

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen
Universitäts-Frauenklinik

**Vergleich der ovariellen Reserve (AMH-Werte) und
ausgewählter Hormonwerte bei Patientinnen mit Uterus- und
Vaginalaplasie (MRKH-Syndrom) und altersgematchten
Kontrollpersonen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wilde, Ludmila, geb. Jurow

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professorin Dr. K. Rall
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. R. Schweizer
Tag der Disputation:	07.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
	Tabellenverzeichnis	7
	Abbildungsverzeichnis	8
1	EINLEITUNG	9
1.1	Einführung in die Thematik	9
1.2	Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom	10
	1.2.1 Normale Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Harnwege	10
	1.2.2 Definition	12
	1.2.3 Ätiologie und Pathogenese	12
	1.2.4 Epidemiologie und Einteilung des MRKHS	15
	1.2.5 Klinisches Erscheinungsbild	15
	1.2.6 Assoziierte Fehlbildungen.....	16
	1.2.7 Diagnostik.....	17
	1.2.8 Psychische Belastungen.....	18
	1.2.9 Therapie	19
	1.2.10 Unfruchtbarkeit und die Möglichkeiten einer Mutterschaft.....	21
	1.2.11 Uterustransplantation	22
	1.2.12 Reproduktionsmedizin bei Frauen mit MRKHS.....	24
1.3	Das Anti-Müller-Hormon	27
	1.3.1 Allgemeines	27
	1.3.2 Funktion	28
	1.3.3 Klinische Bedeutung.....	29
	1.3.4 Normwerte und Messmethoden.....	32
	1.3.5 Einflüsse auf das AMH	33
	1.3.6 AMH beim MRKHS.....	35
1.4	Fragestellung und Zielsetzung.....	35
2	MATERIAL UND METHODEN	36
2.1	Planung	36
	2.1.1 Ethikvotum und Datenschutz	36
	2.1.2 Fallzahlplanung	36
	2.1.3 Altersmatching.....	37
2.2	Studienkollektiv.....	38
	2.2.1 Gesamtpool aller MRKH-Patientinnen der Frauenklinik Tübingen ...	38
	2.2.2 Auswahl der MRKH-Probandinnen	38
	2.2.3 Rekrutierung der Kontrollpersonen	42
2.3	Studienablauf.....	44
	2.3.1 Serumproben von den MRKH-Patientinnen	44
	2.3.2 Serumproben von den Kontrollpersonen	44
	2.3.3 Datenerfassung	45
	2.3.4 Transport und Bestimmung der Hormonwerte	45
2.4	Statistische Methoden	46

3	ERGEBNISSE	47
3.1	Charakterisierung des Studienkollektivs	47
3.1.1	Allgemeine Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs	47
3.1.2	Charakterisierung der MRKH-Patientinnen	54
3.2	Das Anti-Müller-Hormon	54
3.2.1	Die AMH-Werte im Bezug auf die Referenzwerte	54
3.2.2	Vergleich der AMH-Werte zwischen Patientinnen und Kontrollen	55
3.2.3	Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf das AMH	56
3.2.4	Einfluss von Nikotin auf das AMH	57
3.2.5	Einfluss von Nikotin und HC auf das AMH	57
3.2.6	Einfluss von Operationen an den Ovarien auf das AMH	58
3.2.7	Einfluss vom Alter auf das AMH	59
3.2.8	Einfluss vom BMI auf das AMH	60
3.3	Auffälligkeiten im weiteren Hormonprofil	60
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
4	DISKUSSION	68
5	ZUSAMMENFASSUNG	79
6	LITERATURVERZEICHNIS	80
7	ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL	101
8	VERÖFFENTLICHUNGEN	102
9	DANKSAGUNG	103
10	ANHANG	104
10.1.1	Dokument zur Einverständniserklärung der Kontrollpersonen ...	104
10.1.2	Fragebogen für die Kontrollpersonen	105

Abkürzungsverzeichnis

AMH	Anti-Müller-Hormon
AUFI	absolute uterine factor infertility (absolute uterine Infertilität)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CMA	complete müllerian agenesis
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
dl	Deziliter
et al.	et alii (und andere)
FAI	Freier Androgenindex
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ggf.	gegebenfalls
HC	Hormonales Kontrazeptivum
HLA	human leukocyte antigen system (Humanes Leukozyten-antigen-System)
IU	international unit (internationale Einheit)
IVF	In-Vitro-Fertilisation
kg	Kilogramm
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LJ	Lebensjahre
m ²	Quadratmeter
Mean	Mittelwert
ml	Milliliter
MRKHS	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MURCS	Müllerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
n	Anzahl
nmol	Nanomol
ng	Nanogramm

Nr.	Nummer
OHSS	Ovarian hyperstimulation syndrome (ovarielles Überstimulationssyndrom)
pmol	Pikomol
POF	Primary ovarian failure (primäre Ovarialinsuffizienz)
PCOS	polycystic ovary syndrome (polyzystisches Ovarialsyndrom)
SAP	Systemanalyse und Programmentwicklung (Softwareprogramm)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SRY	sex-determining region of Y-Gen
SSW	Schwangerschaftswoche
TDF	testis-determining factor (Transkriptionsfaktor)
TGF	transforming growth factor
z.B.	zum Beispiel
%	Prozent

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Stichprobenumfang pro Gruppe in Abhängigkeit von der Power, dem Verhältnis von Standardabweichung zum Mittelwert (mean) sowie dem Verhältnis der Mittelwerte zwischen MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	37
<i>Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen mit vorhandener Serumprobe nach Alter (in vollendeten Lebensjahren) und MRKHS Typ 1 und 2</i>	39
<i>Tabelle 3: Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie minimales und maximales Alter der Probandinnen in jeder Gruppe</i>	47
<i>Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler BMI von MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	49
<i>Tabelle 5: Körpermaße nach Altersgruppen bei Frauen aus dem Mikrozensus 2017 (Quelle: www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandR/levantesVerhalten/Tabellen/KoerpermasseFrauen.html)</i>	50
<i>Tabelle 6: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit Nikotinkonsum unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	50
<i>Tabelle 7: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit Einnahme eines HC unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	51
<i>Tabelle 8: Anzahl an MRKH-Patientinnen und Kontrollen in den Zyklusphasen 1 und 2</i>	51
<i>Tabelle 9: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit zyklischen Beschwerden unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	52
<i>Tabelle 10: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit Voroperationen an den Ovarien unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	53
<i>Tabelle 11: Referenzwerte für das AMH in Abhängigkeit vom Alter (Quelle: Leistungsverzeichnis Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen)</i>	54
<i>Tabelle 12: Anzahl an Probandinnen mit AMH-Werten unter, im und über dem angegebenen Referenzbereich des Zentrallabors</i>	55
<i>Tabelle 13: Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler AMH-Wert unter den MRKH-Patientinnen und Kontrollen</i>	55
<i>Tabelle 14: Anzahl der Probandinnen mit Nikotinabusus und/oder Einnahme eines HC</i>	57
<i>Tabelle 15: Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler AMH-Wert bei voroperierten und nicht voroperierten MRKH-Patientinnen</i>	58
<i>Tabelle 16: Übersicht der Hormone mit Mittelwert, (SD), Median, Minimum und Maximum bei allen Probandinnen</i>	61
<i>Tabelle 17: p-Werte aus Wilcoxon-Tests beim Vergleich der Hormone von MRKHS Typ 1 und 2 sowie mit Kontrollen ohne HC</i>	62
<i>Tabelle 18: Referenzwerte für das Testosteron in Abhängigkeit vom Alter (Quelle: Leistungsverzeichnis Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen)</i>	62
<i>Tabelle 19: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit einer Hyperandrogenämie in jeder Gruppe</i>	63
<i>Tabelle 20: Anzahl an Probandinnen mit und ohne Hyperandrogenämie sowie normalem oder erhöhtem FAI</i>	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Balkendiagramm der Altersverteilung unter den MRKH-Patientinnen mit vorhandener Serumprobe	40
Abbildung 2: Bildung der Auswahltablelle aus dem Gesamtpool an MRKH-Patientinnen	41
Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Zusammensetzung der Kontrollgruppe.....	43
Abbildung 4: Anteil an Frauen mit Verordnung einer Antibabypille für Versicherte der Techniker Krankenkasse nach Altersgruppen in den Jahren 2011 bis 2013 (Quelle: TK Pillenreport 2015)	43
Abbildung 5: Balkendiagramm mit der Altersverteilung der Probandinnen in jeder Gruppe	47
Abbildung 6: Balkendiagramm mit der Altersverteilung der Kontrollpersonen mit HC im Vergleich zu den Kontrollpersonen ohne HC	48
Abbildung 7: Graphische Darstellung des BMI von MRKH-Patientinnen und Kontrollpersonen in Boxplots.....	49
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Zyklusphasen unter den Probandinnen	52
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Häufigkeit von zyklischen Beschwerden unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen	53
Abbildung 10: Graphische Darstellung der AMH-Werte in jeder Gruppe in Boxplots.....	56
Abbildung 11: Graphische Darstellung der AMH-Werte in jeder Gruppe in Abhängigkeit von der Einnahme eines HC mittels Boxplots	56
Abbildung 12: Graphische Darstellung der AMH-Werte mittels Boxplots in jeder Gruppe in Abhängigkeit vom Nikotinabusus	57
Abbildung 13: AMH-Werte bei Probandinnen in Abhängigkeit von Nikotinabusus und/oder Einnahme eines HC	58
Abbildung 14: Graphische Darstellung der AMH-Werte als Boxplots bei MRKH-Patientinnen mit und ohne Voroperationen an den Eierstöcken.....	59
Abbildung 15: Scatterplot mit dem Alter (in vollendeten Lebensjahren) und den AMH-Werten aller Probandinnen	59
Abbildung 16: Scatterplot mit dem BMI und den AMH-Werten aller Probandinnen	60
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Testosteronwerte in jeder Gruppe als Boxplots	63
Abbildung 18: Graphische Darstellung der AMH-Werte der Probandinnen mit und ohne Hyperandrogenämie in jeder Gruppe mittels Boxplots	64
Abbildung 19: Graphische Darstellung des FAI in jeder Gruppe als Boxplots (der Grenzwert von 5,5 ist als graue Linie eingezeichnet).....	65
Abbildung 20: Graphische Darstellung der SHBG-Werte in jeder Gruppe als Boxplots.....	66
Abbildung 21: Graphische Darstellung der DHEAS-Werte in jeder Gruppe als Boxplots.....	66

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS) ist eine seltene angeborene Fehlbildung der weiblichen Geschlechtsorgane, die aus einer Entwicklungsstörung des Müller'schen Systems während der Embryonalphase entsteht. Äußerlich liegt zwar ein normaler weiblicher Phänotyp mit normal entwickelten sekundären Geschlechtsmerkmalen vor, aber die inneren Geschlechtsorgane mit Gebärmutter und Scheide sind nur rudimentär angelegt oder fehlen vollständig. Für die betroffenen Frauen bedeutet dies oftmals eine große psychische Belastung aufgrund des Ausbleibens der Regelblutung, erfolglosen Kohabitationsversuchen und der Gewissheit um Infertilität und Kinderlosigkeit. Die Schaffung einer Neovagina ermöglicht Frauen mit MRKHS heutzutage ein weitestgehend normales Sexualleben, doch die Möglichkeiten einer Mutterschaft sind für betroffene Frauen bis heute sehr beschränkt. Eine Leihmutterschaft ist in Deutschland nach dem Embryonenschutzgesetz verboten. Als Alternative zur Erfüllung einer zumindest rechtlichen Mutterschaft galt lange Zeit die Adoption. Seit 2013 werden nach dem Vorbild aus Schweden weltweit immer mehr Gebärmuttertransplantationen erfolgreich durchgeführt, sodass für betroffene Frauen seitdem erstmals die Hoffnung besteht, eigene Kinder zur Welt zu bringen. Dafür müssen vor einer geplanten Transplantation Eizellen aus den Ovarien entnommen und eingefroren werden, um diese nach erfolgter Operation und unauffälligem postoperativen Verlauf in-vitro befruchtet in die transplantierte Gebärmutter einsetzen zu können. Doch ebenso wie noch die nötige Expertise auf dem Bereich der Gebärmuttertransplantation fehlt, ist auch sehr wenig über das Reproduktionspotential und die ovarielle Reserve von MRKH-Patientinnen bekannt.

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) ist gewissermaßen das Fruchtbarkeitshormon, das sowohl als Parameter für die ovarielle Reserve der Frau gilt, als auch den Erfolg einer In-Vitro-Fertilisation (IVF) zuverlässig vorhersagen kann. In dieser Arbeit soll der AMH-Wert sowie das Hormonprofil im Allgemeinen bei MRKH-Patientinnen untersucht und mit einer altersgemachten Kontrollgruppe gesunder, junger Frauen verglichen werden, um mehr Erkenntnisse über die

ovarielle Reserve und den hormonellen Status bei Patientinnen mit MRKHS im Hinblick auf eine IVF zu gewinnen.

1.2 Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom

1.2.1 Normale Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane und Harnwege

Die embryonale Entwicklung der Genitalorgane und der Nieren stehen in engem Zusammenhang und beeinflussen sich gegenseitig, weshalb im Folgenden auf beides kurz eingegangen wird. Sowohl der Harn- als auch der Geschlechtsapparat entstehen aus Mesoderm, einem der drei Keimblätter der frühen Embryogenese, genauer gesagt aus dem intermediären Mesoderm.

Die Geschlechtsorgane entwickeln sich bei Mann und Frau bis zur 6. Embryonalwoche gleich. Auch wenn bereits bei der Konzeption das Geschlecht des Embryos genetisch determiniert ist, liegt zunächst ein sexuell indifferentes Stadium vor. Neben geschlechtsindifferenten Gonadenanlagen, aus denen sich später die Hoden bzw. Ovarien differenzieren, existieren zwei paarig angelegte, parallel verlaufende Gangsysteme für die Entwicklung der weiblichen und männlichen Genitalwege. Auch die äußeren Geschlechtsorgane sind zunächst indifferent angelegt als Genitalhöcker und Genitalfalten bzw. -wülste und entwickeln sich erst später geschlechtsspezifisch.

Die Embryonalentwicklung der Niere verläuft über drei sich zeitlich teilweise überlappende Nierengenerationen. Nacheinander entstehen im intermediären Mesoderm von kranial nach kaudal die Vor-, Ur- und Nachniere. Die Vorniere bildet sich vollständig zurück. Aus der Urniere mit dem Urnierengang, auch Wolff-Gang genannt, entwickeln sich im Verlauf die männlichen Genitalwege. Die Nachniere wird zur definitiven Niere und verlagert sich mit der Zeit wieder zunehmend nach kranial.

Direkt medial der Urnierenanlage entsteht die Gonadenanlage als paarige Genitalleiste ebenfalls aus intermediärem Mesoderm und Zölomepithel. In der 6. Embryonalwoche wandern Keimzellen aus dem Dottersack in die Genitalleisten ein und induzieren die weitere Gonadenentwicklung.

Die Genitalwege entwickeln sich größtenteils unabhängig von den Keimdrüsen aus den zwei paarigen Gangsystemen: dem bereits genannten Urnierengang oder Wolff-Gang und dem Müllergang, der sich aus einstülpendem Zölon beidseits lateral des Urnierengangs bildet. Die beiden Müllergänge haben als kraniale Enden trichterförmige Öffnungen in die Zölonhöhle, wohingegen die kaudalen Enden sich vereinen und nur durch ein dünnes Septum getrennt sind, bevor sie zusammen mit den Wolff-Gängen in den Sinus urogenitalis münden. Bei normaler Entwicklung bildet sich je nach Geschlecht nur eines der Gangsysteme aus, während sich das andere bis auf Residuen zurückbildet.

Dabei ist die Ausbildung der weiblichen Geschlechtsorgane ein passiver Prozess, wohingegen die männliche Differenzierung nur durch die Einwirkung bestimmter Stimuli möglich ist. Dazu zählt der Transkriptionsfaktor testis-determining factor (TDF), welcher die Entwicklung der Hoden induziert und in der sex-determining region of Y-Gen (SRY) auf dem Y-Chromosom exprimiert wird. Durch das in den Leydigzellen des embryonalen Hodens gebildete Testosteron wird die Umbildung des Wolff-Gangs zu den männlichen Genitalwegen induziert. Die Produktion des AMH in den Sertolizellen bedingt die Rückbildung der Müllergänge.

Die weibliche Differenzierung verläuft passiv und wird durch das Ausbleiben einer Hormonwirkung hervorgerufen. Bei fehlendem Y-Chromosom und ohne die Einwirkung von Androgenen und AMH bilden sich aus den indifferenten Gonadenanlagen die Ovarien und aus den beiden Müllergängen entstehen die Tuben sowie durch Fusion der kaudalen Enden der Uterus und der obere Teil der Vagina. Der untere Anteil des Müllergangs verschmilzt mit dem Sinus urogenitalis zum unteren Teil der Vagina. Die Wolff-Gänge hingegen degenerieren im weiblichen Embryo. Aus dem Genitalhöcker, der Genitalfalte und dem Genitalwulst entwickeln sich die Klitoris sowie kleine und große Labien.

Aufgrund der engen Beziehung zum Urogenitalsystem gehen angeborene Genitalfehlbildungen sehr oft mit Entwicklungsstörungen des ableitenden Harnsystems einher (Acién, 1992; Marshall & Beisel, 1978; Wiersma, Peterson, & Justema, 1976; Woolf & Allen, 1953).

1.2.2 Definition

Das MRKHS ist eine angeborene Fehlbildung der weiblichen Geschlechtsorgane. Die Gebärmutter sowie der obere Teil der Scheide sind nur rudimentär angelegt oder fehlen vollständig. Der Ausprägungsgrad der Uterus- und Vaginalaplasie kann dabei sehr stark variieren. Es bestehen oft begleitende Fehlbildungen der Nieren oder des Skeletts. Es liegt ein unauffälliger, weiblicher Genotyp (46,XX) mit meist normal entwickelten Ovarien und somit auch normalen sekundären Geschlechtsmerkmalen vor.

Erstmals wurde das Krankheitsbild Anfang des 19. Jahrhunderts von Prof. C.A. Mayer (1829) und Prof. C. Rokitansky (1838) beschrieben. Dr. H. Küster fasste die Erkrankung 1910 nach den Ausführungen seiner Vorgänger zu einem Syndrom zusammen (Hauser & Schreiner, 1961). Er sprach dabei vom „Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida“ und beschrieb auch assoziierte Fehlbildungen. Nachdem G.A. Hauser 1961 das Krankheitsbild schließlich komplettierte und es in Anlehnung an die Vorbeschreiber als Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom bezeichnete, wurde es später zu der heute gebräuchlichen Bezeichnung MRKHS erweitert. Alternativ wird auch der Begriff complete müllerian agenesis (CMA) verwendet.

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Pathogenetisch entsteht das MRKHS durch die ausbleibende bzw. unvollständige Verschmelzung der Müllergänge beim weiblichen Embryo zwischen der 6. und 9. Entwicklungswoche. Durch die fehlende Ausdifferenzierung und Fusion zum Uterovaginalkanal kommt es zu einem vorzeitigen Entwicklungsstopp von Uterus und Vagina und der daraus resultierenden Hypo- bis Aplasie dieser Organe. Je nach abgeschlossenem Entwicklungsstand fehlt der Uterus vollständig oder präsentiert sich als rudimentärer, strangartig angelegter Uterus mit ein- oder beidseitig ausgebildeten Uterushörnern, die meist in normal ausgebildeten Tuben enden. Teilweise kann in den rudimentären Uterushörnern sogar ein Lumen ausgebildet sein mit funktionsfähigen Endometriumanteilen. Die Vagina ist durch die

abgebrochene Entwicklung meist ein blind endendes Grübchen unterschiedlicher Tiefe.

Die genaue Ätiologie dieser Hemmungsfehlbildung ist bis heute nicht bekannt. Zunächst wurden lange Zeit exogene Faktoren wie beispielsweise Thalidomide als ursächlich angenommen. Man ging davon aus, dass das MRKHS rein sporadisch auftrete und durch teratogene Substanzen in der Schwangerschaft bedingt sei (Duncan, Shapiro, Stangel, Klein, & Addonizio, 1979; Hoffmann, Grospietsch, & Kuhn, 1976). Doch aufgrund von wiederholten Berichten familiärer Häufungen von MRKHS insbesondere ab den 70er Jahren (Griffin, Edwards, Madden, Harrod, & Wilson, 1976; H. W. Jones, Jr. & Mermut, 1972; Shokeir, 1978) konzentrierte sich die Forschung seitdem immer mehr auf die Suche nach einer genetischen Ursache der Erkrankung.

Dabei galt die Aufmerksamkeit zunächst den Genen, die das AMH und den zugehörigen Rezeptor betreffen, weil durch die Expression des AMH die Rückbildung der Müllergänge induziert wird, wie es im Rahmen der männlichen Geschlechtsdifferenzierung regelrecht geschieht. Es konnte allerdings weder eine Überexpression von AMH noch eine Mutation der entsprechenden Gene nachgewiesen werden (P. Oppelt et al., 2005; Resendes et al., 2001). Ein Defekt des CFTR-Gens als Ursache für die Fehlentwicklung des weiblichen Gangsystems analog zur zystischen Fibrose beim Mann konnte nicht nachgewiesen werden (Timmreck et al., 2003). Auch ein Defekt des GALT-Gens mit intrauteriner Galaktosämie als mögliche Ursache für die Vaginal- bzw. Uterusatresie wurde diskutiert (Cramer, Goldstein, Fraer, & Reichardt, 1996; Cramer et al., 1987), konnte aber nicht bestätigt werden (Klipstein et al., 2003). Viele weitere Gene, welche eine wichtige Rolle spielen in der Ausdifferenzierung und Entwicklung der Genitalorgane sowie des renalen und skelettalen Systems, wurden auf einen möglichen Zusammenhang zum MRKHS untersucht. Dazu zählen die Gene für den Wnt-Signalweg inklusive des β -Catenins, die Hox-Gene, allen voran Hoxa 5 bis 13, das WT1 (Wilms-Tumorsuppressorgen), PAX2 (paired box gene 2), LHX1 (LIM Homeobox 1), HNF1B (HNF1 Homeobox B), TBX6 (T-box 6) und einige weitere.

Im Mausmodell konnte beobachtet werden, dass der Defekt des Wnt4- sowie des Wnt9B-Gens dazu führen, dass die Müllergänge sich nicht richtig entwickeln. Bei Frauen mit MRKHS Typ 2 wurde in einzelnen Fällen eine Mutation im Wnt4-Gen nachgewiesen, welche mit einer Hyperandrogenämie einhergeht (Biason-Lauber et al., 2007; Philibert et al., 2011; Sultan, Biason-Lauber, & Philibert, 2009). Bisher ist es aber bei Einzelfallbeschreibungen geblieben (Clement-Ziza et al., 2005). Waschk et al. untersuchten über 100 MRKH-Patientinnen mittels DNA-Sequenzierung darauf, ob Mutationen im Wnt9B-Gen vorliegen und fanden bei 8,5 Prozent aller Patientinnen mit MRKHS Typ 1 (5 von 59) eine entsprechende Genmutation (Waschk et al., 2016).

Auch die Hox-Gene waren Ziel vieler Forschungsarbeiten (Burel et al., 2006; Ekici et al., 2013). So beschrieben Rall et al. bei der DNA-Sequenzierung von Gewebeproben aus rudimentären Uterushörnern sowohl veränderte Expressionsmuster als auch ein verändertes Methylierungsmuster bestimmter Gene, darunter einiger Hox-Gene (Rall et al., 2011). Neben solchen epigenetischen Veränderungen fanden Brucker et al. in aus Uterusrudimenten entnommenen und untersuchten Gewebeproben genetische Varianten im Oxytocinrezeptor (OXT-R) sowie im Östrogenrezeptor (ESR1). Eine Überexpression von Östrogenen während der Embryonalentwicklung könnte durch eine Hochregulation von AMH zur Degeneration der Müllergänge führen. Allerdings lagen nur zwei dieser Einzelnukleotid-Polymorphismen im ESR1-Gen auch in kodierenden Genabschnitten (S. Y. Brucker et al., 2017).

Im LHX1-Gen konnten Ledig et al. eine Frameshift-Mutation nachweisen, welche eine Leserasterverschiebung bewirkt (Ledig et al., 2012). Auch gibt es einige Arbeiten über Genmutationen im TBX6-Gen bei MRKH-Patientinnen (Sandbacka et al., 2013; Tewes et al., 2019).

Doch keines dieser Kandidatengene konnte bisher in einer größeren Patientinnenkohorte als ursächlich für die Entstehung des MRKHS identifiziert werden. Nach wie vor fehlen die endgültigen Erkenntnisse über die genaue molekulare Ätiologie. Letztlich geht man aktuell davon aus, dass dem MRKHS eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt, und neben Mutationen einzelner Gene auch epigenetische Faktoren eine Rolle spielen (Watanabe et al., 2017).

1.2.4 Epidemiologie und Einteilung des MRKHS

Das MRKHS zählt zu den seltenen Erkrankungen und wird mit einer Inzidenz von etwa 1:5000 aller weiblicher Lebendgeburten angegeben (Aittomäki, Eroila, & Kajanoja, 2001; M. Herlin, Bjorn, Rasmussen, Trolle, & Petersen, 2016).

Bei der Einteilung des MRKHS unterscheidet man zwischen dem typischen MRKHS, auch MRKHS Typ 1 genannt, mit einer isolierten uterovaginalen Aplasie, und dem atypischen MRKHS oder MRKHS Typ 2, welches zusätzlich zur genitalen Fehlbildung weitere, meist renale oder skelettale Anomalien aufweist. Zum atypischen MRKHS zählt auch als seltene und ausgeprägte Form die MURCS-Assoziation (Müllerian-renal-cervicothoracic-somite abnormalities). Dabei bestehen neben der genitalen Fehlbildung weitere komplexe renale, skelettale und kraniofaziale Anomalien, wie insbesondere skoliotische oder dysplastische Veränderungen der Wirbelsäule, eine kleine Statur, Auffälligkeiten im Gesicht wie Asymmetrie oder Mikrognathie, kardiale Fehlbildungen oder Hörstörungen (S. Kim et al., 2019).

Die Häufigkeitsangaben für das typische und atypische MRKHS variieren in der Literatur stark. In einem kürzlich erschienenen Review werden zahlreiche Studien der letzten 15 Jahre gegenüber gestellt, welche die Häufigkeiten von MRKHS Typ 1 und 2 ausgewertet haben (M. K. Herlin, Petersen, & Brännström, 2020). Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse aus den letzten 8 Jahren mit den größten Patientenkollektiven ($n > 160$) kann die Häufigkeit für MRKHS Typ 1 mit 53-72 %, und die Häufigkeit für MRKHS Typ 2 mit 28-47 % angegeben werden (Deng, He, Chen, & Zhu, 2018; M. Herlin et al., 2016; Patricia G. Oppelt et al., 2012; Rall et al., 2015; Willemsen & Kluivers, 2015).

1.2.5 Klinisches Erscheinungsbild

Das äußere Erscheinungsbild von MRKH-Patientinnen ist unauffällig, sowohl bezüglich der Körper- und Schambehaarung als auch der Brustentwicklung. Die betroffenen Frauen durchlaufen eine normale Pubertätsentwicklung und weisen unauffällige sekundäre weibliche Geschlechtsmerkmale auf. MRKH-Patientinnen sind in der Regel bis zur Pubertät klinisch beschwerdefrei.

Sie fallen meist erst durch das Ausbleiben der Regelblutung und erfolglose bzw. frustrane Kohabitationsversuche auf (Sultan et al., 2009). Die meist asymptomatische primäre Amenorrhoe ist der häufigste Grund zur gynäkologischen Vorstellung (Bungartz, 2012). Bei 15 % der betroffenen Frauen bestehen zyklische Bauchschmerzen (Sara Yvonne Brucker, Pösch, et al., 2020). Die Diagnosestellung erfolgt durchschnittlich im Alter von 16 Jahren; die Dauer zwischen der Erstvorstellung beim Arzt und der endgültigen Diagnosestellung beträgt durchschnittlich 11 Monate, kann aber sehr stark variieren (Sara Yvonne Brucker, Pösch, et al., 2020).

1.2.6 Assoziierte Fehlbildungen

Zu den häufigsten assoziierten extragenitalen Fehlbildungen beim MRKHS zählen die Nierenfehlbildungen, die etwa 30-35 % aller begleitenden Dismorphien ausmachen (M. Herlin et al., 2016; P. Oppelt et al., 2006; Patricia G. Oppelt et al., 2012; Willemsen & Kluivers, 2015). Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um eine einseitige Nierenagenesie, seltener um Doppelnieren, Hufeisennieren oder ektope Nierenanlagen. An zweiter Stelle der assoziierten Fehlbildungen stehen skelettale Fehlbildungen mit etwa 15-30 % (M. Herlin et al., 2016; Patricia G. Oppelt et al., 2012; Rall et al., 2015; Willemsen & Kluivers, 2015). Diese betreffen insbesondere das Rumpfskelett, deutlich seltener die Extremitäten. Zu den häufigsten Skelettfehlbildungen zählen die Skoliose oder Rippen- bzw. Wirbelkörperdeformitäten. Nicht selten treten auch Leistenhernien bei Patientinnen mit MRKHS auf, je nach Literatur mit einer Häufigkeit von bis zu 16 % (Rall et al., 2015). Auffälligkeiten der Ovarien werden in 5-15 % aller Fälle beschrieben (M. Herlin et al., 2016; P. Oppelt et al., 2006; Patricia G. Oppelt et al., 2012; Strübbe, Willemsen, Lemmens, Thijn, & Rolland, 1993). Dazu zählen beispielsweise eine Ovarialagenesie oder ein- bzw. beidseitige Streakgonaden. Eine ektope Lage der Ovarien wird deutlich häufiger, mit bis zu 28 % bzw. sogar 41 %, angegeben (Hall-Craggs, Williams, Pattison, Kirkham, & Creighton, 2013; Yue Wang et al., 2018). Begleitende Herzfehler wie ein Vorhofseptumdefekt oder eine Pulmonalklappenstenose sind bei bis zu 5 % aller MRKH-Patientinnen

beschrieben, ebenso wie Ohrdeformitäten, die teilweise mit Schwerhörigkeit oder Taubheit einhergehen (M. K. Herlin et al., 2020).

1.2.7 Diagnostik

Inspektorisch ist das körperliche Erscheinungsbild ohne Besonderheiten und auch das äußere weibliche Genitale zeigt sich unauffällig. Bei der vaginalen Untersuchung fällt auf, dass der Introitus vaginae nur muldenförmig ausgebildet ist. Lediglich der untere Anteil der Vagina ist angelegt, er endet als blinder Schlauch unterschiedlicher Länge, meist null bis drei Zentimeter kurz (M. K. Herlin et al., 2020). Der Uterus ist rudimentär angelegt, überwiegend als solider bindegewebiger Strang. Er lässt sich typischerweise nicht palpatorisch tasten und auch nicht sonographisch (weder transabdominal noch transvaginal/-perineal) an üblicher Stelle darstellen. Als Goldstandard in der Bildgebung der uterovaginalen Aplasie zählt daher die Magnetresonanztomographie (MRT) (Bhayana & Ghasi, 2019). Hier kann zwischen einer kompletten Agenesie und vorhandenen Uterusrudimenten mit teilweise sogar Endometriumanteilen differenziert werden. Darüberhinaus spielt die MRT eine wichtige Rolle, um begleitende Nierenfehlbildungen zu detektieren, Auffälligkeiten der Ovarien festzustellen sowie in der präoperativen Planung (Preibsch et al., 2014). Bei Verdacht auf zusätzliche assoziierte Fehlbildungen des Skeletts, des Herzens oder der Ohren erfolgt eine entsprechende weitere Diagnostik.

