

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

# **Anti-Müller-Hormon (AMH) und Schwangerschaftschance im Rahmen einer In- Vitro-Fertilisation (IVF)/ Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI)**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Ricarda Berkenheide  
aus Münster

promoviert am 16. März 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023



# Danksagung

Hier möchte ich allen beteiligten Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Privatdozentin Dr. med. Dolores Foth für die ausgezeichnete Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Professorin Dr. med. Gohar Rahimi für ihre Ermutigung der Themenbearbeitung bedanken.

Dem MVZ PAN Institut GmbH in Köln und den dort von 2011 bis 2017 behandelten Patientinnen danke ich für die Möglichkeit, ihre Daten in dieser Arbeit retrospektiv zu analysieren.

Weiter möchte ich Herrn Diplom-Mathematiker Dr. rer. medic. Heinz Haverkamp und Frau Diplom-Biologin Dr. rer. nat. Petra Schiller für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken. An dieser Stelle danke ich auch meinem Cousin, Nils Berkenheide für seine Erklärungen zur statistischen Datenauswertung.

Nicht zuletzt danke ich besonders meinem Vater für die repetitive Durchsicht und die stetigen Korrekturen meiner Dissertation, sowie meinen beiden Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung und Geduld während meines Studiums und darüber hinaus.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1. Ungewollte Kinderlosigkeit in der deutschen Gesellschaft und die assistierte Reproduktion	10
2.2. Assistierte Reproduktion	12
2.2.1. Physiologie	12
2.2.1.1. Follikulogenese	12
2.2.1.2. Endokrinologische Regulation	13
2.2.2. In-Vitro-Fertilisation und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	14
2.3. Das Anti-Müller-Hormon	17
2.3.1. AMH in der Follikulogenese	17
2.3.2. Physiologische AMH-Konzentration im Serum	18
2.3.3. AMH-Konzentration im Serum und Einflussfaktoren	18
2.3.4. AMH-Konzentration im Serum und ovarielle Reserve	19
2.3.5. AMH-Konzentration im Serum und ovarielle Response bei assistierter Reproduktion	20
2.3.6. AMH-Konzentration im Serum und Schwangerschaftschance bei assistierter Reproduktion	21
2.4. Fragestellung der Arbeit	21
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>23</b>
3.1. Studiendesign	23
3.1.1. Patientinnenkollektiv	25
3.1.2. Behandlungsformen	27
3.2. Erfasste Parameter der assistierten Reproduktion	27
3.2.1. Bestimmung der AMH-Konzentration im Serum	27
3.2.2. In-Vitro-Fertilisation und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	28
3.2.2.1. Eizellgewinnung	28
3.2.2.2. Fertilisation	29
3.2.2.3. Schwangerschaftsnachweis	29

<b>3.3.</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
<b>4.1.</b>	<b>Deskriptive Charakterisierung der analysierten Parameter</b>	<b>32</b>
<b>4.2.</b>	<b>AMH-Konzentration im Serum</b>	<b>33</b>
<b>4.3.</b>	<b>Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion</b>	<b>35</b>
<b>4.4.</b>	<b>Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium</b>	<b>39</b>
<b>4.5.</b>	<b>Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie</b>	<b>43</b>
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>65</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>68</b>
<b>7.1.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>7.2.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>69</b>

## Abkürzungsverzeichnis

2PN-Stadium	2-Pronukleus-Stadium
AFC	Antral follicle count
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANOVA	Analysis of variance
ART	Assisted reproductive technology
AUC	Area under the curve
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
hMG	Humanes Menopausengonadotropin
HRP	Streptavidin-horseradish Peroxidase
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
OHSS	Ovarielles Überstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio
PCOS	Polycystic ovary syndrome
ROC	Receiver operating characteristic
TMB	Tetramethylbenzidin
WHO	World Health Organization

## 1. Zusammenfassung

Wissenschaftlichen Schätzungen zufolge bleiben in Deutschland 10% aller Frauen und Männer zwischen 20 und 50 Jahren ungewollt kinderlos<sup>1</sup>. Die Ursachen der Kinderlosigkeit sind vielfältig. Das Verlagern des Kinderwunsches und einer Schwangerschaft in ein höheres Lebensalter, einhergehend mit einer physiologisch abnehmenden Fertilität der Frau spätestens ab dem 30. Lebensjahr, stellt eine Ursache dar<sup>2</sup>.

Seit der Geburt des ersten durch In-Vitro-Fertilisation (IVF) gezeugten Kindes im Jahr 1978 und mit der Etablierung assistierter reproduktionsmedizinischer Verfahren ist korrelierend die Inanspruchnahme dieser medizinischen Verfahren kontinuierlich angestiegen. Bei den in dieser Arbeit berücksichtigten Verfahren, der IVF-Behandlung, sowie der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) werden Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten von > 30% je Embryotransfer erreicht<sup>3</sup>.

Die ungewollte Kinderlosigkeit, als auch die Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Verfahren stellen für viele Paare eine psychologische Belastung dar. Zusätzlich ergeben sich für die IVF-/ICSI-Therapien als invasive Verfahren individuelle medizinische somatische und psychosomatische Risiken für die Patientin<sup>2</sup>. Daher ist eine umfassende Beratung hilfesuchender Paare, die eine wissenschaftlich fundierte Prognoseeinschätzung der Erfolgchancen der Fertilitätstherapie enthält, ein wichtiger Baustein der reproduktionsmedizinischen Betreuung.

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) hat neben seiner Rolle in der Embryonalentwicklung der Genitalien wichtige Funktionen in der Follikelgenese im weiblichen Ovar. Im Ovar wird AMH von den Granulosazellen der antralen Follikel gebildet und in den Blutkreislauf sezerniert. Die AMH-Konzentration im Serum korreliert mit der Größe des Primordialfollikelpools der Frau und sinkt kontinuierlich mit zunehmendem Alter der Frau<sup>4-8</sup>. Die AMH-Konzentration im Serum stellt einen Marker der quantitativen ovariellen Reserve dar<sup>6,9-12</sup>.

Während die gute prognostische Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum hinsichtlich der ovariellen Response im Rahmen der kontrollierten ovariellen Überstimulation der Fertilitätstherapie vielfach dokumentiert ist<sup>10,12-17</sup>, diskutiert die aktuelle Forschung widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Vorhersagefähigkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie<sup>9,10,13,18-26</sup>.

Im Rahmen unserer Arbeit analysierten wir die Daten von Patientinnen (N= 3368), die zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2017 mit einer IVF-/ICSI-Therapie am MVZ PAN Institut GmbH in Köln behandelt wurden. Diese Arbeit untersucht und bewertet die prognostische Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum altersabhängig bezogen auf den Endpunkt des Eintritts einer Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion durch IVF-/ICSI-Therapie.



Die Patientinnen unserer Studie waren zwischen 20 und 47 Jahre alt, im Mittel 34,25 Jahre  $\pm$  4,27 (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Die mittlere AMH-Konzentration im Serum betrug 3,19 ng/ml  $\pm$  3,31.

Bei zunehmendem Alter (Altersgruppen: 20-29 Jahre, 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre) ermittelten wir einen signifikanten Abfall ( $p < 0,001$ ) der mittleren AMH-Konzentration im Serum.

Es konnten signifikante Korrelationen zwischen der Höhe der AMH-Konzentration im Serum ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,001$ ) und der Anzahl gewonnener bzw. befruchteter Eizellen im 2-Pronukleus-Stadium (2PN-Stadium) nachgewiesen werden.

Weiter ließen sich signifikante inverse Korrelationen zwischen dem Alter der Patientinnen ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ) und der Anzahl gewonnener bzw. befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium nachweisen.

32% aller Patientinnen in der von uns untersuchten Stichprobe wurden durch ihrer erste IVF-/ICSI-Behandlung schwanger, 68% der Frauen wurden durch ihre erste IVF-/ICSI-Behandlung nicht schwanger. Für den Anteil der erfolgreich behandelten Frauen (Schwangerschaftseintritt) ergab sich in unserer Studienpopulation im Vergleich zu den nicht erfolgreich behandelten eine höhere mittlere AMH-Konzentration im Serum (3,48 ng/ml  $\pm$  3,2 vs. 3,06 ng/ml  $\pm$  3,36), und ein geringeres mittleres Alter (33,41 Jahre  $\pm$  3,97 vs. 34,65 Jahre  $\pm$  4,34).

Innerhalb der Altersgruppen 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre konnten signifikant höhere mittlere AMH-Konzentrationen im Serum ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) der schwangeren gegenüber den nicht-schwangeren Frauen berechnet werden. Dieser Zusammenhang konnte in der Altersgruppe der 20-29jährigen Frauen nicht nachgewiesen werden.

Für die Gesamtstichprobe konnte mittels logistischer Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum (Odds Ratio (OR) 1,58 (Konfidenzintervall (KI) 1,33-1,89),  $p < 0,001$ ), dem Alter der Patientinnen (OR 0,95 (KI 0,93-0,97),  $p < 0,001$ ) und einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie nachgewiesen werden. Wir berechneten eine signifikante area under the curve (AUC) ( $p < 0,001$ ) von 0,58 (KI 0,56-0,6) der zugehörigen receiver operating characteristic (ROC)-Kurve.

Innerhalb der einzelnen Altersgruppen bestand ein signifikanter Zusammenhang der AMH-Konzentration im Serum mit einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung für die Altersgruppe 30-34 Jahre (OR 1,5 (KI 1,12-2,0),  $p < 0,05$ ), 35-39 Jahre (OR 1,88 (KI 1,43-2,47),  $p < 0,001$ ) und 40-47 Jahre (OR 2,63 (KI 1,09-6,34),  $p < 0,05$ ), für die Altersgruppe 20-29 Jahre bestand diese Korrelation nicht (OR 0,84 (KI 0,52-1,36),  $p = 0,447$ ). Wir konnten signifikante AUC's ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) von 0,55 (KI 0,51-0,58), 0,57 (KI 0,54-0,6)

und 0,61 (KI 0,52-0,7) der zugehörigen ROC-Kurven der Altersgruppen > 30 Jahre berechnen. Es ließ sich keine signifikante AUC für die ROC-Kurve der Altersgruppe < 30 Jahre berechnen.

Der Vergleich der prozentualen Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten unterstreicht die kontinuierlich abnehmende Schwangerschaftschance mit zunehmendem Alter der Frau. Für Frauen < 30 Jahre konnte eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 39,1% berechnet werden, während jene der > 40jährigen Frauen bei lediglich 13,8% lag. Für Frauen > 30 Jahre ließen sich kontinuierlich ansteigende prozentuale Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten bei steigender AMH-Konzentration im Serum, dargestellt in AMH-Quartilen bis zum dritten Quartil (entsprechend der 75. Perzentile) darstellen.

Weiter zeigten sich deutliche Differenzen der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten für Frauen > 30 Jahre mit einer AMH-Konzentration im Serum im obersten Quartil (Altersgruppe 30-34 Jahre: 39,9%, Altersgruppe 35-39 Jahre: 35,1% und Altersgruppe 40-47 Jahre: 17,4%) gegenüber Gleichaltrigen mit einem Wert im untersten Quartil (Altersgruppe 30-34 Jahre: 28,5%, Altersgruppe 35-39 Jahre: 24,1%, Altersgruppe 40-47 Jahre: 8,0%). Diese Differenz zeigte sich in der Altersgruppe < 30 Jahre nicht. Für die Altersgruppe 20-29 Jahre ließen sich, unabhängig der AMH-Konzentration im Serum Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten > 30% berechnen.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung zeigen, dass die AMH-Konzentration im Serum als ein valider Parameter der Prognose einer erfolgreichen assistierten Reproduktion nach IVF-/ICSI-Therapie in der Beratung und Betreuung von Patientinnen > 30 Jahren herangezogen werden kann. Für Frauen < 30 Jahren lässt sich aufgrund des Wertes der AMH-Konzentration im Serum keine prognostische Aussage hinsichtlich des Erfolgs einer IVF-/ICSI-Therapie formulieren, sie erreichten unabhängig von ihrer AMH-Konzentration im Serum Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten von > 30%.

Unabhängig von der AMH-Konzentration im Serum sinkt die Erfolgchance einer IVF-/ICSI-Therapie mit zunehmendem Alter der Frau. In der Altersgruppe der 40-47jährigen Frauen wurden nur 13,8% der Patientinnen schwanger.

Über alle Altersgruppen hinweg wurde in unserer Untersuchung kein Grenzwert der AMH-Konzentration im Serum identifiziert, bei dessen Unterschreiten eine Schwangerschaft nicht mehr möglich ist. Eine niedrige AMH-Konzentration im Serum kann daher nicht als alleiniges Kriterium zum Ausschluss einer reproduktionsmedizinischen Behandlung herangezogen werden.

## **2. Einleitung**

Die Inanspruchnahme einer reproduktionsmedizinischen Behandlung kann für hilfeschuchende Paare die Therapie darstellen, ihren bisher unerfüllten Kinderwunsch zu verwirklichen. Eine wissenschaftlich fundierte Prognoseeinschätzung der individuellen Erfolgchance einer IVF-/ICSI-Behandlung ist angesichts der psychischen und physischen Belastung der hilfeschuchenden Paare im Rahmen der ungewollten Kinderlosigkeit, als auch im Rahmen der invasiven reproduktionsmedizinischen Therapie erstrebenswert. Eine derartige Einschätzung bedarf valider, messbarer und reproduzierbarer Parameter.

Die AMH-Konzentration im Serum der Patientinnen gilt als etablierter Marker der quantitativen ovariellen Reserve<sup>6,9-12</sup>. Mehrfach konnte bereits eine Korrelation zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der ovariellen Response, d.h. der Anzahl gewonnener Eizellen nach kontrollierter ovarieller Überstimulation mit Gonadotropinen im Rahmen der IVF-/ICSI-Behandlung dargestellt werden<sup>10,12-17</sup>.

Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung der prognostischen Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum hinsichtlich einer eintretenden Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung, welche in der vorliegenden Literatur bislang kontrovers diskutiert wird<sup>9,10,13,18-26</sup>.

Das biologische Alter der Frau gilt als Marker der qualitativen ovariellen Reserve<sup>27</sup>, sowie als Limitationsfaktor<sup>9,10</sup> einer erfolgreichen reproduktionsmedizinischen Behandlung, sodass die Fragestellung dieser Arbeit altersabhängig beantwortet werden soll.

Retrospektiv analysierten wir dafür die Daten von N = 3368 Patientinnen (Alter 20-47 Jahre), die vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2017 im MVZ PAN Institut GmbH in Köln mit einer IVF-/ICSI-Therapie behandelt wurden.

### **2.1. Ungewollte Kinderlosigkeit in der deutschen Gesellschaft und die assistierte Reproduktion**

Wissenschaftlichen Schätzungen zufolge bleiben in Deutschland 10% aller Frauen und Männer im Alter zwischen 20 und 50 Jahren ungewollt kinderlos<sup>1</sup>. Die World Health Organization (WHO) definiert ungewollte Kinderlosigkeit als fehlenden Schwangerschaftseintritt der Frau nach über 12 Monaten ungeschützten Geschlechtsverkehrs mit ihrem Partner in Kombination mit einem erhöhten Leidensgefühl<sup>28</sup>.

Kinderlosigkeit stellt kein neues, aber seit mehreren Jahren ein immer stärker in den Fokus rückendes Phänomen in Deutschland dar. Innerhalb der letzten Jahrzehnte ist die Kinderlosenquote in Deutschland kontinuierlich gestiegen. Vergleicht man die Geburtenjahrgänge 1937 und 1967, so hat sich der Anteil kinderloser Frauen von 11% auf 21% nahezu verdoppelt. Für die Geburtenjahrgänge 1967 bis 1974 bleibt die Kinderlosenquote auf einem Niveau von 20-22% stabil<sup>29</sup>. Zusätzlich ist das durchschnittliche Gebäralter der

Frauen kontinuierlich angestiegen<sup>2</sup>. Betrag dieses 1991 durchschnittlich 27,9 Jahre<sup>2</sup>, so waren die Frauen 2018 bei der Geburt ihres ersten Kindes im Durchschnitt 30 Jahre alt<sup>1</sup>.

Deutschland nimmt im internationalen Vergleich der Kinderlosenquote eine vordere Position ein. Die durchschnittliche europäische Kinderlosenquote von 15% liegt deutlich unter dem Niveau der deutschen (21%). Im weltweiten Vergleich hat nur Japan mehr kinderlose Frauen als Deutschland (25% vs. 21%)<sup>29</sup>.

Regional, innerhalb Deutschlands, ist die Kinderlosigkeit unterschiedlich stark ausgeprägt. Im Jahr 2018 waren in den westdeutschen Bundesländern 22% der Frauen zwischen 45 und 49 Jahren kinderlos, wohingegen in den ostdeutschen Bundesländern nur 15% der Frauen keine Kinder hatten. In den städtischen Regionen eines jeden Bundeslandes sind deutlich mehr Frauen kinderlos als in den ländlichen Regionen. In den Stadtstaaten ist die Kinderlosigkeit besonders ausgeprägt. Hier blieben im Durchschnitt 28% der Frauen kinderlos<sup>29</sup>.

Das Niveau der Kinderlosenquote korreliert mit dem Bildungsniveau der Frau. Generell gilt, je höher der Bildungsabschluss, desto höher der Anteil kinderloser Frauen. 2018 betrug die Kinderlosenquote der 45- bis 49-jährigen Frauen mit beruflichem Bildungsabschluss 22%, während jene für Frauen ohne abgeschlossene berufliche Ausbildung bei 15% lag<sup>29</sup>.

Die Erwerbskonstellation von Paaren scheint ebenfalls Einfluss auf die Kinderlosigkeit zu haben. In den Konstellationen, in welchen die Frau in Vollzeit erwerbstätig ist, beide Partner in Vollzeit erwerbstätig sind oder keiner der Partner erwerbstätig ist, sind die Kinderlosenquoten wesentlich höher als in jenen Konstellationen, in denen der Mann in Vollzeit arbeitet und die Frau in Teilzeit oder gar nicht erwerbstätig ist<sup>30</sup>.

Betrachtet man verschiedene Lebensformen, so lässt sich festhalten, dass verheiratete Paare wesentlich seltener kinderlos bleiben als nichteheliche Partnerschaften oder Frauen ohne Partner im Haushalt<sup>30</sup>.

Frauen ohne Migrationshintergrund sind wesentlich häufiger kinderlos als Frauen mit Migrationshintergrund<sup>30</sup>.

Neben der rückläufigen Anzahl an Mehrkindsfamilien ist die zunehmende Kinderlosigkeit einer der Hauptgründe des Geburtenrückgangs in Deutschland mit soziodemographischen Folgen<sup>30</sup>.

Aus den obengenannten Daten lässt sich nicht ableiten, ob immer mehr Frauen gewollt oder ungewollt kinderlos bleiben. Der eigene Lebenslauf wird unter anderem beeinflusst von einer Partnerschaft, der eigenen beruflichen Karriere bzw. der zeitlichen Gestaltung dieser Karriere und dem individuellen Streben nach Freiheit, Selbstverwirklichung, Erfolg und Familie. Die selbstgewählte Ausgestaltung steht im Wechselspiel mit der Entscheidung einer Familiengründung bzw. der gewollten/ungewollten Kinderlosigkeit<sup>31</sup>.

Das kontinuierlich steigende Gebäralter der Frauen ist ein Hinweis dafür, dass in Deutschland die Entscheidung für eine Schwangerschaft immer weiter in das höhere Lebensalter der Frau

verschoben wird, dies gilt vor allem für hochqualifizierte Frauen<sup>2</sup>. Zum Teil fehlende gesellschaftliche Betreuungsangebote für Kinder in Deutschland und wenig flexible Arbeitsbedingungen zwingen Frauen zur Entscheidung zwischen Beruf und Familie, bzw. ermöglichen nur eine eingeschränkte Erwerbstätigkeit. Des Weiteren ist ein traditionelles Rollenverteilungsbild zwischen Mann und Frau mit rollenzugehörigen Aufgaben weiter präsent<sup>2</sup>.

Das Aufschieben des Kinderwunsches in ein höheres Lebensalter geht mit einer verminderten Fertilität der Frau einher und stellt einen der zentralen Risikofaktoren der ungewollten Kinderlosigkeit dar<sup>2</sup>. Physiologischerweise ist die Fruchtbarkeit der Frau ab dem 30. Lebensjahr rückläufig<sup>30</sup>.

Ein unerfüllter Kinderwunsch stellt für Paare eine psychologische Belastung dar. Charakteristische Gefühle sind Trauer, Hilflosigkeit, Wut, Neid, Gefühle von Minderwertigkeit und Gefühle des gesellschaftlichen Ausschlusses. Neben der eigenen emotionalen Unzufriedenheit können auch Probleme in der Partnerschaft oder im sozialen Umfeld in Form von Missverständnis, Neid und Stigmatisierung hinzukommen<sup>2</sup>.

Die WHO fasst unter dem Begriff der assisted reproductive technology (ART) jegliche Behandlungen zusammen, welche die in-vitro Verwendung menschlicher Eizellen, Spermien und Embryonen mit dem Ziel des Erreichens einer Schwangerschaft beinhalten<sup>28</sup>. Angesichts der oben aufgeführten soziodemographischen Entwicklungen, gewinnen reproduktionsmedizinische Verfahren in der heutigen Gesellschaft zunehmend an Bedeutung<sup>30</sup>. Die in Deutschland zumeist angewendeten Verfahren stellen die IVF-, erstmalig erfolgreich 1978 von den britischen Forschern R. Edwards und P. Steptoe durchgeführt und die hieraus 1992 von dem amerikanischen Arzt Gianpiero Palermo weiterentwickelte ICSI-Therapie, dar<sup>32</sup>. In Deutschland ist die Reproduktionsmedizin durch das Embryonenschutzgesetz von 1990 geregelt<sup>2</sup>.

## **2.2. Assistierte Reproduktion**

### **2.2.1. Physiologie**

#### **2.2.1.1. Follikulogenese**

Die Eizellreifung findet in den Ovarien der Frau statt. Bereits beim ungeborenen weiblichen Fetus reift hier der Primordialfollikelpool heran, welcher in der 20. Schwangerschaftswoche mit einer Anzahl von ca. 6 Millionen Primordialfollikeln sein zahlenmäßiges Maximum erreicht. Anschließend sinkt die Anzahl der Primordialfollikel vor allem durch Atresie. Lediglich 300-400 Follikel reifen im Leben einer Frau bis zur Ovulation heran. Zum Zeitpunkt der Geburt wird der Primordialfollikelpool mit einer ungefähren Größe von 1 Millionen Primordialfollikeln beschrieben. Da der Primordialfollikelpool die ovarielle Reserve der Frau präsentiert,

kennzeichnet die Erschöpfung jenes Pools das Ende der fruchtbaren Phase einer Frau und stellt den Beginn der Menopause dar<sup>32</sup>.

