl an befruchteten Eizellen unterscheidete sich jedoch nicht signifikant in den drei verschiedenen AMH-Gruppen (Gruppe 1: 69,8% Befruchtungen, Gruppe 2: 68,0% und Gruppe 3: 73.1%). Der Anteil an „Good-quality“ Embryonen war in allen drei AMH-Gruppen vergleichbar hoch. Weder die Befruchtungsraten noch die Morphologie der Embryonen können durch die Höhe des AMH-Wertes im Serum der Patientin vorhergesagt werden.[74]

Zur Behandlung der Unfruchtbarkeit dürfen in Deutschland nach dem Embryonenschutzgesetz maximal drei befruchtete Embryonen zur gleichen Zeit auf die Mutter übertragen werden.[83] Somit wird die Anzahl der zu transferierenden Embryonen vom Gesetz sinnvoller Weise limitiert, um höhergradige Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden.

5.6 Abbruchraten

Das Ziel einer künstlichen Befruchtung ist es, möglichst vielen Patientenpaaren zu einem Kind zu verhelfen. Dafür muss eine IVF- bzw. ICSI-Behandlung regelrecht durchgeführt werden, möglichst ohne, dass es zu einem Abbruch der Behandlung

kommt. Entscheidend ist es nun zu wissen, ob man anhand des AMH-Wertes im Serum der Frau eine Tendenz erkennen kann, ob eine Behandlung eher abgebrochen wird, wenn diese niedrige AMH-Werte hat oder nicht.

Nach der Auswertung unsere Daten können wir sagen, dass der Behandlungszyklus von Patientinnen mit einem niedrigen AMH-Wert häufiger abgebrochen werden muss, als die Behandlung von Patientinnen mit einem hohen AMH-Wert.

Die von uns ausgewerteten Abbruchraten im Kinderwunschzentrum Wiesbaden liegen deutlich unter denen in den anderen Studien. Hier wurden in der AMH-Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten ($0,01 - \leq 0,05 \mu\text{g/l}$) in 12,0% der Fälle und damit am häufigsten die Behandlung abgebrochen. Stieg der AMH-Spiegel an ($0,05 - \leq 0,5 \mu\text{g/l}$ in Gruppe 2) fiel die Abbruchrate auf 10,2%, in Gruppe 3 ($0,5 - \leq 1 \mu\text{g/l}$) war die Abbruchquote bereits bei 5,1%. In der AMH-Gruppe mit normwertigen AMH-Werten ($1 - \leq 7 \mu\text{g/l}$) wurde in nur 3,7% der Fälle ein Behandlungszyklus abgebrochen. Patientinnen mit einem AMH-Wert von $7 - \leq 10 \mu\text{g/l}$ hatten mit 0,8% die niedrigste Abbruchquote von allen Gruppen. Lag der AMH-Wert bei $>10 \mu\text{g/l}$ war die Abbruchrate 1,9%.

Ein Abbruch des Behandlungszyklus erfolgte im Kinderwunschzentrum Wiesbaden aus folgenden Gründen:

- Einer irregulären Befruchtung: Insgesamt waren zehn Patientinnen betroffen. Vier Patientinnen waren in der Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten ($0,01 - \leq 0,05 \mu\text{g/l}$), sechs Patientinnen in der Gruppe mit AMH-Werten von $0,5 - \leq 1 \mu\text{g/l}$.
- Ausbleibende Befruchtung: Bei acht Patientinnen blieb die Fertilisierung aus. Eine Patientin war in der AMH-Gruppe 1 ($0,01 - \leq 0,05 \mu\text{g/l}$), sechs Patientinnen in der AMH-Gruppe mit Werten von $0,5 - \leq 1 \mu\text{g/l}$ und eine Patientin in der AMH-Gruppe mit normwertigen AMH-Werten ($1 - \leq 7 \mu\text{g/l}$).
- Einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS): Das führte bei fünf Patientinnen zu einem Abbruch. drei Patientinnen waren in der Gruppe mit AMH-Werten von $1 - \leq 7 \mu\text{g/l}$, zwei in der AMH-Gruppe mit Werten $>10 \mu\text{g/l}$. Der Verdacht, dass vor allem Patientinnen mit hohen AMH-Werten zu einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom neigen, konnte nicht bestätigt werden. Allerdings kam im vorliegenden Kollektiv eine Überstimulation nicht bei Patientinnen mit niedrigem AMH vor.

- Fehlende weitere Entwicklung der befruchteten Eizelle kam bei zwei Patientinnen vor. einem medizinischen Grund: Bei fünf Patientinnen, die sich auf alle sechs AMH-Gruppen (bis auf 7 - ≤ 10 $\mu\text{g/l}$) verteilen, führte ein medizinischer Grund zu einem Therapieabbruch
- Keinen Spermien: Bei einer Patientin standen keine Spermien zur weiteren Behandlung zur Verfügung.
- Andere, nicht näher angegebene Gründe führten bei 29 Patientinnen zu einem Therapieabbruch. Fünf waren in der AMH-Gruppe 1 ($0,01 - \leq 0,05$ $\mu\text{g/l}$), vertreten, zwei in der AMH-Gruppe 2 ($0,05 - \leq 0,5$ $\mu\text{g/l}$), 15 in der AMH-Gruppe 3 ($0,5 - \leq 1$ $\mu\text{g/l}$), drei in der AMH-Gruppe 4 ($1 - \leq 7$ $\mu\text{g/l}$), zwei in der AMH-Gruppe 5 ($7 - \leq 10$ $\mu\text{g/l}$) und ebenfalls zwei in der AMH-Gruppe 6 (>10 $\mu\text{g/l}$).

Folgende Veröffentlichungen konnten diesen von uns beobachteten Zusammenhang ebenfalls nachweisen.