Eine diagnostische Laparoskopie ist selten erforderlich. Zur Entfernung von symptomatischen Uterusrudimenten bei zyklischen Bauchschmerzen oder im Rahmen der operativen Therapie zur Anlage einer Neovagina spielt das minimalinvasive Verfahren aber eine wichtige Rolle.

Die Chromosomenanalyse ergibt in der Regel einen weiblichen Normalbefund (46,XX) ohne Besonderheiten (Pan & Luo, 2016). Zur Standarddiagnostik gehört auch eine Hormonanalyse, wobei man von einem unauffälligen Hormonstatus bei Frauen mit MRKHS ausgeht (Fraser, Baird, Hobson, Michie, & Hunter, 1973; M. Herlin et al., 2016; Morcel, Camborieux, Guerrier, & Programme de Recherches sur les Aplasies, 2007). Doch in den letzten Jahren gibt es immer mehr Forschungsarbeiten über hormonelle Auffälligkeiten wie eine

Hyperandrogenämie oder Hyperprolaktinämie bei Frauen mit MRKHS. Rall et al. fanden bei rund 60 % der untersuchten Patientinnen laborchemisch eine Erhöhung der Testosteronwerte ohne begleitende klinische Hyperandrogenämie (Rall, Conzelmann, et al., 2014). Auch Oppelt et al. beschreiben bei knapp 50 % der untersuchten Patientinnen eine Hyperandrogenämie und bei 14 % eine Hyperprolaktinämie (P. G. Oppelt et al., 2017). Zudem wird über veränderte AMH-Werte bei Patientinnen mit MRKHS Typ 2 berichtet (Ozekinci et al., 2015), worauf in den folgenden Kapiteln noch genauer eingegangen wird.

1.2.8 Psychische Belastungen

Die psychische Belastung bei Frauen mit MRKHS ist groß und dabei spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle. Schon in jungem Alter entstehen Selbstzweifel durch das Ausbleiben der ersten Regelblutung. Für den Großteil der Frauen bedeutet die erste Menstruation die Identifikation mit der eigenen Weiblichkeit und der Übergang vom Mädchensein zur erwachsenen Frau. In Deutschland liegt das Menarchealter im Schnitt bei 12,8 Jahren (Kahl, Rosario, & Schlaud, 2007). Die Diagnosestellung findet also in einem vulnerablen Alter statt, in welchem junge Frauen durch die körperlich-emotionalen Veränderungen prinzipiell schon in einer labilen Phase sind. Zudem erfolgen bei rund einem Viertel der Patientinnen vor richtiger Diagnosestellung inadäquate Therapieversuche wie etwa der Versuch einer Hymenalspaltung oder hormonelle Behandlungen (Sara Yvonne Brucker, Pösch, et al., 2020), was zu einer zusätzlichen psychischen Belastung führt. Mit der Diagnose MRKHS sehen sich viele betroffene Frauen in einer Identitätskrise, sie stellen ihr weibliches Selbstbild, sowie ihre Rolle und Zugehörigkeit in der Gesellschaft in Frage. Neben der Unfähigkeit zur Sexualität realisieren sie ihre Unfruchtbarkeit und Kinderlosigkeit, was eine starke persönliche Belastung darstellt (Schüürmann, 2013). Für rund 80 % der MRKH-Patientinnen ist Unfruchtbarkeit der Faktor, der sie psychisch sogar am meisten belastet (Kimberley, Hutson, Southwell, & Grover, 2011).

Bereits bei der Diagnoseübermittlung hat die Art der Kommunikation einen Einfluss darauf, wie Frauen mit dem Krankheitsbild MRKHS umgehen (Bean, Mazur, & Robinson, 2009). Ebenso hat auch der Kontakt und Austausch mit

anderen betroffenen MRKH-Patientinnen einen positiven Effekt auf das Wahrnehmen und Bewältigen der Situation (Krupp et al., 2012).

In der Bewertung der eigenen Lebensqualität mittels standardisierten Fragebögen besteht bei betroffenen Frauen kein Unterschied zur Normalbevölkerung (Cheikhelard et al., 2018; Leithner et al., 2015). Dennoch werden bei Patientinnen mit MRKHS ein geringeres Selbstwertgefühl und häufiger Depressionen, Angst- oder psychotische Persönlichkeitsstörungen beschrieben (Heller-Boersma, Schmidt, & Keith Edmonds, 2009). Insbesondere haben betroffene Frauen oft eine negative Wahrnehmung des eigenen Genitale, was zu einem geringeren sexuellen Selbstbewusstsein führt (Facchin et al., 2021; Pastor, Froněk, Nováčková, & Chmel, 2017; Weijenborg, Kluivers, Dessens, Kate-Booij, & Both, 2019). Unter adäquater psychologischer Betreuung und nach erfolgter operativer Therapie besteht bei Frauen mit MRKHS neben höherer sexueller Zufriedenheit auch ein mit der Gesamtbevölkerung vergleichbares körperliches Selbstbewusstsein ohne höheres Risiko für psychische Störungen (Rall et al., 2021).

1.2.9 Therapie

Neben der psychologischen Betreuung und Begleitung besteht die Therapie in der konservativen oder operativen Anlage einer Neovagina, um betroffenen Frauen ein normales Sexualleben zu ermöglichen. Dabei richtet sich die Notwendigkeit und der Zeitpunkt einer Behandlung nach der persönlichen Reife und dem Wunsch nach sexueller Interaktion. Es existieren neben nicht-operativen Dehnungsmethoden auch operative Techniken, wobei hier zwischen operativen Dehnungsverfahren und plastisch-chirurgischen Eingriffen unterschieden wird.

Das häufigste nicht-invasive Verfahren ist die Dehnungsmethode nach Frank. Bereits 1938 entwickelte Robert T. Frank diese Methode zur Selbstdehnung der Vagina mittels Glasdilatoren (Frank, 1938). Dabei werden über Monate an Länge und Größe zunehmende Dilatoren durch die Patientinnen in das Vaginalgrübchen eingeführt und selbstkontrolliert eine Dehnung über 20 Minuten mehrmals täglich ausgeübt. Bei der modifizierten Methode nach Ingram sind die

Dilatatoren an einem Fahrradsitz befestigt und die Dehnung erfolgt in sitzender Position durch das Körpergewicht der Patientinnen (Ingram, 1981). Eine weitere erfolgreiche Alternative, die 1972 erstmals beschrieben wurde (D'Albertyon & Santi, 1972), ist die natürliche Dehnung des Vaginalgrübchens durch regelmäßigen Geschlechtsverkehr. Ob allein durch sexuelle Interaktion oder in Kombination mit den genannten Selbstdehnungsmethoden kann innerhalb von etwa 6 Monaten eine Vaginallänge von über 8 cm erreicht werden (Lappöhn, 1995). All diese nicht-invasiven Dehnungsverfahren führen insgesamt zu guten anatomischen und funktionellen Ergebnissen (Roberts, Haber, & Rock, 2001), setzen allerdings einen hohen Grad an persönlicher Motivation und Geduld der Patientinnen voraus.

Daneben existieren zahlreiche operative Methoden zur Therapie der Vaginalaplasie. Die Operationstechnik nach Vecchietti besteht in einer Dehnung des Vaginalgrübchens nach intraabdominal durch einen Spannapparat. Diese 1965 beschriebene Methode ist seitdem mehrfach modifiziert worden und wird heutzutage meist laparoskopisch durchgeführt. Eine in das Vaginalgrübchen eingebrachte Dehnungsolive wird durch intraabdominale Zugfäden über einen auf der Bauchdecke sitzenden Spannapparat permanent über mehrere Tage unter Zug gehalten und täglich nachgezogen. Auf diese Weise entsteht innerhalb weniger Tage eine Neovagina und der Spannapparat kann wieder entfernt werden. Dieses nach Vecchietti modifizierte minimalinvasive Operationsverfahren führt zu sehr guten Langzeitergebnissen bei relativ niedrigen Komplikationsraten (Sara Y. Brucker et al., 2008; Rall, Schickner, et al., 2014) und wird daher von vielen als Operationsmethode der Wahl angesehen (Callens et al., 2014).

Alternativ bestehen verschiedene plastisch-chirurgische Verfahren mit Einsatz von Spalthaut, Peritoneum oder Sigmoidtransplantaten zur Bildung einer Neovagina. Bei der Vaginoplastik nach McIndoe wird ein Hohlraum zwischen Rektum und Blase freipräpariert und mit einem Spalthauttransplantat ausgekleidet (Banister & McIndoe, 1938). Hierfür wird die Spalthaut über ein Phantom in die Neovagina eingebracht und wächst dort innerhalb von ein bis zwei Wochen an. Der Vorteil dieser Technik ist das rein vaginale operative

Vorgehen. Mittlerweile stehen hierfür teilweise auch in-vitro gezüchtete Vaginaltransplantate zur Verfügung (Sabatucci et al., 2019). Bei der peritonealen Vaginoplastik nach Davydov wird der Hohlraum zwischen Rektum und Blase mit dem von abdominal mobilisierten Peritoneum schlauchförmig ausgekleidet und in Richtung Bauchhöhle verschlossen. Damit lässt sich eine dem Vaginalepithel strukturell und funktionell ähnliche Oberfläche schaffen (Willemsen & Kluivers, 2015). Die früher verbreitete intestinale Vaginoplastik besteht in einer Resektion von einem etwa 10-12 cm langen Sigmasegment, welches als Vaginalrohr implantiert und nach proximal verschlossen wird. Das Rest-Sigma wird End-zu-End reanastomosiert. Aufgrund erhöhter intra- und postoperativer Risiken, vaginaler Sekretion mit möglicher Geruchsbildung und insgesamt schlechteren Langzeitergebnissen rückt die Sigmoidvaginoplastik aber immer mehr in den Hintergrund (Cao, Wang, Li, & Xu, 2013). Eine weitere Operationsmethode stellt die Vulvovaginoplastik nach Williams dar (Creatsas, Deligeoroglou, Makrakis, Kontoravdis, & Papadimitriou, 2001).

Bei den meisten operativen Verfahren bedarf es trotzdem einer Nachbehandlung mit Dehnung bzw. Offenhalten der Neovagina unter Nutzung eines Phantoms (McQuillan & Grover, 2014). Das operative Vorgehen scheint den selbstdehnenden Verfahren bei motivierten Patientinnen nicht überlegen zu sein, weshalb viele Autoren insbesondere im angloamerikanischen Raum die konservativen Methoden als first-line Therapie empfehlen (Cheikhelard et al., 2018; Morten Herlin, Bay Bjørn, Jørgensen, Trolle, & Petersen, 2018; Kang et al., 2020).

1.2.10 Unfruchtbarkeit und die Möglichkeiten einer Mutterschaft

Frauen mit MRKHS zählen zu der Gruppe mit absoluter uteriner Infertilität (AUFI, absolute uterine factor infertility) und können bei fehlendem oder nur rudimentär angelegtem Uterus weder auf natürlichem Wege schwanger werden noch eine Schwangerschaft austragen. Bislang waren die Möglichkeiten einer Mutterschaft für betroffene Frauen beschränkt. Die einzigen Optionen waren eine Adoption oder die in vielen Ländern nicht erlaubte Leihmutterschaft. Eine Adoption beinhaltet meist hohe rechtliche Voraussetzungen und erfüllt nur den Wunsch

nach einer rechtlichen, nicht aber einer genetischen oder biologischen Mutterschaft.

Eine künstliche Befruchtung der eigenen Eizelle im Rahmen einer IVF-Behandlung mit anschließendem Embryonentransfer und Austragen des Kindes in einer Leihmutter ist ethisch sehr umstritten und in den meisten Ländern weltweit, so auch in Deutschland, aufgrund der Gefahr der Kommerzialisierung gesetzlich verboten (Hodson, Townley, & Earp, 2019). In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz von 1991 jede ärztliche Tätigkeit bei Leihmutterchaften (§1 ESchG). Auch die Vermittlung von Leihmüttern ist nach dem Adoptionsvermittlungsgesetz untersagt und wird strafrechtlich verfolgt (§13 AdVermiG). Trotz der ethisch-moralischen und rechtlichen Schwierigkeiten können sich mehr als die Hälfte der Frauen mit MRKHS vorstellen, eine Leihmutterchaft in Anspruch zu nehmen (Schüürmann, 2013), und empfinden das Wissen um diese Möglichkeit als hilfreich und ermutigend (Reichman & Laufer, 2010). Seit einigen Jahren besteht mit der Uterustransplantation die erste richtige Therapie der Infertilität und damit die Möglichkeit der biologischen und rechtlichen Mutterschaft für Frauen mit MRKHS. Nach einer Studie aus Prag sind trotz der bisher begrenzten Expertise fast zwei Drittel der befragten MRKH-Patientinnen an einer Gebärmuttertransplantation interessiert (R. Chmel, Novackova, Pastor, & Fronek, 2018).

1.2.11 Uterustransplantation

Die weltweit erste Lebendgeburt eines Jungen nach einer Gebärmuttertransplantation bei einer MRKH-Patientin ereignete sich im September 2014 in Göteborg (Brännström, 2015). Nach 15 Jahren intensiver Forschung hat die schwedische Arbeitsgruppe um den Gynäkologen Prof. Dr. Brännström an der Sahlgrenska-Universität Göteborg in Schweden im Jahr 2012 und 2013 insgesamt neun Uterustransplantationen durchgeführt (Brännström et al., 2014). Davon verliefen alle Eingriffe chirurgisch erfolgreich, bei zwei Patientinnen musste die Gebärmutter aber innerhalb der ersten Monate aufgrund eines beidseitigen thrombotischen Gefäßverschlusses bzw. einer schweren, intrauterinen Infektion wieder entfernt werden. Von den sieben Patientinnen mit

unauffälligem postoperativem Verlauf kam es bei einer Patientin zu wiederholten Spontanaborten, die anderen sechs Patientinnen gebären bis 2017 ein- oder sogar zweimal ein gesundes Neugeborenes, die weltweit ersten acht Kinder nach Uterustransplantation (Brännström, Enskog, Kvarnström, Ayoubi, & Dahm-Kähler, 2019). Seitdem sind in vielen europäischen Ländern, darunter Deutschland, Italien, Serbien, aber auch in den USA, Brasilien und Asien zahlreiche weitere Gebärmuttertransplantationen erfolgreich durchgeführt worden (Brännström et al., 2019; M. K. Herlin et al., 2020), darunter auch einige post-mortem Transplantationen (Ejzenberg et al., 2018). Nach wie vor befindet sich die Gebärmuttertransplantation aber in einem experimentellen Stadium und die Expertise auf diesem Gebiet ist nicht groß. Auch misst sich der Erfolg einer Uterustransplantation nicht wie bei anderen Organtransplantationen nur in einem gelungenen chirurgischen Eingriff und einem komplikationslosen postoperativen Verlauf, sondern in einer anschließend normal verlaufenden Schwangerschaft und Entbindung. Zunächst müssen Spenderin und Empfängerin nach speziellen Kriterien sorgfältig ausgewählt werden (Sara Y. Brucker et al., 2018; Taran et al., 2019). Dazu zählen neben mindestens einer unproblematischen Schwangerschaft und Entbindung der Spenderin vor allem immunologische Aspekte wie Blutgruppenkompatibilität und HLA-Matching, weshalb sich oft möglichst nahe Verwandte wie die Mutter oder Schwester eignen. Sowohl Spenderin als auch Empfängerin durchlaufen zahlreiche medizinische Untersuchungen beispielsweise hinsichtlich der Gefäßversorgung des Uterus, bevor die Operationen - zeitlich eng aufeinander abgestimmt - durchgeführt werden können. Die Organentnahme ist ein aufwändiger und langer operativer Eingriff mit bis zu 12 Stunden Dauer. Die entnommene Gebärmutter wird anschließend in einer ebenso anspruchsvollen Operation der Empfängerin transplantiert. Hierzu werden die Gefäße End-zu-Seit-anastomosiert, es wird eine Anastomose zur Neovagina hergestellt und die transplantierte Gebärmutter am ligamentären Halteapparat fixiert. Neben möglichen intra- und postoperativen Komplikationen besteht für die Empfängerin zusätzlich das Risiko einer akuten Abstoßungsreaktion. Deshalb erfolgt direkt postoperativ eine immunsuppressive Dreifach-Therapie mit Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon, in den

ersten drei Tagen in Kombination mit Antithymoglobulin. Nach etwa 5-6 Monaten wird Mycophenolat-Mofetil durch Azathioprin ersetzt und es sollten weitere 3-6 Monate bis zu einer Schwangerschaft abgewartet werden (Sara Yvonne Brucker, Strowitzki, et al., 2020). Eventuelle beginnende Abstoßungsreaktionen, welche insbesondere in der Schwangerschaft oft subklinisch verlaufen, müssen mittels regelmäßiger Ektocervikalbiopsien rechtzeitig detektiert und therapiert werden. Auch mögliche Infektionen der Gebärmutter durch die fehlende immunologische Barriere aufgrund der immunsuppressiven Therapie müssen erkannt werden (Brännström, 2015).

Der erste Erfolg einer Gebärmuttertransplantation zeigt sich durch das Einsetzen einer regelmäßigen Periodenblutung im Schnitt nach etwa 6 Wochen. Bei unauffälligem Verlauf werden nach ungefähr einem Jahr die ersten Versuche eines Embryonentransfers vorgenommen. Eine eingetretene Schwangerschaft muss unter Fortführung der immunsuppressiven Therapie sorgfältig überwacht werden und eine Entbindung mittels Sectio geplant werden. Im Durchschnitt erfolgten die Entbindungen in der 35. Schwangerschaftswoche (SSW) mit einem zeitgerechten Geburtsgewicht von durchschnittlich etwa 2500 Gramm (B. P. Jones et al., 2019). Nach Organtransplantationen und unter immunsuppressiver Therapie scheint das Risiko für fetale angeborene Fehlbildungen nicht erhöht zu sein (Källén, Westgren, Åberg, & Olausson, 2005). Die transplantierte Gebärmutter wird nach der gewünschten Anzahl von Kindern (bislang nicht mehr als zwei) wieder entfernt und die Immunsuppression beendet, um mögliche Langzeitfolgen wie Nephrotoxizität zu verhindern. Aus dem gleichen Grund gibt es mittlerweile Empfehlungen, die ersten Versuche eines Embryonentransfers bereits sechs oder sogar nur drei Monate nach erfolgter Uterustransplantation durchzuführen (Johannesson et al., 2019).

1.2.12 Reproduktionsmedizin bei Frauen mit MRKHS

Die Reproduktionsmöglichkeiten von Frauen mit MRKHS werden schon seit einigen Jahrzehnten erforscht. Erstmals beschrieben Egarter und Huber 1988 die erfolgreiche IVF bei einer Patientin mit MRKHS (Egarter & Huber, 1988). Die assistierte Reproduktion beinhaltet zunächst die kontrollierte hormonelle ovarielle

Stimulation nach standardisierten Protokollen. Das Ansprechen auf die Stimulation wird mit dem Ultraschall kontrolliert. Sobald eine Follikelgröße von mindestens 18 mm erreicht ist, erfolgt transvaginal ultraschallgesteuert die Punktion der Follikel. Für Frauen mit MRKHS existieren bisher keine standardisierten Protokolle zur hormonellen Stimulation. In den meisten Fällen wurde ein Antagonisten-Protokoll zur Stimulation angewendet (Sara Yvonne Brucker, Strowitzki, et al., 2020; Davis et al., 2018; Henes et al., 2018). Auch ist es ohne Menstruationsblutungen klinisch nicht möglich den Zyklustag festzulegen, an dem die Stimulation beginnt, sodass häufig eine hormonelle „Zyklusregulation“, z.B. durch ein kombiniertes orales Kontrazeptivum vorgeschaltet wird. Desweiteren kann bei Frauen mit MRKHS die transvaginale Punktion von Eizellen erschwert sein, beispielsweise bei ektooper Lage der Ovarien außerhalb des kleinen Beckens oder je nach Art der Vaginoplastik, was dann ein abdominales oder transvesikales Vorgehen erforderlich macht (Davis et al., 2018). Bisher ist aber meist von einer problemlosen transvaginalen Follikelpunktion berichtet worden (S. Friedler et al., 2016; Henes et al., 2018).

Nach erfolgreicher Befruchtung der Eizellen mit den Spermien wird die Teilung der Zygote in Blastomere beobachtet, bis nach einigen Tagen ein 4- oder 8-Zell-Stadium erreicht ist und der intrauterine Embryonentransfer erfolgen kann. Bei Frauen mit MRKHS werden die befruchteten Eizellen im Blastozystenstadium mittels Kryokonservierung eingefroren und aufbewahrt, weil die ovarielle Stimulation, Punktion und Befruchtung von Eizellen normalerweise Monate vor einer geplanten Transplantation erfolgt. Der Embryonentransfer wird dann im Auftauzyklus durchgeführt. Doch es gibt auch erste Berichte über erfolgreiche IVF nach Uterustransplantation und unter laufender immunsuppressiver Therapie mit Embryonentransfer im Frischzyklus (Sara Yvonne Brucker, Strowitzki, et al., 2020). Nach Uterustransplantation wird immer nur ein Embryo transferiert, um Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden. Friedler et al. fassen in einem Review die Erfolgsraten der IVF bei Frauen mit MRKHS aus insgesamt 14 eingeschlossenen Studien, die von 1988 bis 2011 zu dem Thema publiziert worden sind, zusammen (2016). Von 125 MRKH-Patientinnen, die sich insgesamt 369 IVF-Zyklen unterzogen haben mit anschließendem

Embryonentransfer in eine Leihmutter, wurden 71 gesunde Neugeborene auf die Welt gebracht. Die Fertilisationsrate wird mit 70,6 % angegeben. Das klinische Outcome liegt mit einer Schwangerschaftsrate von 22,7 % pro Zyklus und einer Geburtenrate von 18 % pro Zyklus verglichen mit den Daten in der Normalbevölkerung um mehr als 50 % niedriger. Allerdings ist laut Autor die Gesamtaussagekraft der Metaanalyse aufgrund von Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien und möglichen Interessenskonflikten eingeschränkt (Shevach Friedler et al., 2016).

Ein weiteres Problem besteht darin, dass es trotz der Tatsache, dass MRKH-Patientinnen keine homogene Gruppe darstellen, bisher nur eine Studie gibt, die das Outcome einer IVF bei Patientinnen mit MRKHS Typ 1 und Typ 2 verglichen hat. Dabei zeigten Patientinnen mit typischem MRKHS zwar ein besseres Ansprechen auf eine hormonelle Stimulation sowie eine bessere Qualität der Embryonen, die Fertilisationsraten mit etwa 70 % sowie die Schwangerschaftsraten mit 17 % pro Zyklus waren aber in beiden Gruppen gleich (Raziel et al., 2011).

In den letzten Jahren sind weitere Berichte über das Outcome einer IVF bei Patientinnen mit MRKHS erschienen. Henes et al. berichten über insgesamt fünf IVF-Zyklen bei drei Patientinnen mit MRKHS Typ 1. Die Patientinnen hatten ein unauffälliges Hormonprofil und AMH-Werte von 0,82, 2,29 und 5,64 ng/ml. Bei relativ hoher Stimulationsdosis war die ovarielle Ausbeute mit durchschnittlich 13 Eizellen pro Zyklus zwar gut, die Fertilisationsrate lag aber nur bei etwa 50 %, sodass pro Zyklus durchschnittlich 5 Eizellen kryokonserviert werden konnten (Henes et al., 2018). Davis et al. beschreiben das Outcome von neun IVF-Zyklen bei sieben MRKH-Patientinnen mit AMH-Werten zwischen 1.72 und 9.09 ng/ml. Die Ausbeute pro Zyklus betrug durchschnittlich 15 Eizellen mit im Schnitt 8 kryokonservierten Embryonen (Davis et al., 2018). Auch Chmel et al. untersuchten das Reproduktionspotential von Frauen mit MRKHS. Bei einer ähnlichen Ausbeute an Eizellen und kryokonservierten Embryonen wurden bei sieben Patientinnen nach erfolgter Uterustransplantation insgesamt 34 Embryonentransfers durchgeführt, die zu drei klinischen Schwangerschaften

geführt haben, was einer Schwangerschaftsrate pro Transfer von 8,8 % entspricht (Roman Chmel et al., 2020).

Eine deutlich bessere Schwangerschaftsrate pro Transfer von 60 % (3 von 5) und eine Geburtenrate von 40 % (2 von 5) erzielten Brucker et al., wenn auch bei der sehr kleinen Fallzahl von zwei Patientinnen mit MRKHS Typ 1. Dies sind auch mit die ersten erfolgreichen IVF unter dreifacher immunsuppressiver Therapie. Bei diesen beiden Patientinnen wurde 15 bzw. 24 Monate nach Uterustransplantation eine erneute IVF durchgeführt, nachdem bei einer Patientin die kryokonservierten Embryonen vor Transfer beim Auftauen degenerierten, und bei der anderen Patientin nach drei Embryonentransfers eine Frühschwangerschaft in einem Abort in der 8. SSW endete. Nach hormoneller Stimulation im Antagonisten-Protokoll konnten 15 bzw. 14 Eizellen problemlos punktiert und 6 bzw. 9 Eizellen befruchtet werden. Es erfolgte der intrauterine Transfer im Frischzyklus von jeweils einem Embryo im frühen Blastozystenstadium. Bei beiden Patientinnen kam es zu einer komplikationslosen Schwangerschaft und Entbindung in der 37. bzw. 36. SSW per Sectio (Sara Yvonne Brucker, Strowitzki, et al., 2020).

Trotz zunehmender Erkenntnisse über das Reproduktionspotential von Frauen mit MRKHS ist die Datenlage auf diesem Gebiet aktuell noch spärlich und es bedarf weiterer Forschung zur Etablierung von standardisierten Protokollen, Optimierung der Stimulationsdosis und Festlegung eines auf MRKH-Patientinnen adaptierten Vorgehens in der assistierten Reproduktion.

1.3 Das Anti-Müller-Hormon

1.3.1 Allgemeines

Das AMH ist ein dimeres Glykoprotein aus 535 Aminosäuren. Es gehört zur Familie der transforming growth factors (TGF), welche eine wichtige Rolle in der Proliferation und Differenzierung von Zellen und Gewebe im Rahmen der embryonalen Entwicklung spielen. Das entsprechende Gen für die Expression von AMH ist auf dem Chromosom 19 lokalisiert (Cohen-Haguenaer et al., 1987). Seinen Namen verdankt das Hormon dem Anatom Johannes Peter Müller aus Koblenz, der 1830 die Müllergänge bei männlichen Embryonen entdeckt hat. Die

Synthese von AMH führt beim männlichen Embryo zur Regression der Müllergänge, weshalb das Hormon Anti-Müller-Hormon genannt wurde. Eine alternative Bezeichnung für das AMH, insbesondere in der englischsprachigen Literatur, ist müllerian-inhibiting substance (MIS) oder müllerian-inhibiting factor (MIF).

1.3.2 Funktion

Das AMH bedingt die sexuelle Differenzierung der Genitalwege bei Mann und Frau (Munsterberg & Lovell-Badge, 1991). Beim Mann beginnt die Sekretion des Hormons bereits präpartal in den Sertolizellen des fetalen Hodens und ist verantwortlich für die Rückbildung der Müllergänge und damit die regelrechte Entwicklung der männlichen Genitalwege im Rahmen der Embryogenese (Behringer, Finegold, & Cate, 1994). Beim weiblichen Feten fehlt das AMH und so können sich aus den Müllergängen die Gebärmutter, die Eileiter sowie der obere Anteil der Scheide entwickeln. Bei der erwachsenen, geschlechtsreifen Frau wird das AMH von den Granulosazellen der heranwachsenden Follikel in den Eierstöcken produziert und reguliert hier den Follikelverbrauch (Ueno et al., 1989). Aus dem Pool der bereits vor Geburt angelegten und ruhenden Primordialfollikeln werden täglich Follikel aktiviert und entwickeln sich in einem autonomen Reifungsprozess über mehrere Zyklen zu Primär- und Sekundärfollikeln. Die meisten Sekundärfollikel atresieren, nur wenige werden rekrutiert und entwickeln sich durch den Einfluss von FSH zu Tertiärfollikeln mit Ausbildung eines Antrum folliculi, weshalb sie auch antrale Follikel genannt werden. Aus den Tertiärfollikeln wird letztlich ein dominanter Graaf-Follikel selektiert, welcher zur Ovulation gelangt. Der ganze Prozess der Follikelrekrutierung, Selektion und Dominanz eines Graaf-Follikels wird maßgeblich durch das AMH beeinflusst, weshalb es als wichtiger Regulator des Follikelverbrauchs gilt. Das AMH wird dabei nur von potentiell reifungsfähigen Primär- und Sekundärfollikeln sowie frühen antralen bzw. Tertiärfollikeln gebildet (Bezard, Vigier, Tran, Mauleon, & Josso, 1987). Zum einen verringert das AMH die Rekrutierung von Primordialfollikeln und schont so den Follikelpool (Nilsson, Schindler, Savenkova, & Skinner, 2011). Zum anderen setzt das AMH die

Empfindlichkeit der Follikel gegenüber FSH herab, sodass nur bei Follikeln mit ausreichend Rezeptoren das Follikelwachstum durch FSH stimuliert wird (Hayes et al., 2016).

1.3.3 Klinische Bedeutung

Aufgrund der Tatsache, dass der AMH-Spiegel im Serum mit der Zahl der sich in Entwicklung befindlichen Follikel korreliert, kann indirekt die ovarielle Reserve einer Frau abgeschätzt werden (Kevenaar et al., 2006). Unter der ovariellen Reserve versteht man den Pool an vorhandenen Primordialfollikeln, aus denen sich reife Eizellen entwickeln können. Je größer der noch ruhende Follikelpool ist, desto höher ist auch die Anzahl der heranreifenden Primär- und Sekundärfollikeln, also die funktionelle ovarielle Reserve. Somit hat das AMH eine wichtige klinische Bedeutung in der Vorhersage der Dauer der reproduktiven Lebensphase. Mit zunehmendem Alter der Frau sinkt die Zahl an Primordialfollikeln sowie die Zahl der heranreifenden Follikel und somit auch der AMH-Spiegel entsprechend dem Verlust an ovarieller Reserve. Mithilfe des AMH kann der Zeitpunkt der Menopause abgeschätzt werden (Finkelstein et al., 2020; Kruszynska & Slowinska-Srzednicka, 2017). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen AMH-Werten und einer frühen Menopause vor dem 45. Lebensjahr (Bertone-Johnson et al., 2018; Depmann et al., 2018). Nach Chemotherapie oder anderen zytoxischen Behandlungen kann durch Bestimmung des AMH eine Einschätzung der verbliebenen ovariellen Reserve erfolgen. Wenn das AMH nach Chemotherapie und damit oft einhergehender Amenorrhoe wieder über Werte von 0,8 ng/ml steigt, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer ovariellen Genesung mit baldiger Wiederkehr der Menstruation ausgegangen werden (H. A. Kim et al., 2018).