Der Primordialfollikel entspricht dem Ursprungsstadium der Follikelreifung. Er besteht aus der Oocyte, welche sich in einem arretierten Stadium der letzten Phase der Prophase der Meiose befindet, und einem sie umgebenden Plattenepithel, welches von den Prägranulosazellen gebildet wird. Im Rahmen der Follikulogenese erfolgt die Rekrutierung der Primordialfollikel kontinuierlich, sowie ab der Pubertät zusätzlich zyklisch durch eine hormonelle Stimulation durch das Follikelstimulierende Hormon (FSH).

Der Primärfollikel ist gekennzeichnet durch ein kubisches Epithel, welches die Oocyte umgibt. Im Sekundärfollikelstadium umgibt die Eizelle die Zona pellucida und sich hieran anlegend ein mehrschichtiges kubisches Epithel, die Granulosazellschicht. An die Basalmembran schließt sich die Thekazellschicht an, welche vaskularisiert ist und einen vermehrten Einfluss gonadotroper Hormone auf die Follikelreifung ermöglicht. Mit Ausbildung eines Hohlraums (Antrum) innerhalb der Granulosazellschicht tragen die Follikel die Bezeichnung des antralen Follikels und treten in das Tertiärstadium über. Bei der Entstehung des flüssigkeitsgefüllten Antrums teilt sich die Granulosazellschicht auf. Während einige Zellen die gesamte Follikelhöhle umgeben, legen sich weitere Zellen um die Eizelle mit ihrer Zona pellucida und bilden den Cumulus oophorus. In jedem Ovar reifen pro Zyklus 3-11 antrale Follikel mit einer Größe von 2-5 mm heran. Aus einem antralen Follikel entwickelt sich der dominante Follikel, welcher ein schnelleres Wachstum aufweist und sich kurz vor der Ovulation als sprungbereiter Graaf-Follikel mit einer Größe von 18-20 mm präsentiert. Im Rahmen der Ovulation wird die Eizelle des dominanten Follikels freigesetzt. Aus den zurückgebliebenen Granulosa- und Thekazellen entwickelt sich das Corpus luteum, welches für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft notwendig ist<sup>32,33</sup>.

### **2.2.1.2. Endokrinologische Regulation**

Der Hypothalamus, die Hypophyse und das Ovar bilden zusammen einen endokrinologischen Regelkreis. Durch die pulsatile, rhythmische Ausschüttung von Gonadotropin releasing hormon (GnRH) stimuliert der Hypothalamus den Hypophysenvorderlappen unter anderem zur Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH) und FSH. Diese beiden Hormone fördern das Wachstum und die Reifung der Follikel in den Ovarien. Heranreifende Follikel sezernieren unter anderem Östradiol und Inhibin-B, welche in Form einer negativen Rückkopplung hemmend auf die Hormonsekretion der Hypophyse wirken. Dieser Regelkreis sorgt für die Rekrutierung und Reifung mehrerer Follikel. Es folgt die Selektion des dominanten Follikels. Mit Größenzunahme des Graaf-Follikels steigt die Östrogenkonzentration. Überschreitet diese einen Schwellenwert von ca. 150 pg/ml über einen Zeitraum von 36 Stunden kehrt sich der obengenannte negative Rückkopplungsmechanismus um. Es kommt zu einer LH-

Ausschüttung, stimuliert durch eine GnRH-Sekretion im Hypothalamus, welche die Ovulation induziert.

Das Corpus luteum entsteht unter dem Einfluss von LH aus den verbleibenden Theka- und Granulosazellen des durch die Ovulation rupturierten Follikels. Es sezerniert unter anderem Progesteron und Östradiol, welche hemmend auf die pulsatile GnRH-Freisetzung des Hypothalamus wirken und eine erneute Rekrutierung und Reifung von Follikeln in den Ovarien verhindern. Ohne die Stimulation durch das humane Choriongonadotropin (hCG) im Rahmen einer Schwangerschaft, bildet sich das Corpus luteum nach ca. 12-14 Tagen zurück<sup>32,33</sup>.

### **2.2.2. In-Vitro-Fertilisation und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion**

Seit Einführung der IVF-/ICSI-Therapie 1978 bzw. 1992 steigt die jährliche Anzahl durchgeführter reproduktionsmedizinischer Behandlungen kontinuierlich an. Für das Jahr 2020 veröffentlichte das Deutsche IVF-Register 111.752 Behandlungszyklen, hiervon 64.531 Frischzyklen (vgl. 1982: 742 IVF-Zyklen). Insgesamt konnten für den Zeitraum von 1997 bis 2019 die Geburten von 340.053 Kinder in Deutschland nach IVF-/ICSI-Therapie durch das Deutsche IVF-Register registriert werden. Das Deutsche IVF-Register veröffentlichte für das Jahr 2019 eine Fertilisationsrate von 93,4%, sowie eine Transferrate von 87,4%. Die klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer lag im Jahr 2019 bei 32,7%, die Geburtenrate pro Embryonentransfer bei 23,3%. Indikationen der IVF-/ICSI-Behandlung stellen die tubare Sterilität, schwere Formen der Endometriose, die idiopathische Sterilität, Hyperandrogenämie, pathologische Zyklen, psychogene Faktoren, das Alter, sowie die andrologische Subfertilität dar<sup>3</sup>. Initial wurde das aus der IVF-Therapie weiterentwickelte ICSI-Verfahren zur Behandlung von Paaren mit schwerer männlicher Fertilitätsstörung eingesetzt. In der heutigen Praxis stellen zusätzlich die milde andrologische Subfertilität, die idiopathische Sterilität oder vorherige erfolglose Versuche einer ART weitere häufige Indikationen für die Entscheidung einer ICSI- gegenüber einer IVF-Therapie im Rahmen einer Fertilitätsbehandlung dar. In der Arbeit von Dang et al., 2021, konnten die Autoren darlegen, dass für Paare ohne Vorhandensein einer Reduktion der Spermienanzahl bzw. einer Spermienmotilitätsstörung auf Seiten des Mannes keine erhöhte Lebendgeburtenrate unter Inanspruchnahme einer ICSI- gegenüber einer konventionellen IVF-Therapie verzeichnet werden konnte<sup>34</sup>. Die Auswahl des geeigneten Verfahrens der Fertilitätsbehandlung richtet sich nach Indikation der Behandlung, Patientinnenalter und unter Beachtung patientenbezogener bzw. therapiespezifischer Risiken und ist eine individuelle gemeinsame Entscheidung des behandelnden Reproduktionsmediziners und des hilfesuchenden Paares.

Die IVF-/ICSI-Behandlungen gliedern sich in folgende Schritte:

- 1) Hormonelle ovarielle Stimulation
- 2) Follikelpunktion
- 3) In-Vitro-Fertilisation (IVF) bzw. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)
- 4) Embryonentransfer
- 5) Hormonelle Unterstützung der Lutealphase

Zu Beginn einer Therapie erfolgt die hormonelle Stimulationsbehandlung des weiblichen Ovars mit dem Ziel der Heranreifeung mehrerer sprungreifer Follikel. Verwendete Wirkstoffe der Stimulationsbehandlung sind Gonadotropine, in Form von gentechnisch hergestelltem FSH und LH oder humanes Menopausengonadotropin (hMG), eine aus dem Urin gewonnene, hochgereinigte Mischung aus FSH und LH.

Die erste erfolgreiche IVF-Behandlung 1978 gelang mittels Gewinnung einer einzelnen Eizelle aus einem spontanen Zyklus. Aktuell ist die kontrollierte ovarielle Überstimulation mit dem Ziel der Gewinnung mehrerer befruchtungsfähiger Eizellen das Standardverfahren. Die einzelnen Hormonstimulationsprotokolle unterscheiden sich in der Zusammensetzung, der Applikationsform und der Dauer der Anwendung der Medikamente. Sie bringen spezifische Vor- und Nachteile mit sich, die bei der Behandlung der jeweiligen Patientin individuell abgewogen werden. Durch die medikamentös induzierte, deutlich erhöhte Gonadotropin-Konzentration besteht das Risiko einer vorzeitigen Ovulation, welcher mittels Desensibilisierung bzw. Blockade der GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse durch GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten vorgebeugt wird. Während GnRH-Agonisten zunächst stimulierend auf die Hypophyse wirken (flare-up effect) und die FSH- und LH-Ausschüttung erst mit einer Latenzzeit von 10-14 Tagen verhindern, wirken GnRH-Antagonisten nach wenigen Stunden<sup>32,33,35,36</sup>. Das Deutsche IVF-Register (Jahrbuch 2020) veröffentlichte eine Implantationsrate von 21,9% bzw. 22,1% nach Durchführung des Agonisten- bzw. Antagonistenprotokolls im Rahmen einer ICSI-Behandlung<sup>3</sup>.

Transvaginale sonographische Kontrollen erlauben eine Verlaufsbeobachtung der Stimulationsbehandlung in Form von Reife und Größe der Follikel und werden zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes der Induktion der finalen Eizellreifung genutzt. Diese wird mittels eines hCG-haltigen Präparates, meist bei einer Follikelgröße von 18-20mm durchgeführt. Ca. 36 Stunden nach Ovulationsinduktion werden die Eizellen durch eine sonographisch gesteuerte transvaginale Follikelpunktion entnommen<sup>32,33,35,36</sup>.

Bei der klassischen IVF-Behandlung werden die Eizellen und frisch ejakuliertes, aufbereitetes Spermium zusammen in ein spezielles Kulturmedium gegeben. Im Rahmen der ICSI-Behandlung erfolgt unter mikroskopischer Kontrolle die direkte Injektion eines einzelnen



Spermiums in die Eizelle, nachdem diese enzymatisch oder mechanisch von dem sie umgebendem Cumulus oophorus befreit wurde.

Die Zellen werden unter konstanten Bedingungen bei 37° Celsius in einem Wärmeschrank kultiviert. Am Folgetag kann die Fertilisation (Vorkernstadium) beurteilt werden. Befruchtete Eizellen im 2PN-Stadium verbleiben bis zu fünf Tagen im Wärmeschrank. Der Embryonentransfer in die Gebärmutter findet an Tag 2, Vierzellstadium, Tag 3, Achtzellstadium oder Tag 5, Blastozystenstadium mittels Katheter statt. Die Festlegung des Transfertags erfolgt individuell. Überzählige Vorkernstadien können kryokonserviert und ggf. zu einem späteren Zeitpunkt verwendet werden. Zur Lutealphasenunterstützung wird der Patientin Progesteron substituiert, welches für die sekretorische Transformation des Endometriums zur Einnistung des Embryos und zur Erhaltung der Frühschwangerschaft bedeutend ist<sup>32,33,35,36</sup>.

Bei den 2019 durchgeführten ICSI-Therapien konnten nach Stimulation mittels Agonisten- bzw. Antagonistenprotokoll durchschnittlich 9,2 bzw. 9,7 Eizellen pro Punktion gewonnen, 4,5 bzw. 4,9 Eizellen pro Punktion befruchtet und 1,4 bzw. 1,3 Embryonen pro Punktion transferiert werden. Statistisch betrachtet, entwickeln sich aus ca. 3-4 befruchteten Eizellen im 2PN-Stadium ein zum Transfer geeigneter Embryo<sup>3</sup>.

IVF-/ICSI-Behandlungen beinhalten als invasive Verfahren individuelle somatische sowie psychosomatische Risiken für die Patientin. Neben einem geringen Verletzungsrisiko bei der Eizellentnahme, einem erhöhten Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften sowie von Extrauteringraviditäten ist das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) zu berücksichtigen<sup>32,33,36</sup>.

Das OHSS stellt eine iatrogene Erkrankung dar, welche laut WHO mit einer Inzidenz von 0,2-1% (vgl. DIR Jahrbuch 2020: OHSS in 0,3%/Zyklus<sup>3</sup>) in allen Zyklen assistierter Reproduktion auftritt. Auslösend ist zumeist die Ovulationsinduktion mittels eines hCG-haltigen Präparates nach hormoneller Vorbehandlung mit Gonadotropinen. Pathophysiologisch kommt es zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität, die eine Verschiebung intravasaler Flüssigkeit zur Folge hat. Die Symptome unterscheiden sich je nach Ausprägungsgrad des OHSS. Während sich die milde Form durch Völle- und Druckgefühl im Unterbauch und sonographisch vergrößerten Ovarien präsentiert, kann es bei Auftreten der lebensbedrohlichen Form zu Aszites, Pleuraergüssen, Dehydratation, Hämatokritanstieg und thromboembolischen Ereignissen kommen. Therapeutisch kann eine Patientin mit leichtem OHSS ambulant geführt werden, während bei schweren Formen eine intensivmedizinische Betreuung unter anderem mit Flüssigkeitsausgleich und Heparinisierung der Patientin notwendig ist. Präventive Strategien zur Vermeidung eines OHSS sind zum einen die frühe Identifizierung möglicher

Risikopatientinnen, zum anderen eine individuelle Stimulationsdosierung durch erfahrene Reproduktionsmediziner/-innen<sup>32,33,36</sup>.

Das Alter der Frau stellt neben der quantitativen und qualitativen ovariellen Reserve der Frau, sowie der Spermienqualität des Mannes einen unabhängigen Parameter einer erfolgreichen reproduktionsmedizinischen Behandlung dar<sup>9</sup>. Möglicherweise hat das Alter der Frau den größten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer eintretenden Schwangerschaft<sup>9</sup> und stellt den primären Limitationsfaktor hinsichtlich der Erfolgsrate einer ART dar<sup>10</sup>. Im Jahrbuch 2020 dokumentierte das Deutsche IVF-Register kontinuierlich fallende Geburtenraten ab dem 32. Lebensjahr. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit durch assistierte Reproduktion in Deutschland betrug 2019 für eine 30jährige Frau 40,4%, während sie für eine 40jährige bei 22,3% lag<sup>3</sup>.

Das Deutsche IVF-Register definiert im Jahrbuch 2020 die „ideale Patientin“ mit einem Alter zwischen 26 und 35 Jahren, mindestens vier sich entwickelnden Vorkernstadien, zwei transferierten Embryonen und dem Nachweis einer eingetretenen Schwangerschaft durch intrauterine Fruchthöhle, Herzaktion oder Abort<sup>3</sup>.

### **2.3. Das Anti-Müller-Hormon**

AMH ist ein dimeres Glykoprotein der Transforming Growth Factors-beta Familie. Das AMH-Gen ist auf dem Chromosom 19 lokalisiert und bindet an einen eigenen spezifischen Rezeptor, AMHR2<sup>4</sup>.

In der embryonalen Entwicklung der Genitalien nimmt AMH eine Schlüsselrolle ein. Die Sertoli-Zellen des embryonalen Hodens sezernieren AMH und verhindern eine Weiterentwicklung der Müller'schen Gänge. Im weiblichen Embryo können sich Tuben, Uterus und die obere Vagina durch Fehlen von AMH aus den Müller'schen Gängen bilden<sup>4,14</sup>. Im Ovar des weiblichen Organismus wird AMH von den Granulosazellen von der 36. Schwangerschaftswoche an gebildet<sup>4</sup>. Einzelne Forschungsarbeiten beschreiben einen Höhepunkt der AMH-Konzentration im Serum in der Pubertät<sup>5</sup>. Nachfolgend sinkt diese mit steigendem Alter kontinuierlich<sup>5</sup>.

#### **2.3.1. AMH in der Follikulogenese**

Im Rahmen der Follikelgenese beginnt die Sekretion von AMH mit der Differenzierung der Primordialfollikel zum Primärfollikelstadium und endet im antralen Follikelstadium bei einer Größe von ca. 6mm<sup>6</sup>. Neben autokrinen und parakrinen Sekretionsformen wird AMH auch ins Blut sezerniert und kann im Serum bestimmt werden. Für den größten Teil der im Serum messbaren Konzentration werden die kleinen antralen Follikel aufgrund der hohen Anzahl an Granulosazellen und ihrer guten Kapillarisation verantwortlich gemacht<sup>6</sup>. Bei größeren antralen Follikeln,  $\geq 10\text{mm}$ , lässt sich lediglich eine sehr geringe bis keine AMH-Sekretion der

Granulosazellen nachweisen<sup>4</sup>. Die Beendigung der AMH-Sekretion ist wichtig für die Dominanzentwicklung eines Follikels<sup>4</sup>. Vermutet wird eine Downregulation der AMH-Produktion durch FSH und Östrogen<sup>14</sup>.

AMH nimmt in der Follikelgenese eine inhibitorische Rolle ein. Zum einen schützt AMH den Primordialfollikelpool, in dem es die Rekrutierung und Differenzierung der Primordialfollikel zu Primärfollikeln hemmt, zum anderen reduziert AMH die Sensitivität der antralen Follikel gegenüber FSH<sup>6</sup>.

### **2.3.2. Physiologische AMH-Konzentration im Serum**

In der Literatur ist der kontinuierliche Abfall der medianen AMH-Konzentration im Serum mit zunehmendem Alter der Frau beschrieben. Innerhalb definierter Altersbereiche zeigen sich unterschiedliche Mediane der AMH-Konzentration im Serum<sup>7,8,37</sup>.

Seifer et al., 2011, veröffentlichten eine Studie, in welcher sie die AMH-Konzentrationen von über 17.000 Frauen, welche in einem Fertilitätszentrum in der USA vorstellig geworden waren, untersuchten. Folgende altersspezifische Mediane lassen sich dieser Studie entnehmen: 25jährige Patientin 3,2 ng/ml; 30jährige Patientin 2,4 ng/ml; 35jährige Patientin 1,3 ng/ml; 40jährige Patientin 0,7 ng/ml. Ferner wurde ein jährlicher Abfall des medianen AMH von 0,2 ng/ml bis zum 35. Lebensjahr, danach um 0,1 ng/ml je Jahr dokumentiert. Der mittlere jährliche Abfall der AMH-Konzentration betrug 0,2 ng/ml bis zum 40. Lebensjahr, danach 0,1 ng/ml je Jahr<sup>7</sup>.

Andere Forschungsgruppen mit kleineren Patientinnenkollektiven veröffentlichten abweichende Werte für die genannten Altersgruppen. So geben beispielsweise Shebl et al., 2011 (Almog et al., 2011) folgende mediane AMH-Konzentrationen [ng/ml] in den jeweiligen altersspezifischen Gruppen an: 25jährige Patientin 5,4 (2,2), 30jährige Patientin 3,5 (2,1), 35jährige Patientin 2,6 (1,7), 40jährige Patientin 1,3 (1,3)<sup>8,37</sup>.

Ca. 5 Jahre vor Beginn der Menopause kann erstmalig keine AMH-Konzentration im Serum gemessen werden<sup>38</sup>.

### **2.3.3. AMH-Konzentration im Serum und Einflussfaktoren**

In der vorliegenden Literatur sind geringe bis signifikante intrazyklische Schwankungen der AMH-Konzentration im Serum mit einem Abfall in der frühen Lutealphase des Menstruationszyklus beschrieben, wobei inter- und intrazyklische Schwankungen als klinisch nicht relevant eingeordnet wurden<sup>14</sup>.

Im Rahmen einer Schwangerschaft bleibt die Höhe der AMH-Konzentration im Serum stabil<sup>14</sup>. Hormonelle Kontrazeption führt zu keiner signifikanten Veränderung der AMH-Konzentration im Serum<sup>39,40</sup>. Unter Gabe von GnRH-Analoga bleibt die AMH-Konzentration im Serum gleich<sup>14</sup>, während sie unter Gabe von GnRH-Antagonisten sinkt<sup>41</sup>.

Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) haben erhöhte AMH-Konzentrationen im Serum. Nach dem Konsens der Rotterdamkonferenz 2003 der „European Society of Human Reproduction and Embryology“ (ESHRE) und der „American Society for Reproductive Medicine“ (ASRM) müssen definitionsgemäß zwei der folgenden Kriterien zur Diagnosestellung eines PCOS vorliegen: Oligo- oder Anovulation, Hyperandrogenismus und/oder polyzystische Ovarien. Das PCOS stellt die häufigste endokrinologische Erkrankung (5-10%) im reproduktionsfähigen Alter von Frauen und für diese den Hauptgrund einer ovulatorischen Dysfunktion dar<sup>42</sup>. Im Rahmen des PCOS differenzieren sich ungefähr doppelt so viele Primordialfollikel zu antralen Follikeln, ohne dass der Primordialfollikelpool selbst erhöht ist. Die zwei- bis dreifache Erhöhung der AMH-Konzentration im Serum bei PCOS-Patientinnen entsteht durch die vermehrte Anzahl antraler Follikel und durch eine erhöhte AMH-Produktion der Granulosazellen selbst. Die AMH-Konzentration im Serum korreliert mit der Schwere der Erkrankung und kann als Marker zur Diagnosestellung beitragen<sup>14</sup>.

Übergewicht ist mit einer reduzierten Fertilität verknüpft. Die AMH-Konzentrationen im Serum von übergewichtigen Frauen sind niedriger als jene von normalgewichtigen Frauen, während der antrale follicle count (AFC) keinen Unterschied aufweist. Ob die erniedrigte AMH-Konzentration im Serum Ausdruck einer erniedrigten ovariellen Reserve ist oder das Übergewicht primär mit einer Reduktion der AMH-Konzentration im Serum assoziiert ist, lässt sich nicht sicher beantworten<sup>14</sup>.

Nikotin- und Alkoholkonsum haben einen erniedrigenden Einfluss auf die AMH-Konzentration im Serum. Die ethnische Zugehörigkeit der Frau hat ebenso Einfluss auf die AMH-Konzentration im Serum<sup>14</sup>.

#### **2.3.4. AMH-Konzentration im Serum und ovarielle Reserve**

Die ovarielle Reserve der Frau berücksichtigt die quantitative und qualitative Ausgestaltung des Follikelpools. Das Fortpflanzungsalter der Frau ist geprägt von einer kontinuierlichen Abnahme der Eizellquantität und -qualität<sup>6</sup>.

In der Fachliteratur stellt die AMH-Konzentration im Serum einen etablierten Marker der individuellen quantitativen ovariellen Reserve dar<sup>6,9-12</sup>. Wie oben beschrieben, wird AMH hauptsächlich von den kleinen antralen Follikeln sezerniert, deren Anzahl in direkter Beziehung zum Primordialfollikelpool steht<sup>6</sup>. Die AMH-Konzentration im Serum repräsentiert zuverlässig die abnehmende Größe des Primordialfollikelpools und die geringer werdende Anzahl heranreifender antraler Follikel mit zunehmendem Alter der Frau<sup>4,6,9</sup>.