Ebner et al. beschrieben in ihrer Studie, dass die Rate der Abbrüche einer künstlichen Befruchtung vor allem mit extremen AMH-Werten korreliert. Das heißt, dass bei AMH-Werten $<1,66$ ng/ml bzw. $>4,52$ ng/ml signifikant häufiger ein Abbruch der Behandlung stattgefunden hat, als Patientinnen mit AMH-Werte in diesem Bereich.[74]

Penarrubia et al. verglichen die Daten von 20 abgebrochenen Zyklen mit 60 Kontrollzyklen. Ursächlich für den Therapieabbruch war meist eine schlechte ovarielle Antwort auf die Stimulation. .Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl der Ausgangswert und als auch der Tag 5 AMH-Wert in der Gruppe mit den Abbrüchen niedriger war als in der Kontrollgruppe, in der es nicht zu einem Abbruch kam. Außerdem beobachteten sie, dass man mit dem AMH-Wert am Tag 5 des Behandlungszykluses eine höhere Wahrscheinlichkeit hat, den Abbruch einer künstlichen Befruchtung vorherzusagen, als die Messung des basalen AMH-Wertes.[84]

Lamazou et al. verglichen die Abbruchraten von zwei Gruppen mit Patientinnen. Die eine Gruppe bestand aus Frauen die schlechte Prognosekriterien für die Erfolgswahrscheinlichkeit der künstlichen Befruchtung hatten. Sie hatten einen AMH-Wert von kleiner als $0,1$ ng/ml, ihr FSH-Wert lag über 10 IU/l (beide Werte wurden am 3. Zyklustag bestimmt), ihr Alter war über 38 Jahren oder sie besaßen weniger

als 10 antrale Follikel im AFC (Durchmesser 3-9mm) am 3. Zyklustag. Lag der AMH-Wert über 0,1 ng/ml, war der FSH-Wert kleiner als 10 IU/l, das Patientinnenalter lag unter 38 Jahren oder lag die Anzahl der antrale Follikel im AFC (Durchmesser 3-9mm) am 3. Zyklustag über zehn, wurden die Patientinnen der Gruppe der guten Prognosekriterien zugeteilt. In der Gruppe mit den schlechten Prognosekriterien lag die Abbruchrate der IVF-Behandlung bei 37,8%. Im Gegensatz zu einer Abbruchrate von 13,3% in der Vergleichsgruppe mit den guten Prognosekriterien, zu denen auch der AMH-Spiegel zählt ($p < 0,004$).[85] Betrachtet man sich dieses Ergebnis, sieht man einen deutlichen Unterschied in der Erfolgsrate einer künstlichen Befruchtung zwischen den beiden Gruppen.

Es lässt sich festhalten, dass der AMH-Wert mit der Abbruchrate eines Behandlungszykluses einer künstlichen Befruchtung korreliert. Verschiedene Studien haben sich auch mit diesem Thema beschäftigt, jedoch meist noch andere Kriterien, wie zum Beispiel FSH-Spiegel, mit in die Analyse der Daten einfließen lassen. Wir haben alleine den AMH-Wert betrachtet um einen Zusammenhang mit der Abbruchrate feststellen zu können.

5.7 Schwangerschaftsraten

Eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Schwangerschaft nach einer künstlichen Befruchtung ist sowohl für den Arzt als auch für das Paar mit Kinderwunsch ein sehr wichtiger Prognosefaktor. Wäre ein solcher Marker verfügbar, könnte der Arzt dem Paar die Prognose ihrer Behandlung aufzeigen.

Die von uns ausgewerteten Daten zeigen, dass eine IVF bzw. ICSI-Behandlung bei Frauen mit niedrigen AMH-Werten nicht seltener in einer Schwangerschaft resultierte, als bei Frauen, die einen AMH-Wert im Normbereich haben. Die niedrigste Schwangerschaftsrate wurde in der AMH Gruppe mit AMH-Werten von 1 - <7 ng/ml mit 19,4% erreicht. In den niedrigen AMH-Gruppe mit Werten 0,01 - <0,05 ng/ml lag die Schwangerschaftsrate bei 24,2%, in der AMH-Gruppe 2 mit Werten von 0,05 - <0,5 ng/ml lag sie bei 24,9%, in der AMH-Gruppe 3 (0,5 - <1 ng/ml) lag die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei 27,4%. In den AMH-Gruppen, in denen die Serumspiegel über dem Normwert lagen, war in Gruppe 5 (7 - <10 ng/ml) die

Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei 38,2%, in der Gruppe 6 mit AMH-Werten von >10 ng/ml lag sie bei 37,2%. Die durchschnittliche Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in allen Gruppen betrug 29,5%. Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant.

Dieses Ergebnis wurde so nicht erwartet. Diese Schwangerschaftsraten lassen allerdings folgende Interpretation zu. Bei den Patientinnen mit normalem Serum AMH könnten andere, nicht ovarielle Gründe für den unerfüllten Kinderwunsch vorliegen. Sowohl die Frau als auch der Mann und natürlich auch beide Partner können Ursache des unerfüllten Kinderwunsches sein. Es liegt aber ein unerfüllter Kinderwunsch mit beeinträchtigter Fruchtbarkeit vor. Bei den Patientinnen mit hohem AMH war v. a. ein PCO-Syndrom mit Anovulation und schwerer Stimulierbarkeit der Grund für die IVF-Behandlung. Insgesamt weisen Patientinnen mit einem PCO Syndrom aber eine gute Fruchtbarkeit auf. Bei Patientinnen mit niedrigem AMH ist vor allem der Verdacht für eine vermeintliche reduzierte ovarielle Reserve der Grund für die invasive reproduktive Therapie. Demnach weisen die Patientinnengruppen insgesamt auch eine unterschiedliche Fruchtbarkeit auf. Von einer verminderten Fruchtbarkeit bei niedrigem AMH kann aber gemäß der vorliegenden Daten nicht ausgegangen werden.

