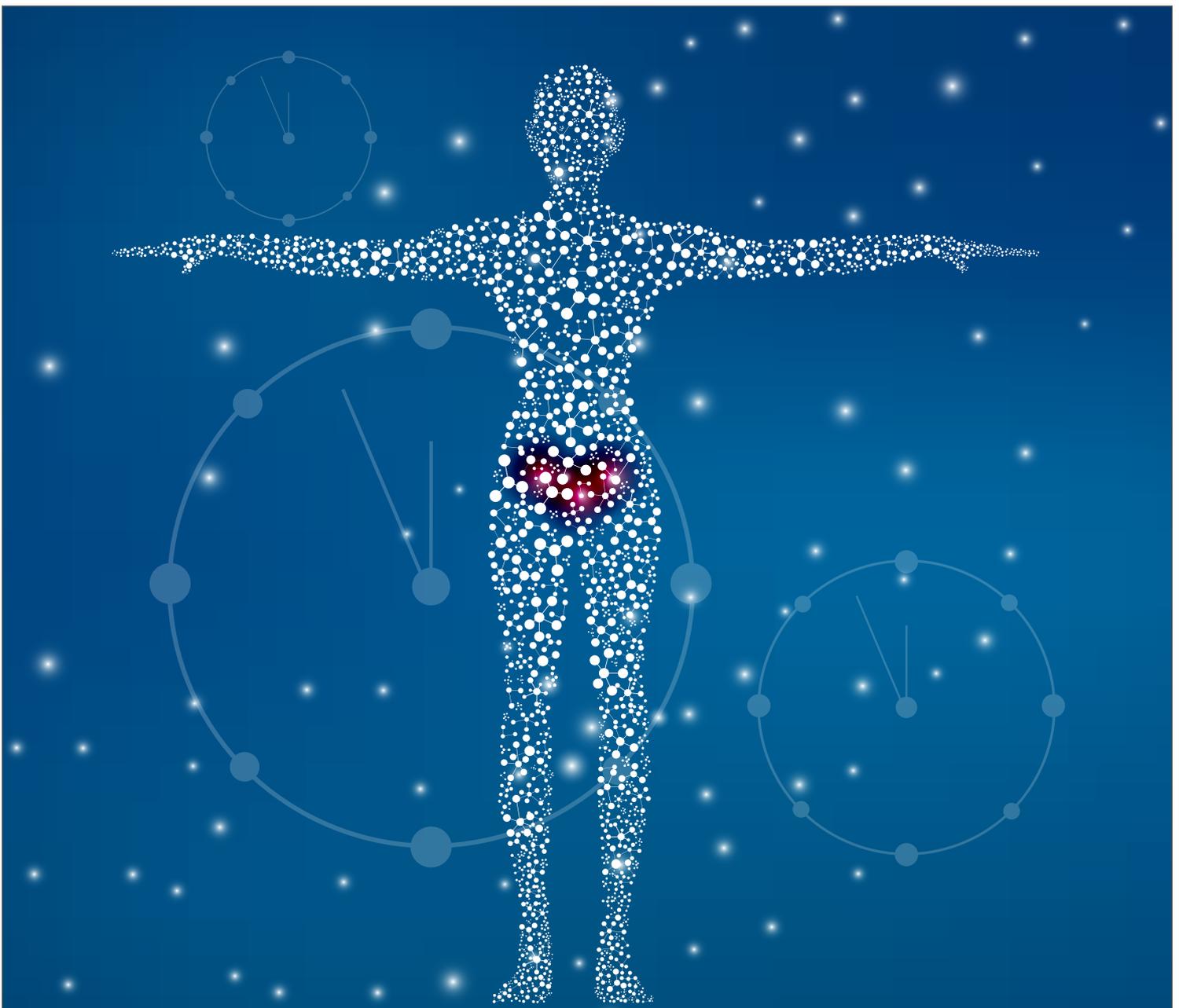




BIOSCIENTIA
MEDIZIN. LABOR. SERVICE.

