

Nr. 8/2008

Anti-Müller-Hormon (AMH) zeigt die ovarielle Funktionsreserve an

Marc Beineke

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

■ Physiologie der AMH-Wirkung

AMH spielt während der Embryonalentwicklung eine Rolle bei der Geschlechtsdifferenzierung.

Unter dem Einfluss des in den Sertoli-Zellen gebildeten AMH werden beim männlichen Feten die Müller'schen Gänge zurückgebildet. Dies führt zur normalen Entwicklung des männlichen Genitale. Beim weiblichen Feten fehlt AMH, und es kommt deshalb zur Ausbildung der inneren weiblichen Geschlechtsorgane.

Bei der Frau wird AMH mit Beginn der Pubertät ähnlich wie Inhibin B von den Granulosazellen

der heranwachsenden Follikel des Ovars gebildet, nicht jedoch von den Primordialfollikeln und auch nicht von den unter direkter FSH-Regulation stehenden antralen Follikeln im Endstadium des folliculären Wachstums. AMH ist der biologische Regulator der Follikulogenese und der Primordialfollikel-Entleerung. Es senkt die Rate der Umwandlung der Follikel vom Primordial- zum heranwachsenden Stadium und reguliert das Follikelwachstum durch Hemmung der FSH-induzierten Umwandlung vom frühen zum späten Stadium (Abb. 1) [1].

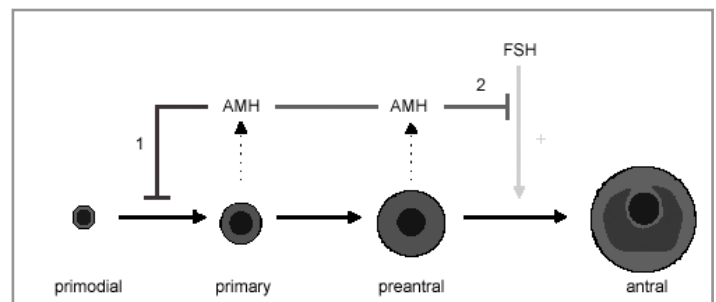


Abb. 1: Bildung und Wirkung von AMH, aus [4]

■ Klinische Bedeutung und Indikationen

AMH ist ein idealer Marker der ovariellen Funktionsreserve, weil es nur von den potentiell reifungsfähigen Primärfollikeln und den Sekundärfollikeln gebildet wird. Somit besteht eine sehr gute Korrelation zwischen dem Serum-AMH-Spiegel und der Anzahl der potentiell reifungsfähigen Follikel und damit der Funktionsreserve des Ovars [2, 3].

Bei Frauen über 30 und besonders über 35 Jahre kann AMH als Screening-Test zum Abschätzen des Fertilitätsstatus eingesetzt werden. Frauen, die Kinderwunsch haben, kann so eine Hilfestellung für ihre Familienplanung gegeben werden [4] [Abb. 2].

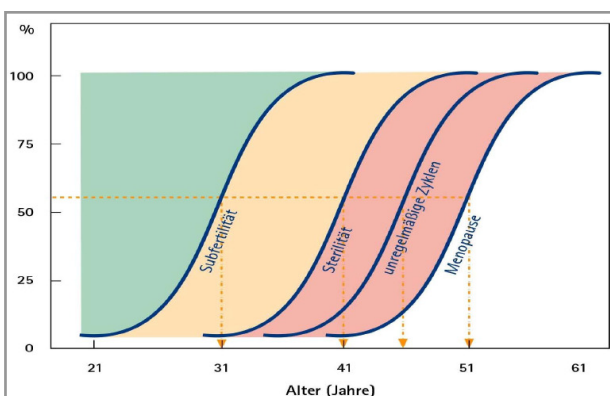


Abb. 2: Altersabhängige Entwicklung der Fertilität

In Bezug auf die Ansprechrate auf eine ovarielle Stimulation ist die Aussagekraft von AMH deutlich besser als die von Inhibin B [2]. Auch unterliegt AMH im Hinblick auf die Abschätzung der ovariellen Funktionsreserve keinen zyklusabhängigen Schwankungen wie Inhibin B und FSH.

Somit kann AMH zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Zyklus untersucht werden, während für die Untersuchung von FSH und Inhibin B der 3.–5. Zyklustag gewählt werden sollte [5, 6].

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

Erniedrigte Werte sprechen für eine eingeschränkte ovarielle Funktionsreserve und ein schlechtes Ansprechen auf eine ovarielle Stimulation. Bei einem Wert von $< 1 \mu\text{g/l}$ zeigen über 80 % der Frauen eine eingeschränkte ovarielle Funktionsreserve, und es zeigt sich bei 90 % eine ungenügende ovarielle Antwort auf eine Stimulation. Daher benötigen Patientinnen mit niedrigen AMH-Werten bei einer Stimulation deutlich höhere Dosen von rFSH als Frauen mit normalen oder hohen Spiegeln [6].

Bei Patientinnen, die im Rahmen einer Stimulationsbehandlung ein ovarielles Überstimulations-Syndrom entwickelten, fand man sechsfach erhöhte Spiegel im Vergleich zu normalen Kontrollen [7]. Vor jeder IVF/ICSI-Behandlung sollte daher die AMH-Konzentration bestimmt werden. Die Bestimmung ermöglicht eine Individualisierung der Therapie [4, 8, 9].