Lange Zeit galten niedrige AMH-Werte als ein Hinweis für eine geringere Fruchtbarkeit und verringerte Konzeptionschancen (Steiner et al., 2011). Doch wie in einem kürzlich erschienenen Review gezeigt werden konnte, ist diese Annahme mittlerweile in zahlreichen Studien widerlegt worden (Leah Hawkins Bressler & Steiner, 2018). In der Normalbevölkerung besteht kein Unterschied in den Schwangerschaftsraten und der Zeit bis zum Eintreten einer gewünschten

Schwangerschaft bei Frauen mit niedrigen (je nach Literatur unter 0,7 bzw. 1,0 ng/ml) und höheren AMH-Werten (Steiner et al., 2017; Isabelle Streuli et al., 2014; Zarek et al., 2015), sodass sich das AMH nicht als Vorhersagewert für die natürliche Fruchtbarkeit von Frauen eignet. Allerdings scheint bei sehr niedrigen AMH-Werten unter 0,4 ng/ml das Risiko für eine Fehlgeburt deutlich anzusteigen (Lyttle Schumacher, Jukic, & Steiner, 2018).

Als prognostischer Wert in der Reproduktionsmedizin bei unerfülltem Kinderwunsch spielt das AMH eine wichtige Rolle (Karkanaki, Vosnakis, & Panidis, 2011). Das AMH ist ein sensibler Parameter in der Vorhersage der Ansprechrate auf eine Stimulationsbehandlung. Erniedrigte AMH-Spiegel deuten auf ein schlechteres Ansprechen mit geringerer Ausbeute an Eizellen im Rahmen einer hormonellen Stimulation hin. Dabei variieren die in der Literatur angegebenen Cutoff-Werte für AMH stark. Nach Aghessa et al. sind Frauen mit AMH-Werten unter 1,65 ng/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit poor responder mit niedrigen erreichten Maximalwerten von Östradiol und einer geringen Ausbeute an Eizellen (Aghssa et al., 2015). Bei poor respondern ist auch die Chance auf das Eintreten einer Schwangerschaft deutlich geringer (Ficicioglu, Cenksoy, Yildirim, & Kaspar, 2014; Salmassi et al., 2015). So geben Salmassi et al. bei Frauen mit AMH-Werten kleiner 0,61 ng/ml die Schwangerschaftsraten mit unter 15 % an (Salmassi et al., 2015). Anhand des AMH-Wertes kann also neben des Ansprechens auf die hormonelle Stimulation auch der Erfolg einer assistierten Reproduktion vorhergesagt werden. Höhere AMH-Werte korrelieren mit einer höheren Rate an Lebendgeburten (Brodin, Hadziosmanovic, Berglund, Olovsson, & Holte, 2013), insbesondere bei Frauen über 35 Jahren (Goswami & Nikolaou, 2017). Durch die Bestimmung des AMH-Spiegels lässt sich außerdem das Risiko für ein ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS) im Rahmen einer IVF abschätzen (Nakhuda, Chu, Wang, Sauer, & Lobo, 2006). Frauen, die ein OHSS entwickeln, haben unabhängig von Alter und BMI im Durchschnitt deutlich höhere AMH-Werte von etwa 7 ng/ml (Aghssa et al., 2015; Ocal et al., 2011). Bei AMH-Werten von über 3,3 ng/ml kann das Risiko für ein OHSS mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 71 % vorhergesagt werden (Ocal et al., 2011). Mit dem Ziel eines individualisierten und verbesserten Vorgehens in

der Reproduktionsmedizin gewinnt das AMH immer mehr an Bedeutung (A. La Marca et al., 2010). Inwiefern die Anpassung der Stimulationsdosis mithilfe des AMH tatsächlich zu einem besseren Outcome mit einer höheren Baby-take-home-Rate und einer Risikominimierung im Rahmen der hormonellen Stimulation führt, ist aber nicht abschließend geklärt (Friis Petersen et al., 2019; Lensen et al., 2018).

Desweiteren hat das AMH eine wichtige klinische Bedeutung beim Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS). Bei Frauen mit PCOS finden sich häufig deutlich erhöhte AMH-Werte in Korrelation mit einer höheren Anzahl an heranreifenden Follikeln. Das PCOS ist gekennzeichnet durch eine Oligo- oder Amenorrhoe, klinische und laborchemische Hyperandrogenämie und sonographisch das Vorliegen von polyzystischen Ovarien, wobei zwei der drei genannten Rotterdam-Kriterien zur Diagnosestellung ausreichen. Im Schnitt haben Frauen mit PCOS etwa 2-3 fach höhere AMH-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probandinnen (Saxena, Ramani, & Singh, 2018; B. Wiweko et al., 2014). AMH-Konzentrationen von über 4 ng/ml deuten mit hoher Sensitivität und Spezifität auf ein PCOS hin (S. Sahmay et al., 2013; Sova et al., 2019; B. Wiweko et al., 2014). Auch wenn es bisher kein offizielles Diagnosekriterium für das PCOS darstellt, hat das AMH eine wichtige Bedeutung im klinischen Alltag. Es korreliert gut mit den klinischen Merkmalen Oligomenorrhoe und Hyperandrogenämie und hat daher ein hohes diagnostisches Potenzial beim PCOS (Sezai Sahmay, Aydin, Oncul, & Senturk, 2014).

Als Tumormarker von Granulosazelltumoren des Ovars spielt das AMH sowohl in der Diagnostik als auch in der Nachsorge zur frühen Rezidiverkennung eine bedeutsame Rolle (Karkanaki et al., 2011; Long et al., 2000; Rey et al., 1996).

Die Forschung befasst sich auch mit möglichen therapeutischen Ansätzen des AMH als Tumorinhibitor beispielsweise in der Wachstumshemmung von Ovarialkarzinomen (Chauvin et al., 2021; J. H. Kim, MacLaughlin, & Donahoe, 2014; Stephen et al., 2002).

1.3.4 Normwerte und Messmethoden

Das AMH wird mittels verschiedenen ultrasensitiven Immunassays gemessen und in der Einheit ng/ml, µg/l oder seltener pmol/l angegeben.

Beim Mann liegen die AMH-Werte bei Geburt, gemessen im Nabelschnurblut, im Median bei etwa 20,7 ng/ml, erreichen mit etwa 3 Monaten ihr Maximum von etwa 146,6 ng/ml und verringern sich mit der Pubertät auf ein relativ konstantes Level von im Durchschnitt 5,88 ng/ml im Erwachsenenalter (Aksglaede et al., 2010). Bei der Frau ist das AMH bei Geburt extrem niedrig und meist nicht detektierbar, es steigt mit Beginn der Pubertät an und bleibt bis zum 25. Lebensjahr auf einem relativ stabilen Niveau, bevor es dann im Alter wieder sukzessive abfällt (Hagen et al., 2010; Lie Fong et al., 2012). La Marca et al. untersuchten das AMH bei über 400 Frauen im Alter von 18 bis 51 Jahren. Bei 20-jährigen gesunden Frauen liegt der AMH-Serumspiegel im Median bei etwa 5,56 ng/ml, im Alter von 40 Jahren nur noch bei 2,31 ng/ml und im Alter von 50 Jahren bei 0,69 ng/ml (Antonio La Marca et al., 2012). Du et al. bestimmten bei 1590 gesunden chinesischen Frauen im Alter von 20 bis 55 Jahren die AMH-Werte. Während in der Gruppe der 20-25 Jährigen der Median bei 6,23 µg/l liegt, ist er bei über 40 Jährigen nur noch bei 1,09 µg/l (Du et al., 2016). Bis heute existieren keine international definierten, allgemeingültigen Normwerte und -kurven für das AMH. Unter anderem aufgrund der Tatsache, dass die AMH-Werte je nach Alter und Geschlecht sehr stark variieren und in einem sehr breiten Messbereich liegen, werden weltweit unterschiedliche Messsysteme mit unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern und Empfindlichkeiten verwendet. Zu den am häufigsten genutzten Immunassays gehören der modifizierte AMH Gen II (Beckman Coulter), der Ultrasensitive AMH und picoAMH Assay (Ansh Labs), sowie die automatischen Immunassays Access (Beckman Coulter) und Elecsys (Roche) (Moolhuijsen & Visser, 2020). Die gemessenen AMH-Werte weisen je nach verwendetem Assay deutliche Unterschiede auf, sodass die Vergleichbarkeit und Interpretation schwierig ist (Magnusson, Oleröd, Thurin-Kjellberg, & Bergh, 2017; Plociennik et al., 2018). Es gibt zunehmende Bestrebungen zur Vereinheitlichung und Schaffung eines international gültigen Standards (Ferguson et al., 2018).

1.3.5 Einflüsse auf das AMH

Es werden verschiedene Einflussfaktoren auf das AMH bei Frauen diskutiert, auf welche im Folgenden kurz eingegangen werden soll. Am bedeutendsten ist die Altersabhängigkeit des AMH. Ab dem Erwachsenenalter zeigt sich ein stetiger Abfall der AMH-Serumkonzentration (Kaur, Mahajan, Mougin, & Eichenlaub, 2019), im Schnitt von etwa 0,1 bis 0,2 ng/ml pro Jahr (Cui et al., 2014; Antonio La Marca et al., 2012; Okunola et al., 2016; Seifer, Baker, & Leader, 2011).

Das AMH unterliegt keinen relevanten zyklusabhängigen Schwankungen und weist auch zwischen den Zyklen eine hohe Stabilität auf, sodass der Menstruationszyklus keinen wesentlichen Einfluss auf das AMH zu haben scheint (Gracia et al., 2018; Hehenkamp et al., 2006; A. La Marca, Stabile, Artenisio, & Volpe, 2006; I. Streuli et al., 2008). Es werden zwar gewisse intrazyklische Fluktuationen mit Anstieg der AMH-Spiegel in der späten Follikelphase beschrieben, allerdings ist die absolute Schwankungsbreite dabei sehr gering (Lambert-Messerlian, Plante, Eklund, Raker, & Moore, 2016; Overbeek et al., 2012).

Nach Operationen an den Eierstöcken können die AMH-Spiegel deutlich erniedrigt sein (Celik et al., 2012; Lee, Young Kim, Jae Kim, Yoon, & Choi, 2011), eine spätere Erholung der ovariellen Eizellreserve ist aber möglich (Chang et al., 2010; Sugita et al., 2013). In einem kürzlich erschienenen Review kommen die Autoren zu dem Schluss, dass chirurgische Eingriffe an den Eierstöcken zu einem AMH-Abfall von bis zu 60 % führen können, in Abhängigkeit vom Operationsverfahren, der Zystenmorphologie und -größe, und dem Alter der Patientin bei der Operation. Der Effekt scheint temporär zu sein und eine Normalisierung der AMH-Werte möglich, dies ist aber aufgrund der geringen Daten in der langfristigen postoperativen Nachbeobachtung nicht sicher zu beurteilen (Pais, Flagothier, Tebache, Almeida Santos, & Nisolle, 2021).

Auch Lifestylefaktoren wie Adipositas, Nikotin- und Alkoholabusus wurden bezüglich des Einflusses auf das AMH untersucht. Bei übergewichtigen, prämenopausalen Frauen sind die AMH-Werte signifikant niedriger im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen (Freeman et al., 2007; Su et al., 2008). Auch eine große Metaanalyse mit insgesamt 45 eingeschlossenen Studien kommt bei

jungen Frauen im reproduktionsfähigem Alter zu dem gleichen Ergebnis (Moslehi, Shab-Bidar, Ramezani Tehrani, Mirmiran, & Azizi, 2018). Ein möglicher Einfluss von Nikotinabusus auf den AMH-Wert ist nicht endgültig geklärt. In einigen Studien werden bei Raucherinnen signifikant niedrigere AMH-Konzentrationen beschrieben (Freour et al., 2008; Plante, Cooper, Baird, & Steiner, 2010) oder zumindest eine Tendenz zu niedrigeren AMH-Werten (Dolleman et al., 2013; Waylen, Jones, & Ledger, 2010), andere Studien hingegen bestätigen diese Hypothese nicht (Dafopoulos et al., 2010; Kline, Tang, & Levin, 2016). Exzessiver Alkoholkonsum kann zu verringerten AMH-Konzentrationen führen (L. Hawkins Bressler et al., 2016).

Die ethnische Herkunft scheint einen Einfluss auf das AMH zu haben mit beispielsweise höheren AMH-Werten bei kaukasischen Frauen (Kotlyar & Seifer, 2020). Dieser Zusammenhang könnte aber wesentlich durch Umwelt- und Lifestylefaktoren beeinflusst sein (Bhide, Gudi, Shah, & Homburg, 2015; Kotlyar & Seifer, 2020).

Ob die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums (HC) den AMH-Spiegel verändert, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Bei Frauen, die ein HC einnehmen, werden signifikant niedrigere AMH-Werte beschrieben mit einem Abfall der AMH-Werte von bis zu 30 % (Bentzen et al., 2012; Dolleman et al., 2013; Kristensen et al., 2012). Eine frühere Einnahme von HC ist aber nicht mit niedrigeren AMH-Werten assoziiert (Dolleman et al., 2013), der Effekt auf das AMH scheint daher auch bei langjähriger Einnahme reversibel zu sein (Landersoe et al., 2019). Andere Studien konnten keinen statistisch relevanten Einfluss eines HC auf das AMH feststellen (Deb et al., 2012; Kucera, Ulcova-Gallova, & Topolcan, 2016). Nach aktueller Studienlage scheint die Einnahme eines HC bis zu 6 Monaten keinen wesentlichen Einfluss auf das AMH zu haben, die langjährige Einnahme hingegen führt zu signifikant niedrigeren AMH-Werten, welche sich nach Absetzen des HC aber wieder innerhalb weniger Monate normalisieren (Amer, James, Al-Hussaini, & Mohamed, 2019).

1.3.6 AMH beim MRKHS

Bisher existieren nicht viele Studien, die das AMH bei Patientinnen mit MRKHS untersucht haben. Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen besteht bei MRKH-Patientinnen kein statistisch signifikanter Unterschied in den AMH-Werten (P. Oppelt et al., 2005; Strissel et al., 2009). Lediglich Ozekinci et al. beschreiben signifikant niedrigere AMH-Werte bei Patientinnen mit atypischem MRKHS von im Mittelwert nur 0,32 ng/ml, allerdings bei einer sehr niedrigen Fallzahl von 8 Frauen mit MRKHS Typ 2 (Ozekinci et al., 2015).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel dieser Dissertationsarbeit ist der Vergleich von AMH-Werten und ausgewählter sonstiger Hormonwerte bei Patientinnen mit MRKHS und gesunden altersgematchten Probandinnen. Es werden dabei Frauen im jungen, reproduktionsfähigem Alter untersucht, um anhand der AMH-Werte eine Aussage über die ovarielle Funktionsreserve treffen zu können. Die Frage nach der ovariellen Reserve sowie den Erfolgsaussichten einer künstlichen Befruchtung bei Frauen mit MRKHS gewinnt immer mehr an Bedeutung, seit für betroffene Frauen mit der Uterustransplantation die Möglichkeit zur Erfüllung des Kinderwunsches besteht.

Ein möglicher Einfluss von Alter, Body-Mass-Index (BMI), Nikotinabusus und die Einnahme eines HC auf das AMH soll geprüft werden. Zusätzlich soll der allgemeine Hormonstatus bei Frauen mit MRKHS untersucht und mit gesunden Kontrollprobandinnen verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Planung

2.1.1 Ethikvotum und Datenschutz

Die vorliegende Studie wurde im Juli 2016 von der Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen geprüft und zugelassen (Ethikvotum Nr. 392/2016BO1). Die Teilnahme an der Studie erfolgte auf freiwilliger Basis nach ausführlicher Aufklärung und mit schriftlichem Einverständnis. Bei minderjährigen Probandinnen wurde zusätzlich die schriftliche Einwilligung mindestens eines Erziehungsberechtigten eingeholt. Alle Daten wurden vertraulich behandelt, pseudonymisiert und auf einem geschützten Server der Universitätsfrauenklinik gesammelt und archiviert.

2.1.2 Fallzahlplanung

Im Oktober 2016 wurde eine Fallzahlplanung unter folgenden Annahmen erstellt. Es wird von unabhängigen Stichproben ausgegangen. Der AMH-Wert ist ein kontinuierliches Merkmal. Aus fünf aktuellen Veröffentlichungen wurden Daten zu AMH-Werten in der Normalbevölkerung gesammelt (Begawy, El-Mazny, Abou-Salem, & El-Taweel, 2010; Cui et al., 2014; Du et al., 2016; Naasan, Harrity, Pentony, & Mocanu, 2015; Savas-Erdeve et al., 2016). In der Altersgruppe um 20 Jahre liegt der AMH-Spiegel in der Normalbevölkerung nach diesen Studien zwischen 3,1 und 6,7 ng/ml. Der Stichprobenumfang hängt neben der angestrebten Power vom Verhältnis der Differenz der Mittelwerte $\delta = \mu_K - \mu_{MRKH}$ von Kontrollen und MRKH-Patientinnen zur Standardabweichung σ ab, also von δ/σ . Aufgrund der Studie von Ozekinci mit deutlich niedrigeren AMH-Werten bei Patientinnen mit MRKHS Typ 2 (Ozekinci et al., 2015) gingen wir von der Annahme aus, dass der AMH-Mittelwert (mean) der MRKH-Patientinnen μ_{MRKH} nur 50% bis 20% des Mittelwerts der Kontrollen μ_K ist. Die Standardabweichung σ liegt in der Größenordnung von $\frac{1}{2}$ bis 1mal des Mittelwertes, wir berechnen sie aus der mittleren Varianz der beiden Gruppen $\sigma = \text{Wurzel}((\sigma_K^2 + \sigma_{MRKH}^2)/2)$. In der folgenden Tabelle werden unsere Annahmen über das Verhältnis der Mittelwerte und das Verhältnis von Mittelwert und

Standardabweichung sowie die Power variiert und die jeweils notwendige Fallzahl pro Gruppe berechnet.

Tabelle 1: Stichprobenumfang pro Gruppe in Abhängigkeit von der Power, dem Verhältnis von Standardabweichung zum Mittelwert (mean) sowie dem Verhältnis der Mittelwerte zwischen MRKH-Patientinnen und Kontrollen

Power	Standardabweichung	Prozentualer Anteil des μ_{MRKH} vom μ_{K}	Stichprobenumfang (pro Gruppe)
80 %	wie Mean	50 %	41
		40 %	27
		30 %	19
		20 %	14
	1/2 Mean	50 %	11
		40 %	8
		30 %	6
		20 %	5
90 %	wie Mean	50 %	54
		40 %	35
		30 %	25
		20 %	19
	1/2 Mean	50 %	15
		40 %	10
		30 %	7
		20 %	6

Die angestrebte Power wurde auf 90 % festgelegt. Unter der Annahme, dass der Mittelwert der MRKH-Patientinnen 50 % des Mittelwertes der Kontrollen ist und die Standardabweichung der AMH-Werte in der Größenordnung von maximal 1 mal des Mittelwertes liegt, einigten wir uns auf einen Stichprobenumfang von 50 Personen pro Gruppe - also jeweils 50 Patientinnen mit MRKHS Typ 1 und MRKHS Typ 2 sowie 50 Kontrollen.

2.1.3 Altersmatching

Aufgrund des starken Einflusses vom Alter auf das AMH sollten MRKH-Patientinnen und Kontrollpersonen altersgematcht ausgewertet werden. Jeder Patientin sollte eine Kontrollprobandin gleichen Alters - wobei gleiches Alter als die gleiche Anzahl an vollendeten Lebensjahren definiert wurde - gegenübergestellt werden. Durch solch ein 1:1 Matching sollte eine gleiche

Altersverteilung in jeder der drei Gruppen erreicht werden, damit die AMH-Werte möglichst altersunabhängig verglichen werden können.

2.2 Studienkollektiv

2.2.1 Gesamtpool aller MRKH-Patientinnen der Frauenklinik Tübingen

Alle Frauen mit MRKHS, welche sich in der Spezialsprechstunde für genitale Fehlbildungen in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorgestellt haben, wurden gebeten, ihre in der Routineuntersuchung aufgenommenen Daten (Fragebogen, Blutbild, Hormonprofil, Ultraschalluntersuchung) für Forschungszwecke zur Verfügung zu stellen. Die Routineblutentnahme beinhaltete im Rahmen der Vorstellung ein allgemeines Hormonprofil sowie ein Standardlabor. Die Patientinnen wurden in einer ausführlichen Aufklärung über das vorliegende Krankheitsbild und dessen Therapiemöglichkeiten informiert sowie über die Verwendung der Daten für wissenschaftliche Auswertungen aufgeklärt („Einwilligungserklärung zur Entnahme und Aufbewahrung von Blut und (Tumor-)Gewebe im Rahmen ergänzender wissenschaftlicher Untersuchungen“ (Projektnummer AZ 397/2006)). Diese allgemeine Standardaufklärung regelte die Verwendung von Restgewebe und Blut zu wissenschaftlichen Zwecken. Das entsprechende Ethikvotum (Nr. 205/2014BO1) war am 28.12.2016 verlängert worden. Mittlerweile ist die Standardaufklärung durch einen sogenannten „broad consent“ ersetzt worden.

Zur Erfassung und Verwaltung der Daten von MRKH-Patientinnen gab es zum Zeitpunkt der Auswertung an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen eine Access Datenbank. In dieser waren sowohl anamnestische Daten als auch Angaben über etwaige gefrorene Blutproben und deren Aufbewahrungsort enthalten. Im Herbst 2016 waren in der Datenbank insgesamt 564 MRKH-Patientinnen eingetragen (Stand 12.10.2016).

2.2.2 Auswahl der MRKH-Probandinnen

Da das MRKHS eine sehr seltene Erkrankung ist, wäre eine Neurekrutierung von Patientinnen für die Studie nicht in einem realistischen Zeitrahmen möglich gewesen. Deshalb wurde unser Studienkollektiv aus dem bereits vorhandenen

Gesamtpool an MRKH-Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Tübingen gebildet. Neben den routinemäßig erhobenen klinischen Parametern, welche in der Access Datenbank gespeichert waren, wurde für die Studie zur Bestimmung des Hormonprofils inklusive des AMH-Spiegels eine gefrorene Serumprobe benötigt. Von den zu diesem Zeitpunkt insgesamt 564 eingetragenen MRKH-Patientinnen war von 278 Patientinnen mindestens eine Serumprobe mit Abnahmedatum vorhanden. Diese Serumproben wurden in einem separaten Gefrierschrank bei minus 80 Grad Celsius gelagert. Von den 278 MRKH-Patientinnen waren 153 (55%) vom Typ 1 und 125 (45%) vom Typ 2, darunter auch einige mit MURCS-Assoziation. Das durchschnittliche Alter bei Entnahme der Serumprobe war 20,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 6,5 Jahren, die jüngste Patientin war 14,5 Jahre, die älteste 56,6 Jahre alt. In der weiteren Betrachtung werden immer vollendete Lebensjahre angegeben.

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen mit vorhandener Serumprobe nach Alter (in vollendeten Lebensjahren) und MRKHS Typ 1 und 2

Anzahl Patientinnen	Alter bei Probe (vollendete Lebensjahre)												
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	>25
MRKHS Typ 1	3	13	24	27	23	13	7	3	5	2	6	2	25
MRKHS Typ 2	0	14	26	25	9	9	6	5	4	2	3	2	20
Gesamt	3	27	50	52	32	22	13	8	9	4	9	4	45

Der Großteil der Patientinnen, also knapp drei Viertel aller Patientinnen, waren zwischen 15 und 21 Jahre alt, da die Erstvorstellung in der Klinik typischerweise in diesem Alter erfolgt. Dadurch ist die Altersverteilung unter den MRKH-Patientinnen deutlich rechtsschief.

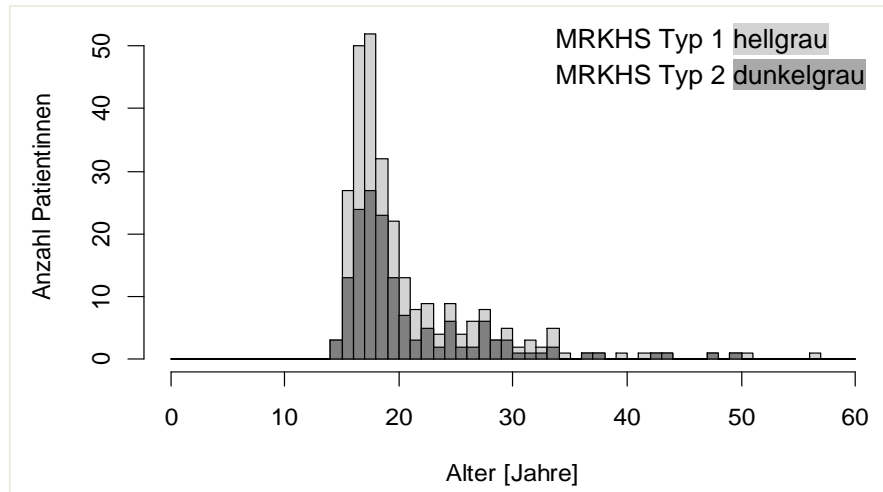


Abbildung 1: Balkendiagramm der Altersverteilung unter den MRKH-Patientinnen mit vorhandener Serumprobe

Aufgrund der geringen Anzahl an älteren MRKH-Patientinnen würde eine Untersuchung dieser Proben keine repräsentativen Ergebnisse ergeben. Daher wurde das Alter des Patientenkollektivs auf 15 bis 35 vollendete Lebensjahre eingegrenzt. Ab dem Alter von 26 Jahren ist die Anzahl an eingetragenen Patientinnen auch schon wesentlich kleiner, weshalb hier mehrere Jahre zu einer Klasse zusammengenommen wurden. So entstanden die Altersklassen 26-27 Jahre, 28-30 Jahre sowie 31-35 Jahre. Von einer weiteren Eingrenzung des Alters wurde Abstand genommen, weil die Ergebnisse für den Großteil der Probandinnen repräsentativ sein sollten und Kinderwunsch gerade für Frauen in diesem Alter von Bedeutung ist.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen vor dem 15. Lebensjahr sowie mit Vollendung des 36. Lebensjahres, ebenso wie weitere 39 Patientinnen, bei denen keine Einwilligung oder nur eine teilweise Einwilligung vorlag. Beim Großteil der Patientinnen lag eine genetische Untersuchung vor, die einen normalen weiblichen Karyotyp (46,XX) ergab. Bei fehlender Angabe wurde ein normaler genetischer Chromosomensatz angenommen. Alle Patientinnen mit bekannten chromosomalen Aberrationen wurden ausgeschlossen. Unter den Patientinnen mit MRKH Typ 2 wurden nur diejenigen einbezogen, bei denen ein MURCS ausgeschlossen war, um die Gruppe homogener zu halten und eine weitere Aufteilung in Untergruppen zu verhindern. Auch wurden Patientinnen mit Verdacht auf funktionslose Ovarien beispielsweise bei beidseitiger

Ovarialagenese, nach ausgedehnten Operationen an den Ovarien oder zytotoxischer Therapie in der Vorgeschichte ausgeschlossen. Lagen bei Patientinnen mehrere Serumproben zu verschiedenen Abnahmedaten vor, so wurden nach dem Zufallsprinzip einzelne gelöscht. Die so entstandene Auswahltabelle enthielt nunmehr insgesamt 200 MRKH-Patientinnen, darunter 124 mit MRKHS Typ 1 und 76 mit MRKHS Typ 2 (ohne MURCS).

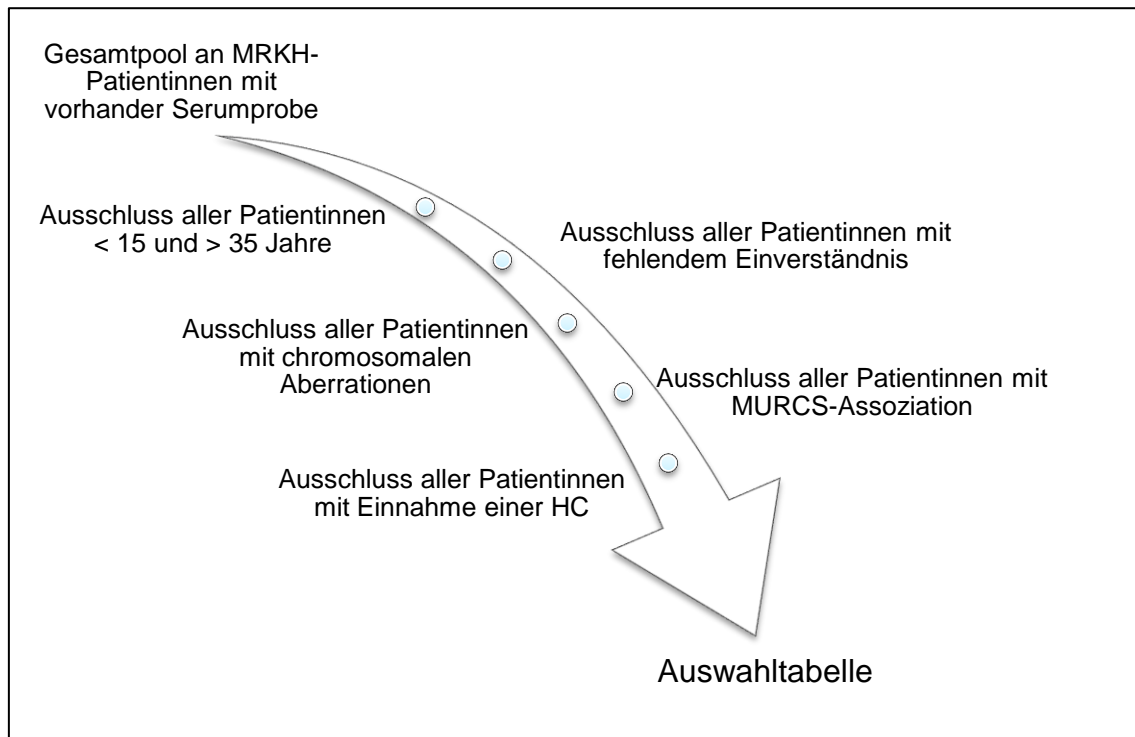


Abbildung 2: Bildung der Auswahltabelle aus dem Gesamtpool an MRKH-Patientinnen

Die Altersverteilung in jeder Gruppe sollte jener im Gesamtpool der MRKH-Patientinnen entsprechen, um repräsentativ für den Großteil der Patientinnen, die sich an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen vorstellen, zu sein.