Es wurden bereits viele Studien durchgeführt und analysiert, ob die Höhe des AMHs im Serum der Patientin als prognostischer Faktor für die Erfolgswahrscheinlichkeit einer künstlichen Befruchtung (eine fortbestehenden Schwangerschaft) hinzugezogen werden kann. Was in vielen Studien herausgearbeitet werden konnte, ist, dass das AMH eine bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft hat als andere Marker wie der AFC, das FSH, das Inhibin B oder den BMI.[4, 40, 86]

Aber gibt es auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des AMHs im Serum der Frau und der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einer künstlichen Befruchtung? Diese Frage wollten wir im Folgenden versuchen zu beantworten.

Zwei prospektive Studien, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Level des AMH-Wertes im Serum und einer Schwangerschaft zeigten, hatten jedoch

nur eine sehr kleine Anzahl an eingeschlossenen Personen. Eldar-Geva et al. untersuchten 56 Patientinnen [4], die sich einer IVF-Behandlung unterzogen. Sie kamen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass das AMH während der Follikel- und Lutealphase eine Vorhersage über die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit treffen kann.

Elgindy et al. werteten die Daten von 33 Patientinnen aus. Sie bestimmten das Serum-AMH zu verschiedenen Zeitpunkten im Zyklus. Sie konnten zeigen, dass die während der frühen Follikel-, Luteal- und Ovulationsphase gemessenen AMH-Werte eine Vorhersage über das Outcome einer Schwangerschaft nach der künstlichen Befruchtung treffen können. Niedrige AMH-Werte führen seltener zu einer Schwangerschaft. [87] Diese beiden Studien wurde nur mit einer kleinen Anzahl an Probandinnen durchgeführt und sind somit nicht sehr repräsentativ.

Auch die retrospektive Studie von Lekamge et al. mit 109 Probandinnen kam zu dem Ergebnis, dass der AMH-Wert die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft vorhersagen kann. Lekamge und seine Kollegen verglichen 2007 das erste Mal die kumulative Schwangerschaftsrate von frischen Embryonen im Gegensatz zu zuvor kryokonservierten und wieder aufgetauten Embryonen. Da das Serum AMH und die quantitative ovarielle Antwort nach einer kontrollierten ovariellen Stimulation in einem Zusammenhang stehen, konnten bei Frauen mit niedrigen AMH-Werten weniger Eizellen und auch weniger Embryos gezählt werden, im Gegensatz zu Frauen mit hohen basalen AMH-Werten. Die höheren Schwangerschaftsraten in den Patientinnengruppen mit hohen AMH-Werten lassen sich, verglichen mit den niedrigen Schwangerschaftsraten in den Gruppen der Patientinnen mit niedrigen AMH-Werten, durch die bereits verminderte Verfügbarkeit von Eizellen erklären.[26, 88]

Irez et al. kamen 2011 in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass der AMH-Wert treffsicher das Ergebnis einer ART vorhersagen kann. Sie untersuchten 209 Frauen, die sich einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterzogen und teilten diese Frauen anhand der Perzentilen ihres AMH-Wertes in sechs Gruppen ein. Gruppe 1: <10% (≤ 0.89 ng/ml; n = 21), Gruppe 2: 10–25% (0.89–1.40 ng/ml; n = 31), Gruppe 3: 25–50% (1.40–2.89 ng/ml; n = 53), Gruppe 4: 50–75% (2.89–4.83 ng/ml; n = 28),

Gruppe 5: 75–90% (4.83–8.06 ng/ml; n = 55), Gruppe 6: >90% (>8.06 ng/ml; n=21). Die meisten Schwangerschaften (39,3%) wurden in der Gruppe 4 erzielt, die wenigsten (9,5%) in der Gruppe 1 mit den niedrigsten AMH-Werten. Die Gruppe 6 mit den höchsten AMH-Werten hat jedoch genau so wenige (19,0%) erfolgreiche Schwangerschaften wie die Gruppe 2 mit den zweitniedrigsten AMH-Werten (19,0%).[86]

Brodin et al. veröffentlichten 2013 die Daten von 892 Frauen, die sich insgesamt 1230 IVF-/ICSI-Zyklen unterzogen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 36 Jahren, der durchschnittliche AMH-Wert bei 1,7 ng/ml (min: 0,06 ng/ml, max: 26,3 ng/ml). Die 25. Perzentile des AMHs lag bei 0,84 ng/ml, die 75. bei 2,94 ng/ml. Sie differenzierten die Schwangerschaftsraten in erfolgreiche Schwangerschaft pro Stimulationsbeginn, Eizellentnahme und Embryonentransfer. Diese Differenzierung erfolgte ebenfalls für die Rate der Lebendgeburten. All diese Punkte waren signifikant abhängig von dem Level des AMHs im Serum der Frau. Je höher der AMH-Wert, desto häufiger resultierte die IVF-/ICSI-Behandlung in einer Schwangerschaft. In der Gruppe 1 AMH <0,84 ng/ml kam es in 15,5% der begonnenen Simulationszyklen zu einer Schwangerschaft und in 10,7% der Fälle zu einer Lebendgeburt. 28,2% der Behandlungszyklen führten in Gruppe 2 (0,84-2,94 ng/ml) zu einer Schwangerschaft und 20,7% zu einer Lebendgeburt. In der Gruppe 3 (AMH >2,94 ng/ml) wurden 37,6% der Frauen pro Behandlungsbeginn schwanger und bei 30,8% kam es zu einer Lebendgeburt.[73] Somit kann man zwar eine Vorhersagetendenz über das Ergebnis der künstlichen Befruchtung bei zum Beispiel einem niedrigen AMH-Wert treffen. Jedoch lässt sich nicht sagen, dass es ab einem bestimmten AMH-Wert unmöglich ist, mit Hilfe einer künstlichen Befruchtung schwanger zu werden.[73]

Viele andere Arbeitsgruppen konnten keinen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des AMH-Spiegels im Serum der Frau und erzielten Schwangerschaft nach einer künstlichen Befruchtung feststellen.