ANTI-MÜLLER-HORMON

ZEIGT DIE OVARIELLE FUNKTIONSRISERVE AN



// OVARIELLE FUNKTIONSRESERVE

DARUM GEHT'S

- Das Glykoprotein AMH ist ein Marker für die Abschätzung der Ovar-Reserve, der Stimulierbarkeit der Eierstöcke und ein Prognosefaktor für IVF.
- AMH wird nur von den potenziell reifungsfähigen Primärfollikeln und den Sekundärfollikeln gebildet. Daher besteht eine sehr gute Korrelation zwischen dem Serum-AMH-Spiegel und der Anzahl der potenziell reifungsfähigen Follikel und damit der Funktionsreserve des Ovars.
- Bei Frauen über 30 und besonders über 35 Jahre kann AMH als Screening-Test zum Abschätzen des Fertilitätsstatus eingesetzt werden.
- Eine Prognoseabschätzung ist insbesondere bei der Entscheidung für oder gegen eine Kinderwunschbehandlung angeraten.

PHYSIOLOGIE DER AMH-WIRKUNG

AMH spielt während der Embryonalentwicklung eine Rolle bei der Geschlechtsdifferenzierung. Unter dem Einfluss des in den Sertoli-Zellen gebildeten AMH werden beim männlichen Feten die Müller'schen Gänge zurückgebildet. Dies führt zur normalen Entwicklung des männlichen Genitale. Die fehlende Produktion dieses Hormons im weiblichen Feten hingegen bewirkt die Ausbildung der Müller'schen Gänge zu den inneren weiblichen Geschlechtsorganen.

Seit der Geburt sind im Eierstock bereits alle Eianlagen für das gesamte Leben vorhanden. Aus diesem Follikelpool (ca. 500.000 Primärfollikel) entwickeln sich im Laufe des Lebens nur maximal 400 – 500 sprungreife Follikel.

Bei der Frau wird AMH mit Beginn der Pubertät ähnlich wie Inhibin B von den Granulosazellen der heranwachsenden Follikel des Ovars gebildet. Es hat wesentliche Funktionen in der Selektion des dominanten, zum Eisprung kommenden Follikels und hemmt die Follikelrekrutierung aus dem Pool ruhender Eianlagen. Auch hemmt AMH die FSH-Wirkung (FSH= Follikel-stimulierendes Hormon) an wachsenden Follikeln und erhöht die LH-Ausschüttung. Steigende Spiegel von Östradiol hemmen später die AMH-Produktion in den kleinen Follikeln (Abb.1: Hormonelle Regulation des menstruellen Zyklus).

Anti-Müller-Hormon (AMH), auch Mullerian Inhibiting-Substance (MIS) genannt, ist ein homodimeres Glykoprotein aus der TGFβ-Familie. Diese ist wesentlich an Zellwachstum und -differenzierung beteiligt. Mit einem Molekulargewicht von 140 kDa ist es viermal größer als LH oder FSH.

KLINISCHE BEDEUTUNG UND INDIKATIONEN

Die Größe des ruhenden Follikelpools weist erhebliche, interindividuelle Schwankungen auf. Die individuelle Positionierung einer Patientin auf dem Perzentilennormogramm erleichtert hierbei die Interpretation von AMH-Messungen wesentlich. (Abb. 2 [1]).

Entsprechend dem Verlust an ovarieller Funktionsreserve sinkt der AMH-Spiegel mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab, wobei ein signifikanter Abfall schon deutlich vor einem eindeutigen Anstieg des FSH nachweisbar ist [2].

Ein AMH-Wert auf der 50. Perzentile (schwarze Linie) besagt, dass 50% der altersgleichen Frauen einen höheren, aber auch 50% einen niedrigeren AMH-Wert haben. AMH-Werte unter dieser 50. Perzentile sprechen dafür, dass die biologische Uhr, bezogen auf das Frauenalter, vorgeht.

AMH-Werte über dem 50. Perzentil deuten darauf hin, dass die biologische Uhr nachgeht und somit noch eine relativ hohe ovarielle Reserve vorhanden ist. Für jede Frau ist eine individuelle Einordnung auf ihre Perzentile möglich.

TAB. 1 // AMH-SPIEGEL BEI FRAUEN

| | |
|---------------------------|---------------|
| FERTILE PHASE | 1,3–11,0 µg/l |
| EINGESCHRÄNKTE FERTILITÄT | < 1,3 µg/l |
| INFERTILE PHASE | < 0,025 µg/l |

Bei AMH-Spiegeln unter 1,3 µg/l weisen über 80% aller Frauen eine eingeschränkte ovarielle Funktionsreserve auf.