Broekmans et al., 2009, beschreiben den Primordialfollikelpool zum Zeitpunkt der Geburt mit einer Anzahl von ca. 1 Millionen Primordialfollikeln, zum Eintritt der Menopause mit einer Größe von weniger als 1000 Primordialfollikeln<sup>6</sup>.

Größere Streubreiten bei der Bestimmung altersspezifischer Mediane der AMH-Konzentration im Serum in der vorliegenden Literatur wurden bereits oben erwähnt<sup>7,8,37</sup>. Breite Variationen

der AMH-Konzentration im Serum einer jeweiligen Altersgruppe unterstützen die These der direkten Korrelation der Größe des Primordialfollikelpools mit der im Serum messbaren AMH-Konzentration<sup>7</sup>. Die interpersonell unterschiedlichen AMH-Konzentrationen im Serum spiegeln die individuell unterschiedliche ovarielle Reserve der jeweiligen Frau wider<sup>43</sup>.

Shebl et al., 2011, fanden im Rahmen ihrer Arbeit über alle Altersgruppen hinweg bei ca. 5% der untersuchten Patientinnen geringe AMH-Konzentrationen im Serum (<1ng/ml). Hieraus lässt sich schließen, dass z.B. auch jüngere Frauen eine quantitativ reduzierte ovarielle Reserve haben können<sup>8</sup>.

Das biologische Alter der Frau gilt als Marker der Eizellqualität<sup>27</sup>. Ab einem Alter von 30 Jahren ist von einer reduzierten Eizellqualität auszugehen, mit Einfluss auf die Fruchtbarkeit der Frau. Verantwortliche Mechanismen stellen unter anderem Aneuploidien, DNA-Schäden, oxidativer Stress, abnormale Expression von Proteinen, mitochondriale Schäden, sowie Dysregulationen von Genen dar<sup>27</sup>.

### **2.3.5. AMH-Konzentration im Serum und ovarielle Response bei assistierter Reproduktion**

In vielen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der ovariellen Response, d.h. der Anzahl gewonnener Eizellen nach kontrollierter ovarieller Überstimulation mit Gonadotropinen im Rahmen der IVF-/ICSI-Behandlung gezeigt werden<sup>10,12-17</sup>.

Im Vergleich zu anderen hormonellen Markern, wie Tag 3 FSH, Östradiol, Inhibin B oder dem Patientinnenalter allein hat die AMH-Konzentration im Serum bezüglich der ovariellen Response eine bessere Vorhersagekraft<sup>14</sup>.

Der Vergleich zwischen dem AFC und der AMH-Konzentration im Serum wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zahlreiche Forscher schreiben beiden Parametern eine gleiche prognostische Aussagekraft bezüglich der ovariellen Response zu<sup>10,14</sup>. Als transvaginal sonographisch erhobener Parameter ist der AFC jedoch stets untersucherabhängig zu werten<sup>14</sup>.

Der Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der Anzahl gewonnener Eizellen im Kontext einer ART kann Informationen bezüglich einer möglichen exzessiven Response in Form von No/Poor oder Hyper Response liefern<sup>14-16</sup>. Diese Informationen ermöglichen eine Anpassung der Gonadotropindosierungen und die Durchführung individueller Stimulationsbehandlungen. Dies kann dazu beitragen schwere OHSS zu vermeiden. Mit Hilfe der AMH-Konzentration im Serum können Reproduktionsmediziner bereits vor Therapiebeginn Patientinnen über mögliche erfolglose Therapieausgänge in Form von Therapieabbruch oder fehlendem Embryonentransfer aufklären<sup>14</sup>.

Nardo et al., 2009, resümieren, dass die AMH-Konzentration im Serum als ein guter Vorhersageparameter der ovariellen Response eine umfangreiche Beratung subfertiler

Patientinnen hinsichtlich exzessiver Response ermöglicht. Potenziell frustrierende Ergebnisse und möglicherweise auch hiermit einhergehende physische, psychische und finanzielle Belastungen können vorab diskutiert werden<sup>15</sup>.

### **2.3.6. AMH-Konzentration im Serum und Schwangerschaftschance bei assistierter Reproduktion**

Eine mögliche Korrelation der AMH-Konzentration im Serum und einer sich der IVF-/ICSI-Behandlung anschließenden Schwangerschaft bzw. einer Lebendgeburt wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Lukaszuk et al., 2014, schreiben der AMH-Konzentration im Serum eine große prognostische Aussagekraft bezüglich der Lebendgeburtenrate zu und bezeichnen die AMH-Konzentration im Serum als den besten Vorhersageparameter für das outcome einer IVF-Behandlung<sup>9</sup>.

Arce et al., 2013, untersuchten das outcome einer ART von gut prognostizierten Patienten<sup>20</sup>, während Reijnders et al., 2016, solches von Frauen mit sehr niedrigen AMH-Konzentrationen im Serum bewerteten<sup>21</sup>. Trotz der Unterschiede der jeweils untersuchten Patientinnenkollektive, gut prognostizierte Patientinnen vs. Frauen mit sehr niedrigen AMH-Konzentrationen im Serum, resümieren beide Autoren gleichermaßen, dass die AMH-Konzentration im Serum einen guten prognostischen Indikator für das Eintreten einer Schwangerschaft bzw. einer Lebendgeburt nach reproduktionsmedizinischer Behandlung darstellt<sup>20,21</sup>.

La Marca et al., 2011, beschreiben einen moderaten Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der Lebendgeburtenrate nach IVF-/ICSI-Therapie<sup>18</sup>.

Tal et al., 2015, und Reichman et al., 2014, bewerten die Vorhersagefähigkeit der AMH-Konzentration im Serum hinsichtlich einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung als schwach beziehungsweise wenig robust<sup>13,19</sup>.

Mehrere Forschungsgruppen betrachten und beurteilen den Zusammenhang der AMH-Konzentration im Serum und einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung altersabhängig<sup>22-24</sup>. La Marca et al., 2011, bezeichnen die Kombination aus Patientinnenalter und der jeweiligen AMH-Konzentration im Serum als Hauptindikator einer erfolgreichen IVF-Behandlung<sup>18</sup>.

## **2.4. Fragestellung der Arbeit**

Innerhalb der letzten Jahrzehnte ist die Kinderlosenquote in Deutschland kontinuierlich gestiegen<sup>29</sup>. Seit der Einführung der IVF-/ICSI-Therapien in Deutschland steigen die Behandlungszahlen der genannten reproduktionsmedizinischen Behandlungen jährlich<sup>3</sup>. Eine fundierte Prognoseeinschätzung der individuellen Erfolgchance einer reproduktionsmedizinischen Behandlung anhand von messbaren, reproduzierbaren und

validen Parameter würde die ärztliche Beratung bei IVF-/ICSI-Therapien bei ungewollter Kinderlosigkeit weiter optimieren.

Während die gute prognostische Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum hinsichtlich der ovariellen Response im Rahmen der kontrollierten ovariellen Überstimulation der Fertilitätstherapie vielfach dokumentiert ist<sup>10,12-17</sup>, diskutiert die aktuelle Forschung widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Vorhersagefähigkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie<sup>9,10,13,18-26</sup>.

Ziel dieser Arbeit ist die Bewertung der prognostischen Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum im Hinblick auf eine Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung. Das biologische Alter der Frau gilt als Marker der qualitativen ovariellen Reserve<sup>27</sup>, sowie als Limitationsfaktor einer erfolgreichen reproduktionsmedizinischen Behandlung<sup>9,10</sup>, sodass die Analyse altersabhängig erfolgt. Das übergeordnete Ziel stellt die Optimierung der Beratung und Behandlung hilfesuchender Paare im Rahmen der Kinderwunschtherapie dar.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

Für diese Arbeit wurden die erhobenen Daten von Patientinnen des MVZ PAN Institut GmbH in Köln genutzt und zur Beantwortung der oben genannten Fragestellung analysiert.

Das MVZ PAN Institut GmbH benutzt die IT-Software MediTEX IVF (Regensburg, Deutschland: CRITEX GmbH) zur prospektiven Datenerfassung mit dem Ziel der Therapiedokumentation und Qualitätssicherung. Mit Hilfe der Software werden relevante Untersuchungsdaten und Befunde der Patientinnen aus den unterschiedlichen Praxisbereichen, wie dem IVF-Labor, der Ultraschalldiagnostik, dem Hormonlabor, dem OP-Saal und dem Besprechungszimmer zusammengeführt. Diese reproduktionsmedizinisch relevanten Parameter können von den behandelnden Ärzten übersichtlich eingesehen werden<sup>44</sup>.

Für die retrospektive Analyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von Patientinnen verwendet, welche sich zwischen dem 01.01.2011 und dem 31.12.2017 am MVZ PAN Institut GmbH in einer Fertilitätsbehandlung in Form einer IVF-/ICSI-Therapie befanden. Um eine mögliche Ergebnisverzerrung der Fragestellung durch Therapieerfolg nach mehreren Behandlungszyklen einer assistierten Reproduktion auszuschließen, wurden nur Erstversuche der IVF-/ICSI-Behandlungen berücksichtigt. Therapieversuche mit Verwendung kryokonservierter Pronukleusstadien wurden nicht eingeschlossen.

Die Auswahl und Dosierung der individuell angewendeten Stimulationsprotokolle der Patientinnen im Rahmen der kontrollierten ovariellen Überstimulation erfolgte durch den behandelnden Reproduktionsmediziner. In der vorliegenden Arbeit wurde keine differenzierte Analyse anhand verschiedener Stimulationsprotokolle oder angewendeter Präparate vorgenommen.

Im Folgenden sind die im Rahmen der Fertilitätsbehandlung eingesetzten Pharmazeutika aufgeführt. Zur Down-Regulation/Suppression der Hypophyse werden GnRH- Agonisten oder GnRH-Antagonisten verwendet. Folgende Medikamente kamen bei den untersuchten Patientinnen zum Einsatz: als GnRH-Agonisten wurden Nafarelin (Synarela®, Pfizer Deutschland GmbH) und Triptorelin (Decapeptyl®, Ferring Arzneimittel GmbH), als GnRH-Antagonisten Cetorelix (Cetrotide®, Merck-Serono Pharma GmbH) und Ganirelix (Orgalutran®, MSD Sharp & Dohme GmbH) verwendet.

Zur Stimulation der Ovarien mit dem Ziel der Heranreifung mehrerer sprungreifer Follikel wurden Follikelstimulierendes Hormon; Follitropin alfa (Gonal-f®, Merck-Serono Pharma GmbH), Follikelstimulierendes Hormon; Follitropin beta (Puregon®, MSD Sharp & Dohme GmbH), Menotropin; humanes Menopausengonadotropin, hMG (Menogen®, Ferring



Arzneimittel GmbH) oder rekombinantes humanes LH, r-hLH; Lutropin alfa (Luveris®, Merck-Serono Pharma GmbH), eingesetzt.

Die Auslösung der Ovulation erfolgte mit rekombinatem humanem Choriongonadotropin, hCG (Ovitrelle®, Merck-Serono Pharma GmbH) und aufbereitetem humanen Choriongonadotropin urinären Ursprungs, hCG (Brevacid®, Ferring Arzneimittel GmbH bzw. Predalon®, MSD Sharp & Dohme GmbH).

Die Applikation aller Medikamente erfolgte nach Herstellerangaben. Die Dosierung der Medikamente wurde individuell unter Berücksichtigung des Alters, der AMH-Konzentration im Serum, des AFC und ggf. bestehenden Vorerkrankungen der Patientin gewählt und im Verlauf der Therapie unter Berücksichtigung des Ansprechens der Ovarien angepasst.

Von 9220 IVF-/ICSI-Behandlungen von Paaren, welche sich vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2017 im MVZ PAN Institut GmbH in Köln in Behandlung befanden, standen nach Ausschluss von Wiederholungsbehandlungszyklen, Duplikaten und unvollständigen Datensätzen insgesamt N= 3368 Datensätze zur Auswertung unserer Fragestellung zur Verfügung.

Die Patientinnen der von uns analysierten Stichprobe waren zum Zeitpunkt ihrer Behandlung zwischen 20 und 47 Jahre alt. Bei 668 Paaren erfolgte eine IVF-, bei 2700 Paaren eine ICSI-Behandlung.

### 3.1.1. Patientinnenkollektiv

In die von uns durchgeführte Datenanalyse konnten N= 3368 Patientinnen eingeschlossen werden. Das Alter der Patientinnen betrug im Mittel 34,25 Jahre  $\pm$  4,27. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt, die älteste 47 Jahre. Der Median betrug 34 Jahre.

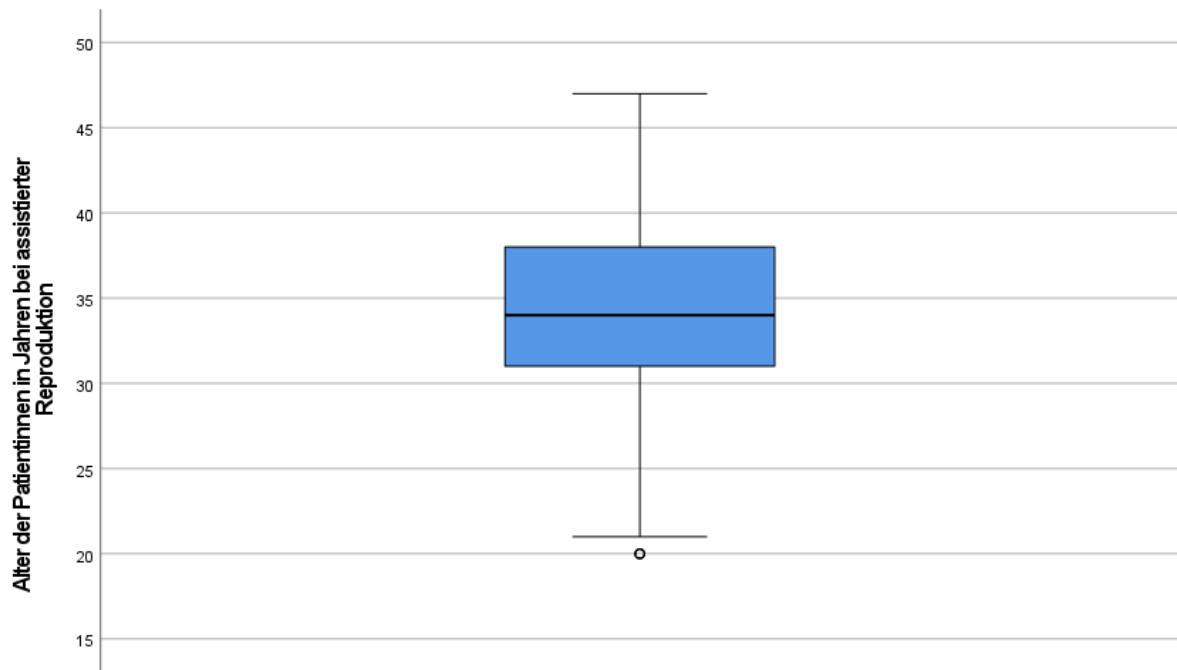


Abbildung 1: Altersverteilung der untersuchten Patientinnen in Jahren (N= 3368). Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 34,25 Jahre  $\pm$  4,27.

Die Patientinnen wurden entsprechend ihres Alters in vier Gruppen unterteilt:

Altersgruppe 20-29 Jahre (N=483; 14,3%), Altersgruppe 30-34 Jahre (N=1224; 36,4%),

Altersgruppe 35-39 Jahre (N=1378; 40,9%) und Altersgruppe 40-47 Jahre (N=283; 8,4%).

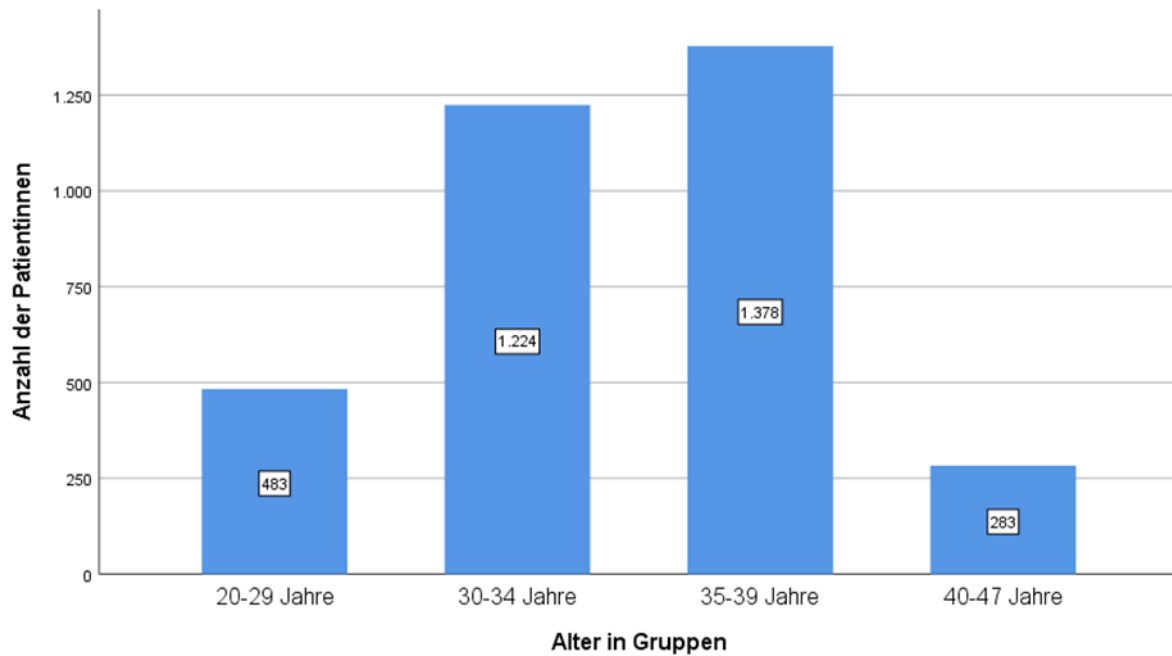


Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen (N= 3368) je Altersgruppe.

### 3.1.2. Behandlungsformen

Aus der Gesamtstichprobe (N= 3368) erhielten 668 Patientinnen (19,8%) eine IVF-, 2700 Patientinnen (80,2%) eine ICSI-Behandlung.

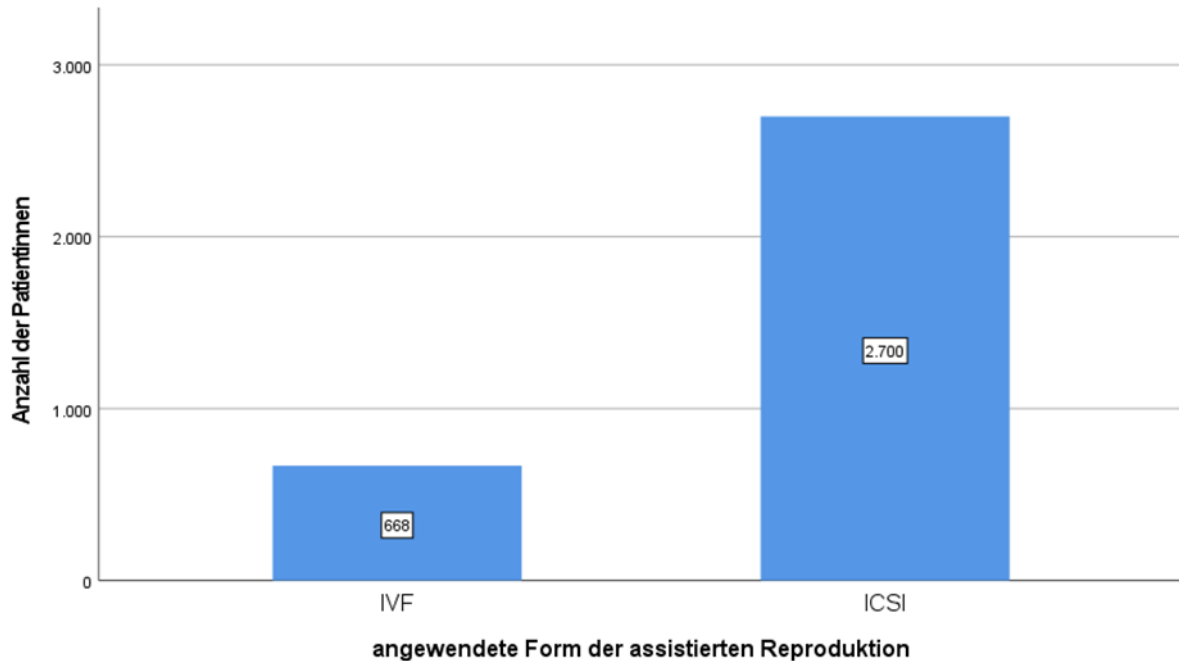


Abbildung 3: Gesamtzahl der Patientinnen (N= 3368) dargestellt je angewendeter Behandlungsform.

## 3.2. Erfasste Parameter der assistierten Reproduktion

### 3.2.1. Bestimmung der AMH-Konzentration im Serum

Die Bestimmung der AMH-Konzentration im Serum wurde mittels Elisa der Firma Beckmann Coulter® (AMG Gen II ELISA) vor Beginn der assistierten Reproduktionstherapie durchgeführt. Die einzelnen Testschritte erfolgten nach Herstellerangaben.

Bei der Durchführung des Testes wurden Standards, Kontrollen und Serumproben in Mikrotitervertiefungen inkubiert, welche mit Antikörpern gegen AMH bestückt waren. Es folgte eine erste Inkubation und Waschung mit anschließender Zugabe von biotinmarkierten Antikörpern. Nach einem zweiten Inkubations- und Waschvorgang wurde Streptavidin-horseradish Peroxidase (HRP) in die Mikrotitervertiefungen ergänzt. Im Anschluss an die dritte Inkubation und Waschung wurden die Proben mit dem Substrat Tetramethylbenzidin (TMB) inkubiert. Abschließend wurde die saure Stopplösung hinzugefügt.

Der Grad der enzymatischen Umwandlung des Substrates konnte mithilfe einer Zweiwellenabsorptionsmessung bei 450 nm und 600-630 nm ermittelt werden. Die Absorption der Proben ist dabei direkt proportional zur Konzentration des vorhandenen AMH. Anhand einer Kalibrationskurve wurde die AMH-Konzentration der Proben bestimmt<sup>45</sup>.