Das eigentliche Ziel einer künstlichen Befruchtung ist nicht nur eine Schwangerschaft sondern die Lebendgeburt. Nelson et al. schauten sich 2007 den Zusammenhang zwischen der Geburtenrate nach IVF und der Höhe des AMH im Serum an. In dieser prospektiven Studie an 340 Patientinnen sah man, dass die Wahrscheinlichkeit ein

lebendes Kind auf die Welt zu bringen, drastisch mit einem erniedrigten AMH-Wert abnimmt. Dies gilt jedoch nur für Patientinnen mit einem AMH-Wert von $<7,8$ pmol/l. Hier lag die Lebendgeburtenrate bei ca. 18%. Über einem AMH von 7,8 pmol/l gab es keinen Unterschied in der Geburtenrate.[89]

Dehghani-Firouzabadi et al. zeigten in ihrer Studie, dass höhere AMH-Werte im Serum eher zu einer laborchemisch nachweisbaren Schwangerschaft führten, nicht aber zu einer klinischen Schwangerschaft. In ihrer Studie teilten Dehghani-Firouzabadi et al. ihre Patientinnen in zwei Gruppen auf. Die Gruppe bei der ≥ 4 Eizellen gewonnen werden konnten wurde als „Good Responder“ bezeichnet, die Gruppe bei der < 4 Eizellen gewonnen werden konnte, wurde als „Poor Responder“ bezeichnet. Auffallend bei dieser Einteilung war, dass die Patientinnen in der „Good Responder“ Gruppe höhere AMH-Werte, als die der „Poor Responder“ Gruppe hatten. Signifikant war auch der Unterschied, dass die Behandlung der „Good Responder“ signifikant häufiger in einer laborchemisch nachweisbaren Schwangerschaft (positiver β -HCG-Test) resultierte. Jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied in der Erfolgsrate einer klinischen Schwangerschaft (2 SS in „Poor Responder“, 6 SS in „Good Responder“, $p=0,52$).[66]

Riggs et al. untersuchten, ob der AMH-Wert ein Marker für eine schlechte ovarielle Antwort bei einer künstlichen Befruchtung ist. Der AMH-Wert wurde bei Eizellspenderinnen bestimmt, die zwischen 21 und 32 Jahren alt waren. Ihr BMI lag durchschnittlich bei $24,2 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$, der durchschnittliche AMH-Wert lag bei $3,5 \pm 2,5$ ng/ml (Bereich 0,65 – 15,88 ng/ml). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der AMH-Spiegel zwar die Höhe der Anzahl der gewonnenen Eizellen nach einer kontrollierten ovariellen Stimulation abschätzen kann, jedoch nicht die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit.[90]

Aktuell analysierten Broer et al. die Daten aus 28 Studien mit 3235 Patientinnen und kamen zu dem Schluss, dass der AMH-Wert keine bessere Vorhersagewahrscheinlichkeit auf das Ergebnis und die ovarielle Antwort einer künstlichen Befruchtung hat, als das Alter der Patientin.[68] Jedoch ist zu bedenken, dass der AMH-Spiegel auch mit dem Alter abnimmt.

Silberstein et al. konnte in seiner Studie an 257 Patientinnen herausarbeiten, dass es trotz höherer AMH-Werte der Patientinnen nicht zu einer höheren Schwangerschaftsrate kommt. Zwar war bei einem AMH-Wert $> 2,7$ ng/ml die Schwangerschaftsrate mit 46,4% höher als bei AMH-Werten $< 2,7$ ng/ml (34,9%), sie war es jedoch statistisch nicht signifikant.[58]

Tremellen et al. arbeiteten 2010 in ihrer Studie heraus, dass das Serum-AMH ein quantitativer Marker für die ovarielle Reserve ist, aber nicht die Chance einer Lebendgeburt vorhersagen kann. Sie werteten die erreichten Schwangerschaften nach einer IVF-Behandlung gemäß der altersabhängigen AMH-Quartilen aus. Frauen in der niedrigsten Quartile produzierten signifikant weniger reife Follikel als Patientinnen in den obersten drei Quartilen der AMH-Verteilung. Deswegen wurden der Erfolg der Schwangerschaft anhand der Grundlage an reifen Follikeln analysiert und nicht pro Behandlungszyklus. Diese Auswertung zeigte, dass die Rate an Lebendgeburten nicht signifikant abweichend in den unterschiedlichen AMH-Gruppen war.[59] Bei dieser Studie ist positiv herauszustellen, dass man die Frauen nicht nur anhand ihres AMH-Wertes in die unterschiedlichen Gruppen eingeteilt hat, sondern dass man zusätzlich noch das Alter mit einbezog.

In die Studie von Smeenk et al. wurden 112 Patientinnen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterzogen, eingeschlossen. Von diesen 112 wurden 40 Frauen schwanger. Diese 40 Schwangeren wurden mit 40 Frauen aus der Gruppe verglichen, die nicht schwanger wurden. Auch in dieser Studie konnte lediglich ein Zusammenhang zwischen dem AMH und der ovariellen Antwort gefunden werden, nicht jedoch, eine Assoziation zwischen dem AMH-Wert und der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit sowie der Embryonenqualität.[91]

Gnoth et al. analysierten die Daten von 316 Patientinnen, die sich in 2006/2007 einer IVF- oder IVF/ICSI-Behandlung unterzogen haben. Sie konnten auch nicht belegen, dass die Höhe des AMH-Wertes im Serum eine Prognose für das Ergebnis der künstlichen Befruchtung geben kann.[57]

Es gibt ein paar wenige Studien, die einen signifikanten Zusammenhang für einen Cut-off Wert des AMH nachweisen, um zwischen einer Schwangerschaft oder Nicht-

Schwangerschaft zu unterscheiden. Also die Höhe des AMH-Spiegels im Serum unter dem es statistisch gesehen unmöglich ist schwanger zu werden.