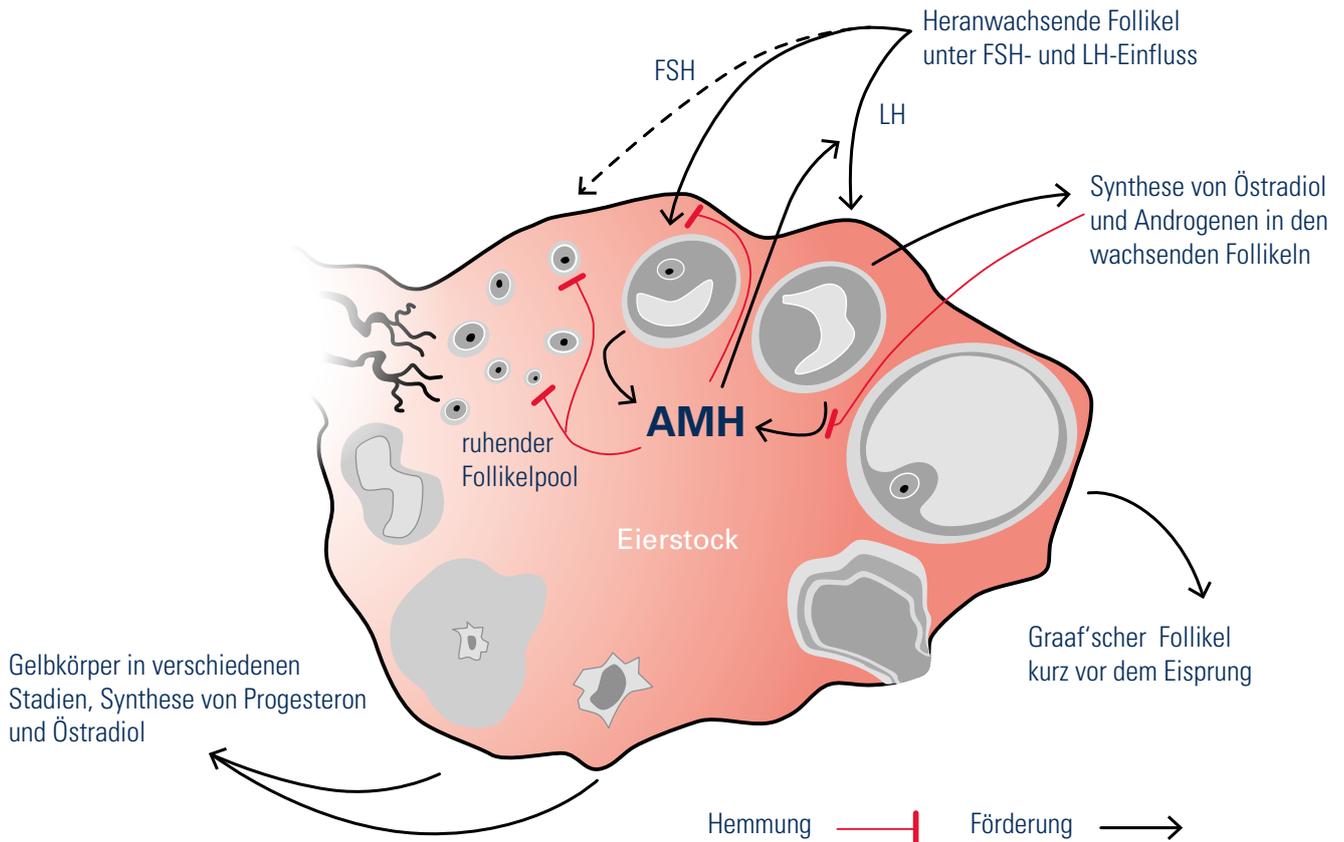


ABB. 1 Hormonelle Regulation des menstruellen Zyklus. Das AMH hat wesentliche Funktionen in der Selektion des dominanten, zum Eisprung kommenden Follikels. Es hemmt die Follikelrekrutierung aus dem Pool ruhender Eianlagen. Es hemmt die FSH-Wirkung (FSH= Follikel-stimulierendes Hormon) an wachsenden Follikeln und es erhöht die LH-Ausschüttung. Steigende Spiegel von Östradiol hemmen später die AMH-Produktion in den kleinen Follikeln. Quelle: Prof. Dr. med. Christian Gnoth