### **3.2.2. In-Vitro-Fertilisation und Intrazytoplasmatische Spermieninjektion**

Die Behandlungsabläufe der Fertilitätsbehandlungen im MVZ PAN Institut GmbH entsprechen im Grundsatz den Behandlungsschritten einer IVF-/ICSI-Therapie, welche in Kapitel 2.2.2., S.15-18 dargestellt wurden.

Die Behandlung gliedert sich in folgende Behandlungsschritte:

- 1) Sonographie
- 2) Hormonelle Stimulationsbehandlung
- 3) Sonographische und laborchemische Verlaufskontrolle
- 4) Sonographisch gesteuerte Follikelpunktion
- 5) Spermengewinnung
- 6) In-Vitro-Fertilisation bzw. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
- 7) Kontrolle der Fertilisation
- 8) Auswahl der 2PN-Eizellen mittels EmbryoViewer
- 9) ggf. Kryokonservierung
- 10) Embryokultivierung
- 11) Embryoscoreing
- 12) Embryotransfer (und ggf. Kryokonservierung)
- 13) hCG-Bestimmung
- 14) Sonographische Verlaufskontrolle

Diagnose- und Therapieschritte erfolgten entsprechend den detailliert skizzierten Abläufen des instituteigenen Handbuchs für Qualitätsmanagement (Version 2.3, Koblenz, Deutschland: CompuGroup Medical Deutschland AG).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit stellen der positive Schwangerschaftsnachweis, sowie die Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion und die Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium die zu untersuchenden Endpunkte der statistischen Analyse dar, weshalb im Folgenden auf diese Abschnitte der IVF-/ICSI-Behandlung detaillierter eingegangen wird.

#### **3.2.2.1. Eizellgewinnung**

Die ovarielle Follikelpunktion wird als ein sonographisch gesteuerter ca. zwanzigminütiger operativer Eingriff unter Narkose durchgeführt. Zunächst wird das Punktionsset mit NaCl/Heparin gespült. Anschließend werden die Ultraschallsonde, sowie die einlumige Punktionsnadel, welche mittels Schlauchsystem mit dem Follikelflüssigkeitsauffangröhrchen und der Vakuum-Pumpe verbunden ist, transvaginal eingeführt. Nacheinander werden die Follikel beider Ovarien punktiert, wobei die Follikelflüssigkeit mit einem Sog von maximal 140 mmHg aspiriert wird. Bis zur Beendigung der Punktionen, werden die gefüllten Reagenzgläser

in einem Wärmeblock mit einer Temperatur von 37 Grad Celsius aufbewahrt und anschließend im Transport-Inkubator in das IVF-Labor gebracht.

Die Eizellsuche beschreibt die unmittelbar nach Ovarialpunktion stattfindende Identifizierung und Isolierung der Cumulus-Eizell-Komplexe aus den gewonnenen Punktaten. Da Eizellen besonders empfindlich auf Temperatur- und pH-Wert-Schwankungen, sowie Veränderungen des sie umgebenden Mediums reagieren, ist ein zügiger Transport in vorgewärmten Transport-Inkubatoren vom OP-Saal ins IVF-Labor nötig. Im Labor werden die Cumulus-Eizell-Komplexe unter mikroskopischer Sicht auf einer Petrischale identifiziert und mit Hilfe von Transferpipetten in Suchschalen (Medium: G-IVF PLUS mit Öl) gesammelt. Nach anschließender Waschung werden die Cumulus-Eizell-Komplexe in einer G-IVF 4-Well Schale im MIRI Inkubator unter reduzierter Sauerstoffatmosphäre bis zur Verwendung inkubiert. Die Eizellanzahl und der Maturationszustand werden notiert.

Die Denudation der Eizellen stellt das Entfernen der umgebenen Cumuluszellen dar und wird bei einer IVF-Behandlung nach der Über-Nachtinkubation mit Spermien mit Hilfe einer 140µm Denudier-Pipette durchgeführt. Bei der ICSI-Behandlung findet die Denudierung der Eizellen vier Stunden nach der Eizellsuche mit einer Hyaluronidase-Lösung und 175µm-, sowie 140µm- bzw. 135µm-Denudationspipetten statt. Es folgt ein zweifacher Waschvorgang der Eizellen. Bei der ICSI-Therapie erfolgt eine mikroskopische Beurteilung der Eizellen, da nur sich in der Metaphase II der Meiose befindende Eizellen für eine Therapie eignen.

### **3.2.2.2. Fertilisation**

Die Beurteilung des Fertilisationsstatus der Eizellen erfolgt mittels EmbryoViewer (Vitrolife Sweden AB). Eine regulär befruchtete Eizelle enthält zwei Vorkerne und befindet sich dementsprechend im 2PN-Stadium. Regulär befruchtete Eizellen werden weiter nach dem modifizierten Schema von Scott & Smith (1998) beurteilt und mit einem Score zwischen 7 und 15 Punkten klassifiziert. Die Beschaffenheit des Zytoplasmas, die Größe und Lageposition der Vorkerne und die Lageposition der Nukleoli stellen die zu beurteilenden Kriterien dar.

### **3.2.2.3. Schwangerschaftsnachweis**

Am 15. Tag nach dem Embryotransfer wird die hCG-Bestimmung zum Schwangerschaftsnachweis durchgeführt.

## **3.3. Statistische Auswertung**

Die Auswertung der Daten für diese Arbeit erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics for Windows (Version 25.0, Armonk, NY: IBM Corp., herausgegeben 2017).

Die Stichprobe wurde hinsichtlich des Alters der Patientinnen und der AMH-Konzentration im Serum durch Mittelwert, zugehöriger Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median charakterisiert. Das Patientinnenkollektiv wurde in Altersgruppen (Altersgruppe 20-29 Jahre; Altersgruppe 30-34 Jahre; Altersgruppe 35-39 Jahre und Altersgruppe 40-47 Jahre) aufgeteilt.

Bei fehlender Normalverteilung der Variable „AMH-Konzentration im Serum“ erfolgte die Logarithmierung dieser Variable für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Berechnungen.

Es erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte der AMH-Konzentration im Serum der definierten Altersgruppen mit Hilfe einer (Welch-) Analysis of variance (ANOVA) sowie die Durchführung eines Post-Hoc-Tests nach Dunnett zur Berechnung der mittleren Differenzen zwischen den definierten Altersgruppen (Kontrollgruppe: Altersgruppe 20-29 Jahre).

Die Variablen „Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion“ und „Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium“ wurden mit den oben genannten Kennzahlen charakterisiert und es erfolgte ein Mittelwertvergleich innerhalb der definierten Altersgruppen mittels ANOVA und Post-Hoc-Test nach Dunnett. Weiter führten wir ein verallgemeinertes lineares Modell zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patientinnen in den definierten Altersgruppen und der zugehörigen AMH-Konzentration im Serum als unabhängige Variablen sowie der Anzahl gewonnener Eizellen nach Punktion bzw. Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium als jeweils abhängige Variable durch. Zur Differenzierung unterschiedlicher Zusammenhänge der genannten Modelle in den einzelnen Altersgruppen wurden Interaktionen bestimmt (Vergleichsgruppe: Altersgruppe 20-29 Jahre).

Die Variable „Schwangerschaft ja/nein“ wurde auf ihre numerische und prozentuale Verteilung in der analysierten Gesamtstichprobe sowie in den definierten Altersgruppen untersucht. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der AMH-Konzentration im Serum in Quartile. Grenzen der Quartilbereiche stellten das Minimum und Maximum sowie die 25. Perzentile, der Median und die 75. Perzentile dar (1. Quartil 0,06-1,10 ng/ml; 2. Quartil 1,11-2,17 ng/ml; 3. Quartil 2,18-4,08 ng/ml und 4. Quartil 4,10-26,6 ng/ml).

T-Tests wurden verwendet, um die Mittelwerte der AMH-Konzentrationen im Serum bzw. des Alters der Patientinnen in den Gruppen der schwangeren bzw. nicht-schwangeren Patientinnen miteinander zu vergleichen. Zum Mittelwertvergleich der AMH-Konzentration im Serum der schwangeren bzw. nicht-schwangeren Patientinnen innerhalb der definierten Altersgruppen führten wir weitere T-Tests durch.

Es erfolgte eine logistische Regression zur Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patientinnen und der zugehörigen AMH-Konzentration im Serum als unabhängige und der Variable „Schwangerschaft ja/nein“ als abhängige Variable. Logistische Regressionen zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der AMH-Konzentration im Serum und dem outcome „Schwangerschaft“ wurden in den definierten Altersgruppen durchgeführt. Zur Differenzierung der untersuchten Zusammenhänge in den einzelnen Altersgruppen erfolgte die Analyse von Interaktionen (Vergleichsgruppe: Altersgruppe 20-29 Jahre).

Eine ROC-Analyse mit Berechnung der jeweiligen AUCs, zur Bewertung der Güte der Vorhersage einer Schwangerschaft durch die jeweiligen Modelle erfolgte für die Gesamtstichprobe und die einzelnen Altersgruppen.

Prozentuale Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten wurden in den definierten Altersgruppen sowie zusätzlich differenziert nach der zugehörigen AMH-Konzentration im Serum (dargestellt in Quartilen) erhoben.

Zur graphischen Darstellung wurden Balkendiagramme und Boxplots erstellt.

Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte für alle Untersuchungen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$ .



## 4. Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde die prognostische Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum hinsichtlich einer Schwangerschaft bei IVF-/ICSI-Therapie untersucht. Die Anzahl gewonnener Eizellen nach Punktion, sowie die Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium stellen Prognoseparameter im Rahmen von Fertilitätsbehandlungen und untersuchte Variablen der hier vorliegenden Arbeit dar. Die Datenanalyse erfolgte altersabhängig.

### 4.1. Deskriptive Charakterisierung der analysierten Parameter

Tabelle 1 fasst die analysierten Variablen der für diese Arbeit untersuchten Gesamtstichprobe zusammen.

Tabelle 1: Analytierte Variablen der Gesamtstichprobe (N= 3368).

Variable	Gesamt	20-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	40-47 Jahre
Anzahl der Patientinnen	3368	483	1224	1378	283
Anzahl der Patientinnen in Prozent	100%	14,3%	36,4%	40,9%	8,4%
MW $\pm$ SD AMH-Konzentration [ng/ml]	3,19 $\pm$ 3,31	4,56 $\pm$ 3,87	3,88 $\pm$ 3,77	2,41 $\pm$ 2,5	1,73 $\pm$ 1,64
MW $\pm$ SD Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion	10,39 $\pm$ 6,38	12,42 $\pm$ 6,87	11,57 $\pm$ 6,36	9,19 $\pm$ 5,82	7,65 $\pm$ 5,99
MW $\pm$ SD befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium	4,48 $\pm$ 3,82	5,52 $\pm$ 4,14	5,03 $\pm$ 4,07	3,91 $\pm$ 3,33	3,12 $\pm$ 3,52
Anzahl schwangerer Patientinnen	1079	189	457	394	39
Anzahl schwangerer Patientinnen in Prozent	32%	39,1%	37,3%	28,6%	13,8%

#### 4.2. AMH-Konzentration im Serum

Die mittlere AMH-Konzentration im Serum in der untersuchten Stichprobe (N=3368) betrug  $3,19 \text{ ng/ml} \pm 3,31$ . Die niedrigste gemessene AMH-Konzentration im Serum lag bei  $0,06 \text{ ng/ml}$ , die höchste bei  $26,6 \text{ ng/ml}$ . Der Median lag bei  $2,18 \text{ ng/ml}$ .

Die AMH-Konzentration im Serum ist in der Gesamtstichprobe nicht normalverteilt (s. Abbildung 4), sodass die folgenden Berechnungen mit logarithmierter AMH-Konzentration im Serum durchgeführt wurden.

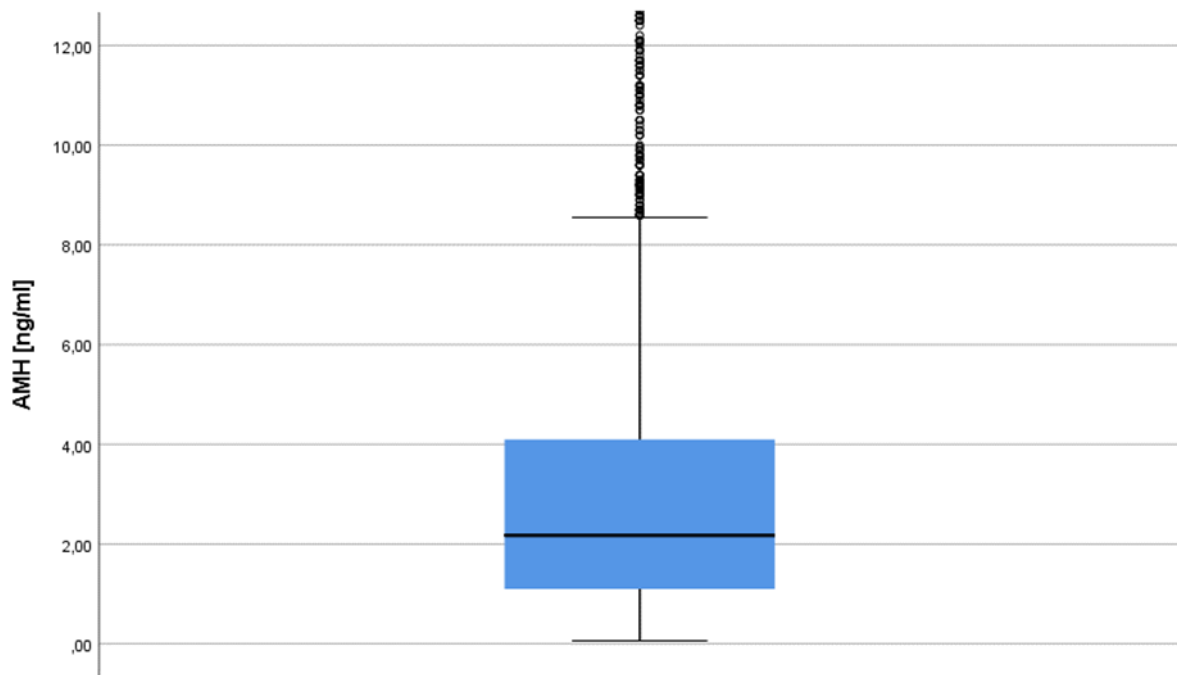


Abbildung 4: Verteilung der AMH-Konzentration im Serum [ng/ml]. Gesamtstichprobe (N= 3368).

Die mittlere AMH-Konzentration im Serum sinkt mit zunehmendem Alter. Sie betrug in der Altersgruppe 20-29 Jahre 4,56 ng/ml  $\pm$  3,87, in der Gruppe 30-34 Jahre 3,88 ng/ml  $\pm$  3,77, in der Gruppe 35-39 Jahre 2,41 ng/ml  $\pm$  2,5 und in der Gruppe 40-47 Jahre 1,73 ng/ml  $\pm$  1,64.

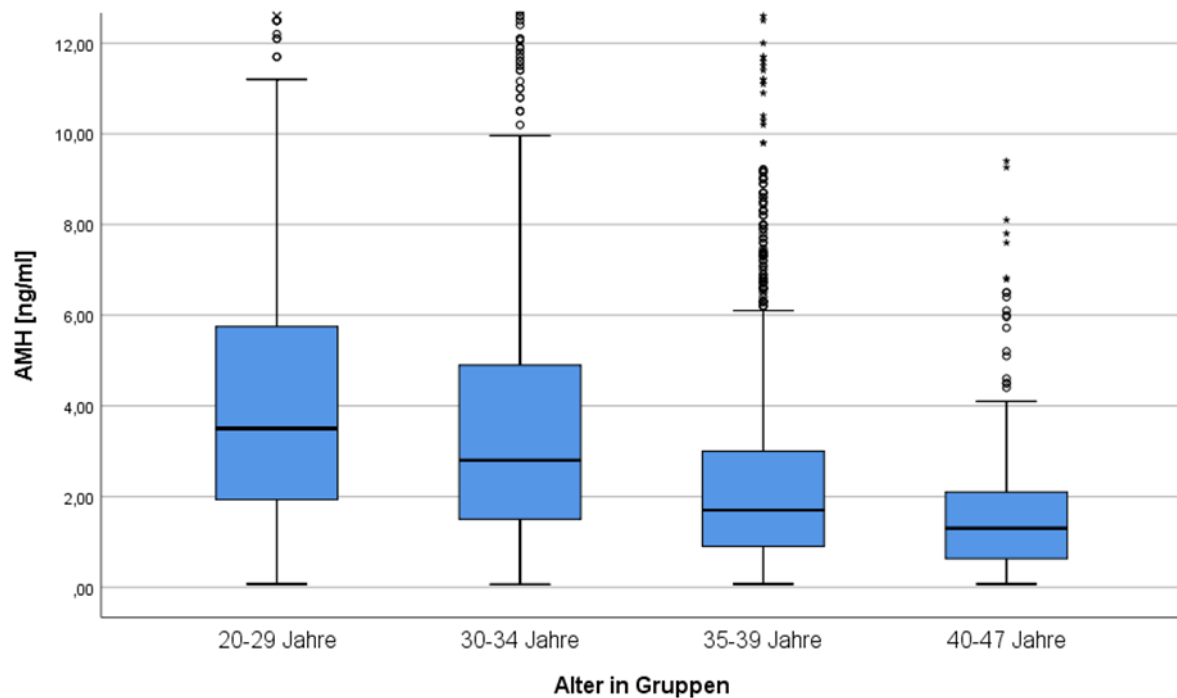


Abbildung 5: AMH-Konzentration im Serum [ng/ml] je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N= 3368). Abbildung 5 zeigt die signifikant verminderte AMH-Konzentration im Serum mit zunehmendem Alter (dargestellt in Altersgruppen). Mit Welch-ANOVA ergab sich eine Signifikanz von  $p < 0,001$ .

Tabelle 2 stellt die mittleren Differenzen der AMH-Konzentration im Serum für die Altersgruppen 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre gegenüber der Altersgruppe 20-29 Jahre dar, welche parallel mit zunehmender Altersgruppe ansteigen. Mittels Post-Hoc-Test nach Dunnett wurden signifikante ( $p < 0,001$ ) mittlere Differenzen für die jeweiligen Altersgruppen berechnet.

Tabelle 2: Mittlere Differenzen der AMH-Konzentration im Serum (Altersgruppen 30-34, 35-39, 40-47 vs. 20-29 Jahre). Gesamtstichprobe (N= 3368).

**Tabelle 2.**

Alter in Gruppen	Alter in Gruppen	Mittlere Differenz	Std.-Fehler	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
20-29 J.	30-34 J.	0,100	0,207	<0,001	0,045	0,154
	35-39 J.	0,336	0,210	<0,001	0,280	0,391
	40-47 J.	0,458	0,305	<0,001	0,377	0,538

Post-hoc-Test : Dunnett - T3, abhängige Variable: logAMH

### 4.3. Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion

Im Mittel konnten pro Patientin 10,39 Eizellen  $\pm$  6,38 durch Punktion gewonnen werden. Die geringste Anzahl gewonnener Eizellen betrug 1, die höchste 62. Der Median lag bei 9 Eizellen.

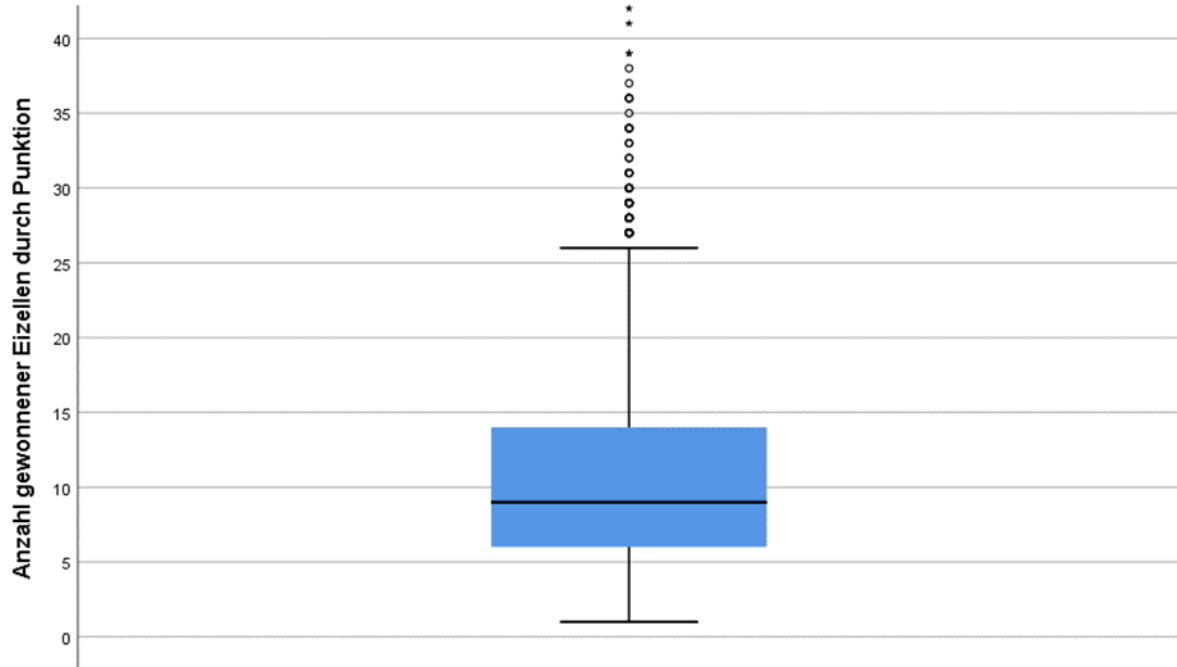


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion. Gesamtstichprobe (N= 3368).

Für die einzelnen Altersgruppen berechneten wir folgende Mittelwerte der Anzahl gewonnener Eizellen nach Punktion:

Altersgruppe 20-29 Jahre: 12,42 Eizellen  $\pm$  6,87; Altersgruppe 30-34 Jahre: 11,57 Eizellen  $\pm$  6,36; Altersgruppe 35-39 Jahre: 9,19 Eizellen  $\pm$  5,82 und Altersgruppe 40-47 Jahre: 7,65 Eizellen  $\pm$  5,99.

Die Mittelwerte der Anzahl gewonnener Eizellen fallen mit zunehmendem Alter (berechnet und dargestellt nach Altersgruppen).