2012 führten Sahmay et al. eine prospektive Kohortenstudie an knapp 200 Patientinnen durch. Sie verglichen die Daten von 189 Frauen unter 40 Jahren, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterzogen. Ob diese Behandlung zu einer Schwangerschaft führte oder nicht, wurde miteinander verglichen. Von den 189 Patientinnen, die letztlich in die Studie eingeschlossen wurden, wurden 47 (24,8%) schwanger. Der durchschnittliche AMH-Wert aller Patientinnen lag bei $3,85 \pm 2,93$ ng/ml. Die 25. und 75. Perzentile lagen bei 1,81 ng/ml und 4,92 ng/ml. In der AMH-Gruppe $< 1,81$ ng/ml lag die Schwangerschaftsrate bei 21%, in der AMH-Gruppe mit Werten von $> 4,92$ ng/ml war die Schwangerschaftsrate bereits bei 29,2%. Diese Differenz ist jedoch nicht signifikant. Der niedrigste AMH-Wert in der Gruppe der Schwangeren lag bei 0,45 ng/ml, der in der Gruppe der nicht Schwangeren bei 0,01 ng/ml. Sie konnten zeigen, dass man keinen Cut-off-Level für einen bestimmten AMH-Wert (< 1 ng/ml) nehmen kann, unter dem es unmöglich ist, schwanger zu werden. [92]

Gleicher et al. kamen in ihrer Studie zu der Schlussfolgerung, dass ein AMH-Wert von 1,05 ng/ml als der Wert angesehen werden kann, unter dem es unwahrscheinlich ist, dass eine künstliche Befruchtung zu einer Schwangerschaft führt. Sie konnten in ihrer Studie aber auch zeigen, dass bei niedrigen bis nicht nachweisbaren AMH-Werten ($\leq 0,4$ ng/ml) die Chancen, mit einer künstlichen Befruchtung schwanger zu werden zwar vermindert sind, es jedoch nicht unmöglich ist. Frauen mit niedrigen AMH-Wert werden in 10% schwanger (ca. 5% Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Behandlungszyklus). Die Raten nehmen mit zunehmendem AMH-Spiegel zu. Von den Frauen mit einem AMH-Wert von 0,41 – 1,05 ng/ml werden ca. 10% pro Behandlungszyklus bzw. 15% nach allen durchgeführten Behandlungszyklen schwanger. Liegt der AMH-Wert über 1,06 ng/ml werden ungefähr 25% pro Zyklus bzw. 40% insgesamt schwanger. [93]

Für Gnoth et al. lag der kalkulierte Cut-Off-Wert für eine schlechte Antwort (≤ 4 Eizellen) bei $\leq 1,26$ ng/ml. Die Sensitivität lag bei 97%, die Spezifität bei 98%. [57]

Insgesamt ist ein Vergleich mit den erwähnten Arbeitsgruppen nur bedingt möglich, da die Einheiten des AMHs nicht zu vergleichen sind. Außerdem war unser Zielpunkt der Nachweis einer Frühschwangerschaft, während andere Arbeitsgruppen sich die Lebendgeburtrate zum Endziel genommen haben.

Die Frühschwangerschaftsraten liegen immer höher als die Lebendgeburtraten. Im Zeitrahmen zwischen Frühschwangerschaft und Lebendgeburt kann es hin und wieder zu einem Abort kommen. Wilcox et al. schätzten die Abortrate mittels eines hCG-Screenings auf zirka 31%. In 9,6% der klinisch bereits festgestellten Schwangerschaften trat im Verlauf ein Abort auf.[94]

Wir haben die Einteilung nur nach dem AMH Wert vorgenommen, das Alter wurde nicht berücksichtigt. In unserem Kollektiv werden Frauen mit einem AMH-Wert von $<1 \mu\text{g/l}$ in zirka 25% der Fälle schwanger. In der Gruppe mit einem normwertigen AMH-Spiegel sind es die wenigsten Frauen, die schwanger werden (19,4%). Und Patientinnen die einen AMH-Wert $>7 \mu\text{g/l}$ haben werden in durchschnittlich 37,5% der Fälle schwanger. Damit soll klar werden, dass der AMH Wert allein nicht als Prognosefaktor für eine Schwangerschaft zu werten ist. Ein Großteil der Studien konnte dem AMH-Wert eine Vorhersagewahrscheinlichkeit zuschreiben, ob es nach ovarieller Stimulation zu einer guten Antwort kommt.

Um eine erfolgreiche Schwangerschaft durch eine IVF/ICSI-Behandlung zu erzielen ist das Zusammenspiel einer Vielzahl von Faktoren ist notwendig. Dazu zählen männliche Faktoren, Spermienparameter, die Entwicklung und Qualität des Embryos und die Empfänglichkeit des Endometriums.[95] Zusätzlich wird dieses feinspielige Gefüge aus Hormone, Anatomie des männlichen und weiblichen Genitaltraktes und auch Psyche mitbestimmt. Aber auch die Methoden, Geräte, Behandlungsabläufe und auch die Fähigkeit des ausführenden Arztes, haben einen Einfluss auf das Ergebnis der künstlichen Befruchtung.

Das AMH alleine kann sicherlich keinen Ausschluss darüber geben, wie erfolgreich eine künstliche Befruchtung sein wird. Eine Kombination aus Alter, AFC und der Bestimmung des AMH kann die Vorhersage des Outcomes einer künstlichen Befruchtung verbessern. Die Kombination der drei Faktoren verringert statistisch signifikant die Area under the curve von 0,81 bei der Zuhilfenahme von zwei Faktoren, auf 0,85 bei der Auswertung aller drei Faktoren.