Aus den vorhandenen MRKH-Serumproben eines jeweiligen MRKHS Typs und Alters ist eine Auswahl durch Los getroffen worden und auf diese Weise wurden insgesamt 50 Patientinnen mit MRKHS Typ 1 und 50 Patientinnen mit MRKHS Typ 2 randomisiert. In der Gruppe der 18-jährigen Patientinnen mit MRKHS Typ 2 waren nicht genug Probandinnen vorhanden, sodass hier mit 17- bzw. 19-jährigen Patientinnen aufgefüllt wurde. Die 100 ausgewählten Serumproben wurden vorab gesichtet und bei jeder Probe wurde die MRKH-Identifikationsnummer mit Namen und Geburtsdatum der Patientin abgeglichen.

Drei Serumproben fehlten bzw. waren nicht auffindbar, bei zwei weiteren war die Angabe des Serumdats nicht korrekt und somit stimmte das festgelegte Alter bei Abnahme nicht. Diese sind durch erneutes Auslösen in der jeweiligen Altersgruppe ersetzt worden. Aufgrund der geringen Anzahl an MRKH-Patientinnen (6 von 100), welche ein HC einnahmen und des möglichen Einflusses auf den AMH-Spiegel, beschlossen wir auch diese auszuschließen und ersetzten die entsprechenden Proben. So entstanden für die Studie zwei weitestgehend homogene Gruppen mit je 50 Patientinnen mit MRKHS Typ 1 und Typ 2.

2.2.3 Rekrutierung der Kontrollpersonen

Die Kontrollgruppe wurde altersgematched aus gesunden Probandinnen ohne genitale Fehlbildungen gebildet. Jeder MRKH-Patientin wurde eine Kontrollperson gleichen Alters gegenüber gestellt, die gynäkologisch gesund und ohne Vorerkrankungen war. Eine Rekrutierung über die gynäkologische Ambulanz der Frauenklinik war somit schlecht möglich und erfolgte über den Bekannten- und Freundeskreis. Es wurde dabei ausdrücklich auf eine freiwillige Teilnahme Wert gelegt. Zum einen haben sich einige Sportvereine aus der Umgebung bereit erklärt, diese Studie zu unterstützen; zum anderen wurden über ein Gymnasium freiwillige Schülerinnen für die Studie rekrutiert. Bei allen minderjährigen Probandinnen wurden auch die Eltern über die Studie informiert und die Einverständiserklärung von mindestens einem Erziehungsberechtigten eingeholt. Ausgeschlossen wurden Probandinnen mit gynäkologischen Vorerkrankungen, darunter insbesondere PCOS oder POF (primary ovarian failure), sowie Probandinnen nach ausgedehnten Operationen an den Ovarien oder zytotoxischer Therapie in der Vorgeschichte. In dem Zeitraum von November bis Dezember 2016 konnten insgesamt 50 altersgematchte Kontrollpersonen rekrutiert werden; davon 23 Kontrollen über Sportvereine, 17 über ein Gymnasium und weitere 10 Kontrollen über den persönlichen Freundeskreis und Kommilitoninnen aus der Universität.

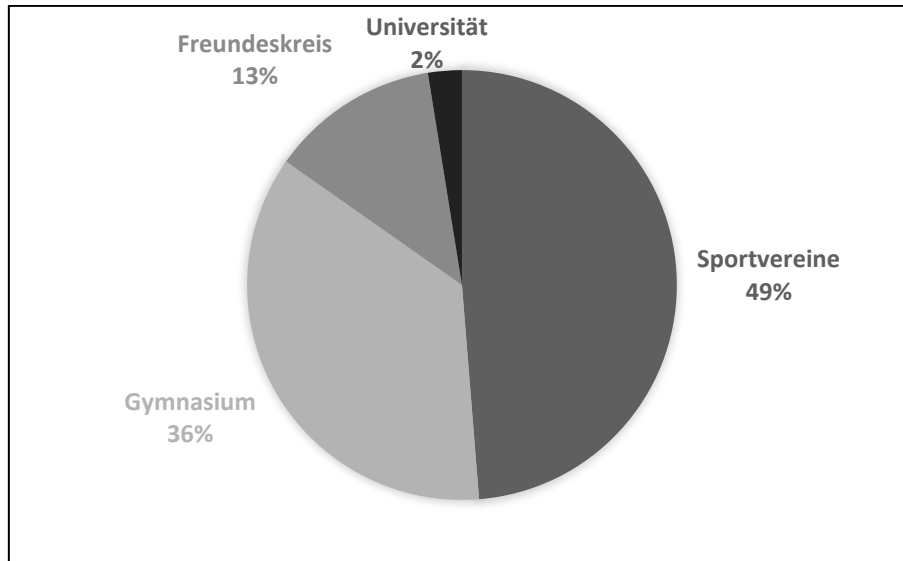


Abbildung 3: Kreisdiagramm zur Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Es wurde lange diskutiert, ob die Einnahme eines HC mit möglichem Einfluss auf den AMH-Wert auch bei den Kontrollpersonen wie schon bei den MRKH-Patientinnen als Ausschlusskriterium aufgenommen werden soll. Aufgrund der hohen Verordnungsprävalenz von oralen Kontrazeptiva im Adoleszentenalter wäre aber eine Rekrutierung von Probandinnen ohne HC mit einem deutlich höheren zeitlichen und logistischen Aufwand verbunden gewesen, weshalb wir uns letztendlich dagegen entschieden haben. Die folgende Abbildung der Techniker Krankenkasse zeigt exemplarisch für die Jahre 2011 bis 2013, wie hoch die Verordnungsprävalenz der dort versicherten Frauen entsprechenden Alters war. In der Altersgruppe der 19 Jährigen nahmen rund 70 % ein HC ein.

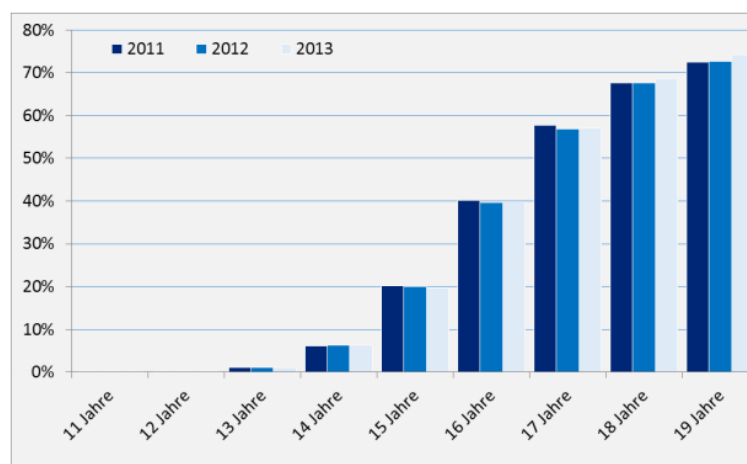


Abbildung 4: Anteil an Frauen mit Verordnung einer Antibabypille für Versicherte der Techniker Krankenkasse nach Altersgruppen in den Jahren 2011 bis 2013 (Quelle: TK Pillenreport 2015)

2.3 Studienablauf

Von allen 150 Studienprobandinnen mussten zum einen klinische Daten wie Alter, Zyklusanamnese oder Lebensgewohnheiten erfasst werden, zum anderen war zur Bestimmung des AMH und des Hormonprofils eine Serumprobe notwendig. Idealerweise erfolgt eine solche Blutentnahme standardisiert in der frühen Follikelphase, also zwischen dem 1. und 5. Zyklustag. Bei MRKH-Patientinnen ist die Bestimmung des Zyklustages ohne vorhandene Menstruationsblutungen klinisch ohnehin schwierig. Bei den Kontrollpersonen wäre eine zyklusabhängige Blutentnahme wünschenswert gewesen, aber aufgrund der Rekrutierung in einem Umkreis von 100 Kilometern hätte dies einen immensen logistischen Aufwand dargestellt. Zudem sollten bei der Bestimmung der AMH-Werte als primäre Zielsetzung unserer Studie keine relevanten zyklusabhängigen Schwankungen zu erwarten sein.

2.3.1 Serumproben von den MRKH-Patientinnen

Alle Serumproben von MRKH-Patientinnen waren bereits im Rahmen der Erstvorstellung in der Klinik routinemäßig abgenommen worden und wurden in einem eigens dafür vorgesehenen Gefrierfach aufbewahrt. Von jeder MRKH-Patientin lag das Einverständnis über die Verwendung des Blutes für wissenschaftliche Zwecke vor. Im November 2016 wurden die Proben aus dem Bestand aller MRKH-Serumproben herausgesucht und in einem Gefrierfach bei minus 20 Grad Celsius zwischengelagert.

2.3.2 Serumproben von den Kontrollpersonen

Alle Kontrollen wurden vollständig neu rekrutiert in dem Zeitraum von November bis Dezember 2016. Die Blutentnahme erfolgte nach Aufklärung und Ausfüllung des Fragebogens mit einer Venenpunktionskanüle in der Ellenbeuge. Es wurde jeweils ein Serumröhrchen Blut (etwa 7 ml) entnommen. Die Serumröhrchen wurden anschließend spätestens nach sechs Stunden im Labor der Frauenklinik Tübingen bei 3000 Umdrehungen pro Minute 9 Minuten zentrifugiert. Das Serum (etwa 2 ml) wurde in ein Eppendorf-Gefäß pipettiert, und dann pseudonymisiert

im Gefrierfach bei minus 20 Grad Celsius gelagert. Das Sediment mit festen Zellbestandteilen wurde entsorgt.

2.3.3 Datenerfassung

Bei allen MRKH-Patientinnen waren schon routinemäßig anamnestische Angaben bei der Erstvorstellung erfasst worden und lagen gesammelt in der Access Datenbank an der Universitäts-Frauenklinik vor. Weitere Angaben wie beispielsweise Gewicht oder Raucheranamnese konnten über das Softwareprogramm SAP recherchiert werden. Bei den Kontrollpersonen wurden Daten zu Zyklusanamnese und Lebensgewohnheiten mit Hilfe eines Fragebogens erhoben (siehe Anhang). Zu den erhobenen Daten gehörten bei allen Probandinnen das Geburtsdatum, Körpergröße und -gewicht, Nikotinkonsum, Zyklusanamnese, die Einnahme eines HC sowie Voroperationen an den Ovarien. Darüber hinaus wurde evaluiert, ob Ausschlusskriterien in Form eines PCOS, eines POF oder einer früheren zytotoxischen Therapie vorlagen.

Aus der Größe und dem Gewicht jeder Probandin wurde der BMI, aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Blutentnahme wurde das Alter bei Blutentnahme errechnet. In der Zyklusanamnese wurden die Menarche, die Regelmäßigkeit der Menstruationsblutung, der erste Tag der letzten Periodenblutung sowie menstruelle Beschwerden erfragt. Bei der Einnahme eines HC wurde auch die Dauer erfasst. Zu den Laborparametern zählten neben dem AMH-Wert ein vollständiges Hormonprofil mit LH (Luteinisierendes Hormon), FSH (Follikelstimulierendes Hormon), Prolaktin, Estradiol, Progesteron, SHBG (Sexualhormonbindendes Globulin), Testosteron und DHEAS (Dehydroepiandrosteron-Sulfat).

2.3.4 Transport und Bestimmung der Hormonwerte

Sowohl Patientinnen- als auch Kontrollserumproben wurden am 01.12.2016 mit dem Transportdienst gefroren ins Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen gebracht. Dort erfolgte die Bestimmung der AMH-Werte sowie des Standard-Hormonprofils bei den Kontrollen und den Patientinnen. Bei vielen MRKH-Patientinnen war bereits ein vollständiges Hormonprofil vorhanden. Eine neue Messung erfolgte nur bei denjenigen, bei welchen das Hormonprofil entweder vor

2004 nach den alten Referenzwerten bestimmt worden war oder unvollständig vorlag. Das AMH wurde mittels des automatischen Elecsys AMH Assays bestimmt. Die Ergebnisse wurden vom Zentrallabor am 22.12.2016 elektronisch an die Universitäts-Frauenklinik verschickt.

2.4 Statistische Methoden

Die Daten aller Probandinnen wurden pseudonymisiert in Microsoft Excel gesammelt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von PD Dr. Birgitt Schönfisch (Biomathematikerin am Forschungsinstitut für Frauengesundheit im Universitätsklinikum Tübingen) mit dem Programm R Version 3.3.2 (Link: www.r-project.org).

Für nominale Merkmale wie beispielsweise „Rauchen ja/nein“ wurden Anzahlen und Anteile berechnet. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem exakten Test nach Fisher auf Signifikanz geprüft (in R ist eine Erweiterung des Vierfeldertests implementiert, also auch mit mehr als 4 Feldern möglich).

Zur Charakterisierung von kontinuierlichen Merkmalen wie den AMH-Werten wurde der arithmetische Mittelwert (mean) sowie die Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum und bei nicht normalverteilten Merkmalen zusätzlich der Median bestimmt. Kontinuierliche Merkmale wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Da beim AMH keine Normalverteilung vorlag, wurde zur Untersuchung des Unterschieds der AMH-Werte zwischen den Gruppen der Wilcoxon-Rangsummen-Test (Mann-Whitney-U-Test) verwendet. Die graphische Darstellung erfolgte mit Boxplots, Balkendiagrammen und Streudiagrammen. Alle Boxplots enthalten den Median, beide Extremwerte sowie das untere und obere Quartil. Zur Beurteilung von linearen Zusammenhängen kontinuierlicher Merkmale wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % gewählt.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Das untersuchte Studienkollektiv besteht aus 50 Patientinnen mit MRKHS Typ 1, 50 Patientinnen mit MRKHS Typ 2 sowie 50 Kontrollprobandinnen.

3.1.1 Allgemeine Charakterisierung des gesamten Studienkollektivs

Alter

Alle Probandinnen sind mindestens 15 Jahre alt und haben das 36. Lebensjahr noch nicht vollendet. Der Mittelwert liegt in jeder Gruppe bei etwa 19,5 Jahren mit einer SD von etwa 4,6 Jahren.

Tabelle 3: Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie minimales und maximales Alter der Probandinnen in jeder Gruppe

Alter [Jahre]	mean	SD	median	min	max	N
MRKH Typ1	19.5	4.6	17.5	15	33	50
MRKH Typ2	19.4	4.6	17.0	15	33	50
Kontrollen	19.6	4.8	17.5	15	35	50

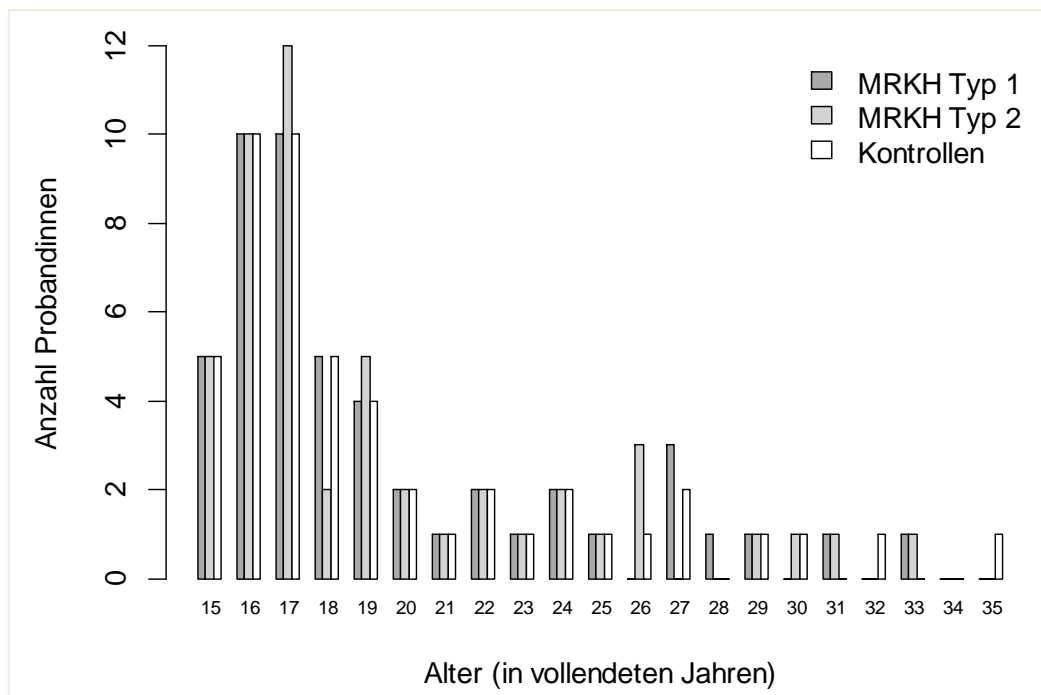


Abbildung 5: Balkendiagramm mit der Altersverteilung der Probandinnen in jeder Gruppe

In der graphischen Darstellung ist eine rechtsschiefe Altersverteilung in unserem Studienkollektiv zu erkennen ebenso wie ein gutes Altersmatching mit einer nahezu identischen Verteilung in allen drei Gruppen.

Aufgrund der Tatsache, dass es in der Kontrollgruppe Probandinnen gibt, die ein HC einnehmen, und des möglichen Einflusses auf den Hormonhaushalt, werden wir in den folgenden Auswertungen oftmals den Vergleich von MRKH-Patientinnen lediglich zu den Kontrollpersonen ohne HC anstellen. Inwieweit das Altersmatching dann noch erhalten bleibt, wird in der folgenden Graphik verdeutlicht. Hier ist die Altersverteilung der Kontrollpersonen mit und ohne HC nochmal gesondert dargestellt. Dabei zeigt sich, dass insbesondere bei den Kontrollen ohne HC die rechtsschiefe Altersverteilung der des Gesamtkollektivs und damit auch der Altersverteilung unter den MRKH-Patientinnen entspricht. Allerdings ist das durchschnittliche Alter unter den Kontrollen ohne HC mit 17,9 vollendeten Lebensjahren niedriger als unter den Kontrollen mit HC mit 21,4 sowie unter beiden MRKH-Gruppen mit 19,5 bzw. 19,4 vollendeten Lebensjahren.

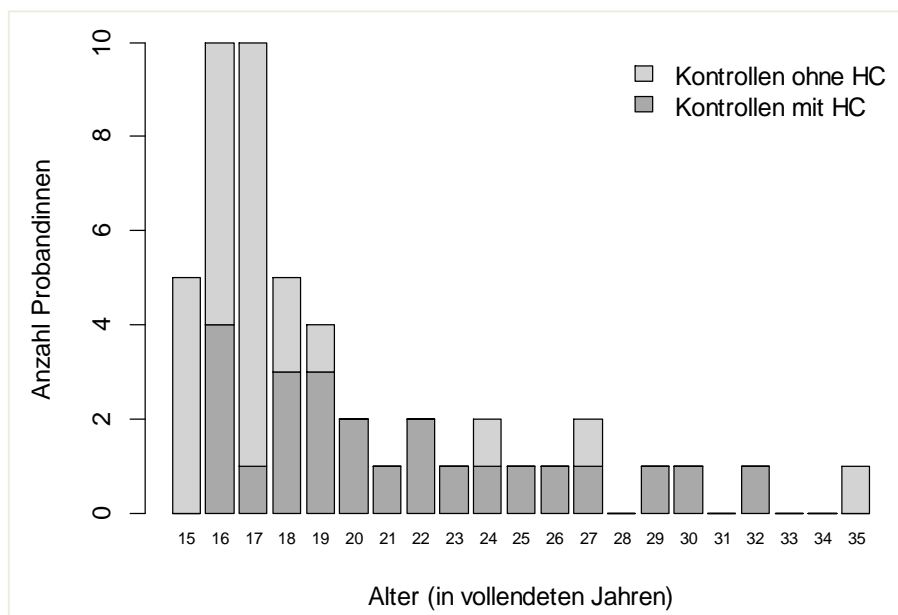


Abbildung 6: Balkendiagramm mit der Altersverteilung der Kontrollpersonen mit HC im Vergleich zu den Kontrollpersonen ohne HC

BMI

Aus den Angaben über Körpergröße und -gewicht wurde bei allen Probandinnen der BMI berechnet. Während der Mittelwert in allen drei Gruppen bei etwa 22 kg/m² liegt, unterscheiden sich die Maximalwerte von Patientinnen und Kontrollen extrem. Während bei den Kontrollpersonen der BMI maximal 27 kg/m² beträgt, gibt es in beiden MRKH-Gruppen einzelne Patientinnen mit einem BMI über 40 kg/m². In den folgenden Boxplots zeigt sich die deutlich breitere Streuung zu hohen BMI-Werten in beiden MRKH-Gruppen verglichen mit der Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler BMI von MRKH-Patientinnen und Kontrollen

BMI [kg/m ²]	Mean	SD	median	min	max	n
MRKHS Typ 1	22.0	4.5	20.8	17.4	42.5	49
MRKHS Typ 2	22.6	5.8	21.3	14.7	44.1	49
Kontrollen	21.0	2.1	20.8	17.1	26.9	50

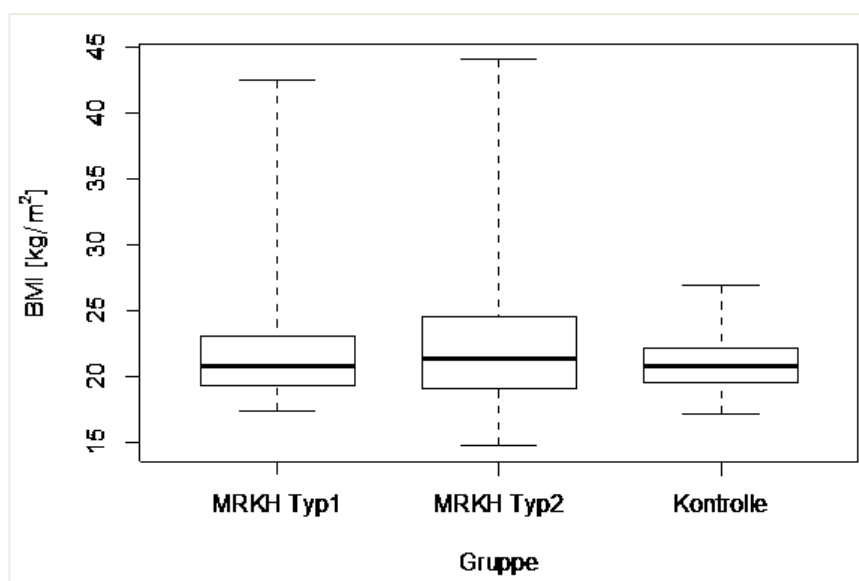


Abbildung 7: Graphische Darstellung des BMI von MRKH-Patientinnen und Kontrollpersonen in Boxplots

Betrachten wir deshalb zum Vergleich die Angaben des Statistischen Bundesamtes aus dem Mikrozensus von 2017. In den Daten des Mikrozensus haben in den Altersgruppen 18-20 und 20-25 Jahre 14,7 % bzw. 18,4 % der Frauen einen BMI größergleich 25 kg/m².

Tabelle 5: Körpermaße nach Altersgruppen bei Frauen aus dem Mikrozensus 2017
(Quelle: www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/KoerpermasseFrauen.html)

Ergebnisse des Mikrozensus 2017										
Alter von ... bis unter ... Jahren	Bevölkerung ¹		Auskunfts- quote	Körper- größe	Körper- gewicht	Body- Mass- Index	Davon mit einem Body-Mass-Index von ...			
	insgesamt	mit Angaben		im Durchschnitt				unter 18,5	18,5 bis 25	25 bis 30
	in 1.000		%	m (Meter)	kg (Kilogramm)	kg/m ² (Kilogramm/Quadratmeter)	% ²			
18 bis 20	799	444	55,5	1,68	61,4	21,9	12,2	73,2	11,3	3,4
20 bis 25	2 090	1 232	58,9	1,68	63,0	22,5	8,4	73,0	13,6	4,8
25 bis 30	2 520	1 515	60,1	1,67	65,4	23,4	6,0	67,7	18,3	8,1
30 bis 35	2 582	1 574	61,0	1,67	67,0	24,0	4,4	64,6	20,8	10,1

In der Gruppe der MRKH-Typ 1-Patientinnen sind dies 10 von 49 (20 %), in der Gruppe der MRKH-Typ 2-Patientinnen 12 von 49 (24 %) und in der Kontrollgruppe nur 2 von 50 (4 %). In den MRKH-Gruppen sind somit Patientinnen mit hohem BMI im Vergleich zur Normalbevölkerung leicht überrepräsentiert, aber in der Kontrollgruppe deutlich unterrepräsentiert.

Nikotin

Der Anteil der Raucherinnen ist in beiden MRKH-Gruppen mit einem Anteil von fast 15% deutlich höher als in der Kontrollgruppe. Unter den Kontrollprobandinnen gibt es nur eine Raucherin.

Tabelle 6: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit Nikotinkonsum unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen

Nikotin	Anzahl		Anteil		n
	Nein	Ja	Nein	Ja	
MRKHS Typ 1	39	6	87%	13%	45
MRKHS Typ 2	37	6	86%	14%	43
Kontrollen	49	1	98%	2%	50

Hormonelle Kontrazeption

Keine der MRKH-Patientinnen in unserem Kollektiv nimmt ein HC ein, weil es als Ausschlusskriterium gewertet wurde. Fast die Hälfte aller Kontrollprobandinnen, genauer gesagt 24 von 50, also 48 % nehmen ein HC ein. Dabei nehmen 23 Probandinnen ein orales Präparat ein, zwei davon im Langzeitzyklus. Eine Probandin verwendet einen Vaginalring mit hormoneller Wirkung. Die Dauer der Einnahme ist sehr unterschiedlich. Eine Probandin nimmt das HC erst seit zwei

Monaten ein, alle anderen Probandinnen geben die Dauer der Einnahme mit einer Zeitspanne von mindestens sechs Monaten bis zu 13 Jahren an. Im Durchschnitt besteht in unserem Kollektiv eine Einnahmedauer von 3,5 Jahren.

Tabelle 7: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit Einnahme eines HC unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen

Hormonelle Kontrazeption	Anzahl		Anteil		N
	Nein	Ja	Nein	ja	
MRKHS Typ 1	50	0	100%	0%	50
MRKHS Typ 2	50	0	100%	0%	50
Kontrollen	26	24	52%	48%	50

Zyklusphase

Bei MRKH-Patientinnen ist die Zuordnung der Zyklusphase klinisch aufgrund einer fehlenden Menstruationsblutung nicht möglich. Und auch von den Kontrollpersonen wurde die Frage nach dem ersten Tag der letzten Periodenblutung meist unsicher beantwortet. Deshalb wurden die Zyklusphasen 1 (Follikelphase) und 2 (Lutealphase) laborchemisch anhand des Progesteronwertes zugeordnet. Bei Progesteronwerten von $< 2,5$ ng/ml erfolgte die Zuordnung zur Follikelphase, bei Werten > 5 ng/ml zur Lutealphase. Bei Progesteronwerten zwischen 2,5 und 5 ng/ml wurde zusätzlich der LH/FSH-Quotient berücksichtigt. War der Quotient kleinergleich 1,5 entsprach dies der Zyklusphase 1, bei einem LH/FSH-Quotient von größer 1,5 der Zyklusphase 2.

Tabelle 8: Anzahl an MRKH-Patientinnen und Kontrollen in den Zyklusphasen 1 und 2

Anzahl	Zyklusphasen		N
	Zyklusphase 1	Zyklusphase 2	
MRKHS Typ 1	38	12	50
MRKHS Typ 2	44	6	50
Kontrollen	46	4	50
mit HC	24	0	24
ohne HC	22	4	26

Der Großteil der Probandinnen, genauer 76 % (38/50) aller MRKH-Typ 1-Patientinnen, 88 % (44/50) aller MRKH-Typ 2-Patientinnen und 92 % (46/50) aller

Kontrollpersonen, befanden sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme in der Follikelphase.

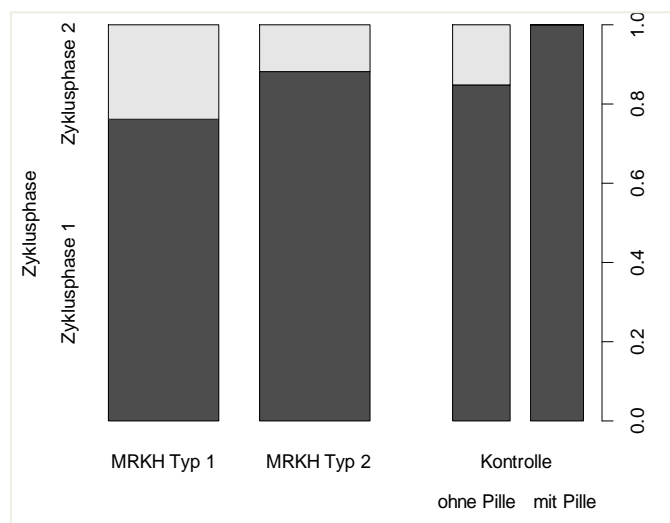


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Zyklusphasen unter den Probandinnen

Zyklische Beschwerden

In der Zyklusanamnese wurde erfragt, ob die Probandinnen zyklische Beschwerden hätten. Etwa 50 % aller Probandinnen gaben an, unter Menstruationsbeschwerden bzw. zyklisch wiederkehrenden Beschwerden zu leiden. Dabei sind MRKH-Patientinnen wie auch Kontrollpersonen ähnlich häufig betroffen. Lediglich unter den Kontrollen mit einer hormonellen Kontrazeption sind zyklische Beschwerden seltener und liegen bei nur etwa 30 %.

Tabelle 9: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit zyklischen Beschwerden unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen

Zyklische Beschwerden	Anzahl		Anteil		N
	Nein	ja	Nein	Ja	
MRKHS Typ 1	27	19	59%	41%	46
MRKHS Typ 2	23	25	48%	52%	48
Kontrollen	28	22	56%	44%	50
mit HC	17	7	71%	29%	24
ohne HC	11	15	42%	58%	26

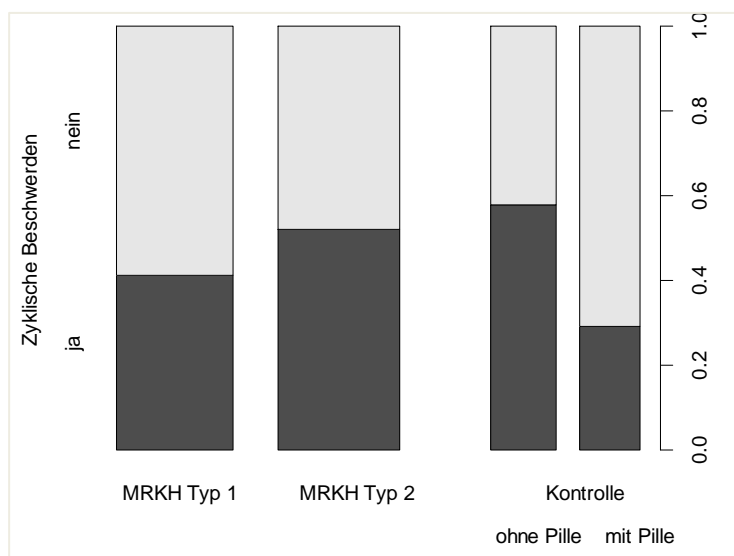


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Häufigkeit von zyklischen Beschwerden unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen

Voroperationen an den Ovarien

Der Großteil unseres Studienkollektivs, nämlich 141 von 150 Probandinnen, haben keine Voroperation an den Eierstöcken gehabt. In der Kontrollgruppe hatte keine der Probandinnen je eine Operation an der Eierstöcken, unter den MRKH-Patientinnen hatten insgesamt 9 Frauen eine Voroperation an den Ovarien. Zwei von den 9 Patientinnen hatten die Operation in einem unmittelbaren zeitlichen Abstand von nur ein bis zwei Tagen zur folgenden Blutentnahme, sodass hier eine Änderung im Hormonprofil in so kurzer Zeit nicht zu erwarten ist. Daher werden in der folgenden Betrachtung nur 7 MRKH-Patientinnen als voroperiert definiert. Dabei handelte sich bei allen um kleine, einseitige Eingriffe wie eine Ovarialzystenpunktion oder -exstirpation oder Probeentnahme am Ovar. Bei allen Patientinnen lag die Operation mindestens ein Jahr und maximal 12 Jahre zurück.