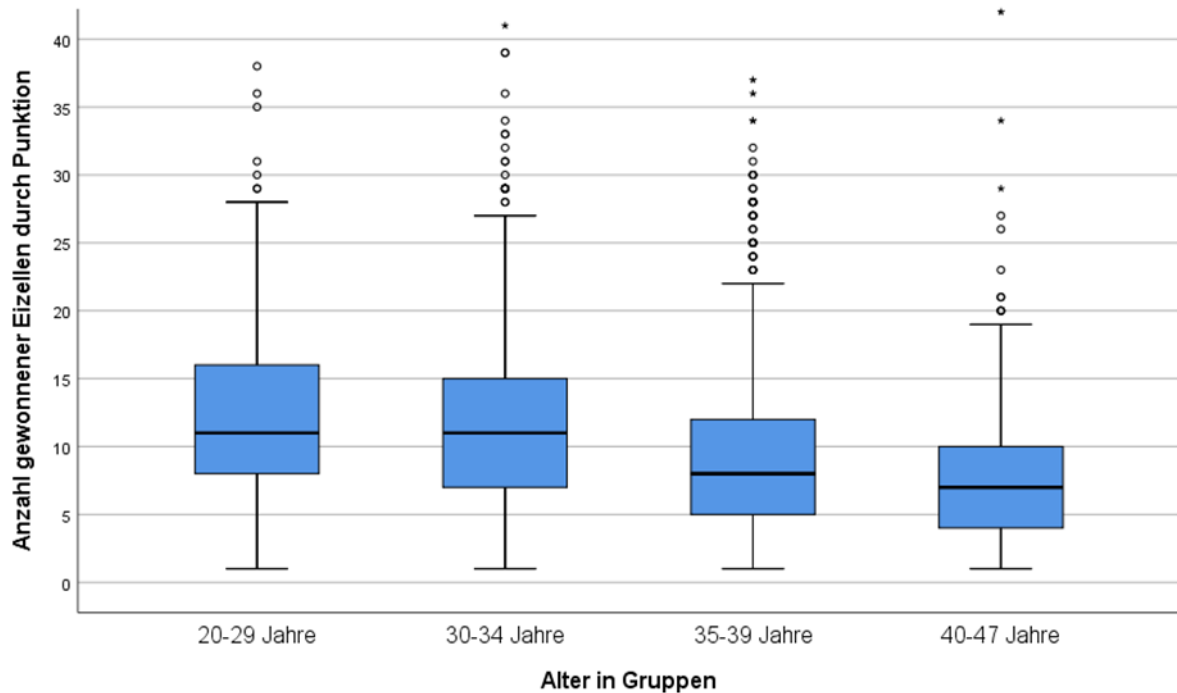


Abbildung 7: Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N= 3368).  
Abbildung 7 zeigt die im Mittel abnehmende Anzahl gewonnener Eizellen mit zunehmendem Alter (dargestellt in Altersgruppen), die sich mittels Welch-ANOVA als signifikant nachweisen lässt ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 3 stellt die mittleren Differenzen der Anzahl gewonnener Eizellen der Altersgruppen 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre im Vergleich zur Altersgruppe 20-29 Jahre dar. Die mittleren Differenzen der Anzahl gewonnener Eizellen zwischen der Altersgruppe der 20-29jährigen Frauen und den älteren Altersgruppen steigen mit zunehmender Altersgruppe, da die Mittelwerte der Anzahl gewonnener Eizellen abnehmen. Mittels Post-Hoc-Test nach Dunnett wurden signifikante Differenzen ( $p < 0,001$ ) zwischen der jüngsten Altersgruppe und den Altersgruppen 35-39 Jahre bzw. 40-47 Jahre berechnet.

*Tabelle 3: Mittlere Differenzen der Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion (Altersgruppe 30-34, 35-39, 40-47 vs. 20-29 Jahre). Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 3.**

Alter in Gruppen	Alter in Gruppen	Mittlere Differenz	Std.-Fehler	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
20-29 J.	30-34 J.	0,850	0,362	0,108	0,100	1,800
	35-39 J.	3,228	0,350	<0,001	2,300	4,150
	40-47 J.	4,776	0,474	<0,001	3,520	6,030

Post-hoc-Test : Dunnett-T3, abhängige Variable: Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion

Die Tabellen 4 und 5 fassen die Ergebnisse der linearen Regression zusammen. Mittels linearer Regression konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum ( $p < 0,001$ ), dem Alter der Patientinnen in Altersgruppen ( $p < 0,001$ ) und der Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion nachgewiesen werden. Gegenüber der Altersgruppe 20-29 Jahre präsentieren sich die Interaktionseffekte der Variablen AMH-Konzentration im Serum und Altersgruppe für alle Altersgruppen  $> 30$  Jahre signifikant ( $p < 0,05$ ). Sie verdeutlichen, dass gegenüber der Altersgruppe 20-29 Jahre die AMH-Konzentration im Serum in den Altersgruppen  $> 30$  Jahre einen größeren Einfluss auf die Anzahl gewonnener Eizellen hat.

*Tabelle 4: AMH-Konzentration im Serum, Alter in Gruppen und Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 4.**

Variable	Wald-Chi-Quadrat	p-Wert
Konstante	3103,530	$< 0,001$
Alter in Gruppen	30,395	$< 0,001$
logAMH	535,763	$< 0,001$
Alter in Gruppen*logAMH	6,794	0,079

*Tabelle 5: Einfluss der Interaktionseffekte der AMH-Konzentration im Serum und der Altersgruppe auf die Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 5.**

Variable	Koeffizient	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
logAMH	5,174	$<0,001$	3,867	6,480
[Alter in Gruppen=3]*logAMH	2,480	0,015	0,479	4,481
[Alter in Gruppen=2]*logAMH	1,577	0,034	0,121	3,033
[Alter in Gruppen=1]*logAMH	1,604	0,037	0,970	3,112
[Alter in Gruppen=0]*logAMH	0 <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

Altersgruppe 0 entspricht 20-29 Jahre, Altersgruppe 1 entspricht 30-34 Jahre, Altersgruppe 2 entspricht 35-39 Jahre und Altersgruppe 3 entspricht 40-47 Jahre

#### 4.4. Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium

Im Mittel betrug die Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium pro Patientin 4,48 Eizellen  $\pm 3,82$ . Das Minimum lag bei keiner befruchteten Eizelle im 2PN-Stadium, das Maximum bei 36. Der Median betrug 4 Eizellen.

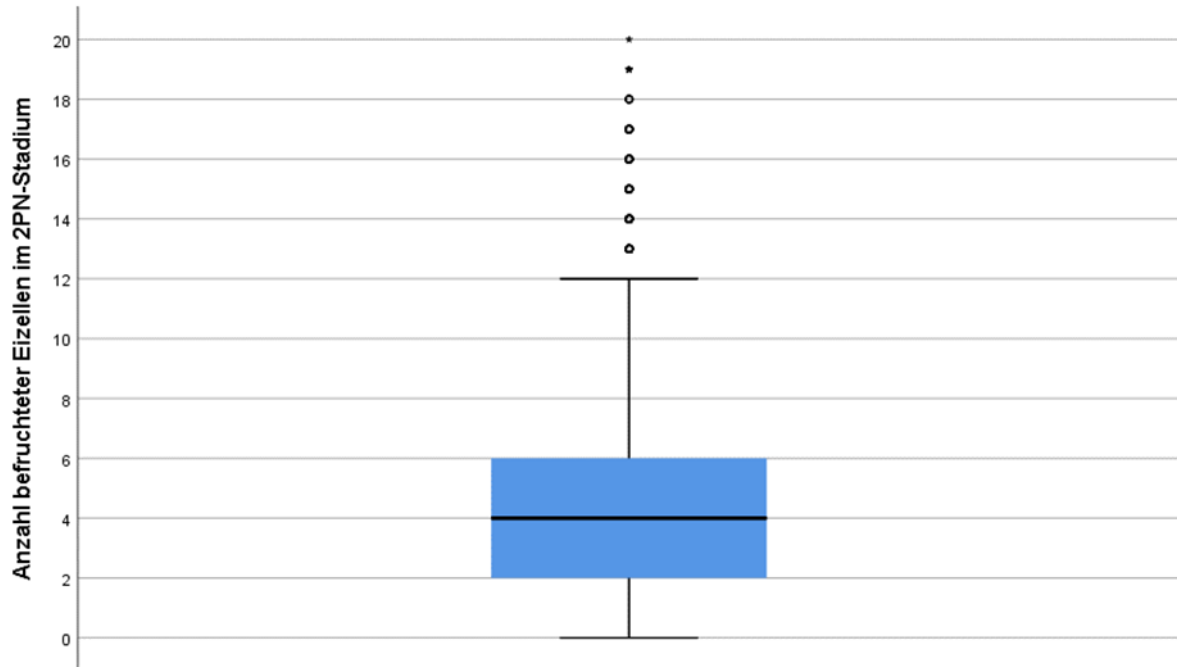


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium. Gesamtstichprobe (N= 3368).



Für die einzelnen Altersgruppen wurden folgende Mittelwerte der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium berechnet:

Altersgruppe 20-29 Jahre: 5,52 Eizellen  $\pm$  4,14; Altersgruppe 30-34 Jahre: 5,03 Eizellen  $\pm$  4,07; Altersgruppe 35-39 Jahre: 3,91 Eizellen  $\pm$  3,33 und Altersgruppe 40-47 Jahre: 3,12 Eizellen  $\pm$  3,52.

Die Mittelwerte der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium fallen mit zunehmendem Alter (berechnet und dargestellt nach Altersgruppen).

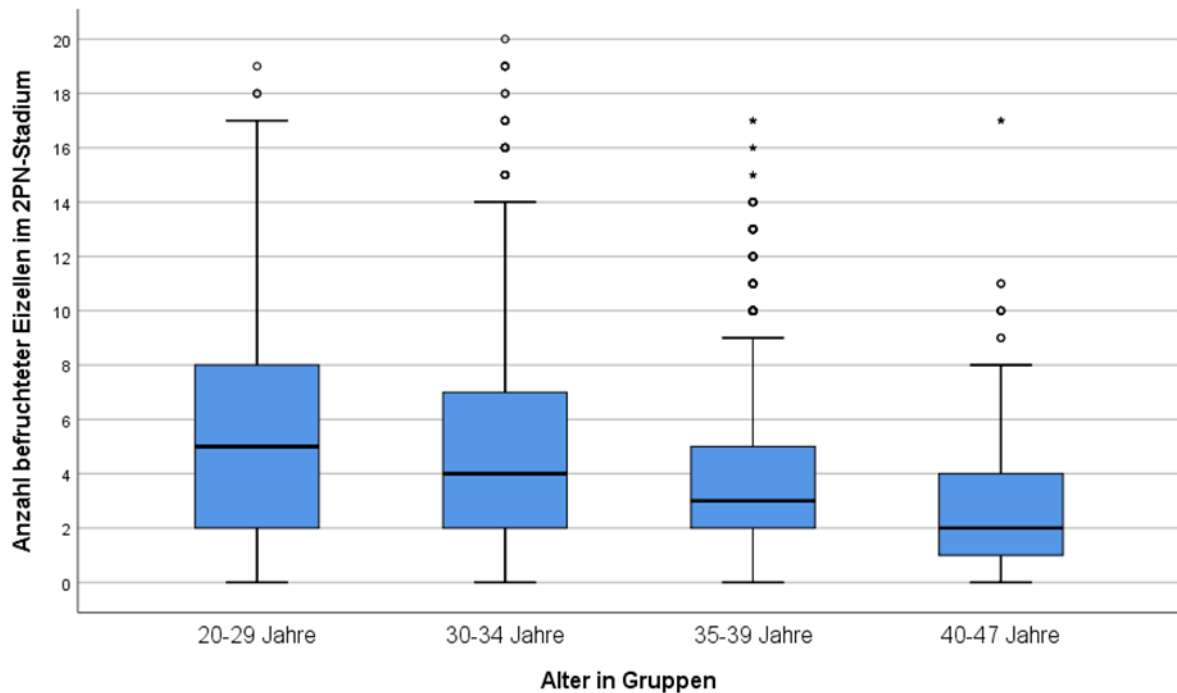


Abbildung 9: Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N= 3368).  
Abbildung 9 zeigt die abnehmende Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium mit zunehmendem Alter (dargestellt in Altersgruppen), welche sich mittels Welch-ANOVA als signifikant nachweisen lässt ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 6 stellt die mittleren Differenzen der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium der Altersgruppen 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre im Vergleich zur Altersgruppe 20-29 Jahre dar. Die mittleren Differenzen steigen mit zunehmender Altersgruppe an, da die Mittelwerte der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium abnehmen. Mittels Post-Hoc-Test nach Dunnett wurden signifikante Differenzen ( $p < 0,001$ ) zwischen der jüngsten Altersgruppe und den Altersgruppen 35-39 Jahre bzw. 40-47 Jahre berechnet.

*Tabelle 6: Mittlere Differenzen der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium (Altersgruppen 30-34, 35-39, 40-47 vs. 20-29 Jahre). Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 6.**

Alter in Gruppen	Alter in Gruppen	Mittlere Differenz	Std.-Fehler	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
20-29 J.	30-34 J.	0,495	0,221	0,144	0,090	1,080
	35-39 J.	1,614	0,209	<0,001	1,060	2,160
	40-47 J.	2,404	0,282	<0,001	1,660	3,150

Post-hoc-Test: Dunnett-T3, abhängige Variable: Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium

Die Tabellen 7 und 8 fassen die Ergebnisse der linearen Regression zusammen.

Mittels linearer Regression konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der individuellen AMH-Konzentration im Serum ( $p < 0,001$ ), dem Alter der Patientinnen ( $p < 0,05$ ) und der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium nachgewiesen werden. Es konnte keine signifikante Zunahme des Einflusses der AMH-Konzentration im Serum für die Altersgruppen  $> 30$  Jahre gegenüber der Altersgruppe 20-29 Jahre auf die Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium nachgewiesen werden.

*Tabelle 7: AMH-Konzentration im Serum, Alter in Altersgruppen und Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 7.**

Variable	Wald-Chi-Quadrat	p-Wert
Konstante	1338,525	$< 0,001$
Alter in Gruppen	15,271	0,002
logAMH	291,475	$< 0,001$
Alter in Gruppen*logAMH	4,761	0,190

*Tabelle 8: Einfluss der Interaktionseffekte der AMH-Konzentration im Serum und der Altersgruppe auf die Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 8.**

Variable	Koeffizient	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
logAMH	2,572	$<0,001$	1,740	3,404
[Alter in Gruppen=3]*logAMH	0,837	0,198	0,437	2,111
[Alter in Gruppen=2]*logAMH	0,364	0,442	0,563	1,291
[Alter in Gruppen=1]*logAMH	0,891	0,069	0,069	1,851
[Alter in Gruppen=0]*logAMH	0 <sup>a</sup>			

<sup>a</sup> Auf 0 gesetzt, da dieser Parameter redundant ist.

Altersgruppe 0 entspricht 20-29 Jahre, Altersgruppe 1 entspricht 30-34 Jahre, Altersgruppe 2 entspricht 35-39 Jahre und Altersgruppe 3 entspricht 40-47 Jahre

#### 4.5. Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie

1079 Patientinnen (32%) der Gesamtstichprobe (N=3368) wurden mit Hilfe ihrer ersten IVF-/ICSI-Behandlung schwanger. 2289 Patientinnen (68%) konnten im ersten Behandlungszyklus einer IVF-/ICSI-Therapie keine Schwangerschaft erreichen.

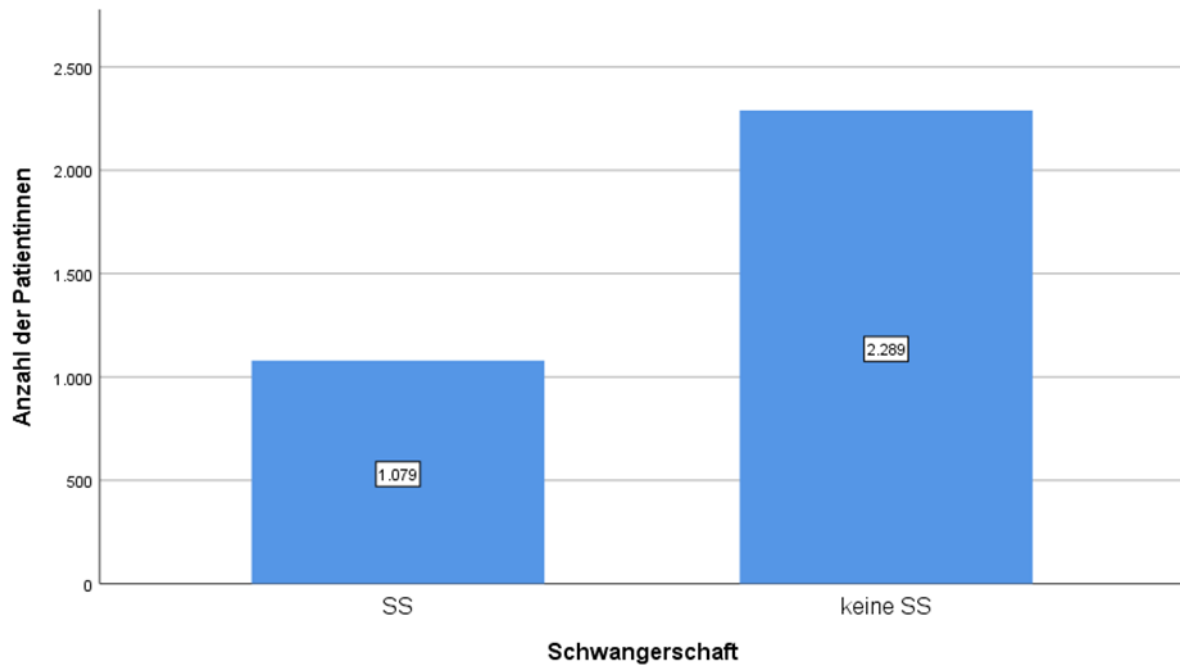


Abbildung 10: Anzahl der schwangeren bzw. nicht-schwangeren Patientinnen durch IVF-/ICSI-Therapie. Gesamtstichprobe (N= 3368).

Die erfolgreich therapierten Frauen (Schwangerschaft) waren im Mittel jünger und wiesen eine höhere AMH-Konzentration im Serum gegenüber den nicht-schwangeren Frauen auf.

Für die Gruppe der Schwangeren konnte eine mittlere AMH-Konzentration im Serum von 3,48 ng/ml  $\pm$  3,2 und ein mittleres Alter von 33,41 Jahre  $\pm$  3,97 berechnet werden. In der Gruppe der Patientinnen, welche nicht im ersten Behandlungszyklus mittels IVF-/ICSI-Therapie schwanger wurden, betrug die mittlere AMH-Konzentration im Serum 3,06 ng/ml  $\pm$  3,36 und das mittlere Alter 34,65 Jahre  $\pm$  4,34.

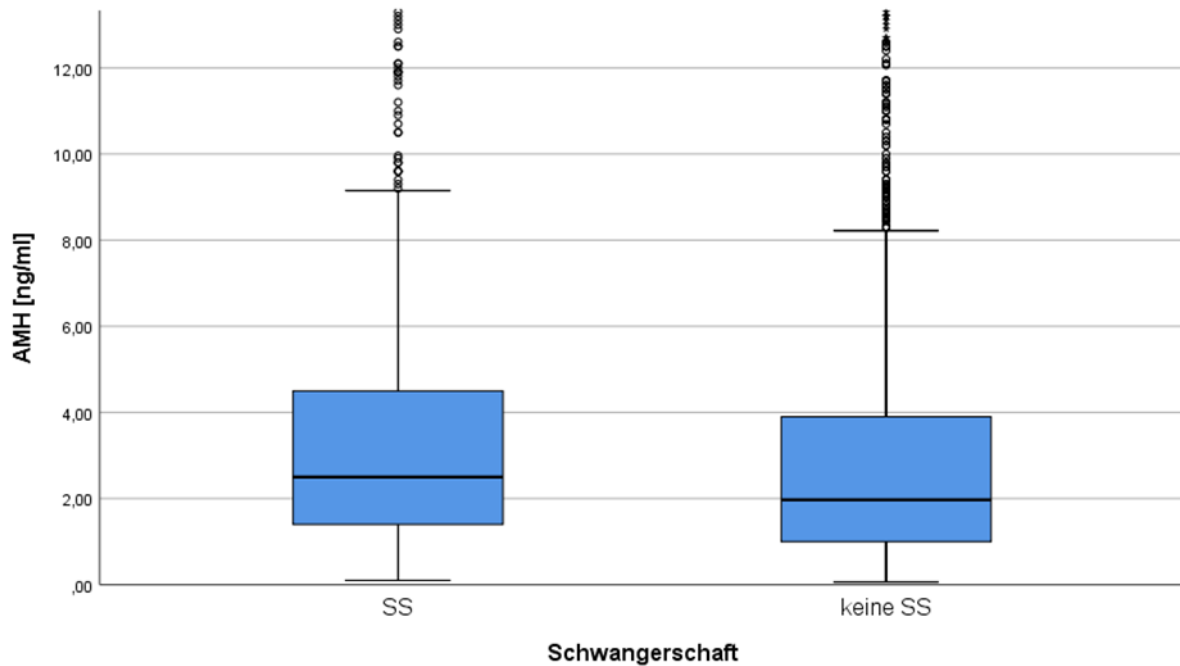


Abbildung 11: AMH-Konzentrationen im Serum [ng/ml] bei Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft. Gesamtstichprobe (N= 3368).

Abbildung 11 zeigt eine im Mittel höhere AMH-Konzentration im Serum der schwangeren im Vergleich zu den nicht-schwangeren Patientinnen. Die mittlere AMH-Konzentration im Serum der schwangeren Patientinnen betrug 3,48 ng/ml  $\pm$  3,2, die mittlere AMH-Konzentration im Serum der nicht-schwangeren Patientinnen lag bei 3,06 ng/ml  $\pm$  3,36. Im T-Test konnte die Differenz der mittleren Konzentrationen als signifikant ( $p < 0,001$ ) ermittelt werden.

