

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Beurteilungsmöglichkeiten der ovariellen Reserve

Shebl O, Mayer RB, Ebner T, Tews G

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (3)

(Ausgabe für Österreich), 14-19

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2010; 4 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 21-26

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Beurteilungsmöglichkeiten der ovariellen Reserve

O. Shebl, R. B. Mayer, T. Ebner, G. Tews

Kurzfassung: Die Überprüfung der Funktionstüchtigkeit der Ovarien ist für die Beratung und Planung einer IVF-Behandlung von besonderer Bedeutung. Die Funktionstüchtigkeit wird im Allgemeinen als ovarielle Reserve bezeichnet. Diese setzt sich aus der Anzahl der im Rahmen einer kontrollierten ovariellen Stimulation gewonnenen Eizellen und der Qualität eben dieser zusammen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese zu bestimmen, jedoch keinen Parameter, der beide Kriterien optimal erfüllt. Auch zeigen sich viele Parameter als nicht unabhängig voneinander oder als zu aufwendig für die routine-

mäßige Verwendung bei Frauen mit Kinderwunsch. Die Kombination einzelner Parameter erlaubt jedoch eine gute Aussage über die zu erwartende Antwort der Ovarien auf eine kontrollierte ovarielle Stimulation und somit die Anpassung der Stimulation.

Abstract: Assessment of the Ovarian Reserve.

The assessment of the ovarian reserve has an impact on counselling patients before ART treatment and has to be considered for arranging an ART trial. The number of retrieved oocytes after controlled ovarian hyperstimulation and the quality

of these oocytes are the most important criteria for the assessment of ovarian reserve in reproductive medicine. There are some options to assess the ovarian reserve like ultrasound or evaluating serum hormone values. Unfortunately, there is no parameter which is able to fulfill both criteria for assessment of ovarian reserve, number of oocytes retrieved, and quality of these oocytes. Furthermore, some of these parameters are reliant on each other or too complex for using them routinely. Combination of single parameters is a good way to assess the ovarian reserve. **J Gynäkol Endokrinol 2010; 20 (3): 14–9.**

Einleitung

Mit der Einführung und der guten Verträglichkeit der hormonellen Kontrazeptiva wurde der Zeitpunkt des Kinderwunsches für Frauen planbar, was zusammen mit sozialen Faktoren zu einem zeitlich verzögerten Beginn der Planung und Erfüllung des Kinderwunsches führte [1–3]. Parallel hierzu entschieden sich mehr Frauen zu einem Leben ohne Kinder. Dies alles führte im vergangenen Jahrhundert zu einem Bruch zwischen Sexualität und Reproduktion [4]. Diese Veränderungen bewirkten in weiterer Folge einen Anstieg von Paaren mit frustriertem Kinderwunsch, bedingt durch das reproduktive Altern des weiblichen Organismus [5]. Als zusätzlicher Faktor dürfte in den vergangenen Jahrzehnten das zunehmende Vertrauen der Frauen in die reproduktive Medizin gelten. Durch dieses Vertrauen erschien die Reproduktion in jedem Lebensabschnitt möglich und täuschte den Paaren mit latentem Kinderwunsch zusätzliche Sicherheit im Hinblick auf eine fast uneingeschränkte Planbarkeit des Kinderwunsches vor [6].

Dass sich dieser Trend der Verlagerung des Alters der Gebärenden weiter fortsetzt, zeigen auch die Daten der vergangenen 10 Jahre. Betrug 1991 in Österreich das durchschnittliche Fertilitätsalter der Gebärenden noch 27,2 Jahre (Erstgebärende 25,0 Jahre), stieg dieses bis 2008 auf 29,5 Jahre an (Erstgebärende 27,8 Jahre) (Abb. 1). Die weibliche Fertilität nimmt jedoch mit fortschreitendem Lebensalter ab. Dieser Prozess beginnt bereits mit 30 Lebensjahren [3, 7]. Ab dem 35. Lebensjahr kommt es zu einer Beschleunigung dieses Prozesses. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko, innerhalb eines Jahres nicht schwanger zu werden, von < 5 % für Frauen mit 20 Lebensjahren auf 30 % für Frauen \geq 35 Lebensjahre erhöht [8, 9]. Die natürliche Fertilität dürfte häufig bereits mit 39–41 Jahren zu Ende gehen, also etwa 10 Jahre vor Beginn der Menopause [10]. Für die Planung eines IVF-/ICSI-Zyklus scheint dies besonders von Bedeutung zu sein, da es sich bei Frauen, die sich einer IVF-/ICSI-Behandlung unterziehen, häufig um

Frauen im fortgeschrittenen Alter mit primärer Sterilität handelt [11].