Es lässt sich festhalten, dass der im Serum zu bestimmende AMH-Wert wohl nicht über den Ausgang einer künstlichen Befruchtung mit einer Schwangerschaft oder keiner Schwangerschaft eine Vorhersage machen kann. [68]

Es wirft sich die Frage auf, ob es einen verlässlichen Marker gibt, der die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit durch eine künstliche Befruchtung vorhersagen kann. Der AMH-Wert gibt sicherlich einen sehr guten Hinweis über die ovarielle Antwort nach der Stimulation oder auch den Qualitätsaspekt der Eizellen.

Festzuhalten ist, dass man nicht sagen kann, dass es unter einem bestimmten AMH-Wert unmöglich ist schwanger zu werden. In den von uns ausgewerteten Daten zeigte sich eine SS-Rate von 24,2 % bei einem AMH unter der Nachweisgrenze (Gruppe 1).

6 Zusammenfassung

In den nächsten Jahren wird die Reproduktionsmedizin immer mehr an Bedeutung gewinnen, da Patientinnen zu Beginn der Familienplanung ein zunehmend höheres Alter aufweisen werden. Es ist sicherlich sinnvoll vor Beginn einer Therapie dem Patientenpaar die Erfolgsaussichten der Behandlung aufzuzeigen, um bei niedrigen Behandlungserfolgsaussichten dem Paar viel Frustration und nicht erfüllbare Hoffnungen zu ersparen. Es wäre jedoch auch verhängnisvoll, wenn Patientinnen aufgrund von falsch interpretierten diagnostischen Mitteln von der Behandlung ausgeschlossen werden würden. Deswegen ist ein sorgsames Abwägen der Parameter, die die Erfolgswahrscheinlichkeit einer künstlichen Befruchtung hervor zu sagen wagen, angebracht.

Das AMH, das im Serum der Frau einfach bestimmt werden kann, hat in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen und wurde als diagnostisches Mittel eingesetzt.

Die Höhe des AMH-Wertes im Serum der Frau kann sehr wohl eine Aussage über das Ansprechen auf eine ovarielle Stimulation zulassen. Wir konnten jedoch zeigen, dass die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit vom AMH-Level unbeeinflusst bleibt.

Dies ist unter anderem interessant zu wissen, da der AMH-Wert eine Rolle bei der finanziellen Unterstützung der Krankenkasse spielt, wenn es darum geht die Kosten einer künstlichen Befruchtung zu übernehmen. Vor allem die privaten Krankenkassen weigern sich in einigen Fällen eine solche Behandlung zu finanzieren, wenn der AMH-Wert im Serum der Frau einen Grenzwert unterschreitet.

Es gibt ein Gerichtsurteil aus dem Jahr 2012 des Landgericht München I, dass diese alleinig auf den AMH-Wert gestützte Entscheidung nicht haltbar sei. Die Erfolgsaussichten für den Eintritt einer klinischen Schwangerschaft seien vielmehr anhand der objektiven medizinischen Befunde im Zeitpunkt der Behandlung festzustellen. Dabei könne der AMH-Wert zwar als Indiz, jedoch keinesfalls als alleiniges Kriterium herangezogen werden. Der BGH fordert eine 15%-ige Prognose für den Eintritt einer klinischen Schwangerschaft. Die niedrigste Schwangerschaftsrate im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden liegt in der AMH-Gruppe mit AMH-Werten von 1 - <7 ng/ml mit 19,4% erreicht. Hier ist noch einmal zu

betonen, dass die niedrigste Schwangerschaftsrate nicht in der AMH-Gruppe mit den niedrigsten AMH-Werten gemessen wurde.

Des Weiteren konnten wir in unserer Studie herausarbeiten, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen dem gemessenen AMH-Wert im Serum der Patientin und ihrem Alter. Auch lässt der AMH-Spiegel einen Rückschluss zu auf verschiedene Faktoren einer künstlichen Befruchtung. So lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem AMH-Wert und der zur ovariellen Stimulation benötigten Menge an rFSH nachweisen. Je niedriger der AMH-Wert, desto größere Mengen an rFSH wird benötigt. Auch die gewonnenen Eizellen, sowie die Befruchtungsraten bei einer IVF-/ICSI-Behandlung stehen in einem signifikanten Zusammenhang mit dem AMH-Serumspiegel. Je höher der gemessene AMH-Wert desto größer ist die Anzahl der gewonnen Eizellen und desto höher liegen die Befruchtungsraten. Darüber hinaus konnte eine Abhängigkeit der Abbruchraten vom AMH-Spiegel nachgewiesen werden. Je niedriger das gemessene AMH desto häufiger musste ein Behandlungszyklus aus verschiedenen Gründen abgebrochen werden.

Auch bei den Schwangerschaftsraten lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Serum-AMH-Spiegel und dem Eintreten einer Schwangerschaft nachweisen. Tendenziell haben Frauen mit hohen AMH-Serumspiegeln eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass nach einem Behandlungszyklus mit IVF, ICIS oder IVF/ICSI eine Schwangerschaft eintritt. Jedoch war die von uns nachgewiesene niedrigste Schwangerschaftsrate mit 19,4% in der Patientinnengruppe, in der die Frauen normwertige AMH-Werte hatten (1 - <7 ng/ml). Dies lässt den Schluss zu, dass nicht alleinig der AMH-Wert im Serum einer Patientin die Erfolgsaussichten einer Schwangerschaft nach einer künstlichen Befruchtung vorhersagen kann. Es ist eine große Anzahl an weiteren Faktoren daran beteiligt.