Tabelle 10: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit Voroperationen an den Ovarien unter MRKH-Patientinnen und Kontrollen

Voroperationen an den Ovarien	Anzahl		Anteil		n
	Nein	Ja	nein	Ja	
MRKH Typ1	47	3	94%	6%	50
MRKH Typ2	46	4	92%	8%	50
Kontrollen	50	0	100%	0%	50

3.1.2 Charakterisierung der MRKH-Patientinnen

Unter den insgesamt 100 MRKH-Patientinnen, jeweils die Hälfte mit MRKHS Typ 1 und Typ 2, lag bei 84 Patientinnen eine genetische Untersuchung vor, die einen normalen weiblichen Chromosomensatz (46,XX) ergab. Bei allen Patientinnen mit MRKHS Typ 2 lagen definitionsgemäß assoziierte Fehlbildungen vor. Am häufigsten, bei insgesamt 27 MRKH-Patientinnen, handelte es sich dabei um Nierenfehlbildungen. Meistens lag eine einseitige Nierenagenesie vor (20 von 27). Eine Skelettfehlbildung hatten 18 MRKH-Patientinnen und diese betraf fast immer das Rumpfskelett im Sinne einer Skoliose. 11 von 100 MRKH-Patientinnen hatten einen Leistenbruch. Bei drei Patientinnen mit MRKHS Typ 2 lagen Fehlbildungen oder Deformitäten der Ohren vor, bei einer Patientin eine Herzfehlbildung im Sinne einer Fallot-Tetralogie. Eine MRKH-Patientin hatte eine einseitige Ovarialagenesie.

3.2 Das Anti-Müller-Hormon

3.2.1 Die AMH-Werte im Bezug auf die Referenzwerte

Folgende Referenzbereiche wurden vom Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen für das verwendete Elecsys AMH Assay angegeben. Diese sind in Abhängigkeit vom Alter aufgeführt. Für Probandinnen unter dem 20. Lebensjahr wurden die gleichen Grenzwerte verwendet wie für die Gruppe der 20-24 Jährigen.

Tabelle 11: Referenzwerte für das AMH in Abhängigkeit vom Alter (Quelle: Leistungsverzeichnis Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen)

Anti-Müller-Hormon	Referenzwert unten	Referenzwert oben	Dimension
Frauen 20. - 24. LJ	1,66	9,49	ng/ml
Frauen 25. - 29. LJ	1,18	9,16	ng/ml
Frauen 30. - 34. LJ	0,67	7,55	ng/ml

Die AMH-Werte von 68 % aller Patientinnen mit MRKHS Typ 1, von 78 % aller Patientinnen mit MRKHS Typ 2 und von 82 % der Kontrollpersonen liegen innerhalb der angegebenen Referenzbereiche. In der Verteilung von niedrigen,

normalen und hohen AMH-Spiegeln im Bezug auf den Referenzbereich zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 12: Anzahl an Probandinnen mit AMH-Werten unter, im und über dem angegebenen Referenzbereich des Zentrallabors

Probandinnen	AMH-Werte im Bezug auf Referenzbereich			N
	niedrig	im Referenzbereich	hoch	
MRKHS Typ 1	15	34	1	50
MRKHS Typ 2	9	39	2	50
Kontrollen	8	41	1	50

3.2.2 Vergleich der AMH-Werte zwischen Patientinnen und Kontrollen

Unter den gynäkologisch gesunden Probandinnen der Kontrollgruppe ergibt sich ein AMH-Mittelwert von 3,5 ng/ml mit einer SD von 1,8 ng/ml. In der Gruppe der MRKH-Typ 1-Patientinnen liegt der Mittelwert etwas niedriger bei 2,9 ng/ml, in der Gruppe der MRKH-Typ 2-Patientinnen minimal höher bei 3,8 ng/ml. Der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und MRKHS Typ 1 ist nicht signifikant (Wilcoxon Test, $p = 0.094$), ebenso wenig der Unterschied zwischen Kontrollgruppe und MRKHS Typ 2 (Wilcoxon Test, $p = 0.831$). Auch zwischen den beiden MRKH-Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied (Wilcoxon Test, $p = 0.079$).

Tabelle 13: Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler AMH-Wert unter den MRKH-Patientinnen und Kontrollen

AMH [ng/ml]	mean	SD	Median	Min	max	N
MRKHS Typ 1	2.9	2.0	2.4	0.3	9.4	50
MRKHS Typ 2	3.8	2.5	3.3	0.6	10.4	50
Kontrollen	3.5	1.8	3.4	0.6	8.7	50

Wie in den folgenden Boxplots zu sehen ist, zeigt sich auch in der Verteilung der minimalen und maximalen AMH-Werten kein wesentlicher Unterschied zwischen den drei Gruppen unseres Studienkollektivs.

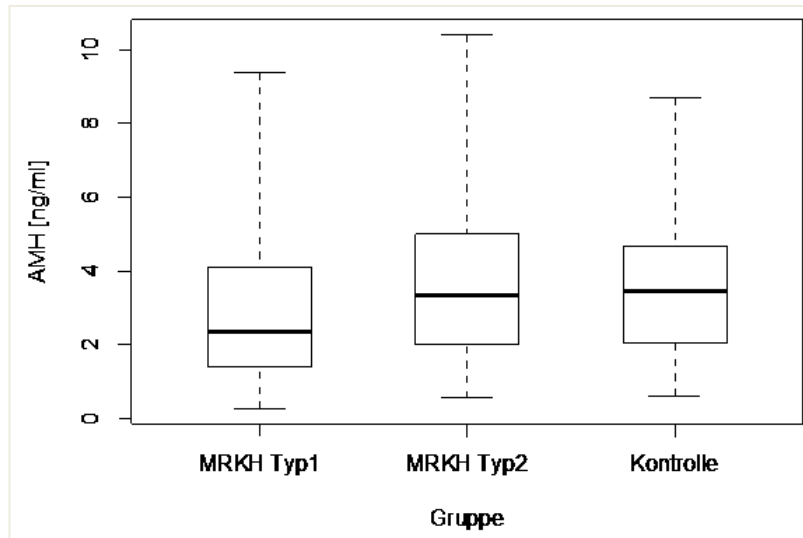


Abbildung 10: Graphische Darstellung der AMH-Werte in jeder Gruppe in Boxplots

3.2.3 Einfluss der hormonellen Kontrazeption auf das AMH

In der folgenden Graphik ist die Kontrollgruppe nach Probandinnen mit und ohne HC aufgegliedert. Bei den Kontrollen zeigt sich kein signifikanter Unterschied im AMH-Spiegel in Abhängigkeit von der Einnahme der Pille (Wilcoxon Test, $p = 0.534$). Auch ist der Unterschied zwischen MRKHS Typ 1 und Kontrollen ohne HC (Wilcoxon Test, $p = 0.063$), bzw. MRKHS Typ 2 und Kontrollen ohne HC (Wilcoxon Test, $p = 0.759$) nicht signifikant .

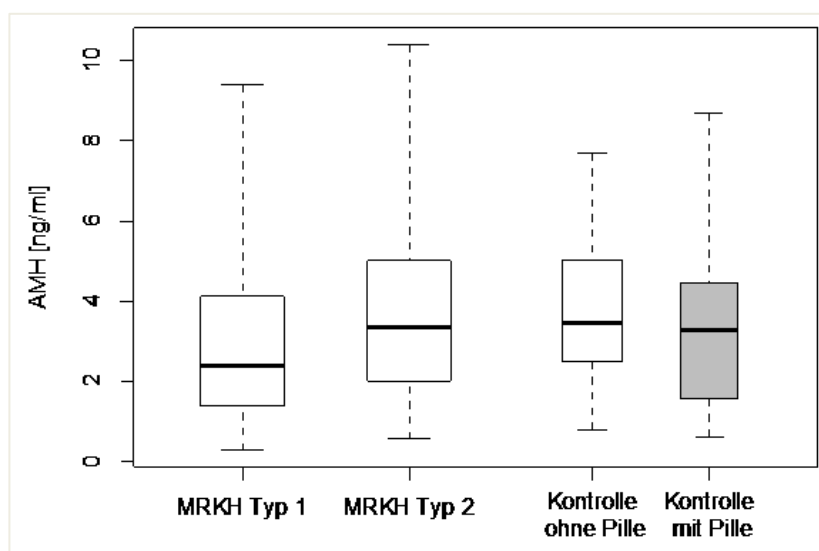


Abbildung 11: Graphische Darstellung der AMH-Werte in jeder Gruppe in Abhängigkeit von der Einnahme eines HC mittels Boxplots

Anmerkung: Diese Abbildung ist bereits publiziert worden im *Archives of Gynecology and Obstetrics* (Henes et al., 2018).

3.2.4 Einfluss von Nikotin auf das AMH

In der folgenden Graphik werden alle Gruppen unseres Studienkollektivs danach aufgeteilt, ob die Probandinnen rauchen oder nicht. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im AMH-Spiegel in Abhängigkeit vom Rauchen.

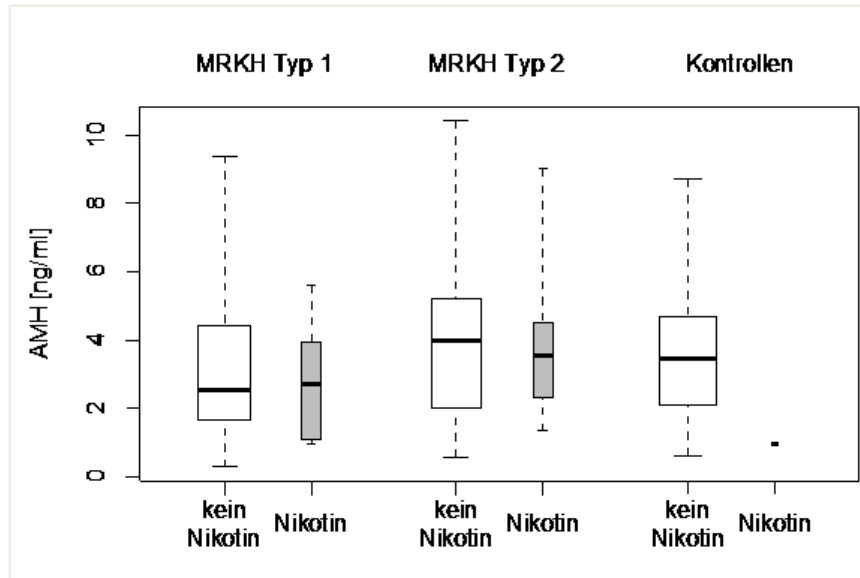


Abbildung 12: Graphische Darstellung der AMH-Werte mittels Boxplots in jeder Gruppe in Abhängigkeit vom Nikotinabusus

3.2.5 Einfluss von Nikotin und HC auf das AMH

In den bisherigen Ausführungen zeigen sich weder durch Nikotinabusus noch durch die Einnahme einer HC signifikant niedrigere AMH-Werte bei MRKH-Patientinnen und Kontrollpersonen. Möglicherweise ist aber der synergistische Effekt dieser beiden Variablen größer als die Summe der Einzeleffekte, weshalb wir Nikotinabusus und die Einnahme einer HC gemeinsam betrachten wollen:

Tabelle 14: Anzahl der Probandinnen mit Nikotinabusus und/oder Einnahme eines HC

		Hormonelle Kontrazeption	
		Nein	Ja
Nikotinabusus	nein	102	23
	Ja	12	1

Nur eine Probandin raucht und nimmt die Pille. Eventuell wirkt sowohl eine hormonelle Kontrazeption wie auch das Rauchen erniedrigend auf den AMH-

Spiegel. Deshalb wird in der folgenden Graphik nach Probandinnen unterschieden, die rauchen und/oder die Pille nehmen und solchen Probandinnen, die keines von beidem tun.

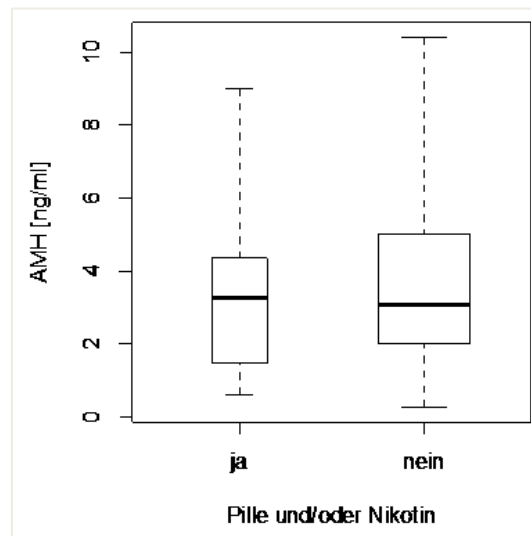


Abbildung 13: AMH-Werte bei Probandinnen in Abhängigkeit von Nikotinabusus und/oder Einnahme eines HC

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im AMH-Spiegel zwischen Probandinnen mit Konsum von Nikotin und/oder HC und Probandinnen, welche weder rauchen noch ein HC einnehmen (Wilcoxon Test, $p = 0.601$).

3.2.6 Einfluss von Operationen an den Ovarien auf das AMH

Der AMH-Mittelwert der 7 MRKH-Patientinnen mit einer Operation in der Vorgeschichte liegt bei 3,4 ng/ml und unterscheidet sich damit nicht signifikant von den MRKH-Patientinnen ohne Voroperation (Wilcoxon Test, $p = 0.850$).

Tabelle 15: Mittelwert, Standardabweichung, Median, minimaler und maximaler AMH-Wert bei voroperierten und nicht voroperierten MRKH-Patientinnen

AMH [ng/ml]	mean	SD	median	min	Max	n
MRKH-Patientinnen ohne Voroperation an den Ovarien	3.3	2.3	2.6	0.3	10.4	93
MRKH-Patientinnen mit Voroperationen an den Ovarien	3.4	1.9	3.3	1.0	6.6	7

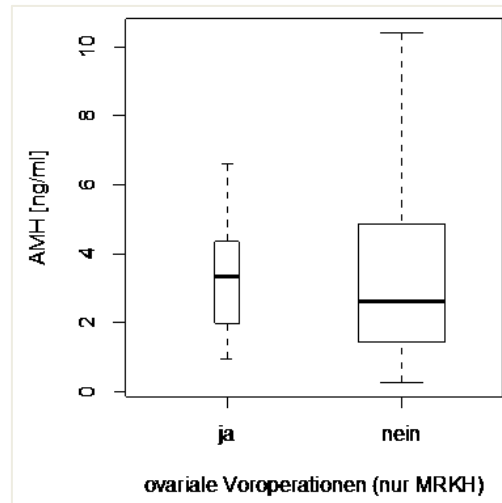


Abbildung 14: Graphische Darstellung der AMH-Werte als Boxplots bei MRKH-Patientinnen mit und ohne Voroperationen an den Eierstöcken

3.2.7 Einfluss vom Alter auf das AMH

Im Folgenden sind die AMH-Werte und das Alter (in vollendeten Lebensjahren) von allen MRKH-Patientinnen und Kontrollpersonen in einem Streudiagramm dargestellt.

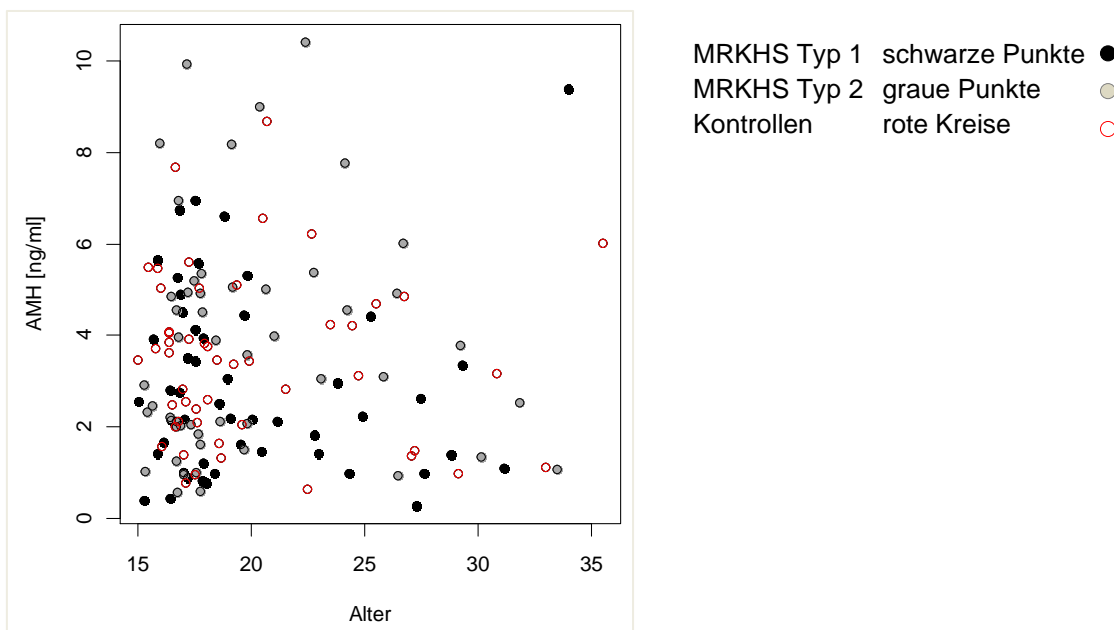


Abbildung 15: Scatterplot mit dem Alter (in vollendeten Lebensjahren) und den AMH-Werten aller Probandinnen

Es lässt sich kein linearer Zusammenhang zwischen AMH und Alter zeigen. Der Korrelationskoeffizient (nach Pearson) beträgt $r = -0,02$. Betrachten wir die

Kontrollgruppe gesondert, so ergibt sich auch hier mit einem Korrelationskoeffizient von $r = -0.06$ kein relevanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem AMH-Wert der Probandinnen.

3.2.8 Einfluss vom BMI auf das AMH

Werden BMI und AMH-Werte aller Probandinnen in einem Streudiagramm gegeneinander aufgetragen, lässt sich ebenfalls kein linearer Zusammenhang erkennen und der Korrelationskoeffizient (nach Pearson) beträgt $r = 0.12$. Erfolgt die Regressionsanalyse nur bei den Kontrollen, ergibt sich zwar mit $r = -0.03$ ein negativer Korrelationskoeffizient, doch auch hier kann man keinen wirklichen Effekt erkennen.

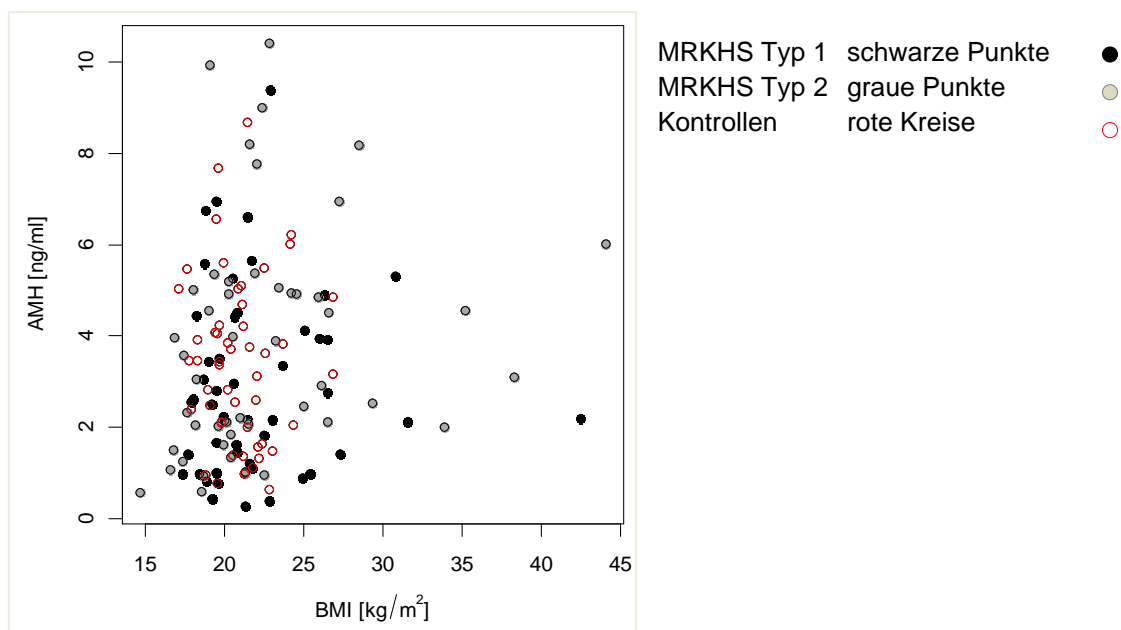


Abbildung 16: Scatterplot mit dem BMI und den AMH-Werten aller Probandinnen

3.3 Auffälligkeiten im weiteren Hormonprofil

In der folgenden Übersichtstabelle sind alle Hormonwerte mit Mittelwert, SD, Median, Minimum und Maximum von den beiden MRKH-Gruppen sowie den Kontrollen ohne und mit einem HC aufgelistet. Aufgrund der Tatsache, dass HC viele der Hormone maßgeblich beeinflussen können, wird im Folgenden das Hormonprofil von MRKH-Patientinnen nur mit Kontrollprobandinnen ohne HC verglichen. Die Kontrollpersonen mit HC werden in die weitere Analyse nicht einbezogen.

Tabelle 16: Übersicht der Hormone mit Mittelwert, (SD), Median, Minimum und Maximum bei allen Probandinnen

	MRKHS Typ 1	MRKHS Typ 2	Kontrollen	
			ohne HC	mit HC
AMH [ng/ml]	2.9 (2.0) 2.4 0.3 - 9.4	3.8 (2.5) 3.3 0.6 - 10.4	3.6 (1.6) 3.5 0.8 - 7.7	3.3 (2.0) 3.3 0.6 - 8.7
LH [IU/l]	8.7 (13.0) 4.5 0.1 - 80.7	5.0 (4.3) 4.1 0.0 - 19.3	2.9 (2.8) 2.5 0.1 - 14.3	1.3 (1.3) 1.0 0.0 - 4.4
FSH [IU/l]	5.5 (4.0) 4.7 0.3 - 19.8	4.5 (2.1) 5.0 0.3 - 9.4	3.6 (1.9) 3.1 1.1 - 9.0	2.7 (2.1) 2.0 0.1 - 5.9
Prolaktin [μ g/l]	14.1 (25.1) 10.0 2.7 - 182.2	9.2 (6.9) 7.7 1.6 - 42.0	7.0 (3.9) 5.6 1.9 - 14.6	6.3 (3.0) 6.6 1.6 - 12.7
Estradiol [pmol/l]	364 (293) 252 61 - 1595	267 (213) 208 0 - 1028	265 (127) 242 120 - 566	109 (228) 60 0 - 1161
Progesteron [nmol/l]	10.5 (13.6) 3.8 0.8 - 47.5	7.6 (14.2) 2.3 0.2 - 67.8	7.7 (9.7) 3.2 0.9 - 43.1	1.1 (0.4) 1.0 0.3 - 1.8
SHBG [nmol/l]	61.1 (57.4) 48.0 15.2 - 368.0	57.2 (59.5) 48.5 2.9 - 330.0	32.3 (16.3) 32.0 8.4 - 85.8	76.2 (46.5) 65.2 16.2 - 161.0
Testosteron [nmol/l]	1.8 (0.6) 1.8 0.3 - 3.6	1.8 (0.7) 1.8 0.4 - 3.5	1.0 (0.3) 1.0 0.5 - 1.8	0.8 (0.2) 0.8 0.4 - 1.4
DHEAS [μ mol/l]	5.8 (3.4) 5.0 1.3 - 18.0	6.5 (3.6) 5.8 0.0 - 19.3	3.1 (2.3) 2.5 0.8 - 11.6	2.7 (1.7) 2.4 0.6 - 7.9

Anmerkung: Diese Tabelle ist in ähnlicher Form bereits publiziert worden im Archives of Gynecology and Obstetrics (Henes et al., 2018).

Zum Vergleich der Hormonwerte zwischen den Kontrollpersonen und den MRKH-Patientinnen, sowie zwischen den beiden MRKHS Typen 1 und 2 werden mithilfe von paarweisen Wilcoxon Tests die p-Werte berechnet. Alle signifikanten Unterschiede mit einem p-Wert von kleiner als 0,005 sind in der folgenden Tabelle grau hinterlegt.

Tabelle 17: p-Werte aus Wilcoxon-Tests beim Vergleich der Hormone von MRKHS Typ 1 und 2 sowie mit Kontrollen ohne HC

p-Werte aus paarweisen Wilcoxon Tests	MRKHS Typ 1 zu MRKHS Typ 2	MRKHS Typ 1 zu Kontrollen	MRKHS Typ 2 zu Kontrollen
AMH	0.079	0.063	0.759
LH	0.338	0.005	0.016
FSH	0.746	0.030	0.029
Prolaktin	0.081	0.003	0.107
Estradiol	0.029	0.364	0.246
Progesteron	0.088	0.477	0.501
SHBG	0.560	< 0.001	0.004
Testosteron	0.612	< 0.001	< 0.001
DHEAS	0.216	< 0.001	< 0.001

Anmerkung: Diese Tabelle ist in ähnlicher Form bereits publiziert worden im *Archives of Gynecology and Obstetrics* (Henes et al., 2018).

Zwischen den beiden MRKH-Gruppen fallen keine relevanten Unterschiede in den Hormonwerten auf. Beim Vergleich der Hormonwerte von MRKH-Patientinnen zu gesunden Probandinnen zeigen sich allerdings einige signifikante Unterschiede. Die Probandinnen beider MRKH-Gruppen haben deutlich höhere SHBG-, Testosteron- und DHEAS-Level. Außerdem haben MRKH-Typ 1-Patientinnen signifikant höhere Prolaktinwerte im Vergleich zu den Kontrollen. Im Folgenden wird auf diese Hormone nochmal gesondert eingegangen.

Testosteron

Folgende Referenzwerte werden für das Testosteron vom Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen angegeben.

Tabelle 18: Referenzwerte für das Testosteron in Abhängigkeit vom Alter (Quelle: Leistungsverzeichnis Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen)

Testosteron	Referenzwert unten	Referenzwert oben	Dimension
Frauen 11 - 19 LJ	<0,35	1,4	nmol/l
Frauen 20 - 39 LJ	0,4	2,1	nmol/l

Bei Betrachtung der Testosteronwerte in den folgenden Boxplots fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den Werten der beiden MRKH-Gruppen und den Kontrollen auf. Sowohl Patientinnen mit MRKHS Typ 1 wie auch MRKHS Typ 2 unterscheiden sich im Testosteronlevel signifikant von den Kontrollen ohne HC (Wilcoxon Test, beide $p < 0.001$).

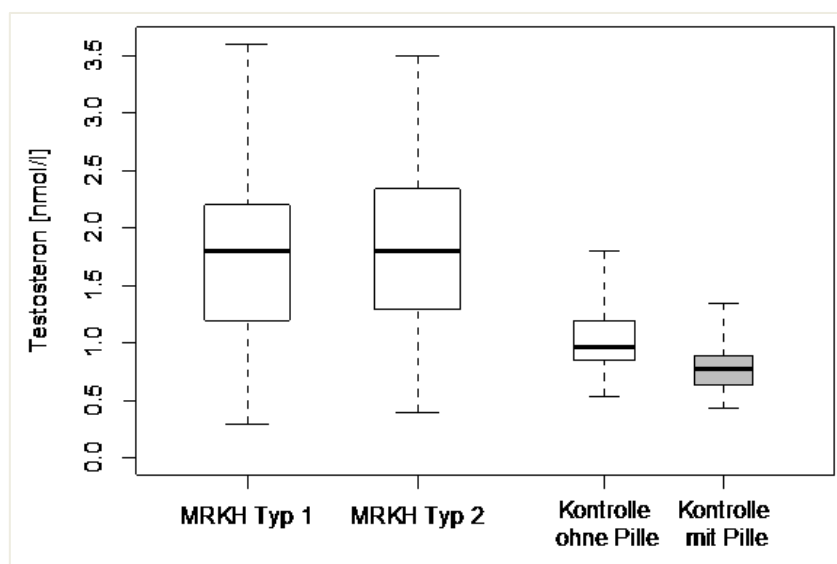


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Testosteronwerte in jeder Gruppe als Boxplots

Eine Hyperandrogenämie ist anhand der oben aufgeführten Grenzwerte des Zentrallabors Tübingen für Testosteron ab einem Wert von 1,4 nmol/l für die Probandinnen bis zum 19. Lebensjahr und ab einem Wert von 2,1 nmol/l für alle Probandinnen ab dem 20. Lebensjahr definiert worden. Es soll nun der Anteil an MRKH-Patientinnen bzw. Kontrollen mit Hyperandrogenämie bestimmt werden.