Der Anteil der Kinderwunschpatientinnen mit > 40 Lebensjahren stieg in Europa von 2002–2005 von 13,2 auf 15,4 % für IVF- und von 10,4 auf 13,0 % für ICSI-Versuche [12, 13]. IVF und ICSI sind mittlerweile routinemäßig und erfolgreich verwendete Methoden in der Behandlung der Kinderlosigkeit [14]. Jedoch gibt es einen signifikanten Abfall der IVF-/ICSI-Erfolgsquote bei Frauen > 40 Jahre. So berichtet eine rezente Studie über Erfolgsquoten von 7,7, 5,4 und 1,9 % für Frauen mit 42, 43 und 44 Lebensjahren. In keinem der 54 Zyklen bei Frauen \geq 45 Lebensjahre resultierte ein IVF-/ICSI-Zyklus in einer fortlaufenden Schwangerschaft [15].

Zum Zweck der Beratung und Planung eines Versuchs scheint es von Interesse zu sein, mit welchen Parametern ein erfolgreicher IVF-/ICSI-Versuch prognostiziert werden, und mit welchen Parametern die ovarielle Antwort auf eine kontrollierte ovarielle Überstimulation beschrieben werden kann. Häufig wird hierfür der Begriff „ovarielle Reserve“ verwendet. Gleichsam verwendet man die Bezeichnung „reproduktives Alter“ im Vergleich zu „chronologisches Alter“. Häufig beschriebene Einflussfaktoren auf die ovarielle Reserve sind Nikotinabusus und häufig auftretende Erkrankungen wie Endometriose. Diese üben einen altersunabhängigen Einfluss auf die ovarielle Reserve aus, sodass auch bei Frauen gleichen Alters die ovarielle Reserve unterschiedlich sein kann [16, 17].

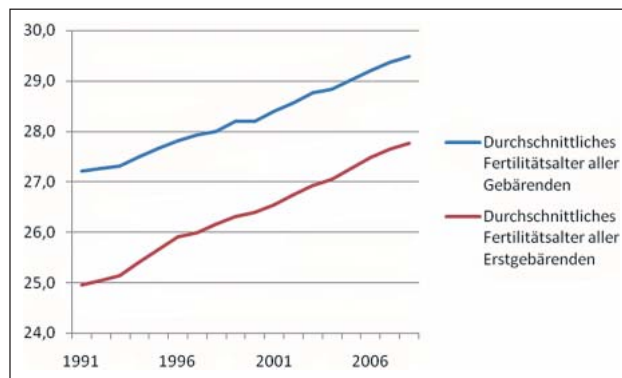


Abbildung 1: Entwicklung des durchschnittlichen Fertilitätsalters in Abhängigkeit der Parität während der vergangenen 20 Jahre. Quelle: Statistik Austria.

Aus der Landes-, Frauen- und Kinderklinik Linz

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Omar Shebl, Landes-, Frauen- und Kinderklinik Linz, A-4020 Linz, Krankenhausstraße 26–30; E-Mail: omar.shebl@gespag.at

■ Definition der ovariellen Reserve

Zum einen kann man die ovarielle Reserve der Frau durch die Anzahl der Eizellen, welche mittels ovarieller Follikelpunktion infolge einer kontrollierten ovariellen Überstimulation gewonnen werden können, zum anderen durch die Abbruchrate während einer ovariellen Stimulation definieren [15, 18]. Als normale ovarielle Reserve wurde die Entwicklung von 8–10 Follikel und der Gewinn einer entsprechenden Anzahl gesunder Eizellen nach einer Gonadotropinstimulation definiert [19]. Für die reproduktive Medizin ist außer der Eizellanzahl auch die Qualität der Eizelle von Bedeutung. Die Aneuploidie der Eizelle spielt eine besondere Rolle, da aneuploide Eizellen zur Durchführung einer IVF/ICSI nicht herangezogen werden sollen [20]. Zur Beratung und Planung eines IVF-/ICSI-Zyklus ist es vorteilhaft, eine gewisse Prognose bezüglich der zu erwartenden Eizellanzahl und der -qualität treffen zu können. Somit ist es sinnvoll, bei der ovariellen Reserve zwischen einem quantitativen (die im Rahmen einer Stimulation zu erwartende Anzahl der zu gewinnenden Eizellen) und einem qualitativen Teil (die Qualität der gewonnenen Eizellen) zu unterscheiden. Im Folgenden werden einzelne, der reproduktiven Medizin zur Verfügung stehende Parameter in Hinblick auf diese 2 Merkmale besprochen.