AMH ist der aufschlussreichste Marker zur Beurteilung der ovariellen Funktionsreserve, weil:

- es nur von den potenziell reifungsfähigen Primärfollikeln und den Sekundärfollikeln gebildet wird.
- es indirekt den Vorrat der potenziell reifungsfähigen Follikel und damit die Funktionsreserve des Ovars widerspiegelt [2, 3].
- es im Hinblick auf die Abschätzung der ovariellen Funktionsreserve keine zyklusabhängigen Schwankungen wie Inhibin B und FSH hat.
- es eine deutlich bessere Aussagekraft in Bezug der Ansprechrate auf eine ovarielle Stimulation gegenüber Inhibin B hat [2].
- Bei Frauen über 30 und besonders über 35 Jahren kann AMH als Screening-Test zum Abschätzen des Fertilitätsstatus eingesetzt werden.

Frauen, die Kinderwunsch haben, kann so eine Hilfestellung für ihre Familienplanung gegeben werden [4] (Abb. 3 [5]).

- Somit kann AMH zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Zyklus untersucht werden, während für die Untersuchung von FSH und Inhibin B der 3.–5. Zyklustag gewählt werden sollte [6,7].
- Erniedrigte Werte sprechen für eine eingeschränkte ovarielle Funktionsreserve und ein schlechtes Ansprechen auf eine ovarielle Stimulation.
- Bei einem Wert von $< 1,3 \mu\text{g/l}$ zeigen altersunabhängig über 80 % der Frauen eine eingeschränkte ovarielle Funktionsreserve, und es zeigt sich bei 90 % eine ungenügende ovarielle Antwort auf eine Stimulation. Daher benötigen Patientinnen mit niedrigen AMH-Werten bei einer Stimulation deutlich höhere Dosen von rFSH als Frauen mit normalen oder hohen Spiegeln [7].

- Bei Patientinnen, die im Rahmen einer Stimulationsbehandlung ein ovarielles Überstimulations-Syndrom entwickelten, fand man sechsfach erhöhte Spiegel im Vergleich zu normalen Kontrollen [8]. Vor jeder IVF/ICSI-Behandlung sollte daher die AMH-Konzentration bestimmt werden. Die Bestimmung ermöglicht eine Individualisierung der Therapie [4, 9, 10].
- Bei AMH-Werten $< 0,025 \mu\text{g/l}$ befindet sich die Patientin bereits in der infertilen Phase [11].
- Bei AMH-Werten von $< 0,13 \mu\text{g/l}$ ist eine IVF-Behandlung nicht mehr sinnvoll.
- Bei AMH-Werten von $< 0,7 \mu\text{g/l}$ können bei einer Stimulation mit einer angepassten erhöhten rFSH-Dosis in der Regel maximal 2 Oozyten gewonnen werden [4].