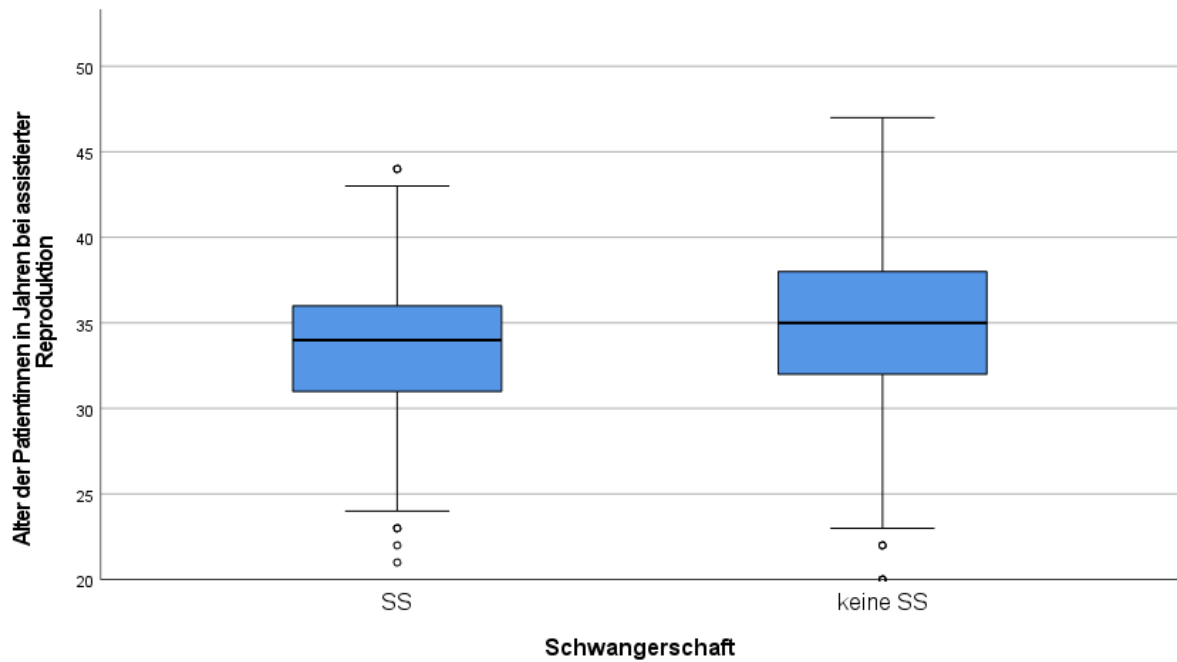


Abbildung 12: Altersverteilung für Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft. Gesamtstichprobe (N= 3368).  
 Abbildung 12 zeigt ein im Mittel geringeres Alter der schwangeren im Vergleich zu den nicht-schwangeren Patientinnen. Das mittlere Alter der schwangeren Patientinnen lag bei 33,41 Jahre  $\pm$  3,97, das mittlere Alter der nicht-schwangeren Patientinnen lag bei 34,65 Jahre  $\pm$  4,34. Im T-Test konnte die Differenz des mittleren Alters der Patientinnen als signifikant ( $p < 0,001$ ) ermittelt werden.

In Abbildung 13 sind die Verteilungen der AMH-Konzentrationen im Serum aufgeteilt nach Altersgruppen, sowie separiert in schwangere und nicht-schwangere Frauen graphisch dargestellt.

Mit Hilfe von T-Tests wurden die mittleren AMH-Konzentrationen im Serum zwischen den schwangeren und nicht-schwangeren Frauen in den jeweiligen Altersgruppen verglichen.

In den Altersgruppen 30-34 Jahre ( $p < 0,05$ ), 35-39 Jahre ( $p < 0,001$ ) und 40-47 Jahre ( $p < 0,05$ ) ließen sich signifikant höhere mittlere AMH-Konzentrationen im Serum der schwangeren gegenüber den nicht-schwangeren Frauen nachweisen.

Für die Altersgruppe der 20-29jährigen Frauen konnte keine signifikante Differenz zwischen den Mittelwerten der AMH-Konzentration im Serum der schwangeren und der nicht-schwangeren Frauen berechnet werden ( $p = 0,447$ ). Innerhalb dieser Altersgruppe lag die mittlere AMH-Konzentration im Serum der nicht-schwangeren Frauen sogar geringfügig über jener der schwangeren Frauen (4,77 ng/ml vs. 4,24 ng/ml).

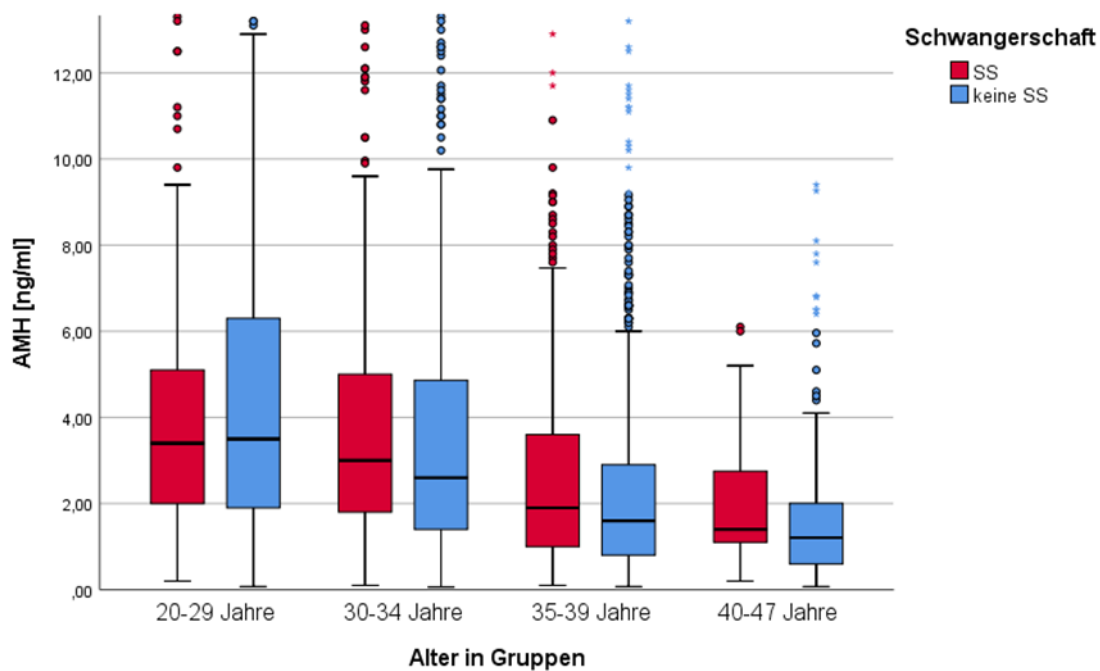


Abbildung 13: AMH-Konzentrationen im Serum je Altersgruppe, sowie bei Schwangerschaft / keine Schwangerschaft je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N=3368).

Mittels T-Tests konnten signifikante Unterschiede der mittleren AMH-Konzentration im Serum zwischen schwangeren bzw. nicht-schwangeren Frauen für die Altersgruppen 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre nachgewiesen werden. Die Signifikanzniveaus ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ) unterscheiden sich.

Mittels logistischer Regression konnten wir einen signifikanten Einfluss der AMH-Konzentration im Serum (OR 1,58 (KI 1,33-1,89),  $p < 0,001$ ) und des Alters (OR 0,95 (KI 0,93-0,97),  $p < 0,001$ ) auf das outcome Schwangerschaft berechnen.

Die ROC-Kurve (Abb. 14) stellt graphisch die Güte der Vorhersage einer eintretenden Schwangerschaft in Abhängigkeit des Alters und der AMH-Konzentration im Serum der Gesamtstichprobe dar. Es konnte eine signifikante ( $p < 0,001$ ) AUC von 0,58 (KI 0,56-0,6) berechnet werden.

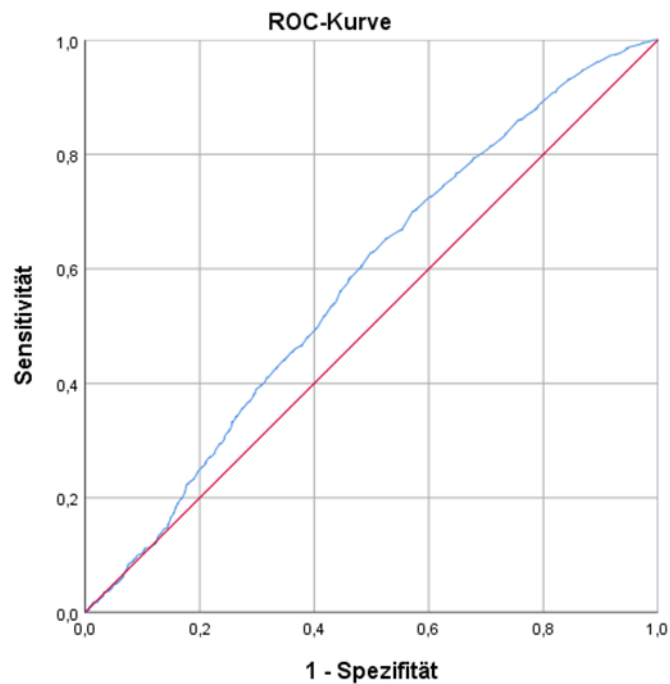


Abbildung 14: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Gesamtstichprobe (N= 3368) in Abhängigkeit des Alters und der AMH-Konzentration im Serum. Die AUC beträgt 0,58 (KI 0,56-0,6) und ist signifikant ( $p < 0,001$ ).



Weitere logistische Regressionen wurden für die einzelnen Altersgruppen durchgeführt. Hierbei konnte ein signifikanter Einfluss der AMH-Konzentration im Serum auf eine eintretende Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung innerhalb der Altersgruppen 30-34 Jahre (OR 1,5 (KI 1,12-2,0),  $p < 0,05$ ), 35-39 Jahre (OR 1,88 (KI 1,43-2,47),  $p < 0,001$ ) und 40-47 Jahre (OR 2,63 (KI 1,09-6,34),  $p < 0,05$ ) berechnet werden. Für die Gruppe der 20-29jährigen Frauen konnten wir keinen signifikanten Einfluss der AMH-Konzentration im Serum auf das outcome Schwangerschaft berechnen (OR 0,84 (KI 0,52-1,36),  $p = 0,477$ ). Die Odds Ratio der Altersgruppen  $> 30$  Jahre steigen mit zunehmender Altersgruppe und zeigen einen an Stärke zunehmenden Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und einer eintretenden Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie.

Die ROC-Kurven (Abb. 15-18) stellen die Güte der Vorhersage einer Schwangerschaft in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum innerhalb der jeweiligen Altersgruppe dar. Für die Altersgruppen 30-34 Jahre ( $p < 0,05$ ), 35-39 Jahre ( $p < 0,001$ ) und 40-47 Jahre ( $p < 0,05$ ) konnten signifikante AUCs von 0,55 (KI 0,51-0,58), 0,57 (KI 0,54-0,60) und 0,61 (KI 0,52-0,7) berechnet werden. Es ließ sich keine signifikante ( $p = 0,376$ ) AUC für die Altersgruppe der 20-29jährigen berechnen.

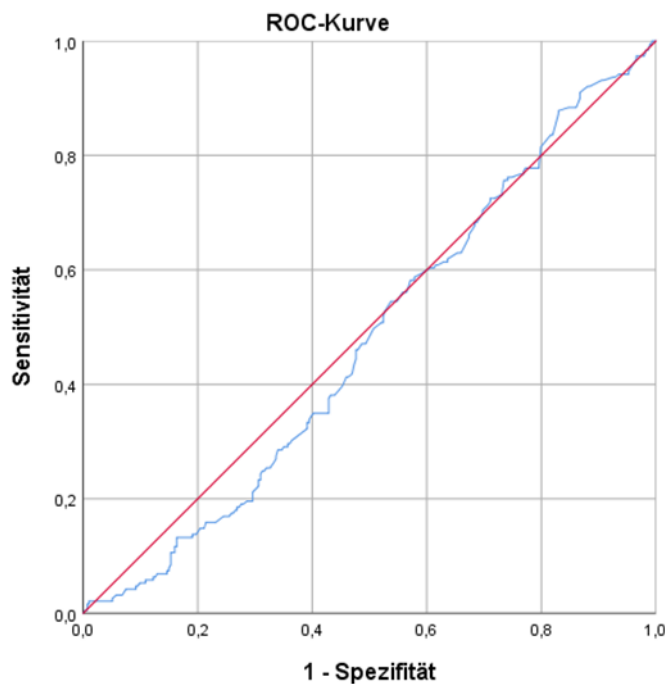


Abbildung 15: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 20-29 Jahre ( $N = 483$ ) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum. Die AUC beträgt 0,48 (KI 0,42-0,53) und stellt sich nicht signifikant ( $p = 0,376$ ) dar. Gesamtstichprobe ( $N = 3368$ ).

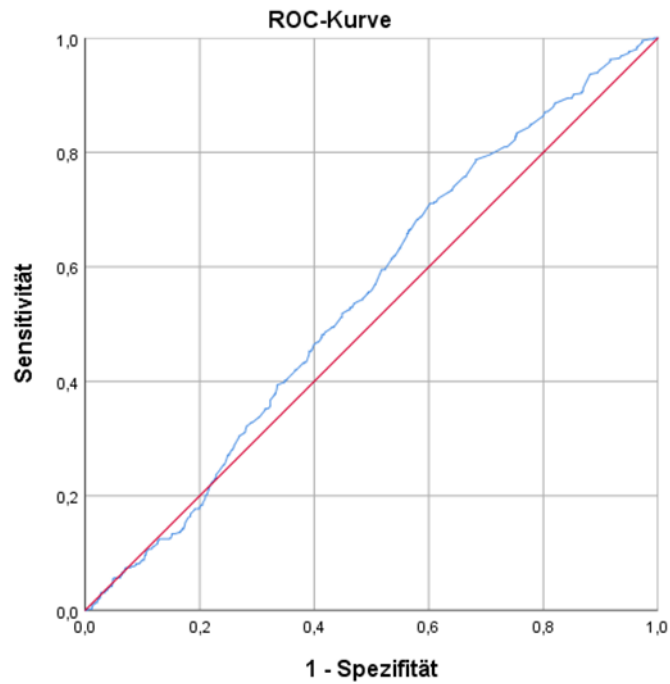


Abbildung 16: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 30-34 Jahre (N= 1224) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum. Die AUC beträgt 0,55 (KI 0,51-0,58) und stellt sich signifikant ( $p < 0,05$ ) dar. Gesamtstichprobe (N= 3368).

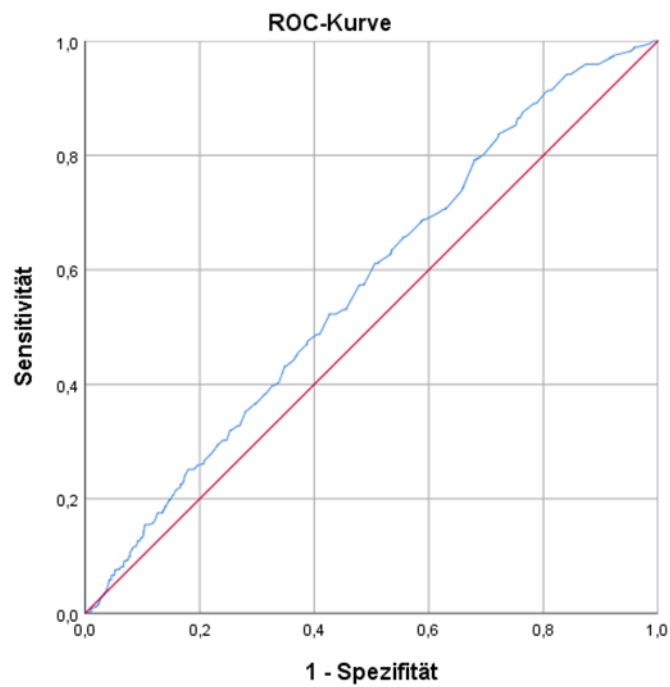


Abbildung 17: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 35-39 Jahre (N= 1378) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum. Die AUC beträgt 0,57 (KI 0,54-0,6) und stellt sich signifikant ( $p < 0,001$ ) dar. Gesamtstichprobe (N= 3368).

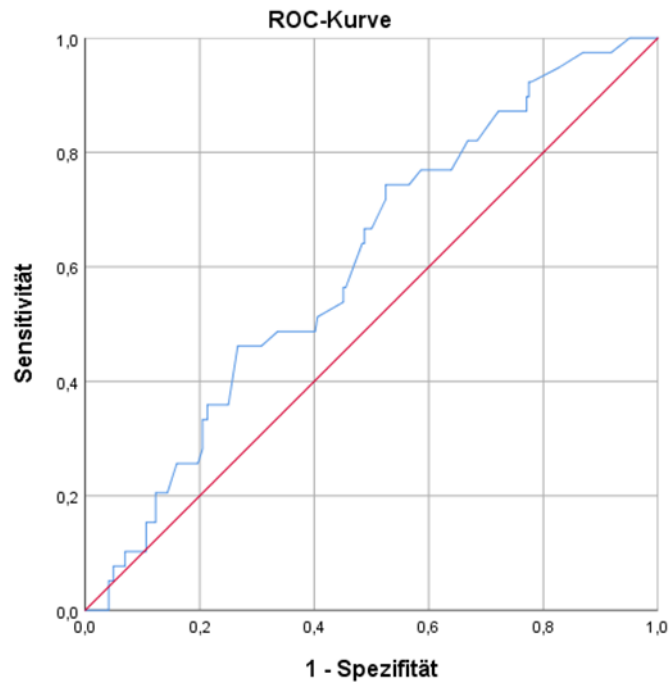


Abbildung 18: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 40-47 Jahre (N= 283) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum. Die AUC beträgt 0,61 (KI 0,52-0,7) und stellt sich signifikant ( $p < 0,05$ ) dar. Gesamtstichprobe (N= 3368).

Im Rahmen einer weiteren Regression berechneten wir Interaktionseffekte zwischen der Variable AMH-Konzentration im Serum und Altersgruppe in Bezug auf ihren Einfluss auf eine eintretende Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung.

Neben signifikanten Zusammenhängen zwischen der AMH-Konzentration im Serum ( $p < 0,05$ ) bzw. der Altersgruppen ( $p < 0,001$ ) und einer Schwangerschaft beeinflusst auch die Interaktion dieser beiden Variablen, AMH-Konzentration im Serum und Altersgruppe, das Eintreten einer Schwangerschaft im Rahmen der Fertilitätsbehandlung signifikant ( $p < 0,05$ ).

Gegenüber der Altersgruppe 20-29 Jahre, steigen die Odds Ratio mit zunehmender Alterskategorie signifikant ( $p < 0,05$ ) an und präsentieren eine kontinuierliche Zunahme des Einflusses der AMH-Konzentration im Serum auf das outcome Schwangerschaft. Im Vergleich zur Altersgruppe 20-29 Jahre gewinnt die AMH-Konzentration im Serum für das Eintreten einer Schwangerschaft mit zunehmender Altersgruppe  $> 30$  Jahre kontinuierlich an Bedeutung.

Die Tabellen 9 und 10 fassen die Ergebnisse der logistischen Regression und Analyse der Interaktionseffekte zusammen.

*Tabelle 9: AMH-Konzentration im Serum, Alter in Altersgruppen und Eintreten einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 9.**

Variable	Wald-Chi-Quadrat	p-Wert
Konstante	222,017	$< 0,001$
Alter in Gruppen	52,475	$< 0,001$
logAMH	11,025	0,001
Alter in Gruppen*logAMH	9,507	0,023

*Tabelle 10: Einfluss der Interaktionseffekte der AMH-Konzentration im Serum und der Altersgruppe auf das Eintreten einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 10.**

Variable	Exp(B)	p-Wert	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
logAMH	0,838	0,447	0,516	1,362
[Alter in Gruppen=3]*logAMH	3,142	0,025	1,151	8,574
[Alter in Gruppen=2]*logAMH	2,242	0,005	1,284	3,914
[Alter in Gruppen=1]*logAMH	1,790	0,043	1,018	3,150
[Alter in Gruppen=0]*logAMH	1			

Altersgruppe 0 entspricht 20-29 Jahre, Altersgruppe 1 entspricht 30-34 Jahre, Altersgruppe 2 entspricht 35-39 Jahre und Altersgruppe 3 entspricht 40-47 Jahre

Mit zunehmendem Alter sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.

In der Gruppe der 20-29jährigen Frauen (N= 483) wurden 189 Frauen (39,1%) im ersten Behandlungszyklus einer IVF-/ICSI-Behandlung schwanger, 294 Frauen (60,9%) wurden nicht schwanger. In der Gruppe 30-34 Jahre (N= 1224) wurden 457 Frauen (37,3%) schwanger, bei 767 Frauen (62,7%) konnte keine Schwangerschaft im Rahmen des ersten Behandlungszyklus erzielt werden. Für die Gruppe 35-39 Jahre (N= 1378) konnte für 394 Frauen (28,6%) eine Schwangerschaft registriert werden, für 984 Frauen (71,4%) nicht. In der Gruppe der 40-47jährigen Frauen (N= 283) konnten 39 Frauen (13,8%) im Rahmen ihrer ersten IVF-/ICSI-Behandlung schwanger werden, 244 Frauen (86,2%) wurden nicht schwanger.

Tabelle 11 fasst die absoluten Zahlen und die prozentuale Verteilung der Variable Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft für die jeweiligen Altersgruppe zusammen.

*Tabelle 11: Schwangerschaft / keine Schwangerschaft (absolute Zahlen und prozentuale Anteile) je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 11.**

Variable		20-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	40-47 Jahre	Gesamt
Keine Schwangerschaft	Anzahl	294	767	984	244	2289
	Prozentanteil	60,9%	62,7%	71,4%	86,2%	68,0%
Schwangerschaft	Anzahl	189	457	394	39	1079
	Prozentanteil	39,1%	37,3%	28,6%	13,8%	32,0%
Gesamt	Anzahl	483	1224	1378	283	3368
	Prozentanteil	100%	100%	100%	100%	100%

Abbildung 19 zeigt die absoluten Zahlen der Schwangerschaften gegenüber keiner Schwangerschaft je Altersgruppe.