■ Das chronologische Alter

Mit steigendem chronologischem Alter kommt es zur Abnahme der natürlichen Zeugungsfähigkeit [4]. In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass es als Risikofaktor für ein frühes Einsetzen der Menopause gilt [21], wenn im Rahmen einer IVF-/ICSI-assoziierten vaginalen Follikelpunktion eine niedrige Anzahl von Eizellen (< 3) gewonnen wird. Der Cut-off für IVF-/ICSI-Patientinnen wurde mit 35–37 Jahren angegeben, ab diesem Alter zeigen sich schlechtere Erfolgsraten [22]. Auch zeigte sich das chronologische Alter als guter zusätzlicher prognostischer Parameter bei Frauen mit einem unauffälligen Clomiphen-Citrat-Test, nicht hingegen bei Frauen mit einem auffälligen Clomiphen-Citrat-Test [23]. Das Outcome für Patientinnen mit Eizellspende zeigte sich – im Gegensatz zu Versuchen mit eigenen Eizellen – auch bei steigendem chronologischem Alter konstant, was für den Einfluss des chronologischen Alters auf die Eizellen und weniger auf die Gebärmutter hinweist [24]. Dieser Einfluss dürfte durch eine erhöhte Aneuploidierate bei steigendem chronologischem Alter zu erklären sein. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass ein vorzeitiges Abnehmen der Ovarfunktion nicht an einen Anstieg der alterstypischen Aneuploidierate gekoppelt ist [25]. Die Einnistungsrate von Embryonen scheint sich mit zunehmendem Alter zu verringern und vom basalen Serum-FSH-Wert unabhängig zu sein [26]. Chromosomale Abnormalitäten beeinträchtigen häufig weder die Befruchtung der Eizellen noch die Entwicklung der Embryonen, sie haben jedoch einen negativen Einfluss auf die Einnistungsrate der Embryonen und somit auch auf die Schwangerschaftsrate [27]. Dies spricht in diesem Zusammenhang wiederum dafür, dass das chronologische Alter ein sehr guter Parameter zur Bestimmung der Eizellqualität ist, besonders für das Aneuploidierisiko. Somit eignet sich das chronologische Alter besonders für die Vorhersage des qualitativen Teils der ovariellen Reserve.

■ Basale Serum-FSH-Bestimmung

FSH ist für die Steuerung der endgültigen Follikulogenese von besonderer Bedeutung [7]. Durch die ovarielle Sekretion von Östradiol und Inhibin kommt es zu einem negativen Feedback im Sinne einer geringeren FSH-Sekretion der Hypophyse. Dies legt nahe, dass mit einer reduzierten Anzahl von Follikel auch dieser negative Stimulus absolut gesehen weniger wird und es somit zu einem Anstieg der FSH-Sekretion kommt. Die ansteigenden FSH-Spiegel werden auch für die Verkürzung des Zyklus in fortgeschrittenem Alter sowie für die erhöhte Inzidenz dizygoter Zwillinge bei gleichzeitiger Reduktion der Zeugungsfähigkeit verantwortlich gemacht [28]. Es konnte gezeigt werden, dass Tag-3-Serum-FSH zur Vorhersage der Anzahl heranreifender Follikel sowie der mittels Punktion zu gewinnenden Eizellen geeignet ist [29, 30] und somit zur Vorhersage des quantitativen Anteils der ovariellen Reserve dient. Der Cut-off-Wert wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 10,8 und 17 IU/l [17]. Bei Frauen < 35 Jahre zeigte sich jedoch auch bei erhöhten FSH-Werten ein gutes Outcome in IVF-Zyklen [31]. Es konnte kein unabhängiger Zusammenhang zwischen basalem Serum-FSH und der Aneuploidierate von Embryonen gezeigt werden, wenn das Alter als konstante Variable genommen wurde. Absolut zeigte sich ein Zusammenhang zwischen steigenden FSH-Spiegeln und der Aneuploidierate, da steigende FSH-Spiegel mit dem Alter korrelieren [32]. Dies spricht für eine gute Vorhersagekraft des basalen Serum-FSH-Spiegels für den quantitativen Anteil der ovariellen Reserve.