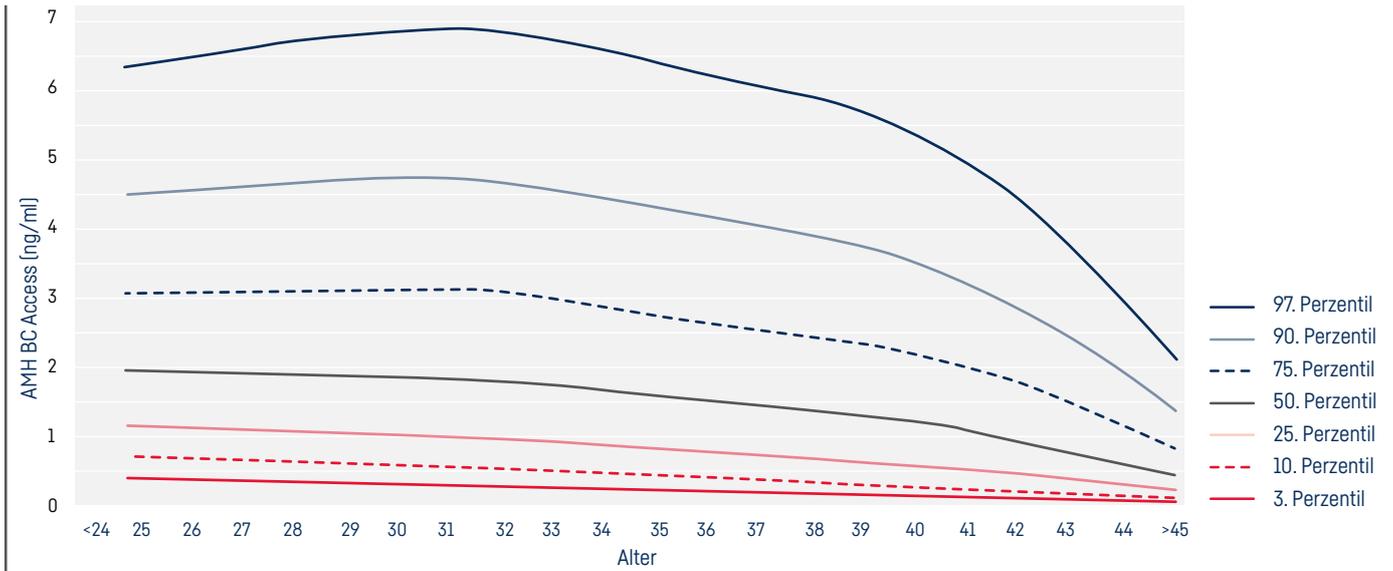


ABB. 2 Perzentilennomogramm für das Anti-Müller-Hormon (AMH).
 Blau: die biologische Uhr ist zurückgestellt, Rot: die biologische Uhr ist vorgestellt. Quelle: Prof. Dr. med. Christian Gnoth

- Bei Patientinnen mit PCO-Syndrom werden deutlich erhöhte AMH-Konzentrationen im Serum gemessen. Auch die Konzentration in anovulatorischen Zyklen ist stark erhöht. AMH unterdrückt in den Ovarien das Follikelwachstum.
- Die gesteigerte AMH-Bildung in zystischen Ovarien könnte für das Scheitern von Follikelwachstum und Ovulation mitverantwortlich sein [12, 13, 14].
- Das AMH sinkt bei längerer Anwendung hormoneller, empfängnisverhütender Mittel (z. B. Antibabypille) um bis zu 30 %.
- Die Bestimmung von AMH in Kombination mit der Bestimmung von Inhibin B und anderen Tumormarkern kann nützlich sein bei der Therapie- und Verlaufs-Kontrolle von Granulosazelltumoren nach operativer Tumorentfernung.