Tabelle 19: Anzahl und prozentualer Anteil an Probandinnen mit einer Hyperandrogenämie in jeder Gruppe

Hyperandrogenämie	Anzahl		Anteil		N
	Nein	Ja	nein	Ja	
MRKH Typ1	24	26	48%	52%	50
MRKH Typ2	22	28	44%	56%	50
Kontrollen	46	4	92%	8%	50

In beiden MRKH-Gruppen liegt der Anteil der Patientinnen mit Hyperandrogenämie bei über 50% und ist damit signifikant höher als in der

Kontrollgruppe (Fisher Tests MRKH Typ 1 bzw. Typ 2 gegen Kontrollgruppe, beides mal $p < 0.001$), unabhängig davon, ob Kontrollprobandinnen mit HC ein- oder ausgeschlossen werden.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Hyperandrogenämie und veränderten AMH-Werten wurde ebenfalls untersucht und in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

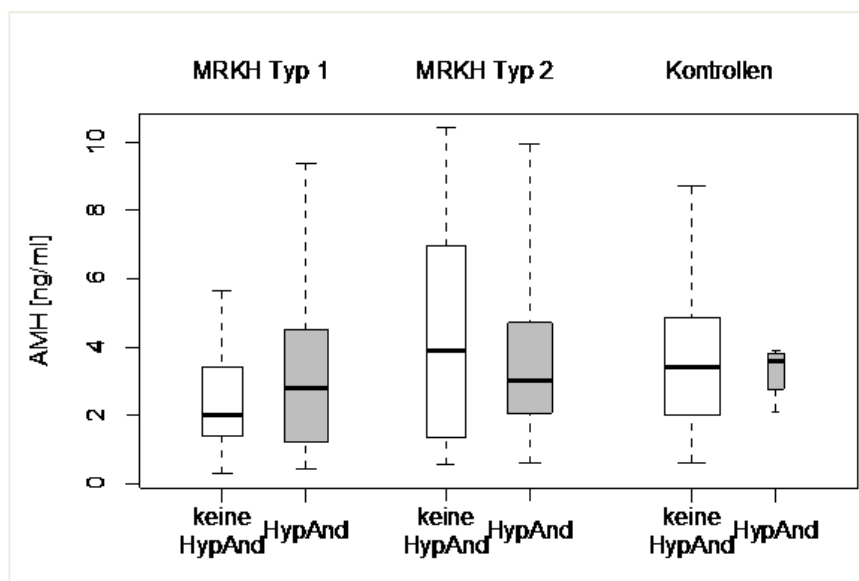


Abbildung 18: Graphische Darstellung der AMH-Werte der Probandinnen mit und ohne Hyperandrogenämie in jeder Gruppe mittels Boxplots

Weder bei den MRKH-Patientinnen noch bei den Kontrollen unterscheiden sich die AMH-Werte bei Probandinnen mit normalen oder erhöhten Testosteronwerten. Es ist kein signifikanter Unterschied in den AMH-Werten aller Probandinnen mit und ohne Hyperandrogenämie erkennbar (Wilcox Test, $p = 0.982$).

Freier Androgenindex

Zur Beurteilung des freien, ungebundenen und damit biologisch aktiven Testosterons kann als indirekter Parameter der Freie-Androgen-Index (FAI) genutzt werden. Dieser wird wie folgt berechnet: $FAI = \text{Testosteron}/SHBG \cdot 100$. Als Norm wird bei der Frau altersunabhängig ein Wert von $< 5,5$ definiert.

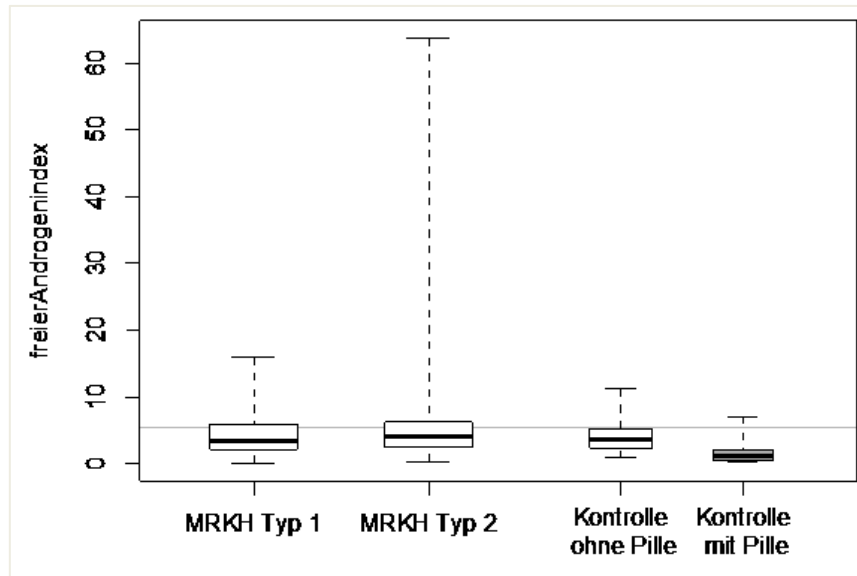


Abbildung 19: Graphische Darstellung des FAI in jeder Gruppe als Boxplots (der Grenzwert von 5,5 ist als graue Linie eingezeichnet)

Sowohl Patientinnen mit MRKHS Typ1 wie auch MRKHS Typ2 unterscheiden sich im FAI nicht signifikant von den Kontrollen ohne HC (Wilcoxon Test, beide $p = 0.961$ bzw. 0.372).

Tabelle 20: Anzahl an Probandinnen mit und ohne Hyperandrogenämie sowie normalem oder erhöhtem FAI

Anzahl	freier Androgenindex	
	in der Norm (≤ 5.5)	erhöht (>5.5)
Hyperandrogenämie	37	21
keine Hyperandrogenämie	77	15

Probandinnen mit einer Hyperandrogenämie haben signifikant häufiger einen erhöhten FAI als Probandinnen ohne Hyperandrogenämie (Fisher Test, $p = 0.010$). Aber es gibt auch insgesamt 15 Frauen mit erhöhtem FAI ohne vorliegende Hyperandrogenämie.

SHBG

Auch beim Vergleich der SHBG-Werte fallen signifikant höhere Werte bei MRKH-Patientinnen auf im Vergleich zu Kontrollen ohne die Einnahme eines HC, wie im folgenden Boxplot graphisch verdeutlicht wird.

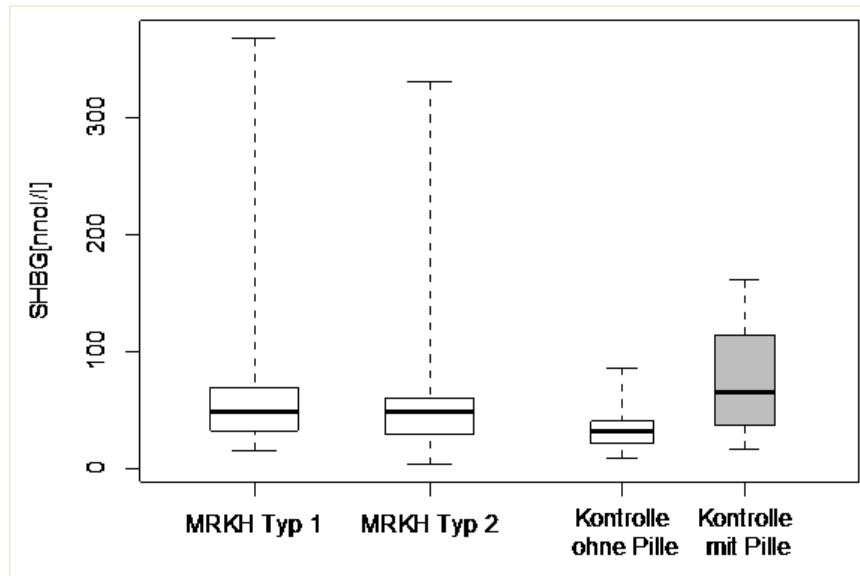


Abbildung 20: Graphische Darstellung der SHBG-Werte in jeder Gruppe als Boxplots

DHEAS

In der folgenden Graphik wird der Zusammenhang zu DHEAS gezeigt. Sowohl Patientinnen mit MRKHS Typ 1 wie auch MRKHS Typ 2 unterscheiden sich im DHEAS-Level signifikant von den Kontrollen ohne Pille (Wilcoxon Test, beide $p < 0.001$).

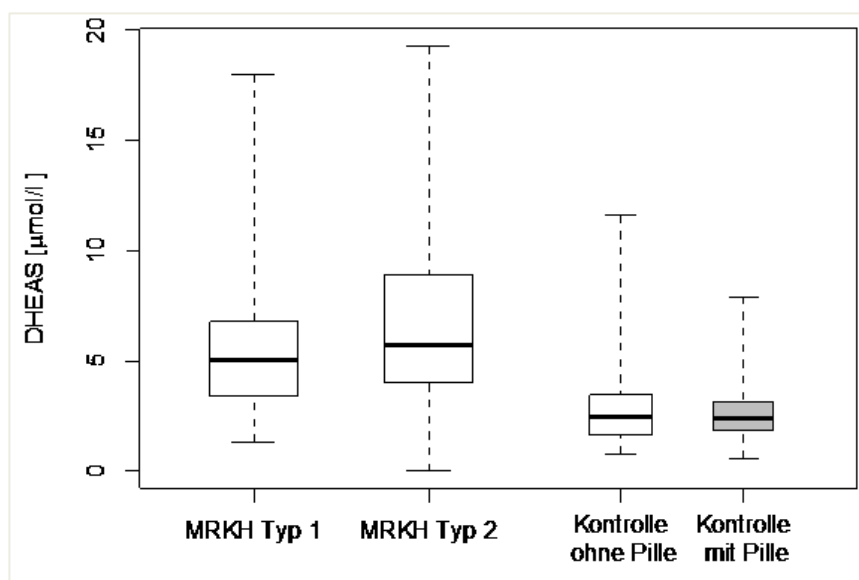


Abbildung 21: Graphische Darstellung der DHEAS-Werte in jeder Gruppe als Boxplots

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Charakterisierung des Studienkollektivs zeigen sich bezüglich der Altersverteilung, des BMI, der Zyklusphase sowie der Häufigkeit zyklischer Beschwerden vergleichbare Gruppen an Patientinnen mit MRKHS Typ 1, Typ 2 und Kontrollprobandinnen.

Die AMH-Werte zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen den MRKH-Patientinnen und den Kontrollprobandinnen. Weder die Einnahme eines HC, noch Nikotinabusus, BMI oder Voroperationen an den Ovarien haben in unserem Kollektiv einen Einfluss auf das AMH.

Beim Vergleich des allgemeinen Hormonprofils zeigen sich in beiden MRKH-Gruppen deutlich höhere SHBG-, Testosteron- und DHEAS-Level, sowie in der Gruppe der Patientinnen mit MRKHS Typ 1 auch signifikant höhere Prolaktinwerte im Vergleich zu den Kontrollpersonen ohne HC.

4 Diskussion

Diskussion der Ergebnisse

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ozekinci (2015) zeigte sich in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied in den AMH-Werten bei den MRKH-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen. Unter den Patientinnen mit MRKHS Typ 1 lag der AMH-Wert durchschnittlich bei 2,9 ng/ml, unter den Patientinnen mit MRKHS Typ 2 bei 3,8 ng/ml und unter den Kontrollen bei 3,5 ng/ml. Damit waren die AMH-Werte zwar in der Gruppe mit MRKHS Typ 1 tendenziell etwas niedriger, es bestanden aber weder zwischen den Mittelwerten, noch in der Verteilung von besonders niedrigen und hohen AMH-Werten signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Insgesamt befanden sich die AMH-Werte von 76 % aller Probandinnen innerhalb der angegebenen Referenzbereiche. Bei Betrachtung der Kontrollen ohne HC (n = 26) zum Ausschluss eines möglichen Einflusses des HC lag der AMH-Mittelwert bei 3,6 ng/ml und unterschied sich damit auch nicht signifikant von den Mittelwerten der beiden MRKH-Gruppen.

Die Ergebnisse unserer Arbeit stimmen damit mit jenen der folgenden beiden Studien überein. Oppelt et al. untersuchten 30 MRKH-Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 27,6 Jahren und verglichen sie mit 10 gesunden Kontrollprobandinnen. Dabei ergab sich kein Unterschied in den AMH-Werten (P. Oppelt et al., 2005). Strissel et al. fanden bei der Untersuchung von 56 MRKH-Patientinnen mit einem durchschnittlichen Alter von 27,6 Jahren im Vergleich zu 22 Kontrollprobandinnen zwar leicht erniedrigte AMH-Werte, diese waren aber mit einem p-Wert von 0,576 statistisch nicht signifikant (Strissel et al., 2009). Lediglich Ozekinci et al. beschreiben bei der Untersuchung von 66 MRKH-Patientinnen signifikant niedrigere AMH-Werte bei Patientinnen mit MRKHS Typ 2 verglichen mit gesunden fertilen Kontrollen (0,32 ng/ml versus 1,5 ng/ml). Die Fallzahl war allerdings mit nur acht Frauen in der MRKH-Typ 2-Gruppe sehr klein, das durchschnittliche Alter lag bei 33,3 Jahren und bei allen acht Frauen bestand eine Lageanomalie der Eierstöcke mit subcostalen Ovarien (Ozekinci et al., 2015). Inwiefern die Ergebnisse von Ozekinci in Zusammenschau dieser

Faktoren als repräsentativ gelten können, ist fraglich. Ektope Ovarien werden in der Literatur deutlich seltener, maximal mit einer Häufigkeit von 28 % bzw. 41 % beschrieben (Hall-Craggs et al., 2013; Yue Wang et al., 2018).

Verglichen mit diesen drei genannten Studien war unser Patientinnenkollektiv größer und deutlich jünger. Frauen mit MRKHS setzen sich aufgrund der Diagnosestellung in jungen Jahren unweigerlich schon früh mit dem Thema Kinderwunsch und Möglichkeiten einer Mutterschaft auseinander. Auch im Rahmen der Auswahl geeigneter Empfängerinnen für eine Uterustransplantation ist das Alter der Frauen ein wichtiges Kriterium. So definieren Taran et al. beispielsweise das Alter von über 38 Jahren als Ausschlusskriterium (Taran et al., 2019). Auch Huet et al. schätzen Frauen über 35-40 Jahren nicht als geeignete Kandidatinnen für eine Uterustransplantation ein (Huet et al., 2016). Daher sollte bei der Frage nach dem AMH als Parameter für die Reproduktionschancen bei MRKHS der Fokus wie in unserer Arbeit auf junge Frauen unter 35 Jahren gelegt werden. In unserem Patientinnenkollektiv fanden wir keine signifikant niedrigeren AMH-Werte und somit keinen Hinweis auf eine verringerte ovarielle Reserve mit klinischer Relevanz. Auch wenn der Erfolg von IVF-Behandlungen und die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt nach Uterustransplantation bei MRKH-Patientinnen sicherlich nicht allein durch das AMH vorhergesagt werden kann, so sprechen unsere Ergebnisse doch zumindest für eine normale ovarielle Reserve beim MRKHS.

Desweiteren untersuchten wir in unserer Arbeit, ob bestimmte Faktoren das AMH beeinflussen. Weder die Einnahme eines HC, noch Nikotinabusus oder Voroperationen an den Eierstöcken zeigten in unserem Studienkollektiv einen Einfluss auf das AMH. Die durchschnittlichen AMH-Werte lagen bei Einnahme eines HC zwar mit 3,3 ng/ml um etwa 8 % niedriger verglichen mit 3,6 ng/ml bei Kontrollprobandinnen ohne HC, aber statistisch ist dieses Ergebnis nicht signifikant. Wenn auch viele Studien signifikant niedrigere AMH-Werte bei langfristiger Einnahme eines HC beschreiben (Amer et al., 2019; Bentzen et al., 2012), konnten wir dies in unserer Arbeit nicht nachweisen. Ähnlich zu unseren Ergebnissen beschreiben auch andere Autoren einen statistisch nicht signifikanten, nur leichten Abfall der AMH-Werte um 10-15 % trotz langjähriger

Einnahme eines HC (Deb et al., 2012; Kucera et al., 2016). Dolleman et al. untersuchten ein sehr großes Patientinnenkollektiv von über 2000 Frauen und fanden bei Einnahme eines HC ebenfalls um etwa 11 % niedrigere AMH-Werte (Dolleman et al., 2013).

Auch zeigte sich unter unseren Probandinnen kein signifikanter Unterschied der AMH-Werte in Abhängigkeit vom Nikotinabusus. In einer kürzlich erschienenen Studie konnte ebenfalls kein Einfluss des Rauchens auf das AMH nachgewiesen werden (Kline et al., 2016), wohingegen andere Autoren signifikant niedrigere AMH-Werte bei Raucherinnen beschrieben haben (Freour et al., 2008; Plante et al., 2010). Auch ein möglicher synergistischer Effekt von Tabakkonsum und der Einnahme eines HC zeigte sich in unserem Studienkollektiv nicht.

Entgegen der Beobachtung vieler Autoren, dass der AMH-Wert nach Operationen an den Eierstöcken signifikant erniedrigt ist (Celik et al., 2012; Lee et al., 2011), wiesen in unserem Kollektiv die voroperierten gegenüber den nicht operierten MRKH-Patientinnen keine niedrigeren AMH-Werte auf. Allerdings lag bei allen 7 voroperierten Patientinnen der Eingriff mindestens ein Jahr zurück. Nach dieser Zeit kann bereits eine ovarielle Erholung der Eizellreserve eintreten (Chang et al., 2010; Sugita et al., 2013). Younis et al. führten eine Metaanalyse aus insgesamt 12 Studien mit knapp 800 Frauen durch und untersuchten den Effekt auf das AMH nach ein- oder beidseitiger Zystenexstirpation von Endometriosezysten. Die meisten der inkludierten Studien untersuchten die kurz- (bis 1 Monat) und mittelfristigen (bis 6 Monate) Auswirkungen auf den AMH-Wert, nur 3 der 12 Studien den längerfristigen Effekt auf das AMH nach 9-12 Monaten. Hierbei war bei einseitiger Zystektomie der AMH-Abfall nach 9-12 Monaten mit 39,5 % am größten (Younis, Shapso, Fleming, Ben-Shlomo, & Izhaki, 2019). Gemäß der Beobachtung von Wang et al. hingegen besteht nach Entfernung von kleineren, einseitigen Endometriosezysten ein Jahr postoperativ kein Unterschied zu den präoperativen AMH-Werten; als Risikofaktoren für eine AMH-Reduktion postoperativ führen sie höheres Alter beim Eingriff sowie eine bilaterale Zystenexstirpation auf (Y. Wang, Ruan, Lu, Sheng, & Mueck, 2019). Auch scheint der postoperative Abfall der AMH-Werte nach Exstirpation von

Endometriosezysten größer zu sein als bei anderen benignen Ovarialzysten (Y. J. Kim, Cha, & Kim, 2017; Taniguchi et al., 2016). Alle operierten MRKH-Patientinnen in unserem Kollektiv (n = 7) waren zum Zeitpunkt der Operation an den Eierstöcken zwischen 16 und 25 Jahren alt. Es handelte sich meist um eine einseitige Zystenexstirpation bei benignen Ovarialzysten (4 von 7), in den anderen Fällen sogar nur um eine Zystenpunktion (2 von 7) oder eine Probeentnahme am Ovar (1 von 7). Das junge Alter und der einseitige, kleine operative Eingriff sind womöglich die Erklärung dafür, dass bei unseren voroperierten Probandinnen keine Erniedrigung der AMH-Werte zu verzeichnen war.

Auch konnten wir in unserem Kollektiv keinen Zusammenhang zwischen Alter und AMH sowie BMI und AMH zeigen. Trotz der Tatsache, dass das AMH eine starke Altersabhängigkeit aufweist und die Planung unserer Studie maßgeblich darauf ausgelegt war, ein gutes Altersmatching zu erzielen, konnte keine Korrelation zwischen den AMH-Werten und dem Alter der Probandinnen gezeigt werden. Sehr niedrige wie auch hohe AMH-Werte waren in jedem Alter zu erkennen, sowohl unter den MRKH-Patientinnen als auch unter den Kontrollen.

Nachdem die AMH-Werte bei der Frau zunächst bei Geburt noch nicht nachweisbar sind, steigen sie mit zunehmendem Alter und erreichen mit der Pubertät bis ins junge Erwachsenenalter ein Plateau. Eine altersabhängige Abnahme der AMH-Werte wird ab dem 25. Lebensjahr erwartet (Hagen et al., 2010; Lie Fong et al., 2012; Okunola et al., 2016), von manchen Autoren sogar erst ab dem 35. Lebensjahr (Seifer et al., 2011; Budi Wiweko et al., 2013). Durch die Alterseingrenzung bis zum 35. Lebensjahr befanden sich unsere Probandinnen vermutlich größtenteils in der Plateauphase und der altersabhängige Abfall des AMH ließ sich daher nicht demonstrieren.

Auch konnte in unserer Arbeit - entgegen der Beobachtung des kürzlich erschienenen Reviews mit 45 eingeschlossenen Studien, dass übergewichtige Frauen im reproduktionsfähigen Alter signifikant niedrigere AMH-Werte haben (Moslehi et al., 2018) - ein Einfluss vom BMI auf das AMH nicht gezeigt werden. Alle adipösen Probandinnen mit einem BMI von über 30 kg/m² in unserem Kollektiv waren MRKH-Patientinnen und hatten normwertige AMH-Werte

zwischen 2,01 und 6,02 ng/ml. Wegen des starken Hebeleffekts dieser wenigen Patientinnen mit hohem BMI wäre eine Regressionsanalyse hier nicht sinnvoll. Aber auch bei gesonderter Betrachtung der Kontrollpersonen lässt sich in unserer Arbeit kein Zusammenhang zwischen AMH-Werten und BMI herstellen. In der weiteren Hormonanalyse wurden die Mittelwerte aller Hormone von beiden MRKH-Gruppen mit den Kontrollen ohne HC verglichen. Dabei zeigte sich, dass bei MRKH-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höhere Testosteron-, DHEAS- und SHBG-Werte vorlagen. Unter den MRKH-Patientinnen lag der durchschnittliche Testosteronwert bei 1,8 nmol/l, wohingegen er bei den Kontrollen nur 1,0 nmol/l betrug. Es ergab sich ein deutlich höherer Anteil an Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie verglichen mit den Kontrollprobandinnen. Unter den Patientinnen mit MRKHS Typ 1 wiesen 52 %, unter den Patientinnen mit MRKHS Typ 2 sogar 56 % erhöhte Testosteronwerte auf. Zwei vorausgegangene Arbeiten geben die Häufigkeit einer Hyperandrogenämie unter MRKH-Patientinnen ebenfalls mit etwa 50-60 % an. Rall et al. beschreiben bei 42 von 69 MRKH-Patientinnen (60,8 %) eine laborchemische Hyperandrogenämie (Rall, Conzelmann, et al., 2014). Oppelt et al. fanden im Rahmen einer gemeinsamen multizentrischen Studie mit insgesamt 215 MRKH-Patientinnen bei 52,5 % eine Hyperandrogenämie, dabei hatten 4,2 % der MRKH-Patientinnen eine Hyperandrogenämie mit begleitender Hyperprolaktinämie (P. G. Oppelt et al., 2017). Auch unter unseren Probandinnen fanden sich insgesamt sechs MRKH-Patientinnen (davon vier mit MRKHS Typ 1 und zwei mit MRKHS Typ 2) mit einer Hyperprolaktinämie, wohingegen bei keiner der Kontrollen der Prolaktinspiegel erhöht war. Dabei wurde eine Hyperprolaktinämie bei Prolaktinwerten von über 21 µg/l festgelegt. Signifikant war der Unterschied zwischen den Prolaktin-Mittelwerten nur beim Vergleich von MRKHS Typ 1 und Kontrollen (14,1 µg/l versus 7,0 µg/l, p-Wert von 0,003). Allerdings ist dieser Unterschied dadurch bedingt, dass eine der Patientinnen mit MRKHS Typ 1 einen hohen Prolaktinwert von mehr als 180 µg/l hatte. Eine Erhöhung der Prolaktinwerte kann zum einen durch physiologische Ursachen wie emotionaler Stress, Bruststimulation, eiweißreiche Ernährung, Sport oder zirkadiane Schwankungen bedingt, zum anderen aber auch durch Erkrankungen

der Hypophyse oder medikamentenassoziiert sein (Hinney & Wuttke, 2005). Die Häufigkeit einer Hyperprolaktinämie bei MRKH-Patientinnen betrug in unserem Kollektiv 6 % (6 von 100), wobei fünf Patientinnen nur eine leichte Hyperprolaktinämie von maximal 42 µg/l hatten. Diese leichte Erhöhung könnte physiologisch und beispielsweise durch die psychische Belastung aufgrund der Diagnose bei MRKH-Patientinnen zu erklären sein.

Die Häufigkeit einer kombinierten Hyperandrogenämie mit Hyperprolaktinämie lag mit 5 % ähnlich hoch wie von Oppelt et al. beschrieben (P. G. Oppelt et al., 2017). Allerdings muss hier auf eine gewisse Selektionsbias bzw. Stichprobenverzerrung hingewiesen werden. Alle Probandinnen mit den genannten Hormonauffälligkeiten sowohl unserer Arbeit als auch der beiden zuvor erwähnten Studien stammen aus den gleichen Zentren (Tübingen und Erlangen) und überlappen sich teilweise in den Patientinnenkohorten.

Desweiteren wird die Definition einer Hyperandrogenämie nicht einheitlich verwendet. In unserer Arbeit wurde - wie auch von Rall et al. (2014) - eine Hyperandrogenämie als eine Erhöhung der Testosteronwerte über den Referenzbereich definiert, unabhängig von den DHEAS- und Androstendionspiegeln, zwei weiteren wichtigen Androgenen. Der Großteil der Androgene ist im Blut an Transportproteine wie SHBG oder Albumin gebunden, nur ein kleiner Teil zirkuliert frei und ist biologisch wirksam. Der Anteil an freiem, bioverfügbarem Testosteron kann laborchemisch direkt gemessen werden oder über den FAI als indirekten Parameter angezeigt werden (Keck & Segerer, 2015). So legten Oppelt et al. in ihrer Arbeit eine Hyperandrogenämie als eine Erhöhung des Gesamttestosterons und/oder des freien bzw. bioverfügbaren Testosterons fest (P. G. Oppelt et al., 2017).

In unserem Kollektiv hatten 58 von 150 Probandinnen eine Hyperandrogenämie im Sinne eines erhöhten (Gesamt-)Testosterons. Weitere 15 Probandinnen hatten zwar keine Hyperandrogenämie, aber einen erhöhten FAI über 5,5. Ob ein erhöhtes freies Testosteron oder ein erhöhter FAI als weiteres Kriterium - oder sogar statt der Bestimmung des Gesamttestosterons - zur Festlegung einer Hyperandrogenämie hätte herangezogen werden sollen, bleibt zu diskutieren. Auf jeden Fall war in unserem Kollektiv der Anteil an MRKH-Patientinnen mit

Hyperandrogenämie zwar signifikant höher als der Anteil an Kontrollen mit Hyperandrogenämie, der FAI zwischen MRKH-Patientinnen und Kontrollen unterschied sich aber nicht signifikant.

Neben Testosteron war auch DHEAS als weiteres Androgen bei den MRKH-Patientinnen signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen. Der Mittelwert der Kontrollen war mit 3,1 $\mu\text{mol/l}$ nur halb so hoch wie die Mittelwerte in beiden MRKH-Gruppen (5,8 $\mu\text{mol/l}$ bei MRKHS Typ 1 und 6,5 $\mu\text{mol/l}$ bei MRKHS Typ 2). Bei Probandinnen mit Hyperandrogenämie lagen höhere DHEAS-Mittelwerte vor, sowohl bei den Kontrollen als auch bei den MRKH-Patientinnen, sodass sich die Androgene Testosteron und DHEAS hier gewissermaßen konkordant verhielten.

In unserer Arbeit konnten wir neben erhöhten Testosteron- und DHEAS-Werten bei MRKH-Patientinnen auch signifikant höhere SHBG-Werte feststellen. Während bei unseren Kontrollen die SHBG-Mittelwerte bei 32,3 nmol/l lagen, waren sie in beiden MRKH-Gruppen fast doppelt so hoch (61,1 nmol/l bei MRKHS Typ 1 und 57,2 nmol/l bei MRKHS Typ 2). Hier waren insbesondere die Maximalwerte mit über 300 nmol/l bei den MRKH-Patientinnen um ein vielfaches höher als bei den Kontrollen. Bei einer hohen Konzentration von Androgenen wird die Synthese von SHBG in der Leber verringert (Anderson, 1974). Wie auch schon von Oppelt et al. beschrieben (P. G. Oppelt et al., 2017), haben MRKH-Patientinnen mit einer Hyperandrogenämie verglichen mit MRKH-Patientinnen ohne Hyperandrogenämie niedrigere SHBG-Werte (von knapp 50 nmol/l). Unter den Kontrollen mit und ohne Hyperandrogenämie konnte diese negative Korrelation zwischen Testosteron und SHBG nicht gezeigt werden.

Unsere Ergebnisse der Androgendiagnostik sprechen für das gehäufte Auftreten einer laborchemischen Hyperandrogenämie bei MRKHS mit sowohl erhöhten Testosteron- als auch DHEAS-Werten, ohne dass der FAI als indirekter Parameter für den Anteil an biologisch wirksamen Androgenen erhöht ist. Dies könnte auch mit ursächlich dafür sein, dass klinische Androgenisierungserscheinungen wie Akne oder Hirsutismus bei MRKHS trotz laborchemischer Hyperandrogenämie deutlich seltener beschrieben werden (Rall, Conzelmann, et al., 2014).

Der Grund für dieses androgene Ungleichgewicht beim MRKHS ist nicht geklärt. Im Zusammenhang mit Wnt-4-Mutationen bei MRKH-Patientinnen wurde eine Hyperandrogenämie beschrieben (Biaison-Lauber et al., 2007; Philibert et al., 2011). Ein gehäuftes Vorkommen von PCOS als Erklärung für den Androgenüberschuss wurde bei MRKH-Patientinnen nicht beobachtet (P. G. Oppelt et al., 2017). Möglicherweise spielt die Uterusaplasie selbst bei MRKH-Patientinnen eine Rolle für dieses Hormonungleichgewicht. Denn neben der Regulation der Steroidhormone über den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis sowie verschiedene Rückkopplungsmechanismen, wird auch eine direkte Kommunikation und hormonelle Regulierung zwischen Uterus und Ovarien vermutet (Cicinelli et al., 2004).

Stärken und Limitationen der Studie

Hohe Fallzahl

Das untersuchte Studienkollektiv umfasste insgesamt 100 MRKH-Patientinnen und 50 Kontrollen und damit eine vergleichsweise hohe Zahl an Probandinnen. Auch wenn sich die durchgeführte Fallzahlplanung an der Studie von Ozekinci orientierte, deren Ergebnisse sich nicht bestätigen ließen (Ozekinci et al., 2015), ist der festgelegte Stichprobenumfang von 50 Personen pro Gruppe bei der Seltenheit der Erkrankung und im Vergleich zu anderen Studien hoch. Um einen geringeren Unterschied in den AMH-Werten zwischen Patientinnen und Kontrollen statistisch feststellen zu können, wäre aber vermutlich eine größere Fallzahl erforderlich gewesen.

Homogene Gruppen

Die Power konnte durch Schaffung von homogenen Gruppen verbessert werden. Zum einen wurde durch die Altersbegrenzung und das Altersmatching der altersabhängige Einfluss auf das AMH und die Streuung der Messwerte reduziert. In allen drei Gruppen ergab sich ein durchschnittliches Alter von 19,5 Jahren, die rechtsschiefe Altersverteilung repräsentiert das sich an der Universitätsfrauenklinik vorstellende Patientinnenkollektiv. Zum anderen wurden

die Gruppen durch Ausschluss von Patientinnen mit Chromosomenstörungen oder einem MURCS homogen gehalten.