Das AMH hat zweifellos seine Bedeutung in der Diagnostik in der Reproduktionsmedizin. Es erleichtert die für die Patientin passende Dosierung des Gonadotropins und lässt Rückschlüsse auf die ovarielle Antwort zu. Es hat aber keine prognostische Aussagekraft im Bezug auf die Schwangerschaftsrate. Auch bei einem AMH unterhalb der Nachweisgrenze kann nicht von einer verloschenen ovariellen Aktivität ausgegangen werden. Demnach ist das AMH ein Marker, der die Behandlung in der Reproduktionsmedizin optimiert. Rückschlüsse über Sinn oder Unsinn einer Behandlung lässt er aber nicht zu.

7 Literaturverzeichnis

1. Behre HM. DIR Jahrbuch 2012 [Internet]. [zitiert am 14.02.14]. <http://www.deutsches-ivf-register.de/pdf-downloads/dirjahrbuch2012-d.pdf>:
2. Larsen U. Research on infertility: which definition should we use? Fertil Steril. 2005 Apr;83(4):846-52
3. Bühler K. B-BM. DIR Jahrbuch 2011. Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. 2011
4. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. Hum Reprod. 2005 Nov;20(11):3178-83
5. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertil Steril. 2002 Feb;77(2):357-62
6. Leidenberger FSTOO. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. Heidelberg 2009.
7. Ludwig M. Kinderwunschsprechstunde. Heidelberg: Springer Verlag; 2003.
8. Huppelsberg Jens WK. Kurzlehrbuch Physiologie. Stuttgart: Thieme; 2005.
9. Aitken RJ, Baker MA, Doncel GF, Matzuk MM, Mauck CK, Harper MJ. As the world grows: contraception in the 21st century. J Clin Invest. 2008 Apr;118(4):1330-43
10. Kay Elder D.B. JR. Infections. Infertility and Assisted Reproduction. 2005:7-9
11. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet. 1992 Jul 4;340(8810):17-8
12. Bundesärztekammer. (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion [Internet]. [zitiert am 26.06.14]. <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/AssRepro.pdf>:
13. Kinderwunsch-Clinic P. [Internet]. 12.01.2013 [zitiert am 12.01.13]. <http://www.kinderwunsch.at/ihr-weg-zum-wunschkind/eizellgewinnung-embryotransfer.html>:
14. Manfred S. Gynäkologie und Geburtshilfe: Georg Thieme Verlag.
15. Bundesrat. [Internet]. 31.12.12 [zitiert am 12.01.13]. http://www.bundesrat.de/nn_8396/DE/service/thema-aktuell/12/20120302-Kinderwunsch.html:

16. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):236-43
17. Britta H. Abort - Verlaufsformen. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*. 2013;73:213
18. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod*. 1996 Oct;11(10):2217-22
19. Löffler G. *PP. Biochemie und Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer; 2003.
20. di Clemente N, Josso N, Gouedard L, Belville C. Components of the anti-Mullerian hormone signaling pathway in gonads. *Mol Cell Endocrinol*. 2003 Dec 15;211(1-2):9-14
21. Online E. [Internet]. [zitiert am 13.05.12]. <http://www.embryology.ch/allemand/ugenital/molec06.html>:
22. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome. *Hum Reprod Update*. 2005 Jul-Aug;11(4):351-6
23. Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Mullerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):4064-9
24. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):766-71
25. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006 Jan;131(1):1-9
26. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr;16(2):113-30
27. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005 Apr;83(4):979-87
28. van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, et al. Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2129-34
29. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):318-23

30. Ludwig M. Mit wenigen Parametern die ovarielle Stimulation sicher erheben. *Frauenarzt*. 2008;400-5
31. Anti-Müller-Hormon [Internet]. [zitiert am 12.05.12]. <http://de.wikipedia.org/wiki/Anti-M%C3%BCller-Hormon>:
32. Medicus D. Anti-Müller-Hormon (AMH) [Internet]. [zitiert am 28.03.13]. <http://www.gesundheits-lexikon.com/Labormedizin-Labordiagnostik/Hormondiagnostik/Anti-Mueller-Hormon-AMH-.html>:
33. Kollegen LE. Anti-Müller-Hormon (AMH): ein valider Marker der ovariellen Funktionsreserve im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik [Internet]. [zitiert am 26.06.14]. <http://www.labor-enders.de/amh.html>:
34. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013 Jan 8
35. Matuszczak E, Hermanowicz A, Komarowska M, Debek W. Serum AMH in Physiology and Pathology of Male Gonads. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:128907
36. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jan;92(1):240-5
37. Tuttelmann F, Dykstra N, Themmen AP, Visser JA, Nieschlag E, Simoni M. Anti-Mullerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1812-9
38. Zhang NF, Li Y, Chen JH. [Anti-Mullerian hormone in male serum and prediction of the outcomes of assisted reproductive technology]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2011 Jun;17(6):498-501
39. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):4057-63
40. Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhauser MH, Bersinger NA. Anti-Mullerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2203-10
41. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol*. 2013;2013:959487
42. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006 Oct;113(10):1210-7

43. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7
44. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, et al. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5957-62
45. Sugita A, Iwase A, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, et al. One-year follow-up of serum antimullerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril.* 2013 Aug;100(2):516-22 e3
46. Lee DY, Young Kim N, Jae Kim M, Yoon BK, Choi D. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Oct;27(10):733-6
47. Celik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. *Fertil Steril.* 2012 Jun;97(6):1472-8
48. Visser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 Jun;8(6):331-41
49. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause. *PLoS One.* 2011;6(7):e22024
50. Shin SY, Lee JR, Noh GW, Kim HJ, Kang WJ, Kim SH, et al. Analysis of serum levels of anti-Mullerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and follicle-stimulating hormone with respect to age and menopausal status. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb;23(1):104-10
51. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause.* 2008 Sep-Oct;15(5):857-61
52. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF, 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril.* 2007 Jan;87(1):101-6
53. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* 2008 Jan;16(1):96-102
54. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006 Dec;21(12):3103-7

55. Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, et al. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):657-63
56. Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Choi JM, Park SJ, Thornton MH, et al. The association between anti-Mullerian hormone and IVF pregnancy outcomes is influenced by age. *Reprod Biomed Online*. 2010 Dec;21(6):757-61
57. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1359-65
58. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, et al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod*. 2006 Jan;21(1):159-63
59. Tremellen K, Kolo M. Serum anti-Mullerian hormone is a useful measure of quantitative ovarian reserve but does not predict the chances of live-birth pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Dec;50(6):568-72
60. Christof Sohn ST, Wolfgang Holzgreve. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*: Thieme Verlag; 2003.
61. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod*. 2005 Jul;20(7):1814-9
62. Homburg R, Crawford G. The role of AMH in anovulation associated with PCOS: a hypothesis. *Hum Reprod*. 2014 Jun;29(6):1117-21
63. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):551-66
64. Imthur BM-M, E.; Stiller R. Sterilität/Infertilität - Ursachen und Abklärung [Internet]. [zitiert am]. <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/archiv/de/2008/2008-07/2008-07-114.pdf>:
65. Kentenich HB, E.; Kowalcek, I. Leitlinie Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen [Internet]. [zitiert am 16.10.14]. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-003l_S2k_Psychosom_orient_Diagnostik_und_Therapie_bei_Fertilit%C3%A4tsst%C3%B6rungen_2014.pdf:
66. Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Asgharnia M. Serum level of anti-mullerian hormone in early follicular phase as a predictor of ovarian reserve and pregnancy outcome in assisted reproductive technology cycles. *Arch Iran Med*. 2008 Jul;11(4):371-6

67. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet.* 2003 Feb;112(2):195-203
68. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update.* 2013 Jan-Feb;19(1):26-36
69. Shebl O, Ebner T, Sir A, Schreier-Lechner E, Mayer RB, Tews G, et al. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril.* 2011 Feb;95(2):832-4
70. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril.* 2005 Feb;83(2):291-301
71. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):705-14
72. Pehlivanov BK, Orbetzova MM. Anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv).* 2011 Jan-Mar;53(1):5-10
73. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Antimullerian Hormone Levels Are Strongly Associated with Live-Birth Rates After Assisted Reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb 13
74. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod.* 2006 Aug;21(8):2022-6
75. Tutuncu L, Dundar O. Increasing the stimulation dose of rFHS in unexpected poor responders is not associated with better IVF outcome. *Ginekol Pol.* 2012 Feb;83(2):111-5
76. Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005 (34):18-21
77. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, et al. Anti-Mullerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online.* 2008 May;16(5):664-70
78. Melo M, Bellver J, Garrido N, Meseguer M, Pellicer A, Remohi J. A prospective, randomized, controlled trial comparing three different gonadotropin regimens in oocyte donors: ovarian response, in vitro fertilization outcome, and analysis of cost minimization. *Fertil Steril.* 2010 Aug;94(3):958-64

79. Andersen AN, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B, Xpect i. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment. *Hum Reprod.* 2011 Dec;26(12):3413-23
80. Merhi Z, Zapantis A, Berger DS, Jindal SK. Determining an anti-mullerian hormone cutoff level to predict clinical pregnancy following in vitro fertilization in women with severely diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Aug 21
81. Zhang Y, Shao L, Xu Y, Cui Y, Liu J, Chian RC. Effect of anti-mullerian hormone in culture medium on quality of mouse oocytes matured in vitro. *PLoS One.* 2014;9(6):e99393
82. Lin WQ, Yao LN, Zhang DX, Zhang W, Yang XJ, Yu R. The predictive value of anti-Mullerian hormone on embryo quality, blastocyst development, and pregnancy rate following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jun;30(5):649-55
83. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - EschG), (1990).
84. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist--gonadotropin treatment. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):915-22
85. Lamazou F, Fuchs F, Grynberg M, Gallot V, Herzog E, Fanchin R, et al. [Cancellation of IVF-ET cycles: poor prognosis, poor responder, or variability of the response to controlled ovarian hyperstimulation? An analysis of 142 cancellations]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012 Feb;41(1):41-7
86. Irez T, Ocal P, Guralp O, Cetin M, Aydogan B, Sahmay S. Different serum anti-Mullerian hormone concentrations are associated with oocyte quality, embryo development parameters and IVF-ICSI outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov;284(5):1295-301
87. Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1670-6
88. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Mullerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online.* 2007 May;14(5):602-10
89. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* 2007 Sep;22(9):2414-21

90. Riggs R, Kimble T, Oehninger S, Bocca S, Zhao Y, Leader B, et al. Anti-Mullerian hormone serum levels predict response to controlled ovarian hyperstimulation but not embryo quality or pregnancy outcome in oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):410-2
91. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. Antimullerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):223-6
92. Sahmay S, Demirayak G, Guralp O, Ocal P, Senturk LM, Oral E, et al. Serum anti-mullerian hormone, follicle stimulating hormone and antral follicle count measurement cannot predict pregnancy rates in IVF/ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jul;29(7):589-95
93. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Mullerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good live-birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2824-7
94. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1988 Jul 28;319(4):189-94
95. Van Den Bergh MJ, Fahy-Deshe M, Hohl MK. Pronuclear zygote score following intracytoplasmic injection of hyaluronan-bound spermatozoa: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2009 Dec;19(6):796-801

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben:

Frau PD danke ich ganz besonders für die sehr gute Betreuung und die fachliche Unterstützung während jeder Phase meiner Arbeit.

Dr. med. die Überlassung der Daten seiner Patientinnen aus dem Kinderwunschzentrum Wiesbaden.

Ferner möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Kinderwunschzentrums für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfe bedanken.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Liebe und Unterstützung.