■ AMH

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) wird von den Granulosazellen in den Ovarien gebildet und gehört zur TGF- β -Familie. Es dürfte für den Übergang von ruhenden Primordialfollikel hin zu heranreifenden Follikeln und für die Rekrutierung der Follikel für den Wachstumspool eine Rolle spielen. Zusätzlich hat das AMH Einfluss auf die FSH-Sensitivität von Follikel sowie auf die Aromataseaktivität. In In-vitro-Versuchen konnte ein inhibitorischer Effekt auf die Follikelreifung beschrieben werden [33, 34]. Die routinemäßige Bestimmung der Serum-AMH-Konzentrationen ist erst seit einigen Jahren mittels ultrasensitiver ELISA-Tests möglich; als Problem zeigten sich die niedrigen Konzentrationen im Serum. AMH-Serumkonzentrationen nehmen mit zunehmendem Alter ab [35]. Ein Vorteil der Serum-AMH-Bestimmung liegt in der guten Reproduzierbarkeit über mehrere Zyklen im Vergleich zu anderen Biomarkern (FSH, Inhibin-B, Östradiol) [36].

Die hohe Wertigkeit des Serum-AMH in der Vorhersage der heranreifenden Follikel und der zu gewinnenden Eizellen wurde in mehreren Arbeiten gezeigt [37–39]. Eine Arbeit konnte auch eine Korrelation der Serum-AMH-Werte mit der Eizellqualität zeigen [40]. Der Serum-AMH-Spiegel zeigte weiters eine enge Korrelation mit dem „antral follicle count“ (AFC) [41]. Ein einheitlicher Cut-off-Wert wurde bisher nicht beschrieben. Die Serum-AMH-Konzentration eignet sich in der Vorhersage des quantitativen Teils der ovariellen Reserve; für die vom chronologischen Alter unabhängige Vorhersage des qualitativen Teils der ovariellen Reserve liegen zu wenig Daten vor.

■ Serum-Inhibin-B

Inhibin-A und Inhibin-B sind heterodimere Glykoproteine, die aus einer α - sowie einer β A- oder β B-Untereinheit, über Disulfidbrücken verbunden, bestehen und deren wichtigste endokrine Funktion in einem hemmenden Effekt auf die hypophysäre FSH-Sekretion und Synthese besteht [42]. Beide Hormone werden von den Granulosazellen des Ovars gebildet. Die Sekretion von Inhibin-A erfolgt vorwiegend in der Luteal-, die des Inhibin-B in der Follikelphase. Im Rahmen der ovariellen Alterungsprozesse kommt es perimenopausal einerseits zu einem Anstieg der FSH-Serumkonzentration in der frühen Follikelphase sowie andererseits zu einer Abnahme der Inhibin-B-Serumkonzentration [43, 44]. Während FSH nur eine indirekte Einschätzung der ovariellen Funktion gibt, kann eine direkte Beurteilung durch die Inhibin-B-Konzentration im Serum erfolgen, da sie von den Granulosazellen selbst produziert wird [27]. Diese physiologischen Schwankungen legen die Vermutung nahe, dass Inhibin-B von den Granulosazellen der kleinen antralen Follikel der rekrutierten Kohorte gebildet wird [22, 45]. Eine Studiengruppe konnte bei erhöhten frühfollikulären FSH-Konzentrationen niedrigere Serumkonzentrationen von Inhibin-B bei älteren perimenopausalen Frauen, verglichen mit jüngeren Frauen, zeigen [46]. Eine weitere Arbeitsgruppe zeigte schließlich eine Abnahme der Inhibin-B-Konzentration noch vor Anstieg der FSH-Konzentration bei einer Reduktion der ovariellen Antwort auf eine Gonadotropinstimulation. Weiters zeigte sich bei Patientinnen im Rahmen einer IVF-/ICSI-Behandlung ein besseres Ansprechen auf eine COH und eine höhere Schwangerschaftsrate bei einer Inhibin-B-Serumkonzentration von ≥ 45 pg/ml als in der Gruppe mit niedrigeren Konzentrationen [47].

Auf die in der Reproduktionsmedizin relevante Fragestellung des ovariellen Ansprechens auf eine COH konnte jedoch mit der Bestimmung von Inhibin-B keine klare Antwort im Hinblick auf „poor responders“ gefunden werden [48]. In einer prospektiven Studie zur Bestimmung der Anzahl der rekrutierten Follikel nach Downregulation mittels GnRH-Agonisten und anschließender Gonadotropinstimulation zeigte sich der Anstieg der Inhibin-B-Konzentration als gutes Korrelat [44]. Dieser Konzentrationsanstieg wurde nach Durchführung eines Exogenous-FSH-Ovarian-Reserve-Tests (EFORT) zur Vorhersage des ovariellen Ansprechens im Rahmen einer COH beschrieben [49, 50].