Repräsentatives Patientinnenkollektiv

Unter den MRKH-Patientinnen hatten 27 % Nierenfehlbildungen, 18 % Skelettfehlbildungen, 11 % einen Leistenbruch in der Vorgeschichte, und 1 % bzw. 3 % hatten Fehlbildungen des Herzens bzw. der Ohren, was der allgemeinen aktuellen Datenlage entspricht (M. Herlin et al., 2016; Patricia G. Oppelt et al., 2012; Rall et al., 2015; Willemsen & Kluivers, 2015). Somit kann das Patientinnenkollektiv als repräsentativ angesehen werden. Lediglich zyklische Beschwerden gaben fast 50 % unserer MRKH-Patientinnen an, was deutlich über der in der Literatur angegebenen Häufigkeit liegt (Sara Yvonne Brucker, Pösch, et al., 2020).

Es sind in gleichem Umfang Frauen mit MRKHS Typ 1 und Typ 2 eingeschlossen worden, was in keiner anderen Studie bisher umgesetzt wurde.

Gute Vergleichbarkeit der Gruppen

Eine gute Vergleichbarkeit zeigte sich in den drei Gruppen neben der Altersverteilung auch bezüglich des durchschnittlichen BMI und der Zyklusphase, in welcher sich die Probandinnen zum Zeitpunkt der Blutentnahme befanden.

Der BMI-Mittelwert lag sowohl in beiden MRKH-Gruppen als auch unter den Kontrollen bei etwa 22 kg/m². Dabei fiel allerdings auf, dass unter den MRKH-Patientinnen eine deutlich höhere Streuung zu hohen BMI-Werten bis zu 44 kg/m² bestand. Eine manifeste Adipositas (mit einem BMI von über 30 kg/m²) hatten 8 % unserer MRKH-Patientinnen. Davon hatte noch keine das 27. Lebensjahr erreicht und es waren gleichermaßen Patientinnen mit MRKHS Typ 1 und 2 betroffen. Verglichen mit den Daten in der Normalbevölkerung waren damit in unserem Patientinnenkollektiv Frauen mit Adipositas überrepräsentiert. Essstörungen wie Bulimie werden bei Frauen mit MRKHS zwar beschrieben (Heller-Boersma et al., 2009), aber es existieren - soweit der Literatur zu entnehmen - bisher keine Studien, die einen Zusammenhang zu Übergewicht gezeigt hätten. Unter den Kontrollprobandinnen hatten nur zwei Frauen

Übergewicht (Präadipositas) mit einem BMI von knapp 27 kg/m², keine der Kontrollen hatte eine Adipositas mit einem BMI von über 30 kg/m². Diese Tatsache ist wahrscheinlich der Rekrutierung der Kontrollpersonen aus Sportvereinen, einem Gymnasium und der Universität geschuldet, wodurch eine Selektion an sportlicheren Frauen mit höherem Schulabschluss entstand. Auch erklärt dies vermutlich die deutlich niedrigere Prävalenz von Nikotinabusus unter den Kontrollen. Nur eine der Kontrollprobandinnen rauchte, wohingegen unter den MRKH-Patientinnen mit fast 15 % deutlich mehr Raucherinnen vertreten waren.

Hinsichtlich der Zyklusphase herrschte eine große Übereinstimmung zwischen den drei Gruppen, denn 85 % des gesamten Studienkollektivs befanden sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme laborchemisch in der Follikelphase, wodurch trotz nicht standardisierter Blutentnahmen eine gewisse Vergleichbarkeit gegeben ist.

Nicht standardisierte Blutentnahme

Nichtsdestotrotz stellt die zyklusunabhängige Hormonbestimmung eine Schwäche unserer Arbeit dar, und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Insbesondere die Laborparameter LH, FSH, Estradiol, Progesteron, Prolaktin und Testosteron unterliegen relevanten tageszeitlichen und/oder zyklusabhängigen Schwankungen, weshalb die Hormonspiegel standardisiert am Zyklusanfang und vormittags bestimmt werden sollten (Keck & Segerer, 2015), was in unserer Arbeit nicht erfolgt ist. Eine Interpretation der Werte ist nur unter Berücksichtigung der Zyklusphase und der Tageszeit aufgrund zirkadianer Schwankungen möglich. (Quelle: Leistungsverzeichnis des Zentrallaboratoriums Universitätsklinikum Tübingen).

Verzerrung durch HC

Hormonbestimmungen können aber nicht nur durch tageszeitliche und zyklusabhängige Schwankungen verfälscht werden, sondern auch durch die Einnahme eines HC. In den beiden MRKH-Gruppen wurde die Einnahme eines HC als Ausschlusskriterium gewertet, was bei den Kontrollprobandinnen aufgrund der hohen Verordnungsprävalenz nicht möglich war. Fast die Hälfte der

Kontrollen in unserem Kollektiv nahmen ein HC ein. Wenn ein möglicher Einfluss eines HC bei länger Einnahme auf das AMH nach der aktuellen Datenlage vermutet, aber nach wie vor kontrovers diskutiert wird (Amer et al., 2019; Kucera et al., 2016), so ist der Einfluss auf die meisten anderen Hormone unumstritten (D'Arpe et al., 2016). Dies führte dazu, dass 24 von insgesamt 50 Kontrollpersonen, die ein HC einnehmen, im Rahmen der Hormonanalyse ausgeschlossen werden mussten. Dies verzerrte aber nicht nur die Gruppengrößen zwischen Patientinnen und Kontrollen, sondern auch die Altersverteilung. Wenn auch eine ähnliche rechtsschiefe Altersverteilung unter den 26 Kontrollen ohne HC erhalten geblieben ist, lag hier das durchschnittliche Alter mit 17,9 vollendeten Lebensjahren deutlich niedriger und das angestrebte 1:1 Matching war nicht mehr gegeben.

Schlussfolgerung

Wenn unsere Studie auch einige Stärken wie die große Fallzahl an MRKH-Patientinnen, gleichermaßen MRKHS Typ 1 und Typ 2, sowie eine gute Vergleichbarkeit zu den Kontrollen aufweist, wären sowohl der Ausschluss aller Probandinnen, die ein HC einnehmen, als auch standardisierte, zyklus- und tageszeitabhängige Blutentnahmen für zukünftige Forschungsarbeiten wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Unfruchtbarkeit stellt für Frauen mit MRKHS eine der größten psychischen Belastungen dar. Trotz der weltweit steigenden Zahl an erfolgreich durchgeführten Uterustransplantationen und der damit einhergehenden Möglichkeit einer leiblichen Mutterschaft für Frauen mit MRKHS, existieren bisher sehr wenig Daten über die ovarielle Reserve und hormonelle Besonderheiten bei MRKH-Patientinnen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die AMH-Werte als indirekter Parameter für die ovarielle Reserve von insgesamt 100 MRKH-Patientinnen, davon 50 mit MRKHS Typ 1 und 50 mit MRKHS Typ 2, und 50 Kontrollprobandinnen untersucht. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den AMH-Werten zwischen den Gruppen. Ein Einfluss von Alter, BMI, Nikotinabusus, HC und Voroperationen an den Ovarien auf das AMH konnte nicht gezeigt werden. In der weiteren Hormonanalyse ergaben sich bei MRKH-Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen signifikant höhere Testosteron-, DHEAS- und SHBG-Werte. Die Häufigkeit einer laborchemischen Hyperandrogenämie lag bei 52 % unter Patientinnen mit MRKHS Typ 1 und 56 % unter Patientinnen mit MRKHS Typ 2, was mit anderen Studienergebnissen übereinstimmt (Rall, Conzelmann, et al., 2014), wenn auch die Ursache dieses Androgenexzesses weiterhin unklar bleibt.

Diese Arbeit konnte einen Beitrag dazu leisten, ein besseres Verständnis über den hormonellen Status von Frauen mit MRKHS zu erlangen, insbesondere die Erkenntnis darüber, dass MRKH-Patientinnen normale AMH-Werte und damit eine normale ovarielle Reserve aufweisen.

6 Literaturverzeichnis

- Acién, P. (1992). REVIEW: Embryological observations on the female genital tract. *HUMAN REPRODUCTION*, 7(4), 437-445. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137666
- Aghssa, M. M., Tarafdari, A. M., Tehraninejad, E. S., Ezzati, M., Bagheri, M., Panahi, Z., . . . Abbasi, M. (2015). Optimal cutoff value of basal anti-mullerian hormone in iranian infertile women for prediction of ovarian hyper-stimulation syndrome and poor response to stimulation. *Reprod Health*, 12, 85. doi:10.1186/s12978-015-0053-4
- Aittomäki, K., Eroila, H., & Kajanoja, P. (2001). A population-based study of the incidence of müllerian aplasia in Finland. *Fertil Steril*, 76(3), 624-625. doi:[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01963-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01963-X)
- Aksglaede, L., Sorensen, K., Boas, M., Mouritsen, A., Hagen, C. P., Jensen, R. B., . . . Juul, A. (2010). Changes in anti-Mullerian hormone (AMH) throughout the life span: a population-based study of 1027 healthy males from birth (cord blood) to the age of 69 years. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(12), 5357-5364. doi:10.1210/jc.2010-1207
- Amer, S. A. K. S., James, C., Al-Hussaini, T. K., & Mohamed, A. A. (2019). Assessment of Circulating Anti-Müllerian Hormone in Women Using Hormonal Contraception: A Systematic Review. *Journal of Women's Health*, 29(1), 100-110. doi:10.1089/jwh.2019.7733
- Anderson, D. C. (1974). Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 3(1), 69-96. doi:10.1111/j.1365-2265.1974.tb03298.x
- Banister, J. B., & McIndoe, A. (1938). Congenital absence of the vagina, treated by means of an indwelling skin-graft: SAGE Publications.
- Bean, E. J., Mazur, T., & Robinson, A. D. (2009). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Sexuality, Psychological Effects, and Quality of Life. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 22(6), 339-346. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.11.006>
- Begawy, A. F., El-Mazny, A. N., Abou-Salem, N. A., & El-Taweel, N. E. (2010). Anti-Müllerian hormone in polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory women: Correlation with clinical, hormonal and ultrasonographic parameters. *Middle East Fertility Society Journal*, 15(4), 253-258. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mefs.2010.08.005>
- Behringer, R. R., Finegold, M. J., & Cate, R. L. (1994). Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell*, 79(3), 415-425. doi:10.1016/0092-8674(94)90251-8
- Bentzen, J. G., Forman, J. L., Pinborg, A., Lidegaard, Ø., Larsen, E. C., Friis-Hansen, L., . . . Nyboe Andersen, A. (2012). Ovarian reserve

- parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reproductive BioMedicine Online*, 25(6), 612-619. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.001>
- Bertone-Johnson, E. R., Manson, J. E., Purdue-Smithe, A. C., Steiner, A. Z., Eliassen, A. H., Hankinson, S. E., . . . Whitcomb, B. W. (2018). Anti-Mullerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. *Hum Reprod*, 33(6), 1175-1182. doi:10.1093/humrep/dey077
- Bezard, J., Vigier, B., Tran, D., Mauleon, P., & Josso, N. (1987). Immunocytochemical study of anti-Mullerian hormone in sheep ovarian follicles during fetal and post-natal development. *J Reprod Fertil*, 80(2), 509-516. doi:10.1530/jrf.0.0800509
- Bhayana, A., & Ghasi, R. G. (2019). MRI evaluation of pelvis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: interobserver agreement for surgically relevant structures. *The British journal of radiology*, 92(1097), 20190045-20190045. doi:10.1259/bjr.20190045
- Bhide, P., Gudi, A., Shah, A., & Homburg, R. (2015). Serum anti-Mullerian hormone levels across different ethnic groups: a cross-sectional study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 122, 1625-1629. doi:10.1111/1471-0528.13103
- Biason-Lauber, A., De Filippo, G., Konrad, D., Scarano, G., Nazzaro, A., & Schoenle, E. J. (2007). WNT4 deficiency--a clinical phenotype distinct from the classic Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report. *Hum Reprod*, 22(1), 224-229. doi:10.1093/humrep/del360
- Brännström, M. (2015). Uterus transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 20, 621-628. doi:10.1097/MOT.0000000000000246
- Brännström, M., Enskog, A., Kvarnström, N., Ayoubi, J. M., & Dahm-Kähler, P. (2019). Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril*, 112(1), 3-10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.030>
- Brännström, M., Johannesson, L., Dahm-Kähler, P., Enskog, A., Mölne, J., Kvarnström, N., . . . Olausson, M. (2014). First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*, 101(5), 1228-1236. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.024>
- Brodin, T., Hadziosmanovic, N., Berglund, L., Olovsson, M., & Holte, J. (2013). Antimüllerian Hormone Levels Are Strongly Associated With Live-Birth Rates After Assisted Reproduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(3), 1107-1114. doi:10.1210/jc.2012-3676

- Brucker, S. Y., Brännström, M., Taran, F.-A., Nadalin, S., Königsrainer, A., Rall, K., . . . Wallwiener, D. (2018). Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, 297(3), 675-684. doi:10.1007/s00404-017-4626-z
- Brucker, S. Y., Frank, L., Eisenbeis, S., Henes, M., Wallwiener, D., Riess, O., . . . Rall, K. K. (2017). Sequence variants in ESR1 and OXTR are associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 96(11), 1338-1346. doi:10.1111/aogs.13202
- Brucker, S. Y., Gegusch, M., Zubke, W., Rall, K., Gauwerky, J. F., & Wallwiener, D. (2008). Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchiotti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients. *Fertil Steril*, 90(5), 1940-1952. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.070>
- Brucker, S. Y., Pösch, L.-S., Graf, J., Sokolov, A. N., Schaeffeler, N., Kronenthaler, A., . . . Simoes, E. (2020). Rare genital malformations in women's health research: sociodemographic, regional, and disease-related characteristics of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *BMC women's health*, 20(1), 135-135. doi:10.1186/s12905-020-00969-9
- Brucker, S. Y., Strowitzki, T., Taran, F.-A., Rall, K., Schöller, D., Hoopmann, M., . . . Königsrainer, A. (2020). Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2485. doi:10.3390/jcm9082485
- Bungartz, J. (2012). Das MRKH-Syndrom : Klinik, Analyse der Fehldiagnosen und Entwicklung eines Leitfadens zur Differenzialdiagnostik und zur Vermeidung von "Malpractice".
- Burel, A., Mouchel, T., Odent, S., Tiker, F., Knebelmann, B., Pellerin, I., & Guerrier, D. (2006). Role of HOXA7 to HOXA13 and PBX1 genes in various forms of MRKH syndrome (congenital absence of uterus and vagina). *J Negat Results Biomed*, 5, 4. doi:10.1186/1477-5751-5-4
- Callens, N., De Cuypere, G., De Sutter, P., Monstrey, S., Weyers, S., Hoebeke, P., & Cools, M. (2014). An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Human Reproduction Update*, 20(5), 775-801. doi:10.1093/humupd/dmu024
- Cao, L., Wang, Y., Li, Y., & Xu, H. (2013). Prospective randomized comparison of laparoscopic peritoneal vaginoplasty with laparoscopic sigmoid vaginoplasty for treating congenital vaginal agenesis. *International*

- Urogynecology Journal*, 24(7), 1173-1179. doi:10.1007/s00192-012-1991-9
- Celik, H. G., Dogan, E., Okyay, E., Ulukus, C., Saatli, B., Uysal, S., & Koyuncuoglu, M. (2012). Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. *Fertil Steril*, 97(6), 1472-1478. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.03.027
- Chang, H. J., Han, S. H., Lee, J. R., Jee, B. C., Lee, B. I., Suh, C. S., & Kim, S. H. (2010). Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. *Fertil Steril*, 94(1), 343-349. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.022
- Chauvin, M., Garambois, V., Colombo, P.-E., Chentouf, M., Gros, L., Brouillet, J.-P., . . . Pèlerin, A. (2021). Anti-Müllerian hormone (AMH) autocrine signaling promotes survival and proliferation of ovarian cancer cells. *Scientific Reports*, 11(1), 2231. doi:10.1038/s41598-021-81819-y
- Cheikhelard, A., Bidet, M., Baptiste, A., Viaud, M., Fagot, C., Khen-Dunlop, N., . . . Pienkowski, C. (2018). Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. *Am J Obstet Gynecol*, 219(3), 281.e281-281.e289. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.07.015>
- Chmel, R., Cekal, M., Pastor, Z., Chmel, R., Paulasova, P., Havlovicova, M., . . . Novackova, M. (2020). Assisted Reproductive Techniques and Pregnancy Results in Women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Undergoing Uterus Transplantation: the Czech Experience. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 33(4), 410-414. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpog.2020.03.006>
- Chmel, R., Novackova, M., Pastor, Z., & Fronek, J. (2018). The Interest of Women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Laparoscopic Vecchietti Neovagina in Uterus Transplantation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 31(5), 480-484. doi:10.1016/j.jpog.2018.04.007
- Cicinelli, E., Einer-Jensen, N., Cignarelli, M., Mangiacotti, L., Luisi, D., & Schonauer, S. (2004). Preferential transfer of endogenous ovarian steroid hormones to the uterus during both the follicular and luteal phases. *HUMAN REPRODUCTION*, 19(9), 2001-2004. doi:10.1093/humrep/deh404
- Clement-Ziza, M., Khen, N., Gonzales, J., Cretolle-Vastel, C., Picard, J. Y., Tullio-Pelet, A., . . . Nihoul-Fekete, C. (2005). Exclusion of WNT4 as a major gene in Rokitansky-Küster-Hauser anomaly. *Am J Med Genet A*, 137(1), 98-99. doi:10.1002/ajmg.a.30833

- Cohen-Haguenuer, O., Picard, J. Y., Mattei, M. G., Serero, S., Nguyen, V. C., de Tand, M. F., . . . Frezal, J. (1987). Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet*, *44*(1), 2-6. doi:10.1159/000132332
- Cramer, D. W., Goldstein, D. P., Fraer, C., & Reichardt, J. K. (1996). Vaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol Hum Reprod*, *2*(3), 145-148. doi:10.1093/molehr/2.3.145
- Cramer, D. W., Ravnkar, V. A., Craighill, M., Ng, W. G., Goldstein, D. P., & Reilly, R. (1987). Mullerian aplasia associated with maternal deficiency of galactose-1-phosphate uridyl transferase. *Fertil Steril*, *47*(6), 930-934. doi:10.1016/s0015-0282(16)59225-5
- Creatas, G., Deligeoroglou, E., Makrakis, E., Kontoravdis, A., & Papadimitriou, L. (2001). Creation of a neovagina following Williams vaginoplasty and the Creatas modification in 111 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*, *76*(5), 1036-1040. doi:[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02836-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02836-9)
- Cui, Y., Shi, Y., Cui, L., Han, T., Gao, X., & Chen, Z. J. (2014). Age-specific serum antimullerian hormone levels in women with and without polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, *102*(1), 230-236.e232. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.03.032
- D'Alberon, A., & Santi, F. (1972). FORMATION OF A NEOVAGINA BY COITUS. *Obstetrics & Gynecology*, *40*(5).
- D'Arpe, S., Di Feliciano, M., Candelieri, M., Franceschetti, S., Piccioni, M. G., & Bastianelli, C. (2016). Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*, *33*(4), 436-448. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.07.010>
- Dafopoulos, A., Dafopoulos, K., Georgoulas, P., Galazios, G., Limberis, V., Tsikouras, P., . . . Maroulis, G. (2010). Smoking and AMH levels in women with normal reproductive history. *Archives Of Gynecology And Obstetrics*, *282*(2), 215-219. doi:10.1007/s00404-010-1425-1
- Davis, A., Flyckt, R., Desai, N., Austin, C., Tzakis, A., & Falcone, T. (2018). IVF cycle characteristics in patients approved for uterine transplantation. *Fertil Steril*, *109*(3), e21-e22.
- Deb, S., Campbell, B. K., Pincott-Allen, C., Clewes, J. S., Cumberpatch, G., & Raine-Fenning, N. J. (2012). Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-

- dimensional ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 39(5), 574-580. doi:<https://doi.org/10.1002/uog.10114>
- Deng, S., He, Y., Chen, N., & Zhu, L. (2018). Spectrum of Type I and Type II syndromes and associated malformations in Chinese patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: A retrospective analysis of 274 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. doi:10.1016/j.jpog.2018.07.007
- Depmann, M., Eijkemans, M. J. C., Broer, S. L., Tehrani, F. R., Solaymani-Dodaran, M., Azizi, F., . . . Broekmans, F. J. M. (2018). Does AMH relate to timing of menopause? Results of an Individual Patient Data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. doi:10.1210/jc.2018-00724
- Dolleman, M., Verschuren, W. M., Eijkemans, M. J., Dolle, M. E., Jansen, E. H., Broekmans, F. J., & van der Schouw, Y. T. (2013). Reproductive and lifestyle determinants of anti-Mullerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(5), 2106-2115. doi:10.1210/jc.2012-3995
- Du, X., Ding, T., Zhang, H., Zhang, C., Ma, W., Zhong, Y., . . . Wang, S. (2016). Age-Specific Normal Reference Range for Serum Anti-Mullerian Hormone in Healthy Chinese Han Women: A nationwide Population-Based Study. *Reprod Sci*, 23(8), 1019-1027. doi:10.1177/1933719115625843
- Duncan, P. A., Shapiro, L. R., Stangel, J. J., Klein, R. M., & Addonizio, J. C. (1979). The MURCS association: Mullerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr*, 95(3), 399-402. doi:10.1016/s0022-3476(79)80514-4
- Egarter, C., & Huber, J. (1988). Successful stimulation and retrieval of oocytes in patient with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome (Vol. 1).
- Ejzenberg, D., Andraus, W., Baratelli Carelli Mendes, L. R., Ducatti, L., Song, A., Tanigawa, R., . . . Chada Baracat, E. (2018). Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *The Lancet*, 392(10165), 2697-2704. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31766-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31766-5)
- Ekici, A. B., Strissel, P. L., Oppelt, P. G., Renner, S. P., Brucker, S., Beckmann, M. W., & Strick, R. (2013). HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malformations including congenital absence of the uterus and vagina. *Gene*, 518(2), 267-272. doi:10.1016/j.gene.2013.01.030
- Facchin, F., Francini, F., Ravani, S., Restelli, E., Gramegna, M. G., Vercellini, P., & Aimi, G. (2021). Psychological impact and health-related quality-of-life outcomes of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A

- systematic review and narrative synthesis. *J Health Psychol*, 26(1), 26-39. doi:10.1177/1359105319901308
- Ferguson, J. M., Pépin, D., Duru, C., Matejtschuk, P., Donahoe, P. K., & Burns, C. J. (2018). Towards international standardization of immunoassays for Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone. *Reproductive BioMedicine Online*, 37(5), 631-640. doi:10.1016/j.rbmo.2018.08.012
- Ficicioglu, C., Cenksoy, P. O., Yildirim, G., & Kaspar, C. (2014). Which cut-off value of serum anti-Müllerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and in vitro fertilization success? A prospective data analysis. *Gynecological Endocrinology*, 30(5), 372-376. doi:10.3109/09513590.2014.887064
- Finkelstein, J. S., Lee, H., Karlamangla, A., Neer, R. M., Sluss, P. M., Burnett-Bowie, S.-A. M., . . . Santoro, N. (2020). Antimüllerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(4), e1862-e1871. doi:10.1210/clinem/dgz283
- Frank, R. T. (1938). The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol*, 35(6), 1053-1055. doi:[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(38\)90400-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(38)90400-4)
- Fraser, I. S., Baird, D. T., Hobson, B. M., Michie, E. A., & Hunter, W. (1973). Cyclical Ovarian Function in Women with Congenital Absence of the Uterus and Vagina. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 36(4), 634-637. doi:10.1210/jcem-36-4-634
- Freeman, E. W., Gracia, C. R., Sammel, M. D., Lin, H., Lim, L. C., & Strauss, J. F., 3rd. (2007). Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*, 87(1), 101-106. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.074
- Freour, T., Masson, D., Mirallie, S., Jean, M., Bach, K., Dejoie, T., & Barriere, P. (2008). Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*, 16(1), 96-102. doi:10.1016/s1472-6483(10)60561-5
- Friedler, S., Grin, L., Liberti, G., Saar-Ryss, B., Rabinson, Y., & Meltzer, S. (2016). The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 32(1), 54-61. doi:10.1016/j.rbmo.2015.09.006
- Friedler, S., Grin, L., Liberti, G., Saar-Ryss, B., Rabinson, Y., & Meltzer, S. (2016). Review: The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a

- systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*, 32, 54-61.
doi:10.1016/j.rbmo.2015.09.006
- Friis Petersen, J., Løkkegaard, E., Andersen, L. F., Torp, K., Egeberg, A., Hedegaard, L., . . . Nyboe Andersen, A. (2019). A randomized controlled trial of AMH-based individualized FSH dosing in a GnRH antagonist protocol for IVF. *Human Reproduction Open*, 2019(1).
doi:10.1093/hropen/hoz003
- Goswami, M., & Nikolaou, D. (2017). Is AMH Level, Independent of Age, a Predictor of Live Birth in IVF? *Journal of human reproductive sciences*, 10(1), 24-30. doi:10.4103/jhrs.JHRS_86_16
- Gracia, C. R., Shin, S. S., Prewitt, M., Chamberlin, J. S., Lofaro, L. R., Jones, K. L., . . . Broyles, D. L. (2018). Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles. *JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS*, 35(5), 777-783. doi:10.1007/s10815-018-1141-5
- Griffin, J. E., Edwards, C., Madden, J. D., Harrod, M. J., & Wilson, J. D. (1976). Congenital Absence of the Vagina The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 85(2), 224-236.
doi:10.7326/0003-4819-85-2-224
- Hagen, C. P., Aksglaede, L., Sorensen, K., Main, K. M., Boas, M., Cleemann, L., . . . Juul, A. (2010). Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(11), 5003-5010. doi:10.1210/jc.2010-0930
- Hall-Craggs, M. A., Williams, C. E., Pattison, S. H., Kirkham, A. P., & Creighton, S. M. (2013). Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome: Diagnosis with MR Imaging. *Radiology*, 269(3), 787-792.
doi:10.1148/radiol.13130211
- Hauser, G. A., & Schreiner, W. E. (1961). [Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome. Rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina]. *Schweiz Med Wochenschr*, 91, 381-384.
- Hawkins Bressler, L., Bernardi, L. A., De Chavez, P. J., Baird, D. D., Carnethon, M. R., & Marsh, E. E. (2016). Alcohol, cigarette smoking, and ovarian reserve in reproductive-age African-American women. *Am J Obstet Gynecol*, 215(6), 758.e751-758.e759. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.012
- Hawkins Bressler, L., & Steiner, A. (2018). Anti-Müllerian hormone as a predictor of reproductive potential. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 25(6).

- Hayes, E., Kushnir, V., Ma, X., Biswas, A., Prizant, H., Gleicher, N., & Sen, A. (2016). Intra-cellular mechanism of Anti-Mullerian hormone (AMH) in regulation of follicular development. *Mol Cell Endocrinol*, *433*, 56-65. doi:10.1016/j.mce.2016.05.019
- Hehenkamp, W. J., Looman, C. W., Themmen, A. P., de Jong, F. H., Te Velde, E. R., & Broekmans, F. J. (2006). Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab*, *91*(10), 4057-4063. doi:10.1210/jc.2006-0331
- Heller-Boersma, J. G., Schmidt, U. H., & Keith Edmonds, D. (2009). Psychological Distress in Women With Uterovaginal Agenesis (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome, MRKH). *Psychosomatics*, *50*(3), 277-281. doi:<https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.277>
- Henes, M., Jurow, L., Peter, A., Schoenfish, B., Taran, F. A., Huebner, M., . . . Rall, K. K. (2018). Hyperandrogenemia and ovarian reserve in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome type 1 and 2: potential influences on ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet*, *297*(2), 513-520. doi:10.1007/s00404-017-4596-1
- Herlin, M., Bay Bjørn, A.-M., Jørgensen, L. K., Trolle, B., & Petersen, M. B. (2018). Treatment of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in Denmark: a nationwide comparative study of anatomical outcome and complications. *Fertil Steril*, *110*(4), 746-753. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.015>
- Herlin, M., Bjorn, A. M., Rasmussen, M., Trolle, B., & Petersen, M. B. (2016). Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. *Hum Reprod*, *31*(10), 2384-2390. doi:10.1093/humrep/dew220
- Herlin, M. K., Petersen, M. B., & Brännström, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis*, *15*(1), 214-214. doi:10.1186/s13023-020-01491-9
- Hinney, B., & Wuttke, W. (2005). Hyperprolaktinämie: Stellenwert der Makroprolaktinämie. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie-Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, *2*(5), 278-280.
- Hodson, N., Townley, L., & Earp, B. D. (2019). Removing Harmful Options: The Law and Ethics of International Commercial Surrogacy. *Medical Law Review*, *27*(4), 597-622. doi:10.1093/medlaw/fwz025
- Hoffmann, W., Grospietsch, G., & Kuhn, W. (1976). Thalidomide and female genital malformations. *Lancet*, *2*(7989), 794. doi:10.1016/s0140-6736(76)90618-8

- Huet, S., Tardieu, A., Filloux, M., Essig, M., Pichon, N., Therme, J. F., . . . Gauthier, T. (2016). Uterus transplantation in France: for which patients? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 205, 7-10. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.027>
- Ingram, J. M. (1981). The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*, 140(8), 867-873. doi:[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90076-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90076-4)
- Johannesson, L., Wall, A., Putman, J. M., Zhang, L., Testa, G., & Diaz-Garcia, C. (2019). Rethinking the time interval to embryo transfer after uterus transplantation – DUETS (Dallas UtErus Transplant Study). *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(11), 1305-1309. doi:<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15860>
- Jones, B. P., Saso, S., Bracewell-Milnes, T., Thum, M. Y., Nicopoulios, J., Diaz-Garcia, C., . . . Smith, J. R. (2019). Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(11), 1310-1319. doi:<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15863>
- Jones, H. W., Jr., & Mermut, S. (1972). Familial occurrence of congenital absence of the vagina. *Am J Obstet Gynecol*, 114(8), 1100-1101. doi:10.1016/0002-9378(72)90878-2
- Kahl, H., Rosario, A. S., & Schlaud, M. (2007). Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Vol. 50): Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- Källén, B., Westgren, M., Åberg, A., & Olausson, P. O. (2005). Pregnancy outcome after maternal organ transplantation in Sweden. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(7), 904-909. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00607.x>
- Kang, J., Chen, N., Song, S., Zhang, Y., Ma, C., Ma, Y., & Zhu, L. (2020). Sexual function and quality of life after the creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: comparison of vaginal dilation and surgical procedures. *Fertil Steril*, 113(5), 1024-1031. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.01.017>
- Karkanaki, A., Vosnakis, C., & Panidis, D. (2011). The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones (Athens)*, 10(2), 95-103.
- Kaur, J., Mahajan, N., Mouglin, B., & Eichenlaub, E. (2019). Age-dependent decline of anti-Müllerian hormone (AMH) in a large population of Indian fertile women as measured using the automated VIDAS[®] AMH assay. *Fertility Science and Research*, 6(2), 120-125. doi:10.4103/fsr.fsr_35_19