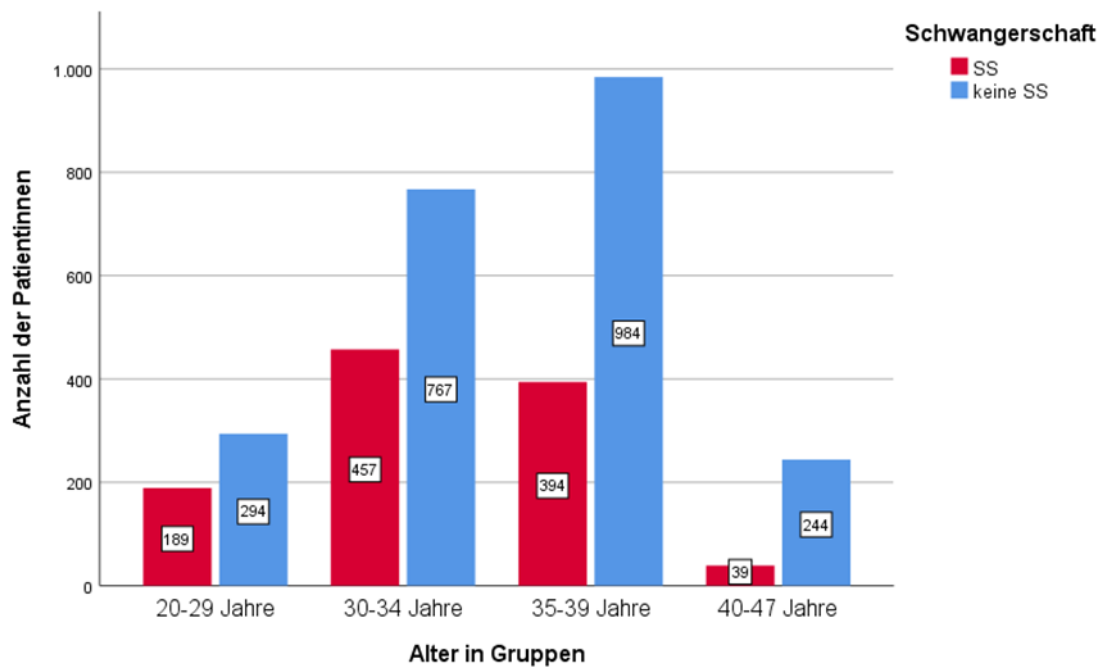


Abbildung 19: Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N=3368).

Abbildung 20 stellt den prozentualen Anteil schwangerer Frauen je Altersgruppe nach IVF-/ICSI-Therapie graphisch dar.

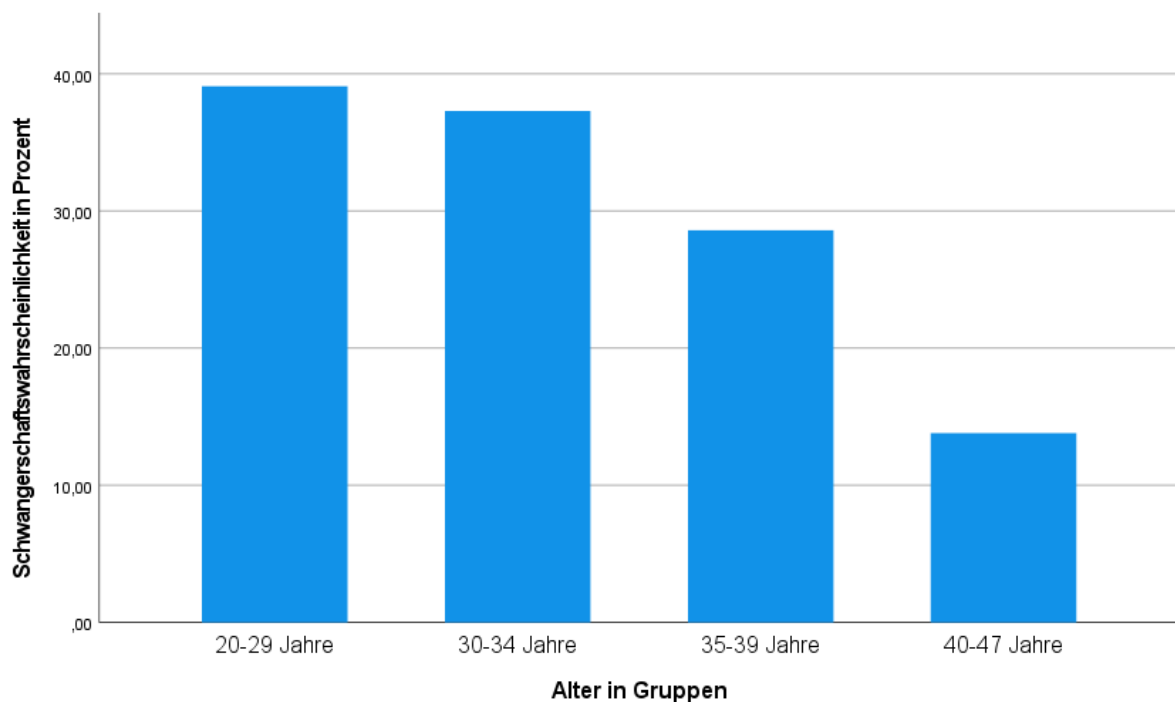


Abbildung 20: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in Prozent je Altersgruppe. Gesamtstichprobe (N= 3368).

Die Gesamtheit der bestimmten Werte der AMH-Konzentration im Serum wurde in Quartile aufgeteilt: 1. Quartil 0,06-1,10 ng/ml; 2. Quartil 1,11-2,17 ng/ml; 3. Quartil 2,18-4,08 ng/ml und 4. Quartil 4,10-26,6 ng/ml. Grenzen der Quartilbereiche stellten das Minimum und Maximum sowie die 25. Perzentile, der Median und die 75. Perzentile dar.

In Tabelle 12 sind die prozentualen Anteile der schwangeren bzw. nicht-schwangeren Patientinnen in ihrer jeweiligen Altersgruppe und dem zugehörigen Quartil der AMH-Konzentration im Serum dargestellt. Tabelle 12 zeigt - identisch zu Tabelle 11 - eine abnehmende Schwangerschaftswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter, dargestellt in Altersgruppen. Weiter wird die Zunahme der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit mit Zunahme der AMH-Konzentration im Serum, dargestellt in Quartile der AMH-Konzentration im Serum ersichtlich. Während die berechneten Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten der Gesamtstichprobe vom ersten zum zweiten, bzw. vom zweiten zum dritten Quartil der AMH-Konzentration im Serum um mindestens 7% ansteigen, stellen sich die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten für das dritte und vierte Quartil nahezu gleich dar (37,5% und 37,1%).

Innerhalb der ersten drei Quartile der AMH-Konzentration im Serum fallen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten mit steigender Altersgruppe kontinuierlich ab. Dieser Zusammenhang stellt sich im obersten Quartil der AMH-Konzentration im Serum nicht eindeutig dar. Hier konnte für alle drei Altersgruppen < 40 Jahre Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten > 35% berechnet werden, wohingegen jene für Frauen > 40 Jahre bei 17,4% lag. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit der 30-34jährigen lag über jener der 20-29jährigen Frauen (36,2% vs. 39,9%).

Wie bereits für das Gesamtkollektiv aufgeführt, steigen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten mit zunehmendem AMH-Quartil auch innerhalb der einzelnen Altersgruppen kontinuierlich. Ein weiterer Anstieg der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit vom dritten zum vierten Quartil konnte nur für die Altersgruppe der 35-39jährigen Frauen berechnet werden (vgl. 31,2% vs. 35,1%). Für die Altersgruppen < 35 Jahre beziehungsweise > 40 Jahre konnten für die Patientinnen mit zugehöriger AMH-Konzentration zum dritten Quartil höhere Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten gegenüber jenen Patientinnen mit zugehöriger AMH-Konzentration zum vierten Quartil berechnet werden (vgl. Altersgruppe 20-29 Jahre: 43,8% vs. 36,2%; Altersgruppe 30-34 Jahre: 42,3% vs. 39,9%; Altersgruppe 40-47 Jahre: 23,3% vs. 17,4%).

Während die Differenz der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten zwischen dem untersten und obersten AMH-Quartil der 20-29jährigen Frauen lediglich 5,6% betrug (vgl. 30,6% vs. 36,2%), konnten für die Altersgruppe 30-34 Jahre, 35-39 Jahre und 40-47 Jahre Differenzen der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten zwischen dem untersten und obersten AMH-

Quartil von 11,4%, 11,0% und 9,4% berechnet werden (vgl. Altersgruppe 30-34 Jahre: 28,5% vs. 39,1%; Altersgruppe 35-39 Jahre: 24,1% vs. 35,1%; Altersgruppe 40-47 Jahre: 8,0% vs. 17,4 %).

*Tabelle 12: Schwangerschaft / keine Schwangerschaft (absolute Zahlen und prozentuale Anteile) je Altersgruppe je AMH-Quartil. Gesamtstichprobe (N= 3368).*

**Tabelle 12.**

AMH-Quartil			20-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	40-47 Jahre	Gesamt
1.Quartil (0,06-1,1 ng/ml)	Keine Schwangerschaft	Anzahl	34	148	363	115	660
		Prozentanteil	69,4%	71,5%	75,9%	92,0%	76,8%
	Schwangerschaft	Anzahl	15	59	115	10	199
		Prozentanteil	30,6%	28,5%	24,1%	8,0%	23,2%
2.Quartil (1,11-2,17 ng/ml)	Keine Schwangerschaft	Anzahl	51	186	259	77	573
		Prozentanteil	57,3%	65,7%	71,7%	83,7%	69,5%
	Schwangerschaft	Anzahl	38	97	102	15	252
		Prozentanteil	42,7%	34,3%	28,3%	16,3%	30,5%
3.Quartil (2,18-4,08 ng/ml)	Keine Schwangerschaft	Anzahl	82	192	212	33	519
		Prozentanteil	56,2%	57,7%	68,8%	76,7%	62,5%
	Schwangerschaft	Anzahl	64	141	96	10	311
		Prozentanteil	43,8%	42,3%	31,2%	23,3%	37,5%
4.Quartil (4,10-26,6 ng/ml)	Keine Schwangerschaft	Anzahl	127	241	150	19	537
		Prozentanteil	63,8%	60,1%	64,9%	82,6%	62,9%
	Schwangerschaft	Anzahl	72	160	81	4	317
		Prozentanteil	36,2%	39,9%	35,1%	17,4%	37,1%
Gesamt	Keine Schwangerschaft	Anzahl	294	767	984	244	2289
		Prozentanteil	60,9%	62,7%	71,4%	86,2%	68,0%
	Schwangerschaft	Anzahl	189	457	394	39	1079
		Prozentanteil	39,1%	37,3%	28,6%	13,8%	32,0%



Abbildung 21 stellt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten (in Prozent) der jeweiligen Altersgruppe je AMH-Quartil dar.

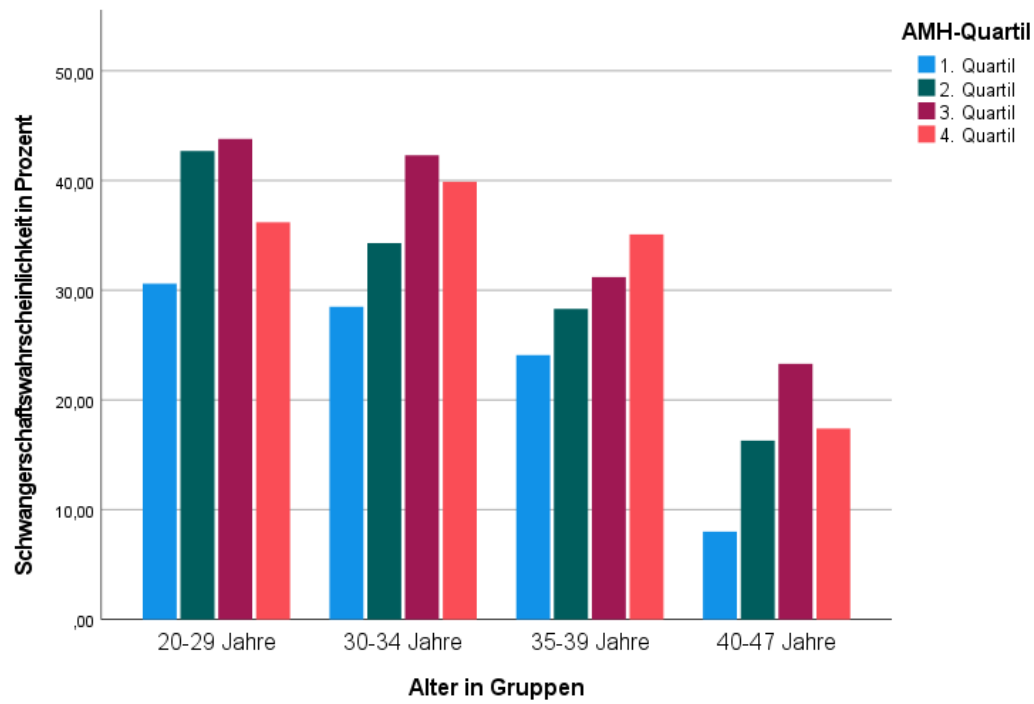


Abbildung 21: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in Prozent je Altersgruppe je AMH-Quartil. Gesamtstichprobe (N= 3368).

## 5. Diskussion

Eine wissenschaftlich fundierte Prognoseeinschätzung der individuellen Erfolgchance einer reproduktionsmedizinischen Behandlung ist erforderlicher Bestandteil der ärztlichen Beratung bei IVF-/ICSI-Therapien bei ungewollter Kinderlosigkeit. Diese Einschätzung muss auf messbaren, reproduzierbaren und validen Parameter basieren.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung, Einordnung und Bewertung der prognostischen Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum im Hinblick auf eine Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion durch IVF-/ICSI-Behandlung. Wir analysierten retrospektiv die Daten von 3368 Patientinnen, welche im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 31.12.2017 mit einer IVF-/ICSI-Therapie am MVZ PAN Institut GmbH in Köln behandelt wurden. Die Analyse erfolgte altersabhängig.

Die oben dargestellten erhobenen Ergebnisse werden im Weiteren in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet, diskutiert und bewertet.

Die AMH-Konzentration im Serum ist in der wissenschaftlichen Literatur als ein Marker der individuellen quantitativen ovariellen Reserve etabliert<sup>6,9-12</sup>. AMH wird vorrangig von den kleinen antralen Follikeln sezerniert und spiegelt die abnehmende Größe des Primordialfollikelpools, sowie die geringer werdende Anzahl heranreifender antraler Follikel zuverlässig wider<sup>6</sup>. Der Rückgang der AMH-Konzentration im Serum mit zunehmendem Alter der Frau repräsentiert die abnehmende quantitative ovarielle Reserve<sup>4,6,9</sup>.

Die in dieser Arbeit erhobenen Werte bestätigten eine signifikant ( $p < 0,001$ ) abnehmende mittlere AMH-Konzentration im Serum mit zunehmendem Alter der Patientinnen. Korrelierend konnten wir signifikant ( $p < 0,001$ ) abnehmende mittlere Anzahlen gewonnener bzw. befruchteter Eizellen mit zunehmendem Alter der Patientinnen und abnehmender AMH-Konzentration im Serum nachweisen.

Die abnehmende Fertilität mit zunehmendem Alter der Frau ist ein beschriebener Zusammenhang in der gynäkologischen Fachliteratur und beruht auf der Reduktion der ovariellen Reserve bei quantitativem Rückgang der Eizellen<sup>6</sup>. Neben der quantitativen Minderung der ovariellen Reserve findet sich als weiterer ursächlicher Faktor der abnehmenden Fertilität der Frau bei zunehmendem Alter die qualitative Minderung der Eizellen<sup>6,9</sup>. Erhöhte Aneuploidieraten, DNA-Schäden, oxidativer Stress, abnormale Expression von Proteinen, mitochondriale Schäden sowie Dysregulationen von Genen stellen Ausprägungen der reduzierten Eizellqualität dar, deren Hauptursache das zunehmende Alter der Frau ist<sup>27</sup>. Das biologische Alter der Frau wird in der Fachliteratur als Marker der Eizellqualität gewertet<sup>27</sup>.

Die Inanspruchnahme assistierter reproduktionsmedizinischer Verfahren bei fortgeschrittenem biologischen Alter der Frau kann Paaren helfen, die ungewollte Kinderlosigkeit zu beenden<sup>2</sup>. Die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes je Embryonentransfer bei einer IVF-/ICSI-Behandlung lag 2019 bei 23,3%<sup>3</sup> und ist damit der Wahrscheinlichkeit einer 25-jährigen Frau auf natürlichem Weg ohne medizinische Hilfe schwanger zu werden vergleichbar<sup>46</sup>. Vergleichbar dem Rückgang der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter der Frau ohne reproduktionsmedizinische Behandlung sinkt auch die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach IVF-/ICSI-Therapie mit zunehmendem Alter<sup>3</sup>.

Keane et al., 2017 bezeichnen das steigende Alter der Frau entsprechend als den Hauptlimitationsfaktor einer erfolgreichen Fertilitätsbehandlung<sup>10</sup>.

Im Jahrbuch für 2019 veröffentlichte das Deutsche IVF-Register eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 40,4% für 30jährige Frauen nach IVF-/ICSI-Therapie. Demgegenüber betrug jene für 40jährige Frauen lediglich 22,3%. Es wurden kontinuierlich fallende Geburtenraten ab dem 32. Lebensjahr dokumentiert<sup>3</sup>.

Die in dieser Arbeit dokumentierten und analysierten Daten zeigen einen signifikanten inversen Zusammenhang ( $p < 0,001$ ) zwischen dem Patientinnenalter und einer eintretenden Schwangerschaft bei IVF-/ICSI-Behandlung. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten nach IVF-/ICSI-Behandlung sinken kontinuierlich mit zunehmendem Patientinnenalter.

In der Altersgruppe der  $< 30$ jährigen Frauen berechneten wir eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 39,1%. In der Altersgruppe der  $> 40$ jährigen Frauen lag die Wahrscheinlichkeit bei nur 13,8 %.

Frauen, die im Rahmen der IVF-/ICSI-Behandlung schwanger wurden, waren signifikant ( $p < 0,001$ ) jünger, als jene, die im Erstversuch der Fertilitätsbehandlung keine Schwangerschaft erreichen konnten (33,41 Jahre  $\pm$  3,97 vs. 34,65 Jahre  $\pm$  4,34).

Unabhängig von weiteren Einflussparametern bei einer assistierten Reproduktionsbehandlung stellt das Alter der Frau einen entscheidenden Parameter und Limitationsfaktor einer erfolgreichen Fertilitätsbehandlung dar. Es gilt, dass ein jüngeres biologisches Alter der Frau mit einer höheren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit korreliert und bei einer Fertilitätsbehandlung das zunehmende Alter der Frau mit einer kontinuierlich abnehmenden Schwangerschaftswahrscheinlichkeit einhergeht.

In der aktuellen Literatur wird die prognostische Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum bezüglich einer eintretenden Schwangerschaft bzw. live birth nach IVF-/ICSI-Therapie kontrovers diskutiert.

Während Autoren wie Lukazuk et al., 2014, Arce et al., 2013, La Marca et al., 2011, Reijnders et al., 2016, Brodin et al., 2013, Hazout et al., 2004 und Keane et al., 2017 der AMH-Konzentration im Serum eine gute Vorhersagekraft bezüglich einer erfolgreichen ART

zuschreiben, bezeichnen andere Autoren, wie beispielsweise Reichman et al., 2014 und Tal et al., 2015 eine solche Assoziation als wenig robust bzw. schwach<sup>9,10,13,18-21,25,26</sup>. Die Vergleichbarkeit der Schlussfolgerungen ist jedoch eingeschränkt, da unterschiedliche Einschlusskriterien des jeweiligen Patientinnenkollektivs benutzt wurden.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir für die Gesamtstichprobe eine signifikante Korrelation zwischen dem Patientinnenalter (OR 0,95 (KI 0,93-0,97),  $p < 0,001$ ), der AMH-Konzentration im Serum (OR 1,58 (KI 1,33-1,89),  $p < 0,001$ ) und einer eintretenden Schwangerschaft nach der ersten IVF-/ICSI-Behandlung nachweisen. Die AUC ( $p < 0,001$ ) unter der ROC-Kurve des Gesamtmodells beträgt 0,58 (KI 0,56-0,6) und verdeutlicht die Vorhersagbarkeit einer eintretenden Schwangerschaft anhand der Variablen Alter und AMH-Konzentration im Serum der Patientinnen.

In mehreren Forschungsarbeiten wurde die altersabhängige Bewertung der AMH-Konzentration im Serum in Bezug auf eine eintretende Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung untersucht und diskutiert.

Gomez et al., 2016, schreiben der AMH-Konzentration im Serum eine Vorhersagefähigkeit einer Schwangerschaft nach ART für Frauen  $\geq 36$  Jahre, nicht jedoch für Frauen  $< 36$  Jahre zu<sup>22</sup>. Lee et al., 2009, formulieren Gleiches für Frauen  $\geq$  / bzw.  $< 35$  Jahre<sup>23</sup>. Wang et al., 2010, benennen einen Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie nur für Frauen zwischen 34 und 41 Jahren<sup>24</sup>.

Die hier vorgelegten Ergebnisse unserer Studie unterstreichen die Aussagen der oben aufgeführten Arbeiten und belegen die Notwendigkeit einer altersabhängigen Betrachtung der prognostischen Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum im Rahmen einer IVF-/ICSI-Behandlung.

Unsere Analysen berechneten signifikante Zusammenhänge zwischen der AMH-Konzentration im Serum und einer eintretenden Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung für die Altersgruppen 30-34 Jahre (OR 1,5 (KI 1,12-2,0),  $p < 0,05$ ), 35-39 Jahre (OR 1,88 (KI 1,43-2,47),  $p < 0,001$ ) und 40-47 Jahre (OR 2,63 (KI 1,09-6,34),  $p < 0,05$ ). Die AUC's (0,55 (KI 0,51-0,58), 0,57 (KI 0,54-0,60) und 0,61 (KI 0,52-0,7)) unter den ROC-Kurven, als Gütemaß der Vorhersagbarkeit der postulierten Modelle, zeigten sich für die genannten Altersgruppen signifikant ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) sowie ansteigend mit zunehmender Altersgruppe.

In den Altersgruppen  $> 30$  Jahre lag die mittlere AMH-Konzentration im Serum der schwangeren Frauen signifikant ( $p < 0,001$ ) über dem Wert der nicht-schwangeren Frauen. Die AMH-Konzentration im Serum kann für die Beratung im Rahmen einer Fertilitätsbehandlung für Frauen  $> 30$  Jahre als zusätzlicher Prognoseparameter hinsichtlich des Erfolgs einer IVF-/ICSI-Therapie genutzt werden und gewinnt mit Zunahme des biologischen Alters der Frau hinsichtlich ihrer Prognosefähigkeit an Bedeutung.

Für Frauen der Altersgruppen > 30 Jahre konnten wir deutliche Differenzen hinsichtlich der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten bei einer individuellen AMH-Konzentration im Serum im Bereich des untersten bzw. obersten Quartils berechnen.