Basales Inhibin-B ist assoziiert mit der Anzahl der heranreifenden Follikel in einem IVF-Zyklus. Hinsichtlich der Aussagekraft von Inhibin-B bezüglich der Schwangerschaftsrate gibt es uneinheitliche Daten, welche einerseits einen Zusammenhang in der Schwangerschaftsrate und andererseits keinen Zusammenhang beschreiben [45, 47, 51]. Die Wertigkeit des basalen Inhibin-B, gemessen in der frühen Follikelphase zur Beurteilung des ovariellen Ansprechens auf eine COH, scheint unsicher zu sein [50]. Eine Abnahme der Inhibin-B-Konzentration könnte bei der Vorhersage einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz eine Rolle spielen [45], hier konnte ein signifikanter Zusammenhang mit autosomalen Mutationen der Inhibin- α -Kette gezeigt werden [52]. Inhibin-B lässt keine Vorhersage für eine spätere Fehlgeburt bei subfertilen, ovulatorischen Frauen zu [53]. Dies spricht für eine Aussagekraft des Serum-Inhibin-B für den quantitativen Teil der ovariellen Reserve.

■ „Antral follicle count“ (AFC)/Anzahl der antralen Follikel

Die antralen Follikel sind definiert durch ihre Größe: < 10 mm im Durchmesser haltend, gemessen via transvaginaler Sonographie in der frühen Follikelphase. Die Anzahl an kleinen Follikeln bis zu 6 mm reflektiert die ovarielle Reserve besser als der totale AFC, in dem Follikel bis zu einer Größe von 10 mm inkludiert sind [54]. Die Wertigkeit des AFC ist gut durch prospektive Studien belegt. Die Anzahl an kleinen, antralen Follikeln (2–6 mm) steht einerseits in signifikantem Zusammenhang mit dem Alter der Patientin [54, 55] und bestimmt andererseits unabhängig vom Alter die Ergebnisse aller endokrinen Tests zur Bestimmung der ovariellen Reserve [54]. Diese Follikel können bereits sehr früh in der Follikelphase, konkret am 2. Zyklustag, bestimmt werden [56]. Weiters determiniert die Anzahl der Kohorte der antralen Follikel mit 2–6 mm Größe die Anzahl der zu gewinnenden Eizellen im Rahmen einer COH und bietet somit eine Vorhersagemöglichkeit über das Ansprechen auf die COH [57] sowie auf die Abbruchrate [58]. Der AFC stellt eine überlegene bzw. zumindest gleichwertige Möglichkeit der Vorhersage der ovariellen Stimulierbarkeit im Vergleich zu aufwendigen und teuren endokrinologischen Tests wie CCCT und EFORT dar [59]. Der AFC ist somit ein weiterer Parameter zur Vorhersage des quantitativen Teils der ovariellen Reserve.

■ Ovarialvolumen

Das im Rahmen einer transvaginalen Sonographie bestimmte Ovarvolumen (OVVOL), kleinstes und mittleres Ovarvolumen, korreliert negativ mit dem Alter, wobei sehr kleine Ovarien in allen Altersklassen beobachtet werden können [60]. Erst mit der Menopause kommt es zu einem gehäuften deutlichen Kleinerwerden der Ovarien [61]. Bei Frauen mit kleinen OVVOL zeigte sich eine höhere IVF-Abbruchrate, wobei hier der Grenzwert mit 3 cm^3 angegeben wurde [62]. Des Weiteren wurde eine Korrelation des OVVOL mit der im Rahmen eines IVF-/ICSI-Zyklus gewonnenen Eizellanzahl beschrieben [63]. Insbesondere bei PCO-entsprechenden Ovarien zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Ovarvolumen und der Eizellanzahl [64]. Die Erhebung des Ovarvolumens selbst ist aufwendig und mit untersucherabhängigen Schwankungen verbunden. Somit ist es nur eingeschränkt zur Beschreibung der ovariellen Reserve geeignet.

