

Anti-Müller-hormoon in serum als marker voor testiculaire en ovariële functies

F.H. de JONG, A.P.N. THEMME en J.A. VISSER

Anti-Müller-hormoon (AMH) is een lid van de familie van groei- en differentiatiefactoren, waarvan ook TGF β , activine en de BMP's deel uitmaken. AMH heeft effecten via een combinatie van de AMH-receptor type II, een aantal activinereceptorachtige kinasen (ALK's) en intracellulaire Smad-eiwitten.

AMH wordt geproduceerd in Sertoli-cellen in de testis. Tijdens de vroegfoetale periode onderdrukt het de ontwikkeling van de gang van Müller in jongens. Serumspiegels blijven hoog tot het begin van de puberteit, wanneer de productie in de Sertoli-cel onderdrukt wordt door de stijgende intratesticulaire testosteronconcentratie. Ook na de puberteit blijft AMH meetbaar. AMH-spiegels in mannen zijn niet direct gecorreleerd met spermatogenese, in tegenstelling tot die van inhibine B.

In het ovarium wordt AMH geproduceerd door de granulosa-cellen van primaire, secundaire en vroegantrale follikels. De AMH-concentratie in het serum is direct gerelateerd aan het aantal van deze groeiende follikels en is een maat voor de follikelvoorraad in de ovaria. Doordat het aantal AMH-producerende follikels niet afhankelijk is van de cyclusdag, zijn AMH-spiegels gedurende de menstruele cyclus constant. Behalve bij het vaststellen van de ovariële reserve, kan de bepaling van AMH een belangrijke rol spelen in de diagnostiek van het polycysteus ovariumsyndroom en is het naast inhibine een merkstof voor granulosa-celtumoren in postmenopausale vrouwen.

Trefwoorden: anti-Müller-hormoon; testis; ovarium

Anti-Müller-hormoon (AMH), ook bekend als 'Müllerian duct inhibiting substance' (MIS), is een lid van de grote familie van groei- en differentiatiefactoren, waarvan ook bijvoorbeeld de 'transforming growth factors' (TGFs)- β , inhibines en activines, de 'bone morphogenetic proteins' (BMP's) en de subgroep van 'growth and differentiation factors' (GDF's) deel uitmaken (1). Al deze eiwitten, met uitzondering van de heterodimere inhibines, zijn homodimeren, waarvan de subunits middels een disulfidebrug verbonden zijn.

Endocrinologisch Laboratorium, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam

Correspondentie: prof. dr. F.H. de Jong, Endocrinologisch Laboratorium, Afdeling Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
E-mail: f.h.dejong@erasmusmc.nl

De signaaltransductie van deze factoren verloopt via een relatief beperkt aantal transmembraaneiwitten, die op grond van hun grootte worden ingedeeld in type-I-, -II- of -III-receptoren. De type-III-receptor, betaglycaan, heeft zelf geen activiteit, maar is noodzakelijk voor het aanbieden van een beperkt aantal familieleden (de TGFs- β en de inhibines) aan hun type-II-receptor (2). Nadat deze al dan niet via betaglycaan tot stand gebrachte binding is gerealiseerd, ontstaat een complex van hormoon, twee type-II-receptoren en twee type-I-receptoren. In dit complex worden de type-I-receptoren gefosforyleerd door de type-II-receptoren, die serine/threoninekinaseactiviteit hebben (3, 4). Deze fosforylering activeert vervolgens de serine/threoninekinaseactiviteit van de type-I-receptor, zodat specifieke stimulerende Smad-moleculen kunnen worden gefosforyleerd, die na transport naar de celkern via interactie met het DNA aanleiding kunnen geven tot stimulatie of suppressie van RNA-expressie (5). De signaaltransductie van AMH verloopt via de AMH-receptor type II en de activinereceptorachtige kinasen 2, 3 en 6, gevolgd door fosforylering van Smad 1, 5 of 8 (6-8).