Für 30-34jährige Frauen bzw. 35-39jährige Frauen mit einer AMH-Konzentration im Serum im obersten Quartil fanden sich Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten von 39,9% bzw. 35,1% nach IVF-/ICSI-Therapie. Gleichaltrige Frauen mit einer AMH-Konzentration im Serum im untersten Quartil erreichten in unserem Patientinnenkollektiv Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten von nur 28,5% bzw. 24,1%.

Wir konnten zeigen, dass Frauen > 30 Jahre mit einer im Mittel höheren AMH-Konzentration im Serum, dem Marker einer individuell größeren quantitativen ovariellen Reserve, höhere Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten gegenüber Gleichaltrigen mit einer geringeren AMH-Konzentration im Serum aufweisen.

Der oben aufgeführte Einfluss des biologischen Alters der Frau mit physiologischem Rückgang von Quantität und Qualität der ovariellen Reserve auf den Erfolg einer Fertilitätsbehandlung darf nicht vernachlässigt werden. Für Frauen > 40 Jahre ließen sich ebenso deutliche Differenzen der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten zwischen Frauen mit einer AMH-Konzentration im Serum im obersten bzw. untersten Quartil nachweisen, jedoch konnten für 40-47jährige Frauen auch bei Nachweis einer AMH-Konzentration im Serum im Bereich des obersten Quartils lediglich Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten von 17,4% berechnet werden.

Für die Altersgruppe der Frauen < 30 Jahre konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang der AMH-Konzentration im Serum mit einer eintretenden Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung nachweisen. Es fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der mittleren AMH-Konzentration im Serum in den Gruppen der schwangeren bzw. nicht-schwangeren Frauen < 30 Jahre.

Hagen et al., 2012, beschreiben, dass eine niedrige AMH-Konzentration im Serum bei jungen Frauen keine reduzierte Fruchtbarkeit repräsentiert<sup>43</sup>. Auch Bhide et al., 2013, schreiben jungen Frauen mit einer niedrigen AMH-Konzentration im Serum keine schlechteren Schwangerschaftschancen zu als gleichaltrigen Frauen mit normalen oder hohen AMH-Konzentrationen im Serum<sup>47</sup>.

Die Ergebnisse unserer Arbeit bestätigen diese Aussagen. In der von uns untersuchten Stichprobe konnten wir für Frauen < 30 Jahre eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit > 30%, ungeachtet ihrer individuellen AMH-Konzentration im Serum nachweisen. Für Frauen < 30 Jahre berechneten wir in unserer Analyse keine relevanten Differenzen der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten zwischen jenen mit einer AMH-Konzentration im Serum im obersten bzw. untersten Quartil (36,2% vs. 30,6%). Die

Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten der 20-29jährigen Frauen mit einer zugehörigen AMH-Konzentration im Serum zum zweiten oder dritten Quartil betragen sogar > 40%.

Unsere Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass für Frauen < 30 Jahre unabhängig ihrer individuellen quantitativen ovariellen Reserve, dokumentiert durch die AMH-Konzentration im Serum, gute Schwangerschaftschancen im Rahmen einer IVF-/ICSI-Therapie bestehen. Auch eine deutlich reduzierte quantitative ovarielle Reserve, repräsentiert durch eine AMH-Konzentration im Serum im untersten Quartil, signalisiert für junge Frauen < 30 Jahre im Rahmen einer Fertilitätsbehandlung keine relevant geringere Chance einer eintretenden Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen mit einer gemessenen AMH-Konzentration im Serum mit Zugehörigkeit zum obersten Quartil.

Ein nachvollziehbarer linearer Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung besteht für Frauen < 30 Jahren nicht. Die AMH-Konzentration im Serum kann daher nicht als Kriterium der Erfolgsprognose einer Fertilitätsbehandlung durch assistierte Reproduktion in der Beratung von Frauen < 30 Jahre herangezogen werden.

Die dargestellten Ergebnisse unterstreichen die kombinierte Bedeutung der ovariellen Reserve in Form von Quantität und Qualität der Eizellen unter Beachtung des biologischen Alters der Frau, ihrer individuellen Fertilität und die Chance einer eintretenden Schwangerschaft.

Wir konnten zeigen, dass die Chance einer erfolgreichen assistierten Reproduktion mit eintretender Schwangerschaft für Frauen > 30 Jahre vermutlich bei abnehmender Eizellqualität durch die Zunahme von Aneuploidieraten, DNA-Schäden, oxidativem Stress etc.<sup>27</sup>, von der quantitativen ovariellen Reserve, ausgedrückt in der AMH-Konzentration im Serum, bestimmt wird. Damit repräsentiert die AMH-Konzentration im Serum für Frauen > 30 Jahre einen entscheidenden prognostischen Faktor für das Eintreten einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie und sollte im Rahmen der Kinderwunschbehandlung und -beratung entsprechend berücksichtigt werden.

Für Frauen < 30 Jahre konnte trotz verminderter AMH-Konzentration im Serum als Marker einer reduzierten quantitativen ovariellen Reserve keine relevant verringerte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit gegenüber Gleichaltrigen mit hoher AMH-Konzentration im Serum nachgewiesen werden.

Entsprechend beschreiben Tal et al., 2015, dass für jüngeren Frauen durch eine ausreichende Anzahl an genetisch kompetenten Eizellen eine verminderte quantitative ovarielle Reserve nicht zwingend einen limitierenden Faktor einer erfolgreichen reproduktionsmedizinischen Behandlung darstellen muss. Ältere Frauen jedoch sind aufgrund einer abnehmenden Eizellqualität mit zunehmendem biologischem Alter vermehrt auf eine größere quantitative ovarielle Reserve im Sinne einer Kompensation angewiesen<sup>19</sup>. Wang et al., 2010, beschreiben

ebenfalls eine altersabhängige Prognosefähigkeit der AMH-Konzentration im Serum aufgrund des oben genannten Kompensationsmechanismus. Sie bezeichnen die AMH-Konzentration im Serum, Marker der quantitativen ovariellen Reserve, als guten Vorhersageparameter einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung für Frauen zwischen 34 und 41 Jahren. Verminderte Eizellqualität kann in dieser Altersgruppe durch Eizellquantität kompensiert werden<sup>24</sup>.

Für die Gesamtstichprobe sowie die Altersgruppen der Frauen < 35 Jahre bzw. > 40 Jahre konnten ähnliche oder sogar höhere Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten bei vorliegender AMH-Konzentration im Serum mit Zugehörigkeit zum dritten gegenüber dem vierten Quartil berechnet werden. Vergleichbar beschreiben Brodin et al., 2013, einen positiven linearen Zusammenhang zwischen der AMH-Konzentration im Serum und der Schwangerschaftsrate nach IVF-/ICSI-Behandlung, welcher bei einer AMH-Konzentration im Serum von 5 ng/ml sistiert<sup>25</sup>. Harris et al., 2021, benennen für Frauen > 40 Jahre eine AMH-Konzentration im Serum von 0,71 ng/ml als jene, deren Überschreiten zu einer lediglich marginalen Verbesserung der Lebendgeburtenrate nach IVF-/ICSI-Behandlung führt<sup>48</sup>. Einheitliche altersspezifische Grenzwerte der AMH-Konzentration im Serum, bei deren Überschreiten keine weitere Verbesserung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nachgewiesen ist, sind in der vorliegenden Literatur nicht dokumentiert.

Der ausbleibende weitere Anstieg der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit im Bereich hoher AMH-Konzentrationen im Serum, sowie die nahezu gleichen Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten für die drei Altersgruppen der Frauen < 40 Jahre mit zugehöriger AMH-Konzentration zum obersten Quartil, lassen das Vorhandensein weiterer Einflüsse auf die AMH-Konzentration im Serum ohne gleichzeitig bestehenden Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Behandlung, vor allem im Bereich höherer AMH-Konzentrationen, vermuten.

Im Rahmen des PCOS leiden erkrankte Frauen in ihren fruchtbaren Jahren an Oligo- bzw. Anovulation mit konsekutiver Infertilität. Die gleichzeitig bestehende ca. zwei- bis dreifache Erhöhung der messbaren AMH-Konzentration im Serum, wird durch die erhöhte Anzahl kleiner antraler Follikel, sowie die erhöhte AMH-Produktion der Granulosazellen selbst erklärt. Die AMH-Konzentration im Serum gilt beim PCOS als Marker der Schwere der Erkrankung. Höhere AMH-Konzentrationen im Serum gehen mit anovulatorischen Zyklen einher und korrelieren beim PCOS negativ mit der Fertilität der erkrankten Frauen. Eine prognostische Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum im Hinblick auf eine erfolgreiche Fertilitätsbehandlung bei an PCOS-erkrankten Frauen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Höhe der AMH-Konzentration im Serum stellt bei an PCOS-erkrankten Frauen keinen Marker für die Größe der quantitativen ovariellen Reserve dar<sup>42</sup>. Eine Vergleichbarkeit

der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten anhand der gemessenen AMH-Konzentration im Serum als Marker der quantitativen ovariellen Reserve, ist daher nicht sicher gegeben.

Der mögliche Einfluss der Indikation zur IVF-/ICSI-Behandlung wurde im Rahmen der hier durchgeführten Analyse nicht bewertet und stellt einen möglichen Limitationsfaktor der hier vorgelegten Arbeit dar.

Die fehlende Separierung der von uns analysierten Daten in an PCOS-erkrankten bzw. -nicht-erkrankten Frauen schränkt die Interpretation der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten anhand der AMH-Konzentration im Serum im Bereich hoher AMH-Konzentrationen im Serum ein.

Die Berücksichtigung der individuellen Indikation einer Fertilitätsbehandlung hilfeschender Paare und die spezifische Analyse der prognostischen Aussagekraft der AMH-Konzentration im Serum bei IVF-/ICSI-Behandlungen bei unterschiedlicher medizinischer Indikation sollten im Rahmen zukünftigen Analysen erfolgen.

Ob und in welcher Form weitere Einflussfaktoren der AMH-Konzentration im Serum, z.B. BMI, ethnische Zugehörigkeit, Nikotin- und Alkoholkonsum der Frau auch den möglichen Schwangerschaftseintritt nach IVF-/ICSI-Behandlung beeinflussen, sollte ebenso im Rahmen zukünftiger Studien untersucht werden.

Neben den in dieser Arbeit analysierten prognostischen Parametern AMH-Konzentration im Serum und Patientinnenalter stellen weitere Parameter wie die Anzahl gewonnener Eizellen, die Anzahl befruchteter Eizellen, die Embryonenqualität und die Anzahl transferierter Embryonen weitere Prognoseparameter einer erfolgreichen ART dar, die in ihrer Interaktion im Rahmen von zukünftigen Analysen bewertet und in der Beratung und Behandlung hilfeschender Paare einbezogen werden sollten.

Im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Beratung und Behandlung hilfeschender Paare, kann die AMH-Konzentration im Serum für Frauen > 30 Jahre als zusätzlicher Prognoseparameter einer eintretenden Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie genutzt werden.

Eine Bestimmung der AMH-Konzentration im Serum mit dem Ziel einer validen Prognose in Bezug auf den Erfolg einer Fertilitätsbehandlung ist für Frauen < 30 Jahre nicht sinnvoll. Junge Frauen (< 30 Jahre) haben, ungeachtet ihrer individuellen AMH-Konzentration im Serum gute Schwangerschaftschancen bei IVF-/ICSI-Behandlungen.

Das biologische Alter der Frau stellt einen Limitationsfaktor einer erfolgreichen reproduktionsmedizinischen Behandlung dar, sodass jede Beratung und prognostische Interpretation der AMH-Konzentration im Serum im Rahmen der Kinderwunschbehandlung altersabhängig erfolgen sollte.



Weitere modulierende Faktoren der Höhe der AMH-Konzentration im Serum, sowie andere direkte prognostische Einflüsse einer erfolgreichen IVF-/ICSI-Behandlung sollten zusammenschauend im Rahmen zukünftiger Analysen untersucht werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Wippermann C. Ungewollte Kinderlosigkeit 2020. Berlin: Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. <https://www.bmfsfj.de/resource/blob/161018/b36a36635c77e98bcf7b4089cd1e562e/ungewollte-kinderlosigkeit-2020-data.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
2. Strauß B, Beyer, K., Henning, K., Happe, I., Starker, W. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 20 - Ungewollte Kinderlosigkeit. Berlin: Robert Koch-Institut. <https://www.gbe-bund.de/pdf/heft20.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
3. Bartnitzky S, Blumenauer, V., Czeromin, U., Fehr, D., Gnoth, C., Grewe, C., Krüssel, J.-s., Kupka, M.S., Tandler-Schneider, A., Tauchert, S. Jahrbuch 2020 DIR Deutsches IVF-Register. Österreich, Gablitz: Krause & Pachernegg GmbH Verlag für Medizin und Wirtschaft. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020de.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
4. Pellatt L, Rice S, Mason HD. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? *Reproduction* 2010; **139**(5): 825-33.
5. 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; **91**(3): 705-14.
6. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; **30**(5): 465-93.
7. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; **95**(2): 747-50.
8. Shebl O, Ebner T, Sir A, et al. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril* 2011; **95**(2): 832-4.
9. Lukaszuk K, Liss J, Kunicki M, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) is a strong predictor of live birth in women undergoing assisted reproductive technology. *Reprod Biol* 2014; **14**(3): 176-81.
10. Keane K, Cruzat VF, Wagle S, Chaudhary N, Newsholme P, Yovich J. Specific ranges of anti-Mullerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome. *Reprod Biol* 2017; **17**(1): 51-9.
11. La Marca A, Minasi MG, Sighinolfi G, et al. Female age, serum antimullerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2017; **108**(5): 777-83 e2.
12. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 2009; **24**(9): 2264-75.
13. Reichman DE, Goldschlag D, Rosenwaks Z. Value of antimullerian hormone as a prognostic indicator of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2014; **101**(4): 1012-8 e1.
14. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; **16**(2): 113-30.
15. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; **92**(5): 1586-93.
16. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, et al. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009; **24**(4): 867-75.
17. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; **17**(12): 3065-71.
18. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G, et al. Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2011; **22**(4): 341-9.
19. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015; **103**(1): 119-30 e3.

20. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013; **99**(6): 1644-53.
21. Reijnders IF, Nelen WL, IntHout J, van Herwaarden AE, Braat DD, Fleischer K. The value of Anti-Mullerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; **200**: 45-50.
22. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, et al. The influence of AMH on IVF success. *Arch Gynecol Obstet* 2016; **293**(3): 667-73.
23. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, Lee MS. Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; **7**: 100.
24. Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, et al. The association between anti-Mullerian hormone and IVF pregnancy outcomes is influenced by age. *Reprod Biomed Online* 2010; **21**(6): 757-61.
25. 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; **98**(3): 1107-14.
26. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-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**(5): 1323-9.
27. Zhang J-J, Liu, X., Chen, L., Zhang, S., Zhang, X., Hao, C., Miao, Y.-L. Advanced maternal age alters expression of maternal effect genes that are essential for human oocyte quality. *AGING* 2020; **12**(4): 3950-61.
28. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 2009; **92**(5): 1520-4.
29. Pöttsch O. Auszug aus dem Datenreport 2021 - Kapitel 2: Familie, Lebensformen und Kinder. - 2.4 Kinderlosigkeit. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt. <https://www.destatis.de/DE/Service/Statistik-Campus/Datenreport/Downloads/datenreport-2021-kap-2.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
30. Dorbritz J, Panova, R., Passet-Wittig, J. Gewollt oder ungewollt? Der Forschungsstand zu Kinderlosigkeit (2. überarbeitete Auflage). Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. <https://www.bib.bund.de/Publikation/2016/pdf/Gewollt-oder-ungewollt-Der-Forschungsstand-zu-Kinderlosigkeit-2-ueberarbeitete-Auflage.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
31. Wippermann C. Kinderlose Frauen und Männer - Ungewollte oder gewollte Kinderlosigkeit im Lebenslauf und Nutzung von Unterstützungsangeboten. Berlin: Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. <https://www.bmfsfj.de/resource/blob/94130/bc0479bf5f54e5d798720b32f9987bf2/kinderlose-frauen-und-maenner-ungewollte-oder-gewollte-kinderlosigkeit-im-lebenslauf-und-nutzung-von-unterstuetzungsangeboten-studie-data.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
32. Diedrich K, Ludwig, M., Griesinger, G. Reproduktionsmedizin. Heidelberg: Springer Verlag; 2013. DOI 10.1007/978-3-642-30181-0
33. Ludwig M. Kinderwunschsprechstunde. 2. Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. DOI 10.1007/978-3-662-46014-6
34. Dang VQ, Vuong LN, Luu TM, et al. Intracytoplasmic sperm injection versus conventional in-vitro fertilisation in couples with infertility in whom the male partner has normal total sperm count and motility: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; **397**(10284): 1554-63.
35. Weyerstahl T, Stauber, M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. DOI 10.1055/b-002-94109
36. Gätje R, Eberle, C., Scholz, C., Lübke, M., Solbach, C., Muschel, K., Kissler, S., Siedentopf, F., Weißenbacher, T., Debus, G., Schuhmacher, I., Lato, K., Sänger, N.

- Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011. DOI 10.1055/b-003-104355
37. Almog B, Shehata F, Suissa S, et al. Age-related normograms of serum antimüllerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. *Fertil Steril* 2011; **95**(7): 2359-63, 63 e1.
  38. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**(9): 3478-83.
  39. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimüllerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception* 2010; **81**(3): 245-8.
  40. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; **90**(2): 395-400.
  41. Winkler N, Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR. Gonadotropin releasing hormone antagonists suppress aromatase and anti-Müllerian hormone expression in human granulosa cells. *Fertility and Sterility* 2010; **94**(5): 1832-9.
  42. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2016; **33**(1): 15-28.
  43. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2012; **98**(6): 1602-8 e2.
  44. Schindler M. MEDITEX IVF-Software - Therapiedokumentation und Qualitätssicherung für die Reproduktionsmedizin. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2011; **8**(1): 72.
  45. AMH Gen II ELISA. Brea (CA): Beckman Coulter, Inc. [http://static.bioport.cn/data/upload/product/specification/425/1346682446526\\_425604.pdf](http://static.bioport.cn/data/upload/product/specification/425/1346682446526_425604.pdf) (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
  46. Blumenauer V. CU, Fehr, D., Fiedler, K., Gnoth C., Krüssel, JS., Kupka, MS., Ott, A., Tandler-Schneider, A. DIR Annual 2016 - The IVF-Registry. Österreich, Gablitz: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2016e.pdf> (Zuletzt abgerufen am 14.03.2022)
  47. Bhide P, Gudi A, Shah A, Timms P, Grayson K, Homburg R. Anti-Müllerian hormone as a predictor of pregnancy following IVF. *Reprod Biomed Online* 2013; **26**(3): 247-52.
  48. Harris BS, Acharya KS, Weber JM, Truong T, Eaton JL. Can high antimüllerian hormone mitigate some of the age-related decline in live birth rates? The association between antimüllerian hormone and live birth among women over 40 undergoing in vitro fertilization. *F S Rep* 2021; **2**(4): 440-7.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der untersuchten Patientinnen in Jahren (N= 3368).	25
Abbildung 2: Anzahl der Patientinnen (N= 3368) je Altersgruppe.	26
Abbildung 3: Gesamtzahl der Patientinnen (N= 3368) dargestellt je angewendeter Behandlungsform.	27
Abbildung 4: Verteilung der AMH-Konzentration im Serum [ng/ml].	33
Abbildung 5: AMH-Konzentration im Serum [ng/ml] je Altersgruppe.	34
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion.	35
Abbildung 7: Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion je Altersgruppe.	36
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium.	39
Abbildung 9: Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium je Altersgruppe.	40
Abbildung 10: Anzahl der schwangeren bzw. nicht-schwangeren Patientinnen durch IVF-/ICSI-Therapie.	43
Abbildung 11: AMH-Konzentrationen im Serum [ng/ml] bei Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft.	44
Abbildung 12: Altersverteilung für Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft.	45
Abbildung 13: AMH-Konzentrationen im Serum je Altersgruppe, sowie bei Schwangerschaft / keine Schwangerschaft je Altersgruppe.	46
Abbildung 14: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Gesamtstichprobe (N= 3368) in Abhängigkeit des Alters und der AMH-Konzentration im Serum.	47
Abbildung 15: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 20-29 Jahre (N= 483) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum.	48
Abbildung 16: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 30-34 Jahre (N= 1224) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum.	49
Abbildung 17: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 35-39 Jahre (N= 1378) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum.	49
Abbildung 18: ROC-Analyse. Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft in der Altersgruppe 40-47 Jahre (N= 283) in Abhängigkeit der AMH-Konzentration im Serum.	50
Abbildung 19: Schwangerschaft vs. keine Schwangerschaft je Altersgruppe.	53
Abbildung 20: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in Prozent je Altersgruppe.	53
Abbildung 21: Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in Prozent je Altersgruppe je AMH-Quartil.	56

## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Analyierte Variablen der Gesamtstichprobe (N= 3368).	32
Tabelle 2: Mittlere Differenzen der AMH-Konzentration im Serum (Altersgruppen 30-34, 35-39, 40-47 vs. 20-29 Jahre).	34
Tabelle 3: Mittlere Differenzen der Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion (Altersgruppe 30-34, 35-39, 40-47 vs. 20-29 Jahre).	37
Tabelle 4: AMH-Konzentration im Serum, Alter in Gruppen und Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion.	38
Tabelle 5: Einfluss der Interaktionseffekte der AMH-Konzentration im Serum und der Altersgruppe auf die Anzahl gewonnener Eizellen durch Punktion.	38
Tabelle 6: Mittlere Differenzen der Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium (Altersgruppen 30-34, 35-39, 40-47 vs. 20-29 Jahre).	41
Tabelle 7: AMH-Konzentration im Serum, Alter in Altersgruppen und Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium.	42
Tabelle 8: Einfluss der Interaktionseffekte der AMH-Konzentration im Serum und der Altersgruppe auf die Anzahl befruchteter Eizellen im 2PN-Stadium.	42
Tabelle 9: AMH-Konzentration im Serum, Alter in Altersgruppen und Eintreten einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie.	51
Tabelle 10: Einfluss der Interaktionseffekte der AMH-Konzentration im Serum und der Altersgruppe auf das Eintreten einer Schwangerschaft nach IVF-/ICSI-Therapie.	51
Tabelle 11: Schwangerschaft / keine Schwangerschaft (absolute Zahlen und prozentuale Anteile) je Altersgruppe.	52
Tabelle 12: Schwangerschaft / keine Schwangerschaft (absolute Zahlen und prozentuale Anteile) je Altersgruppe je AMH-Quartil.	55