- Keck, C., & Seegerer, S. E. (2015). Hyperandrogenämie – Diagnostik und Therapiekonzepte. *Der Gynäkologe*, *48*(12), 891-902. doi:10.1007/s00129-015-3807-8
- Kevenaar, M. E., Meerasahib, M. F., Kramer, P., van de Lang-Born, B. M. N., de Jong, F. H., Groome, N. P., . . . Visser, J. A. (2006). Serum Anti-Müllerian Hormone Levels Reflect the Size of the Primordial Follicle Pool in Mice. *Endocrinology*, *147*(7), 3228-3234. doi:10.1210/en.2005-1588
- Kim, H. A., Choi, J., Park, C. S., Seong, M. K., Hong, S. E., Kim, J. S., . . . Noh, W. C. (2018). Post-chemotherapy serum anti-Müllerian hormone level predicts ovarian function recovery. *Endocr Connect*, *7*(8), 949-956. doi:10.1530/ec-18-0180
- Kim, J. H., MacLaughlin, D. T., & Donahoe, P. K. (2014). Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian hormone: A novel treatment for gynecologic tumors. *Obstetrics & gynecology science*, *57*(5), 343-357. doi:10.5468/ogs.2014.57.5.343
- Kim, S., Lee, Y. S., Kim, D. H., Yang, A., Lee, T., Hwang, S. D., . . . Lee, J. E. (2019). Long-term follow-up on MURCS (Müllerian duct, renal, cervical somite dysplasia) association and a review of the literature. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, *24*(3), 207-211. doi:10.6065/apem.2019.24.3.207
- Kim, Y. J., Cha, S. W., & Kim, H. O. (2017). Serum anti-Müllerian hormone levels decrease after endometriosis surgery. *J Obstet Gynaecol*, *37*(3), 342-346. doi:10.1080/01443615.2016.1239071
- Kimberley, N., Hutson, J. M., Southwell, B. R., & Grover, S. R. (2011). Well-being and sexual function outcomes in women with vaginal agenesis. *Fertil Steril*, *95*(1), 238-241. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.061>
- Kline, J., Tang, A., & Levin, B. (2016). Smoking, alcohol and caffeine in relation to two hormonal indicators of ovarian age during the reproductive years. *Maturitas*, *92*, 115-122. doi:<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.07.010>
- Klipstein, S., Bhagavath, B., Topipat, C., Sasur, L., Reindollar, R. H., & Gray, M. R. (2003). The N314D polymorphism of the GALT gene is not associated with congenital absence of the uterus and vagina. *Mol Hum Reprod*, *9*(3), 171-174.
- Kotlyar, A., & Seifer, D. (2020). Ethnicity/race and age-specific variations of serum AMH in women-a review. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 1152.
- Kristensen, S. L., Ramlau-Hansen, C. H., Andersen, C. Y., Ernst, E., Olsen, S. F., Bonde, J. P., . . . Toft, G. (2012). The association between circulating

- levels of antimüllerian hormone and follicle number, androgens, and menstrual cycle characteristics in young women. *Fertil Steril*, 97(3), 779-785. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.12.017
- Krupp, K., Fliegner, M., Brunner, F., Brucker, S., Rall, K., & Richter-Appelt, H. (2012). How do Individuals with Complete Androgen Insensitivity Syndrome, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome or Polycystic Ovary Syndrome Experience Contact to Other Affected Persons? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 72(11), 1009-1017. doi:10.1055/s-0032-1327979
- Kruszynska, A., & Slowinska-Srzednicka, J. (2017). Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny*, 16(2), 47-50. doi:10.5114/pm.2017.68591
- Kucera, R., Ulcova-Gallova, Z., & Topolcan, O. (2016). Effect of long-term using of hormonal contraception on anti-Müllerian hormone secretion. *Gynecological Endocrinology*, 32(5), 383-385. doi:10.3109/09513590.2015.1121981
- La Marca, A., Sighinolfi, G., Radi, D., Argento, C., Baraldi, E., Arsenio, A. C., . . . Volpe, A. (2010). Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*, 16(2), 113-130. doi:10.1093/humupd/dmp036
- La Marca, A., Spada, E., Grisendi, V., Argento, C., Papaleo, E., Milani, S., & Volpe, A. (2012). Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 163, 180-184. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.04.013
- La Marca, A., Stabile, G., Arsenio, A. C., & Volpe, A. (2006). Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*, 21(12), 3103-3107. doi:10.1093/humrep/del291
- Lambert-Messerlian, G., Plante, B., Eklund, E. E., Raker, C., & Moore, R. G. (2016). Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril*, 105(1), 208-213.e201. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.033>
- Landersoe, S. K., Birch Petersen, K., Sorensen, A. L., Larsen, E. C., Martinussen, T., Lunding, S. A., . . . Nyboe Andersen, A. (2019). Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. *Reprod Biomed Online*. doi:10.1016/j.rbmo.2019.10.004
- Lappöhn, R. E. (1995). Congenital absence of the vagina — results of conservative treatment. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 59(2), 183-186. doi:[https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)02037-F](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)02037-F)

- Ledig, S., Brucker, S., Barresi, G., Schomburg, J., Rall, K., & Wieacker, P. (2012). Frame shift mutation of LHX1 is associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. *Hum Reprod*, 27(9), 2872-2875. doi:10.1093/humrep/des206
- Lee, D. Y., Young Kim, N., Jae Kim, M., Yoon, B. K., & Choi, D. (2011). Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol*, 27(10), 733-736. doi:10.3109/09513590.2010.538098
- Leithner, K., Naderer, A., Hartung, D., Abrahamowicz, C., Alexopoulos, J., Walch, K., . . . Hilger, E. (2015). Sexual and Psychosocial Functioning in Women with MRKHS after Neovaginoplasty According to Wharton-Sheares-George: A Case Control Study. *PLOS ONE*, 10(4), e0124604. doi:10.1371/journal.pone.0124604
- Lensen, S. F., Wilkinson, J., Leijdekkers, J. A., La Marca, A., Mol, B. W. J., Marjoribanks, J., . . . Broekmans, F. J. (2018). Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2). doi:10.1002/14651858.CD012693.pub2
- Lie Fong, S., Visser, J. A., Welt, C. K., de Rijke, Y. B., Eijkemans, M. J. C., Broekmans, F. J., . . . Laven, J. S. E. (2012). Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 97(12), 4650-4655. doi:10.1210/jc.2012-1440
- Long, W.-Q., Ranchin, V. r., Pautier, P., Belville, C., Denizot, P., Cailla, H. I. n., . . . Rey, R. (2000). Detection of Minimal Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone during Follow-Up of Patients with Ovarian Granulosa Cell Tumor by Means of a Highly Sensitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), 540-544. doi:10.1210/jcem.85.2.6378
- Lyttle Schumacher, B. M., Jukic, A. M. Z., & Steiner, A. Z. (2018). Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril*, 109(6), 1065-1071.e1061. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.039>
- Magnusson, Å., Oleröd, G., Thurin-Kjellberg, A., & Bergh, C. (2017). The correlation between AMH assays differs depending on actual AMH levels. *Human Reproduction Open*, 2017(4), hox026-hox026. doi:10.1093/hropen/hox026
- Marshall, F. F., & Beisel, D. S. (1978). The association of uterine and renal anomalies. *Obstetrics and gynecology*, 51(5), 559-562. doi:10.1097/00006250-197805000-00010

- McQuillan, S. K., & Grover, S. R. (2014). Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *International Urogynecology Journal*, 25(3), 299-311. doi:10.1007/s00192-013-2221-9
- Moolhuijsen, L. M. E., & Visser, J. A. (2020). Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 105(11), 3361-3373. doi:10.1210/clinem/dgaa513
- Morcel, K., Camborieux, L., Guerrier, D., & Programme de Recherches sur les Aplasies, M. (2007). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2(1), 13. doi:10.1186/1750-1172-2-13
- Moslehi, N., Shab-Bidar, S., Ramezani Tehrani, F., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2018). Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*, 25(9), 1046-1055. doi:10.1097/gme.0000000000001116
- Munsterberg, A., & Lovell-Badge, R. (1991). Expression of the mouse anti-müllerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development*, 113(2), 613-624.
- Naasan, M. N., Harrity, C., Pentony, L., & Mocanu, E. (2015). Anti-Müllerian hormone normogram in an Irish subfertile population. *Ir J Med Sci*, 184(1), 213-218. doi:10.1007/s11845-014-1089-0
- Nakhuda, G. S., Chu, M. C., Wang, J. G., Sauer, M. V., & Lobo, R. A. (2006). Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 85(5), 1541-1543. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.052>
- Nilsson, E. E., Schindler, R., Savenkova, M. I., & Skinner, M. K. (2011). Inhibitory Actions of Anti-Müllerian Hormone (AMH) on Ovarian Primordial Follicle Assembly. *PLOS ONE*, 6(5), e20087. doi:10.1371/journal.pone.0020087
- Ocal, P., Sahmay, S., Cetin, M., Irez, T., Guralp, O., & Cepni, I. (2011). Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS*, 28(12), 1197-1203. doi:10.1007/s10815-011-9627-4
- Okunola, O. T., Ajenifuja, O. K., Loto, M. O., Salawu, A., Omitinde, O. S., Akande, J., & Oke, E. (2016). Age-specific nomograms for follicle stimulating hormone and anti-Müllerian hormone: A pilot study in Ile-Ife, Nigeria. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 14(12), 777-782.
- Oppelt, P., Renner, S. P., Kellermann, A., Brucker, S., Hauser, G. A., Ludwig, K. S., . . . Beckmann, M. W. (2006). Clinical aspects of Mayer-

- Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *HUMAN REPRODUCTION*, 21, 792-797.
- Oppelt, P., Strissel, P. L., Kellermann, A., Seeber, S., Humeny, A., Beckmann, M. W., & Strick, R. (2005). DNA sequence variations of the entire anti-Mullerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod*, 20(1), 149-157. doi:10.1093/humrep/deh547
- Oppelt, P. G., Lermann, J., Strick, R., Dittrich, R., Strissel, P., Rettig, I., . . . Mueller, A. (2012). Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 10, 57-57. doi:10.1186/1477-7827-10-57
- Oppelt, P. G., Muller, A., Stephan, L., Dittrich, R., Lermann, J., Buttner, C., . . . Strick, R. (2017). Hyperandrogenemia and high prolactin in congenital utero-vaginal aplasia patients. *Reproduction*, 153(5), 555-563. doi:10.1530/rep-16-0408
- Overbeek, A., Broekmans, F. J., Hehenkamp, W. J., Wijdeveld, M. E., van Disseldorp, J., van Dulmen-den Broeder, E., & Lambalk, C. B. (2012). Intra-cycle fluctuations of anti-Mullerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online*, 24(6), 664-669. doi:10.1016/j.rbmo.2012.02.023
- Ozekinci, M., Erman Akar, M., Senol, Y., Ozdem, S., Uzun, G., Daloglu, A., & Ongut, G. (2015). Comparison of markers of ovarian reserve between patients with complete mullerian agenesis and age-matched fertile and infertile controls. *Fertil Steril*, 104(1), 176-179. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.04.022
- Pais, A. S., Flagothier, C., Tebache, L., Almeida Santos, T., & Nisolle, M. (2021). Impact of Surgical Management of Endometrioma on AMH Levels and Pregnancy Rates: A Review of Recent Literature. *Journal of clinical medicine*, 10(3). doi:10.3390/jcm10030414
- Pan, H. X., & Luo, G. N. (2016). Phenotypic and clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a Chinese population: an analysis of 594 patients. *Fertil Steril*. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.06.007
- Pastor, Z., Froněk, J., Nováčková, M., & Chmel, R. (2017). Sexual Life of Women With Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome After Laparoscopic Vecchietti Vaginoplasty. *Sexual medicine*, 5(2), e106-e113. doi:10.1016/j.esxm.2016.12.003
- Philibert, P., Biason-Lauber, A., Gueorguieva, I., Stuckens, C., Pienkowski, C., Lebon-Labich, B., . . . Sultan, C. (2011). Molecular analysis of WNT4 gene in four adolescent girls with mullerian duct abnormality and hyperandrogenism (atypical Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

- syndrome). *Fertil Steril*, 95(8), 2683-2686.
doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.152
- Plante, B. J., Cooper, G. S., Baird, D. D., & Steiner, A. Z. (2010). The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause*, 17(3), 571-576. doi:10.1097/gme.0b013e3181c7deba
- Plociennik, L., Nelson, S. M., Lukaszuk, A., Kunicki, M., Podfigurna, A., Meczekalski, B., & Lukaszuk, K. (2018). Age-related decline in AMH is assay dependent limiting clinical interpretation of repeat AMH measures across the reproductive lifespan. *Gynecological Endocrinology*, 34(2), 115-119. doi:10.1080/09513590.2017.1358708
- Preibsch, H., Rall, K., Wietek, B. M., Brucker, S. Y., Staebler, A., Claussen, C. D., & Siegmann-Luz, K. C. (2014). Clinical value of magnetic resonance imaging in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: diagnosis of associated malformations, uterine rudiments and intrauterine endometrium. *European Radiology*, 24(7), 1621-1627. doi:10.1007/s00330-014-3156-3
- Rall, K., Barresi, G., Walter, M., Poths, S., Haebig, K., Schaeferhoff, K., . . . Brucker, S. (2011). A combination of transcriptome and methylation analyses reveals embryologically-relevant candidate genes in MRKH patients. *Orphanet J Rare Dis*, 6, 32. doi:10.1186/1750-1172-6-32
- Rall, K., Conzelmann, G., Schaffeler, N., Henes, M., Wallwiener, D., Mohrle, M., & Brucker, S. Y. (2014). Acne and PCOS are less frequent in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome despite a high rate of hyperandrogenemia: a cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol*, 12, 23. doi:10.1186/1477-7827-12-23
- Rall, K., Eisenbeis, S., Henninger, V., Henes, M., Wallwiener, D., Bonin, M., & Brucker, S. (2015). Original Study: Typical and Atypical Associated Findings in a Group of 346 Patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 28, 362-368. doi:10.1016/j.jpog.2014.07.019
- Rall, K., Schenk, B., Schäffeler, N., Schöller, D., Kölle, A., Schönfisch, B., & Brucker, S. Y. (2021). Long Term Findings Concerning the Mental and Physical Condition, Quality of Life and Sexuality after Laparoscopically Assisted Creation of a Neovagina (Modified Vecchietti Technique) in Young MRKHS (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome) Patients. *Journal of clinical medicine*, 10(6), 1269. doi:10.3390/jcm10061269
- Rall, K., Schickner, M. C., Barresi, G., Schönfisch, B., Wallwiener, M., Wallwiener, C. W., . . . Brucker, S. Y. (2014). Laparoscopically assisted neovaginoplasty in vaginal agenesis: a long-term outcome study in 240 patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 27(6), 379-385. doi:10.1016/j.jpog.2014.02.002

- Raziel, A., Friedler, S., Gidoni, Y., Ben Ami, I., Strassburger, D., & Ron-El, R. (2011). Surrogate in vitro fertilization outcome in typical and atypical forms of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. *HUMAN REPRODUCTION*, 27(1), 126-130. doi:10.1093/humrep/der356
- Reichman, D. E., & Laufer, M. R. (2010). Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: fertility counseling and treatment. *Fertil Steril*, 94(5), 1941-1943. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.01.036
- Resendes, B. L., Sohn, S. H., Stelling, J. R., Tineo, R., Davis, A. J., Gray, M. R., & Reindollar, R. H. (2001). Role for anti-Müllerian hormone in congenital absence of the uterus and vagina. *AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS*, 98, 129-136.
- Rey, R. A., Lhommé, C., Marcillac, I., Lahlou, N., Duvillard, P., Josso, N., & Bidart, J. M. (1996). Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum α -inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol*, 174(3), 958-965. doi:[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70333-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70333-2)
- Roberts, C. P., Haber, M. J., & Rock, J. A. (2001). Vaginal creation for müllerian agenesis. *Am J Obstet Gynecol*, 185(6), 1349-1353. doi:<https://doi.org/10.1067/mob.2001.119075>
- Sabatucci, I., Palaia, I., Marchese, C., Muzii, L., Morte, C. D., Giorgini, M., . . . Panici, P. B. (2019). Treatment of the Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome with autologous in vitro cultured vaginal tissue: descriptive study of long-term results and patient outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(1), 123-127. doi:<https://doi.org/10.1111/1471-0528.15477>
- Sahmay, S., Atakul, N., Aydogan, B., Aydin, Y., Imamoglu, M., & Seyisoglu, H. (2013). Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 92. doi:10.1111/aogs.12247
- Sahmay, S., Aydin, Y., Oncul, M., & Senturk, L. M. (2014). Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS*, 31(2), 213-220. doi:10.1007/s10815-013-0149-0
- Salmassi, A., Mettler, L., Hedderich, J., Jonat, W., Deenadayal, A., von Otte, S., . . . Schmutzler, A. G. (2015). Cut-Off Levels of Anti-Müllerian Hormone for The Prediction of Ovarian Response, In Vitro Fertilization Outcome and Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *International journal of fertility & sterility*, 9(2), 157-167. doi:10.22074/ijfs.2015.4236

- Sandbacka, M., Laivuori, H., Freitas, É., Halttunen, M., Jokimaa, V., Morin-Papunen, L., . . . Aittomäki, K. (2013). TBX6, LHX1 and copy number variations in the complex genetics of Müllerian aplasia. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 125-125. doi:10.1186/1750-1172-8-125
- Savas-Erdeve, S., Keskin, M., Sagsak, E., Cenesiz, F., Cetinkaya, S., & Aycan, Z. (2016). Do the Anti-Müllerian Hormone Levels of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome, Those Who Are at Risk for Developing Polycystic Ovary Syndrome, and Those Who Exhibit Isolated Oligomenorrhea Differ from Those of Adolescents with Normal Menstrual Cycles? *Horm Res Paediatr*, 85(6), 406-411. doi:10.1159/000446111
- Saxena, U., Ramani, M., & Singh, P. (2018). Role of AMH as Diagnostic Tool for Polycystic Ovarian Syndrome. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 68(2), 117-122. doi:10.1007/s13224-017-1066-4
- Schüürmann, A. (2013). Mutterschaft und Unfruchtbarkeit bei Frauen mit Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrom.
- Seifer, D. B., Baker, V. L., & Leader, B. (2011). Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*, 95(2), 747-750. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.011>
- Shokeir, M. H. (1978). Aplasia of the Müllerian system: evidence for probable sex-limited autosomal dominant inheritance. *Birth Defects Orig Artic Ser*, 14(6c), 147-165.
- Sova, H., Unkila-Kallio, L., Tiitinen, A., Hippeläinen, M., Perheentupa, A., Tinkanen, H., . . . Morin-Papunen, L. (2019). Hormone profiling, including anti-Müllerian hormone (AMH), for the diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS) and characterization of PCOS phenotypes. *Gynecological Endocrinology*, 35(7), 595-600. doi:10.1080/09513590.2018.1559807
- Steiner, A. Z., Herring, A. H., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Stanczyk, F. Z., Hoberman, S., & Baird, D. D. (2011). Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstetrics and gynecology*, 117(4), 798-804. doi:10.1097/AOG.0b013e3182116bc8
- Steiner, A. Z., Pritchard, D., Stanczyk, F. Z., Kesner, J. S., Meadows, J. W., Herring, A. H., & Baird, D. D. (2017). Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA*, 318(14), 1367-1376. doi:10.1001/jama.2017.14588
- Stephen, A. E., Pearsall, L. A., Christian, B. P., Donahoe, P. K., Vacanti, J. P., & MacLaughlin, D. T. (2002). Highly Purified Müllerian Inhibiting Substance Inhibits Human Ovarian Cancer in Vivo. *Clinical Cancer Research*, 8(8), 2640.

- Streuli, I., de Mouzon, J., Paccolat, C., Chapron, C., Petignat, P., Irion, O. P., & de Ziegler, D. (2014). AMH concentration is not related to effective time to pregnancy in women who conceive naturally. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(2), 216-224. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.10.007>
- Streuli, I., Fraise, T., Pillet, C., Ibecheole, V., Bischof, P., & de Ziegler, D. (2008). Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril*, 90(2), 395-400. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.023
- Strissel, P. L., Oppelt, P., Cupisti, S., Stiegler, E., Beckmann, M. W., & Strick, R. (2009). Assessment of pituitary and steroid hormones and members of the TGF-beta superfamily for ovarian function in patients with congenital uterus and vaginal aplasia (MRKH syndrome). *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 41(5), 408-413. doi:10.1055/s-0028-1105918
- Strübbe, E. H., Willemsen, W. N., Lemmens, J. A., Thijn, C. J., & Rolland, R. (1993). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: distinction between two forms based on excretory urographic, sonographic, and laparoscopic findings. *American Journal of Roentgenology*, 160(2), 331-334. doi:10.2214/ajr.160.2.8424345
- Su, H. I., Sammel, M. D., Freeman, E. W., Lin, H., DeBlasis, T., & Gracia, C. R. (2008). Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause*, 15(5), 857-861. doi:10.1097/gme.0b013e318165981e
- Sugita, A., Iwase, A., Goto, M., Nakahara, T., Nakamura, T., Kondo, M., . . . Kikkawa, F. (2013). One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril*, 100(2), 516-522.e513. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.032
- Sultan, C., Biason-Lauber, A., & Philibert, P. (2009). Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: Recent clinical and genetic findings. *Gynecological Endocrinology*, 25, 8-11. doi:10.1080/09513590802288291
- Taniguchi, F., Sakamoto, Y., Yabuta, Y., Azuma, Y., Hirakawa, E., Nagira, K., . . . Harada, T. (2016). Analysis of pregnancy outcome and decline of anti-Müllerian hormone after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. *J Obstet Gynaecol Res*, 42(11), 1534-1540. doi:10.1111/jog.13081
- Taran, F.-A., Schöller, D., Rall, K., Nadalin, S., Königsrainer, A., Henes, M., . . . Brucker, S. Y. (2019). Screening and evaluation of potential recipients and donors for living donor uterus transplantation: results from a single-

- center observational study. *Fertil Steril*, 111(1), 186-193.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.010>
- Tewes, A. C., Hucke, J., Romer, T., Kapczuk, K., Schippert, C., Hillemanns, P., . . . Ledig, S. (2019). Sequence Variants in TBX6 Are Associated with Disorders of the Mullerian Ducts: An Update. *Sex Dev*, 13(1), 35-40.
doi:10.1159/000496819
- Timmreck, L. S., Gray, M. R., Handelin, B., Allito, B., Rohlf, E., Davis, A. J., . . . Reindollar, R. H. (2003). Analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in patients with congenital absence of the uterus and vagina. *Am J Med Genet A*, 120a(1), 72-76.
doi:10.1002/ajmg.a.20197
- Ueno, S., Kuroda, T., Maclaughlin, D. T., Ragin, R. C., Manganaro, T. F., & Donahoe, P. K. (1989). Mullerian inhibiting substance in the adult rat ovary during various stages of the estrous cycle. *Endocrinology*, 125(2), 1060-1066. doi:10.1210/endo-125-2-1060
- Wang, Y., Lu, J., Zhu, L., Chen, R., Jiang, B., Hou, B., . . . Jin, Z. (2018). Increased incidence of abnormally located ovary in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a retrospective analysis with magnetic resonance imaging. *Abdominal Radiology*, 43(11), 3142-3146.
doi:10.1007/s00261-018-1575-3
- Wang, Y., Ruan, X., Lu, D., Sheng, J., & Mueck, A. O. (2019). Effect of laparoscopic endometrioma cystectomy on anti-Müllerian hormone (AMH) levels. *Gynecol Endocrinol*, 35(6), 494-497.
doi:10.1080/09513590.2018.1549220
- Waschk, D. E., Tewes, A. C., Romer, T., Hucke, J., Kapczuk, K., Schippert, C., . . . Ledig, S. (2016). Mutations in WNT9B are associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Clin Genet*, 89(5), 590-596.
doi:10.1111/cge.12701
- Watanabe, K., Kobayashi, Y., Banno, K., Matoba, Y., Kunitomi, H., Nakamura, K., . . . Aoki, D. (2017). Recent advances in the molecular mechanisms of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Biomed Rep*, 7(2), 123-127. doi:10.3892/br.2017.929
- Waylen, A. L., Jones, G. L., & Ledger, W. L. (2010). Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 20(6), 861-865.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2010.02.021>
- Weijenborg, P. T. M., Kluivers, K. B., Dessens, A. B., Kate-Booij, M. J., & Both, S. (2019). Sexual functioning, sexual esteem, genital self-image and psychological and relational functioning in women with Mayer-

- Rokitansky–Küster–Hauser syndrome: a case–control study. *HUMAN REPRODUCTION*, 34(9), 1661-1673. doi:10.1093/humrep/dez130
- Wiersma, A. F., Peterson, L. F., & Justema, E. J. (1976). Uterine Anomalies Associated With Unilateral Renal Agenesis. *Obstetrics & Gynecology*, 47(6).
- Willemsen, W. N. P., & Kluivers, K. B. (2015). Long-term results of vaginal construction with the use of Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. *Fertil Steril*, 103(1), 220-227.e221. doi:<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.014>
- Wiweko, B., Maidarti, M., Priangga, M. D., Shafira, N., Fernando, D., Sumapraja, K., . . . Hestiantoro, A. (2014). Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS*, 31, 1311-1316.
- Wiweko, B., Prawesti, D. M. P., Hestiantoro, A., Sumapraja, K., Natadisastra, M., & Baziad, A. (2013). Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS*, 30(12), 1563-1567. doi:10.1007/s10815-013-0083-1
- Woolf, R. B., & Allen, W. M. (1953). Concomitant Malformations: The frequent, simultaneous occurrence of congenital malformations of the reproductive and urinary tracts. *Obstetrics & Gynecology*, 2(3).
- Younis, J. S., Shapso, N., Fleming, R., Ben-Shlomo, I., & Izhaki, I. (2019). Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 25(3), 375-391. doi:10.1093/humupd/dmy049
- Zarek, S. M., Mitchell, E. M., Sjaarda, L. A., Mumford, S. L., Silver, R. M., Stanford, J. B., . . . Schisterman, E. F. (2015). Is Anti-Müllerian Hormone Associated With Fecundability? Findings From the EAGeR Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4215-4221. doi:10.1210/jc.2015-2474

7 Erklärungen zum Eigenanteil

Ich versichere, die Arbeit selbstständig, ohne fremde Hilfe und lediglich unter Verwendung der von mir angegebenen Quellen verfasst zu haben.

Neben der Literaturrecherche erfolgte die Planung und Durchführung der Studie - insbesondere die Rekrutierung der Kontrollprobandinnen, Datenerfassung, Blutentnahmen und Zentrifugation der Proben – ebenso wie die Auswertung der Fragebögen und Ergebnisse in Eigenarbeit. Betreut wurde die Studie durch Frau Prof. Dr. med. K. Katharina Rall und Frau PD Dr. med. Melanie Henes an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig unter Anleitung von Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch.

Ich beteuere, dass ich die Dissertation nicht an einer anderen Hochschule vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ort, Datum

Unterschrift

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Henes, M., L. Jurow, A. Peter, B. Schoenfish, F. A. Taran, M. Huebner, H. Seeger, S. Y. Brucker and K. K. Rall (2018). "Hyperandrogenemia and ovarian reserve in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome type 1 and 2: potential influences on ovarian stimulation." Arch Gynecol Obstet **297**(2): 513-520.

9 Danksagung

Ich bedanke mich von Herzen bei Frau Prof Dr. med. K. Katharina Rall für die großartige Betreuung. Ich habe während der gesamten Phase eine sehr freundliche, motivierende und zuverlässige Unterstützung erfahren. Auch danke ich Frau PD Dr. med. Melanie Henes für die zusätzliche hilfreiche Betreuung.

Besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Birgitt Schönfisch für Ihre Mühe, Geduld und Ihr stets offenes Ohr bei allen Fragen rund um die statistische Auswertung.

Ich danke meinem ehemaligen Schulleiter Herr Schneiderhan sowie meinem Lehrer Herr Pyka für Ihren Einsatz und die Organisation bei der Rekrutierung von Kontrollprobandinnen aus dem Gymnasium Studienkolleg St. Johann. Ebenso bedanke ich mich herzlichst bei den Volleyballvereinen des TSV Burladingen sowie TSG Reutlingen.

Der größte Dank gilt allen freiwilligen Probandinnen, die mir Ihr Vertrauen geschenkt haben und sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

10 Anhang

10.1.1 Dokument zur Einverständniserklärung der Kontrollpersonen

Untersuchung der AMH-Werte bei Patientinnen mit MRKH-Syndrom im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen

Name /Vorname der Patientin Geburtsdatum

Die schriftliche Patienteninformation habe ich erhalten und bin darüber hinaus von _____ mündlich aufgeklärt worden. Dabei wurden alle meine Fragen beantwortet.

Ich stimme der Teilnahme an der Studie freiwillig zu. Ich weiß, dass ich die Zustimmung jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die medizinische Versorgung, widerrufen kann.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten in pseudonymisierter Form dokumentiert, weitergegeben und für weitere Auswertungen archiviert werden. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogenen Unterlagen.

Ich erkläre mich bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen,

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin bei Minderjährigen Unterschrift eines Erziehungsberechtigten

Unterschrift des Arztes

10.1.2 Fragebogen für die Kontrollpersonen

_____ (Patientennummer)

- 1) Wann war Ihre erste Periode? Mit _____ Jahren
- 2) Wann war Ihre letzte Periode? Vor _____ Tagen
- 3) Wie verhält sich Ihre Periode?
 Regelmäßig Unregelmäßig Keine Monatsblutung
- 4) Haben Sie eine schmerzhafteste Regelblutung? Ja Nein
- 5) Befinden Sie sich in einer festen Partnerschaft? Ja Nein
- 6) Haben Sie Kinder? Nein Ja wenn ja, wie viele? _____
 - 6a) Wie viel Zeit ist zwischen dem Beginn des Kinderwunsches und dem Schwangerschafts-Eintritt vergangen? _____ Wochen
 - 6b) Haben Sie sich einer Kinderwunschtherapie unterzogen? Nein
 Ja ; wenn ja, welcher?
 Zyklusmonitoring Insemination Künstliche Befruchtung
 - 6c) Sind bei Ihrem Partner/Ehemann Auffälligkeiten im Spermogramm bekannt?
 Nein Ja unbekannt
- 7) Hatten Sie eine Fehlgeburt(en)? Nein Ja wenn ja, wie viele? _____
 - 7a) In welcher Schwangerschaftswoche? _____ Woche
- 8) Besteht bei Ihnen aktuell Kinderwunsch? Ja Nein
- 9) Welche Form der Schwangerschaftsverhütung praktizieren Sie?
 Keine Pille, wenn ja, seit wann? _____
 Kondom Spirale Andere
- 10) Rauchen Sie? Ja Nein; Wenn ja wie viel? <5 Zigaretten/Tag

5-10 Zigaretten/Tag 10-20 Zigaretten/Tag > 20 Zigaretten/Tag

11) Wie groß und wie schwer sind sie aktuell? _____Gewicht (kg) _____ Körpergröße (cm)

12) Ist bei Ihnen ein Polyzystisches Ovarsyndrom bekannt?

Ja Nein

13) Wurden Sie jemals an den Eierstöcken operiert?

Ja Nein

Wenn ja, was und wann.

14) Ist bei Ihnen ein prämaures Ovarialversagen bekannt?

Ja Nein

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!