■ Weitere Parameter

Aufgrund der durch die erhöhte FSH-Sekretion bedingten verkürzten Follikelreifungsphase mit steigendem chronologischem Alter kommt es zu einem fortgeschritteneren Reifestadium am 3. Zyklustag, was wiederum die erhöhten basalen Serum-Östradiol-Werte in diesem Kollektiv am 3. Zyklustag erklären [65]. Zum einen konnte eine Korrelation des basalen Östradiols mit der Schwangerschaftsrate in einem IVF-/ICSI-Zyklus beschrieben und ein Cut-off mit 80 pg/ml angegeben werden. Jedoch gibt es auch Studien mit widersprüchlichen Aussagen hierzu [65, 29]. Die Wertigkeit von Östradiol in der Vorhersage der ovariellen Reserve ist dementsprechend fraglich [8].

Eine weitere Möglichkeit ist der Clomiphen-Citrat-Challenge-Test (CCCT), der die Gabe von Clomiphen-Citrat 100 mg zwischen dem 5. und 9. Zyklustag sowie die Bestimmung von FSH am 3. und 10. Zyklustag vorsieht. Da dieser mit einem entsprechenden Aufwand verbunden ist, scheint er gegenüber den zu Beginn eines Zyklus zu bestimmenden Hormonparametern im Nachteil. Eine Korrelation des Ergebnisses des CCCT mit der Eizellanzahl ist beschrieben, jedoch anderen Parametern wie der Kombination von chronologischem Alter und basalem Serum-FSH nicht überlegen [66]. Das FSH-/LH-Verhältnis ist ein weiterer Marker der ovariellen Reserve und erhöht sich bereits vor einem FSH-Anstieg, bedingt durch das zeitlich verzögerte Ansteigen des Serum-LH-Spiegels bei eingeschränkter Ovarfunktion. Bei einem Cut-off von $\geq 3,6$ zeigte sich eine Korrelation mit der Eizellanzahl, welche im Rahmen eines IVF-Zyklus gewonnen wurde [67]. Im Rahmen von Biopsien der Ovarien konnte eine Abnahme der Follikeldichte im Alter beschrieben werden. Insbesondere bei Frauen > 35 Jahre konnte ein enger Zusammenhang zwischen Alter und Follikeldichte erhoben werden [68]. Für die routinemäßige Bestimmung der Follikeldichte, welche die ovarielle Reserve beschreibt, ist diese Methode zu aufwendig. Jedoch spielt diese Methode für die Konservierung von Ovarialgewebe vor einer Chemo- oder Strahlentherapie eine Rolle [69].

Diskussion

Alle angeführten Marker haben eine prognostische Wertigkeit in der Beurteilung der ovariellen Reserve, sie unterscheiden sich jedoch in Hinblick auf den Erhebungsaufwand und ihre Aussagekraft bezüglich des quantitativen oder qualitativen Anteils der ovariellen Reserve. Die parallele Bestimmung aller in dieser Übersicht angeführten Parameter dürfte schon aus diesem Grund keinen Sinn ergeben, da die einzelnen Werte nicht immer unabhängig voneinander sind. So spielen AMH und Inhibin-B, produziert von unreifen ovariellen Follikeln, in der Regulation der FSH-Sekretion der Hypophyse eine Rolle und beeinflussen sich so gegenseitig [70]. Auch gibt es eine enge Korrelation des AMH mit AFC [39], wobei die Reproduzierbarkeit des Serum-AMH-Spiegels dem AFC überlegen ist. Der AFC hingegen lässt sich relativ einfach vor einer Stimulation mittels transvaginaler Sonographie erheben. FSH ist in der Vorhersage der im Rahmen einer kontrollierten ovariellen Stimulation zu erwartenden Anzahl der heranreifenden und der zu gewinnenden Eizellen den Parametern LH, Östradiol sowie dem biologischen Alter überlegen [29]. Ein Vorteil von AMH und Inhibin ist ihre direkte Einschätzung der ovariellen Funktion, da sie von den Granulosazellen produziert werden, im Vergleich zu FSH, welches nur indirekt die ovarielle Funktion beschreibt.

AMH wurde in mehreren Studien als aussagekräftiger in Hinblick auf die zu gewinnende Eizellanzahl und Schwangerschaftsrate im Rahmen einer IVF-/ICSI-Behandlung im Vergleich zu anderen Parametern wie FSH, Inhibin B und Östradiol beschrieben [71]. AMH zeigte sich in mehreren Studien als bester, einzeln verwendbarer Parameter zur Beurteilung der ovariellen Reserve [71–74], unter anderem auch wegen der Stabilität dieses Parameters, der über mehrere Zyklen relativ konstant zu bleiben scheint und deswegen nicht unbedingt vor jedem IVF-/ICSI-Versuch neu bestimmt werden muss. Auf-