Het bestaan van AMH werd voor het eerst gepostuleerd in 1947 door de Franse fysioloog Alfred Jost (9), die liet zien dat extracten van foetaal testisweefsel een rol speelden bij het verdwijnen van de structuur van de Müllerse gang tijdens de mannelijke foetale ontwikkeling van het konijn; de Müllerse gang is de voorloper van het vrouwelijk geslachtsapparaat, waaruit zich oviduct, uterus en bovenste deel van de vagina ontwikkelen. Uit later onderzoek werd duidelijk, dat AMH wordt geproduceerd in de testiculaire Sertoli-cellen (10). Soortgelijke extracten van foetale ovaria, waarin alleen primordiale follikels aanwezig zijn, vertoonden dit effect niet. Uit later onderzoek bleek, dat AMH tot expressie komt in de ovaria van humane foeten vanaf week 36 van de zwangerschap, ruim na de periode van geslachtsdifferentiatie (11). Postnataal brengen follikels in meer gevorderde stadia van ontwikkeling, dus de primaire, secundaire en tertiaire follikels, waartoe ook de vroegantrale follikels behoren, in verschillende species AMH-mRNA tot expressie (12-14) en wordt het eiwit geproduceerd (15, 16). Grotere antrale follikels en ook de tot ovulatie uitgroeïende Graafse follikels, produceren echter geen AMH meer (17).

Doel van deze publicatie is duidelijk te maken in welke klinische situaties de bepaling van AMH tot zinvolle conclusies kan leiden. Dit zal worden voorafgegaan door een overzicht voor de methoden, gebruikt voor de bepaling van dit hormoon.

Meten van AMH in serum

AMH kan in serum worden gemeten door gebruik te maken van verschillende immunologische bepalingmethoden, die werken volgens het principe van de klassieke radioimmunoassay (18, 19) of van enzym-immunometrische methodes (20, 21). De specificiteit van deze bepalingen is hoog: er zijn geen bekende kruisreagerende componenten aanwezig in serum, zoals onder meer blijkt uit het feit dat bij postmenopausale vrouwen, bij wie geen bron voor AMH meer aanwezig is, consequent niet-detecteerbare concentraties gevonden worden. Probleem is, dat er geen internationale standaard voor AMH is. Dit betekent, dat de absolute concentraties verkregen met de verschillende methodes aanzienlijke verschillen kunnen vertonen (22). Een tweede factor die een rol speelt bij het verkrijgen van verschillen tussen de resultaten van de methodes, is het feit dat AMH als pro-hormoon wordt gesynthetiseerd, waarna klieving optreedt. Hierdoor wordt de covalente binding tussen de N- en C-terminale monomeren verbroken, maar blijft het molecuul door niet-covalente binding in stand (23). Deze niet-covalente binding kan echter door herhaald bevriezen en ontdooien verbroken worden, waardoor de gemeten concentraties afnemen wanneer gebruik wordt gemaakt van een immunometrische bepalingmethode, waarin zowel antilichamen tegen het N- als tegen het C-terminale deel van het eiwit worden gebruikt.

AMH-productie in de testis

Testiculaire productie van AMH vindt plaats in de Sertoli-cellen, bij de mens vanaf week 6 van de zwangerschap onder invloed van onder meer de transcriptiefactoren SOX9 en SF1 (24). Hierdoor wordt de verdere ontwikkeling van de Müllerse gang, waarvan de oorsprong zowel in mannelijke als in vrouwelijke foeten aanwezig is, onmogelijk gemaakt. De zeer hoge spiegels van AMH blijven bestaan tot in het begin van de puberteit, wanneer de testosteronproductie in de testis begint te stijgen, waardoor vermindering van de expressie van het AMH-mRNA wordt bewerkstelligd. Dat dit niet gebeurt tijdens eerdere periodes van relatief hoge testosteronproductie, zoals tijdens het foetale leven en in de eerste 3 maanden na de geboorte is opmerkelijk. Het kan verklaard worden door afwezigheid van de androgeenreceptor in de Sertoli-cel tot het begin van de puberteit (24). De fysiologische betekenis van deze hoge prepuberitaire AMH-concentraties is vooralsnog onbekend. Dit patroon van AMH-secretie zorgt ervoor, dat AMH een uitstekende marker is voor Sertoli-celfunctie tot de puberteit. Ook bij cryptorchidie worden hoge AMH-spiegels gevonden, zodat de bepaling van AMH de aanwezigheid van testisweefsel in jongens met niet-scrotale testikels kan aantonen (25). Doordat een functionele androgeenreceptor nodig is voor de suppressie van AMH-spiegels, wijzen prepuberale AMH-concentraties in combinatie met testosteronspiegels in de puberitaire range op androgeen-gevoeligheid als gevolg van mutaties in de androgeenreceptor.

Ook na de puberteit blijven de Sertoli-cellen AMH

produceren, zij het in veel geringere mate dan daarvoor het geval was. AMH-concentraties blijken gecorreleerd met de spiegels van een ander Sertoli-celproduct: het inhibine B dat gebruikt kan worden als indicator van de kwaliteit van de spermatogenese. Wanneer echter correlaties van AMH- en inhibine-B-spiegels met aantallen spermatozoën in het ejaculaat of met resultaten van de microscopische beoordeling van testisbiopsieën worden onderzocht, blijken inhibine-B-spiegels een veel hogere voorspellende waarde te hebben dan de concentraties van AMH (De Jong et al., niet gepubliceerd).