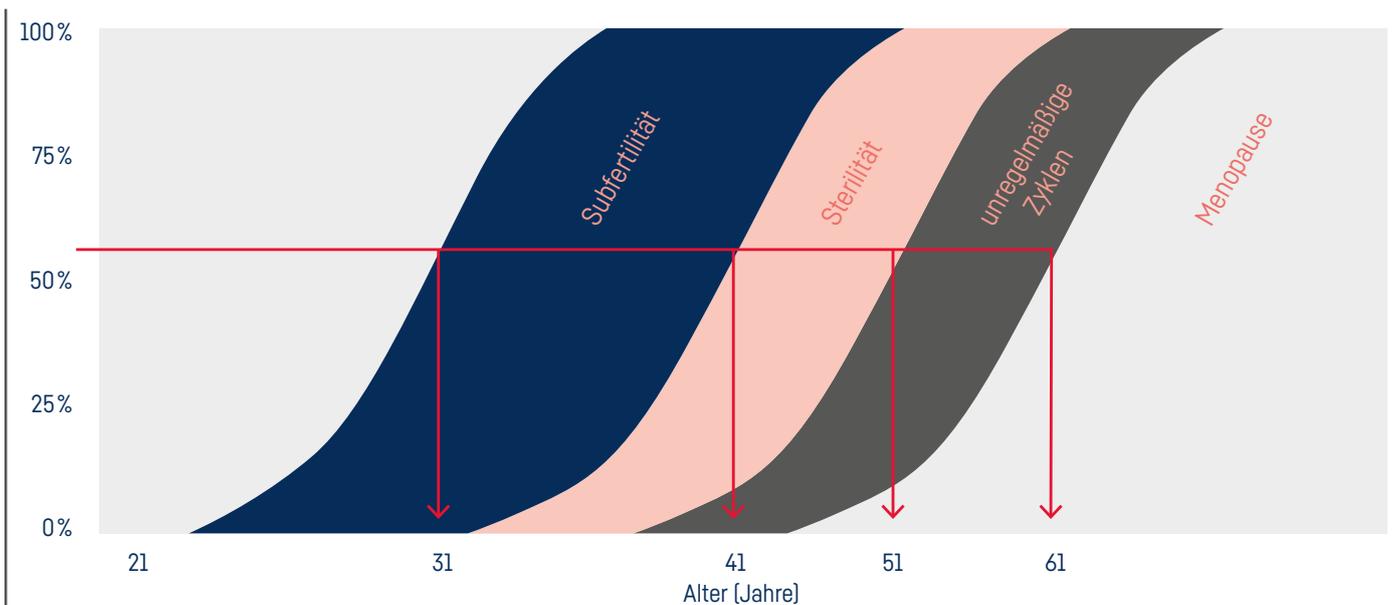


ABB. 3 Altersabhängige Entwicklung der Fertilität, modifiziert nach te Velde & Pearson; 2002.