wendige Tests wie die Messung des Ovarialvolumens, der CCCT oder die Ovarialbiopsie sind aus praktischen Gründen auf spezielle Fragestellungen beschränkt. Die Kombination von einzelnen Parametern zur Vorhersage des quantitativen und qualitativen Anteils der ovariellen Reserve ist den einzelnen überlegen, wie eine Studie, in der FSH und das chronologische Alter bei 1478 IVF-Zyklen zur Vorhersage gemeinsam verwendet wurden, zeigen konnte [75, 29]. Auch konnte eine Studie mit Kombination von AMH, AFC und Inhibin-B aussagekräftigere Ergebnisse zeigen als die einzelne Verwendung dieser Parameter [71].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es keinen einzelnen Parameter zu geben scheint, der alleine die ovarielle Reserve zu beschreiben vermag, jedoch die Kombination von 2 Parametern bereits eine gute Aussagekraft ergibt. Derzeit erscheint das AMH den quantitativen Teil der ovariellen Reserve und das chronologische Alter den qualitativen Teil der ovariellen Reserve am besten zu definieren.

Relevanz für die Praxis

Die Einschätzung der ovariellen Reserve ist für die Beratung sowie für die Planung einer Kinderwunschbehandlung von besonderer Bedeutung. Die Kombination einzelner Parameter wie Alter der Patientin und Anzahl der antralen Follikel liefert aussagekräftige Ergebnisse über die im Rahmen einer ART-Behandlung zu erwartende Anzahl an Eizellen und ihre Qualität.

Literatur:

1. Beart G. Delayed childbearing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 71–3.
2. Heck K, Schoendorf C, Ventura S, Kiely J. Delayed childbearing by education level in the United States, 1969–1994. *Maternal Child Health J* 1997; 1: 81–8.
3. Gindoff PR, Jewelewicz R. Reproductive potential in the older women. *Fertil Steril* 1986; 46: 989–1001.
4. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141–54.
5. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, Sunde A, Templeton A, Van Steirteghem A, Cohen J, Crosignani PG, Devroey P, Diedrich K, Fauser BC, Fraser L, Glasier A, Liebaers I, Mautone G, Penney G, Tarlatzis B; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and aging. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 261–76.
6. Maheshwari A, Porter M, Shetty A, Bhattacharya S. Women's awareness and perceptions of delay in childbearing. *Fertil Steril* 2008; 90: 1036–42.
7. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 101.
8. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks JD, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reprod Update* 2006; 12: 685–718.
9. Frank O, Bianchi PG, Campana A. The end of fertility: age, fecundity and fecundability in women. *J Biosoc Sci* 1994; 26: 349–68.
10. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 93–104.
11. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003; 18: 1234–43.
12. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2006; 21: 1680–97.
13. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)*. *Hum Reprod* 2009; 24: 1267–87.
14. Shebl O, Ebner T, Sir A, Sommergruber M, Tews G. The role of mode of conception on the outcome of twin pregnancies – a review. *Minerva Ginecol* 2009; 61: 141–52.