AMH-productie en -effecten in het ovarium

Ondanks expressie van de RNA's, die coderen voor AMH (12, 13) en voor de AMH-receptor type II (14) in ovariële follikels, leidden experimenten in vrouwelijke AMH-knock-outmuizen niet tot een fenotype in deze dieren: zij hadden een normale ovariële cyclus en vertoonden normale vruchtbaarheid (26). Toen echter in meer detail naar de ovaria van deze dieren werd gekeken, bleek dat de ovaria van de 4 maanden oude AMH-knock-outdieren zwaarder waren dan die in de wildtypemuizen (27). Hierop werden de aantallen follikels in de ovaria geteld, waaruit bleek dat de aantallen groeiende follikels waren toegenomen, maar dat de aantallen primordiale follikels kleiner waren in de knock-outmuizen. Dit leidde tot de ontdekking, dat het rekruteren van primordiale follikels naar de pool van groeiende follikels in de afwezigheid van AMH niet langer onderdrukt is (28). Dit betekent, dat de muizen zonder AMH hun voorraad primordiale follikels sneller verbruikten dan in aanwezigheid van AMH het geval zou zijn. Een tweede effect van het afwezig zijn van AMH bleek de verhoogde gevoeligheid van de granulocellen voor de stimulerende werking van FSH. Deze activiteit werd zowel in vivo als in vitro waargenomen (29, 30).

Wat betekenen deze waarnemingen bij proefdieren nu voor de klinische praktijk? Als AMH wordt geproduceerd door de granulocellen van groeiende follikels, zouden de perifere spiegels van AMH een maat kunnen zijn voor het aantal van deze follikels, en dus voor de ovariële reserve. Er is de laatste jaren een groot aantal gegevens gepubliceerd, dat de juistheid van deze hypothese ondersteunt (zie overzichtsartikel 31).

AMH en follikelaantallen

Serum-AMH-spiegels in vrouwen zijn direct gecorreleerd met de aantallen antrale follikels, die middels echoscopische waarneming te tellen zijn (32). Hetzelfde geldt in muizen, waar behalve een correlatie van AMH-spiegels met aantallen antrale follikels ook een verband met aantallen primordiale follikels werd gevonden vanaf het moment dat de aantallen primordiale follikels tot beneden een bepaalde grens gedaald waren (33). Kennelijk geeft deze grens aan tot bij welk aantal primordiale follikels een standaard aantal primordiale follikels uit de rustende pool kan uitgroeien. Wanneer het aantal primordiale follikels tot onder deze grens gedaald is, nemen de aantallen zich ontwikkelende follikels, en dus de AMH-spiegel, af.

Deze afname gaat door totdat er geen primordiale follikels meer over zijn: bij postmenopausale vrouwen is AMH dus niet detecteerbaar (32). Hetzelfde geldt voor vrouwen die met cytostatica behandeld zijn, waardoor de voorraad groeiende follikels tot nul gedaald is (34).

Van belang is, dat de AMH-spiegel niet afhankelijk is van het moment in de cyclus waarop het bloed wordt afgenomen; de aantallen van de follikels voor het moment van door FSH geïnduceerde rekrutering zijn constant (35, 36). Wanneer echter door middel van exogeen FSH een verhoogd aantal follikels uit deze pool doorgroeit, zal de AMH-concentratie in het serum afnemen (37).

AMH en stimuleerbaarheid van follikelgroei

De AMH-concentratie is gecorreleerd met de stimuleerbaarheid van de follikelgroei in protocollen voor geassisteerde voortplanting (38, 39). De voorspellende waarde van AMH, in combinatie met de spiegel van inhibine B op cyclusdag 3, blijkt gelijk te zijn aan die van het echoscopisch verkregen follikelaantal in combinatie met de inhibine-B-concentratie op deze cyclusdag. Dit kan natuurlijk op grond van het voorgaande verwacht worden: een groter aantal klein-antrale follikels leidt zowel tot een hogere AMH-concentratie in het bloed als tot een groter aantal te rekruteren follikels en een groter aantal oöcyten voor in-vitrofertilisatie.