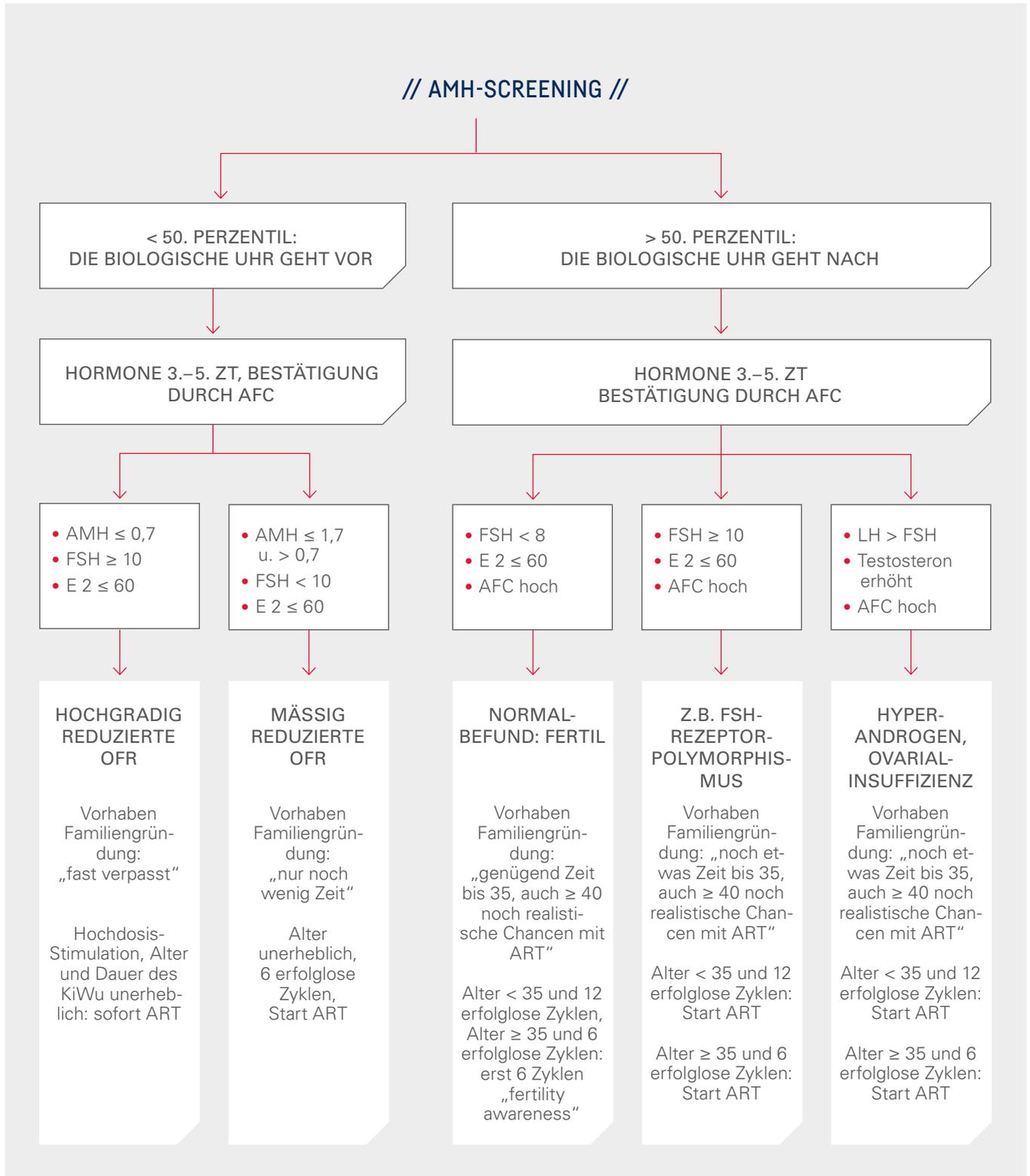


ABB. 4 Möglicher diagnostischer und therapeutischer Algorithmus für die Frau bei unerfülltem Kinderwunsch mit AMH in der Basisdiagnostik

Flussdiagramm des AMH-Screenings und Vorschläge für das weitere Vorgehen. ART umfassen ovarielle Stimulationen, intrauterine Inseminationen und alle extrakorporalen Maßnahmen, „Fertility awareness“ ist optimales (Selbst-)Monitoring des Zyklus zum Ausschöpfen des maximalen Spontankonzeptionspotenzials – ein unauffälliges Spermogramm vorausgesetzt. [16]

AFC = Antral follicle count, AMH = Anti-Müller-Hormon, ART = Maßnahmen der assistierten Reproduktion, E2 = Östradiol, FSH = follikelstimulierendes Hormon, KiWu = Kinderwunsch, OFR = ovarielle Funktionsreserve, ZT = Zyklustag

TAB. 2 // AMH – MÖGLICHE KLINISCHE ANWENDUNGEN [11]

| PATIENTENGRUPPE | Einsatzgebiet |
|-------------------------------|---|
| FRAUEN IM REPRODUKTIVEN ALTER | <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Ovar-Reserve • Prognosefaktor für IVF • Abschätzung der Stimulierbarkeit der Eierstöcke und Anpassung der hormonellen Stimulation • Perimenopause • Prämaures Ovarversagen (POF) • Granulosazelltumor-Verlaufskontrolle, Erfassung der Ovartoxizität bei Chemotherapie • Einschätzung der ovariellen Reaktion bei Fettleibigkeit und PCO • Erfassung von Patientinnen, die von einem erhöhten OHSS-Risiko betroffen sind |
| MÄNNER | Männliche Infertilität, Hodenfunktion |
| FRAUEN | Gonadenfunktion bei präpubertären Kindern (Kryptorchismus, Geschlechtsdifferenzierung, Einsetzen der Pubertät u. a.) |

AMH-ANWENDUNG BEIM MÄNNLICHEN GESCHLECHT

Beim männlichen Geschlecht kann die AMH-Bestimmung zur Untersuchung der Gonadenfunktion, zur Differenzialdiagnose von Intersexualität und Kryptorchismus/Anorchismus sowie der Diagnose von Pubertas praecox/tarda hilfreich sein.

AMH ist geeignet, bei kryptorchen Jungen das Vorhandensein von Hoden nachzuweisen [15].

REFERENZBEREICH

Erwachsene Frauen, fertile Phase: 1,3–11 µg/l Werte > 1,3 µg/l zeigen eine ausreichende ovarielle Restfunktion an.

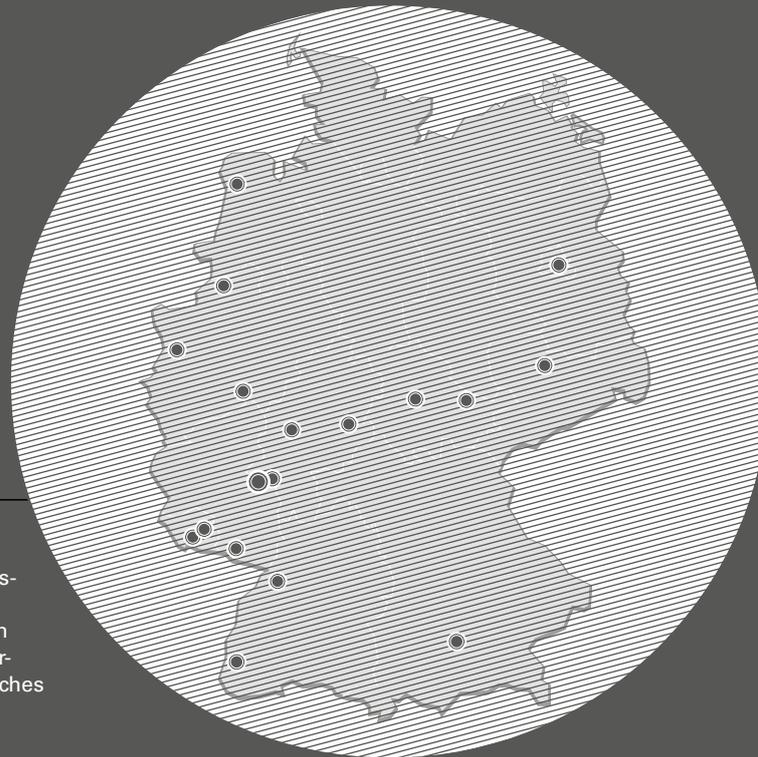
Altersabhängige Referenzbereiche für Mädchen und Jungen sowie Männer, siehe Befund.