15. Hourvitz A, Machtinger R, Maman E, Baum M, Dor J, Levron J. Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old? *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 599–603.
16. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Anti-müllerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 713–6.
17. Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. The impact of smoking on anti-müllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause* 2010; 17: 571–6.
18. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328–36.
19. Fasouliotis SJ, Simon A, Laufer N. Evaluation and treatment of low responders in assisted reproductive technology: a challenge to meet. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 357–73.
20. Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in assisted reproduction. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 197–203.
21. de Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER, Burger CW, van Leeuwen FE. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod* 2003; 18: 1544–52.
22. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 231–7.
23. Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod* 1995; 10: 1706–10.
24. Abdalla HI, Burton G, Kirkland A, Johnson MR, Leonard T, Brooks AA, Studd JW. Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors. *Hum Reprod* 1993; 8: 1512–7.
25. Weghofer A, Barad D, Li J, Gleicher N. Aneuploidy rates in embryos from women with prematurely declining ovarian function: a pilot study. *Fertil Steril* 2007; 88: 90–4.
26. Akande VA, Fleming CF, Hunt LP, Keay SD, Jenkins JM. Biological versus chronological ageing of oocytes, distinguishable by raised FSH levels in relation to the success of IVF treatment. *Hum Reprod* 2002; 17: 2003–8.
27. Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Chromosome status of untransferred (spare) embryos and probability of pregnancy after in vitro fertilisation. *Lancet* 1992; 340: 391–4.
28. Beemsterboer SN, Homburg R, Gorter NA, Schats R, Hompes PG, Lambalk CB. The paradox of declining fertility but increasing twinning rates with advancing maternal age. *Hum Reprod* 2006; 21: 1531–2.
29. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651–4.
30. Ebrahim A, Rienhardt G, Morris S, Kruger TF, Lombard CJ, Van der Merwe JP. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 predict ovulation stimulation response. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 130–6.
31. Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79: 63–8.
32. Massie JA, Burney RO, Milki AA, Westphal LM, Lathi RB. Basal follicle-stimulating hormone as a predictor of fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 2008; 90: 2351–5.
33. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142: 4891–9.
34. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 85–90.
35. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357–62.
36. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005; 20: 923–7.
37. Peñarrubia J, Fábregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian 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; 20: 915–22.
38. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92: 1586–93.
39. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90: 737–43.
40. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006; 21: 2022–6.
41. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065–71.
42. Seufert R, Schaffrath M, Fischl F, Pollow K. Inhibine und aktivine-hormonelle Faktoren mit großer Bedeutung für die Frauenklinik. *J Fertil Reprod* 2005; 3: 12–5.
43. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, Friedman CI. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998; 70: 119–23.
44. Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly AS, Anderson RA. Prospective analyses of the relationship between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod* 2003; 18: 35–44.
45. Seifer DB, Scott RT, Bergh PA, Arbogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danfoth DR. Day 3 serum inhibin-B may be the earliest indication of diminished ovarian reserve in woman undergoing ART. *Fertil Steril* 1999; 72: 63–5.
46. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal and older woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1038–45.
47. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum Inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110–4.
48. Jayaprasakan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-b, and three dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 93: 855–64.
49. Dzik A, Lambert-Messerlian G, Izzo VM, Soares JB, Pinotti JA, Seifer DB. Inhibin B response to EFFORT is associated with the outcome of oocyte retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 2000; 74: 1114–7.
50. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2003; 18: 1422–7.
51. Corsson SL, Gutman J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile woman. *Hum Reprod* 1999; 14: 2818–21.
52. Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2010; 16: 39–50.
53. Haadsma ML, Groen H, Fidler V, Seinen LH, Broekmans FJ, Heineman MJ, Hoek A. The predictive value of ovarian reserve tests for miscarriage in a population of subfertile ovulatory woman. *Hum Reprod* 2009; 24: 546–52.
54. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EM, Groenewoud ER, Heineman MJ, Hoek A. The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22: 1925–31.
55. Kline J, Kinney A, Kelly A, Reuss ML, Levin B. Predictors of antral follicle count during the reproductive years. *Hum Reprod* 2005; 20: 2179–89.
56. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505–10.
57. Jayaprasakan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, Raine-Fenning N. The cohort of antral follicles measuring 2–6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2009 [Epub ahead of print].
58. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220–3.
59. Kwee J, Elting MW, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9.
60. Lass A, Skull J, McVeigh E, et al. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12: 294–7.
61. Tepper R, Zalel Y, Markov S, et al. Ovarian volume in postmenopausal women: suggestions to an ovarian size nomogram for menopausal age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 208–11.
62. Sharara FI, McClamrock HD. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 57–60.
63. Frattarelli JL, Lauria-Costab DF, Miller BT, Bergh PA, Scott RT. Basal antral follicle number and mean ovarian diameter predict cycle cancellation and ovarian responsiveness in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000; 74: 512–7.
64. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220–3.
65. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 991–4.
66. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005; 20: 163–9.
67. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three follicle-stimulating hormone: luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 588–93.
68. Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RM. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997; 12: 1028–31.
69. Lass A. Assessment of ovarian reserve: is there still a role for ovarian biopsy in the light of new data? *Hum Reprod* 2004; 19: 467–9.
70. Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 253–67.
71. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum anti-müllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82: 1323–9.
72. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005; 112: 1384–90.

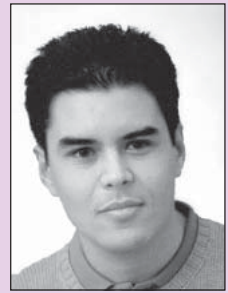
73. Fanchin R, Schönauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Muellerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323–7.

74. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomark Insights* 2008; 3: 259–68.

75. Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784–91.

OA Dr. med. Omar Josef Shebl

Geboren 1976. 1994–2000 Studium der Medizin an der Universität Wien. 2001–2008 Ausbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin am AKH Linz und Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Landes-, Frauen- und Kinderklinik Linz. Seit 2008 Oberarzt an der Landes-, Frauen- und Kinderklinik Linz.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)