Bei AMH-Werten $< 0,025 \mu\text{g/l}$ befindet sich die Patientin bereits in der infertilen Phase [10]. Bei AMH-Werten von $< 0,1 \mu\text{g/l}$ ist eine IVF-Behandlung nicht mehr sinnvoll. Bei AMH-Werten von $< 0,5 \mu\text{g/l}$ können bei einer Stimulation mit einer angepassten erhöhten rFSH-Dosis in der Regel maximal 2 Oozyten gewonnen werden [4].

Bei Patientinnen mit PCO-Syndrom werden deutlich erhöhte AMH-Konzentrationen im Serum gemessen. Auch die Konzentration in anovulatorischen Zyklen ist stark erhöht.

AMH unterdrückt in den Ovarien das Follikelwachstum. Die gesteigerte AMH-Bildung in zystischen Ovarien könnte für das Scheitern von Follikelwachstum und Ovulation mitverantwortlich sein [11, 12, 13].

AMH-Spiegel bei Frauen	
fertile Phase	1,0–8,0 µg/l
eingeschränkte Fertilität	< 1,0 µg/l
infertile Phase	< 0,025 µg/l

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

Die Bestimmung von AMH in Kombination mit der Bestimmung von Inhibin B und anderen

Tumormarkern kann nützlich sein bei der Therapie- und Verlaufs-Kontrolle von Granulosazell-tumoren nach operativer Tumorentfernung.

■ AMH-Anwendung beim männlichen Geschlecht

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

AMH ist geeignet, bei kryptorchen Jungen das Vorhandensein von Hoden nachzuweisen [14].

■ AMH – mögliche klinische Anwendungen

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

Tabelle 2: Die AMH-Messung erlaubt Aussagen zu einer Reihe klinischer Fragestellungen [10]

■ Referenzbereich:

Erwachsene Frauen, fertile Phase:
1–8 µg/l

Werte > 1 µg/l zeigen eine ausreichende ovarielle Restfunktion an

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

■ Material:

1 ml Serum. Postversand möglich.

■ Literatur

- 1) Durlinger A L et al.: Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 124: 601–609, 2002.
- 2) de Vet A et al.: Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging, *Fertil Steril* 77(2): 357–62., 2002.
- 3) Visser J A et al.: Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 131: 1–9, 2006.
- 4) Gnath C et al.: Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human Reprod.* 23: 1359–65, 2008.
- 5) Tsepelidis S et al.: Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Human Reproduction* 22: 1837–1840, 2007.
- 6) La Marca et al.: Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Human Reproduction* 21: 3103–3107, 2006.
- 7) Nakhuda GS et al.: Elevated serum müller-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing invitro fertilization. *Fertil Steril* 85: 1541–1543, 2006.
- 8) Nelson SM et al.: Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles – implications for individualization of therapy. *Human Reprod* 22: 2414– 421, 2007.
- 9) Ebner T et al.: Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Human Reprod* 21: 2022-2026, 2006.
- 10) Katzorke T.: AMH – ein neuer ovarieller Marker mit zunehmender klinischer Bedeutung. *Frauenarzt* 49: 406–408, 2008.
- 11) Chu MC et al.: Müllerian-inhibiting substance reflects ovarian findings in women with polycystic ovary syndrome better than does inhibin B. *Fertil Steril* 84: 1685–1688, 2005.
- 12) Cook C et al.: Relationship between serum müller-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 77: 141– 146, 2002.
- 13) Pellat L et al.: Granulosa cell production of antimüllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 240 – 245, 2007.
- 14) Muttukrishna S et al.: Serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in disorders of spermatogenesis. *Fertil Steril* 88: 516-518, 2007.

■ Herausgeber

Bioscientia
Institut für
Medizinische Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim

Autor:
Dr. med. Dipl. Biochem. Marc Beineke
Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Redaktion:
Nadja Franzen



Bioscientia
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH

Regionallabors:

Labor Berlin
Alt-Moabit 91a
10559 Berlin
Telefon (0 30) 48 52 61 00
Telefax (0 30) 48 52 62 75
labor-berlin@bioscientia.de

Labor Hamburg
Papenreye 63
22453 Hamburg
Telefon (0 40) 55 78 10
Telefax (0 40) 5 57 81 26
labor-hamburg@bioscientia.de

Labor Ingelheim
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Telefon (0 61 32) 78 10
Telefax (0 61 32) 78 12 14
labor-ingelheim@bioscientia.de

Labor Jena
Orlaweg 2
07743 Jena
Telefon (0 36 41) 4 01 30
Telefax (0 36 41) 40 13 38
labor-jena@bioscientia.de

Labor Karlsfeld
Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
Telefon (0 81 31) 59 40
Telefax (0 81 31) 59 41 09
labor-karlsfeld@bioscientia.de

Labor Mainz
Bahnhofplatz 2
55116 Mainz
Telefon (0 61 31) 5 76 08 10
Telefax (0 61 31) 21 15 03
labor-mainz@bioscientia.de

Labor Moers
Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
Telefon (0 28 41) 10 60
Telefax (0 28 41) 1 06 18/35
labor-moers@bioscientia.de



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln
und Medizinprodukten
ZLG-P-366.07.02



Bioscientia, Ingelheim ist seit 1987 CAP akkreditiert