MATERIAL

1 ml Serum (Postversand möglich)

QUELLENANGABEN / LITERATUR

1. Almog B et al.: Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study, *Fertil Steril* 95(7):2359-63, 2363.e1., 2011
2. de Vet A et al.: Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging, *Fertil Steril* 77(2): 357–62., 2002.
3. Visser J A et al.: Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 131: 1–9, 2006.
4. Gnoth C et al.: Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human Reprod.* 23: 1359–65, 2008.
5. te Velde ER & Pearson PL: The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8(2):141-54, 2002.
6. Tsepelidis S et al.: Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Human Reproduction* 22: 1837–1840, 2007.
7. La Marca et al.: Serum anti-Müllerian hormone through-out the human menstrual cycle. *Human Reproduction* 21: 3103–3107, 2006.
8. Nakhuda GS et al.: Elevated serum müller-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing invitro fertilization. *Fertil Steril* 85: 1541–1543, 2006.
9. Nelson SM et al.: Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles – implications for individualization of therapy. *Human Reprod* 22: 2414–421, 2007.
10. Ebner T et al.: Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod* 21: 2022–2026, 2006.
11. Katzorke T.: AMH – ein neuer ovarieller Marker mit zunehmender klinischer Bedeutung. *Frauenarzt* 49: 406–408, 2008.
12. Chu MC et al.: Müllerian-inhibiting substance reflects ovarian findings in women with polycystic ovary syndrome better than does inhibin B. *Fertil Steril* 84: 1685–1688, 2005.
13. Cook C et al.: Relationship between serum müller-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 77: 141–46, 2002.
14. Pellat L et al.: Granulosa cell production of anti-müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 240–245, 2007.
15. Muttukrishna S et al.: Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis. *Fertil Steril* 88: 516–518, 2007.
16. Gnoth C. Das Anti-Müller-Hormon. Ein Blick auf die biologische Uhr? *Gynäkologische Endokrinologie* 4; 238–243, 2011.



LABOR | NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an 19 Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

REGIONALLABORE

BERLIN

Lützowstraße 89/ 90
10785 Berlin
T +49 30 48526100
F +49 30 48526275

FREIBURG

Berliner Allee 2
79110 Freiburg
T +49 761 4000650
F +49 761 40006510

GIESSEN

Rudolf-Diesel-Straße 4
35394 Gießen
T +49 641 300210
F +49 641 30021100

INGELHEIM

Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
T +49 6132 7810
F +49 6132 781214

JENA

Orlaweg 2
07743 Jena
T +49 3641 40130
F +49 3641 401338

KARLSFELD

Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
T +49 8131 5940
F +49 8131 594109

KARLSRUHE

Am Rüppurrer Schloß 1
76199 Karlsruhe
T +49 721 6277500
F +49 721 6277900

MAINZ

Wallstraße 3-5
55122 Mainz
T +49 6131 576080
F +49 6131 5760844

MOERS

Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
T +49 2841 1060
F +49 2841 10618

SAARBRÜCKEN

Winterberg 1
66119 Saarbrücken
T +49 681 88379133
F +49 681 88379142

ST. INGBERT

Otto-Kaiser-Straße 8a
66386 St. Ingbert
T +49 6894 9550100
F +49 6894 9550109

WEHNRATH

Albert-Einstein-Straße 13
51580 Wehnrath
T +49 2265 9929-0
F +49 2265 9929-99