AMH en het polycysteus ovariumsyndroom

Bij vrouwen met verhoogde aantallen kleine follikels, zoals voorkomen bij het polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) worden sterk verhoogde serumconcentraties van AMH gevonden (40-42). Vooral nog is de rol van AMH in de pathogenese van dit syndroom onduidelijk. Enerzijds zou gepostuleerd kunnen worden dat de hoge AMH-spiegels in de ovaria van deze patiënten door het remmen van de respons van granulosa cellen op FSH de FSH-geïnduceerde doorgroei van follikels remmen, zodat een stagnatie van het proces van selectie van de dominante follikel optreedt. Hierbij wordt ook de FSH-geïnduceerde expressie van het enzym aromatase, dat androgenen omzet in oestrogenen, geremd, hetgeen aanleiding zou kunnen zijn voor een te geringe negatieve terugkoppeling van de hypofysaire afgifte van LH, dat op zijn beurt de androgeenproductie in de theca-cellen stimuleert. Anderzijds zou het verhoogde AMH-niveau de ingroei van primordiale follikels in de pool van groeiende follikels moeten afremmen. Een aanwijzing voor een dergelijk effect zou kunnen komen uit de waarneming, dat de geëxtrapoleerde leeftijd waarop het AMH-niveau niet-detecteerbaar wordt bij vrouwen met PCOS later ligt dan bij controlevrouwen (42).

AMH en granulosaaceltumoren

Omdat AMH een product van granulosa cellen is, ligt het voor de hand te veronderstellen dat AMH een marker voor granulosaaceltumoren zou kunnen zijn. Dit blijkt bij een aantal maar niet bij alle patiënten met granulosaaceltumoren het geval (43, 44). Een

systematische vergelijking met sensitiviteit en specificiteit van de 'klassieke' granulosaaceltumormerkstof inhibine is nog niet verschenen.

Conclusie

Na het postulaat van het bestaan van anti-Müllerhormoon in 1947 werd AMH gedurende 50 jaar gezien als een typisch mannelijk hormoon. Gedurende de laatste 10 jaar werd duidelijk dat ook het postnatale ovarium AMH produceert en op dit moment lijkt de voornaamste plaats van AMH-bepalingen te liggen in de diagnostiek van ovariële veroudering en problematiek rond het PCO-syndroom. Ondanks het feit, dat er nog veel werk verzet zal moeten worden om te komen tot een duidelijke standaardisering van de bepalingmethoden en heldere afkapgrenzen in de relatie met ovariële reserve, wijst alles erop dat AMH-bepalingen een belangrijke rol kunnen spelen bij vraagstukken rondom uitstel van zwangerschap in individuele vrouwen. Ook in de diagnostiek van cyclusstoornissen kan AMH een belangrijke rol spelen, vooral ook doordat serumconcentraties van AMH onafhankelijk zijn van het moment van de cyclus waarop het bloedmonster verkregen is.

Tenslotte blijft AMH de beste indicator voor de kwaliteit van prepuberale Sertoli-celfunctie bij jongens. Bij volwassen mannen is inhibine B een betere marker dan AMH, omdat inhibine-B-spiegels ook een indicatie over de kwaliteit van de spermatogenese kunnen geven.

Literatuur

1. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-91.
2. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
3. Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature* 1994; 370: 341-7.
4. Kirsch T, Sebald W, Dreyer MK. Crystal structure of the BMP-2-BRIA ectodomain complex. *Nat Struct Biol* 2000; 7: 492-6.
5. Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390: 465-71.
6. Visser JA, Olaso R, Verhoef-Post M, Kramer P, Themmen APN, Ingraham HA. The serine/threonine transmembrane receptor ALK2 mediates Müllerian inhibiting substance signaling. *Mol Endocrinol* 2001; 15: 936-45.
7. Belville C, Jamin SP, Picard JY, Jossen N, di Clemente N. Role of type I receptors for anti-Müllerian hormone in the SMAT-1 Sertoli cell line. *Oncogene* 2005; 24: 4984-92.
8. Visser JA. AMH signaling: from receptor to target gene. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 65-73.
9. Jost A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. *Arch Anat Microsc Morphol Exp* 1947; 36: 217-315.
10. Vigier B, Tran D, du Mesnil du Buisson F, Heyman Y, Jossen N. Use of monoclonal antibody techniques to study the ontogeny of bovine anti-Müllerian hormone. *J Reprod Fertil* 1983; 69: 207-14.
11. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836-44.

12. Hirobe S, He WW, Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance messenger ribonucleic acid expression in granulosa and Sertoli cells coincides with their mitotic activity. *Endocrinology* 1992; 131: 854-62.
13. Hirobe S, He WW, Gustafson ML, MacLaughlin DT, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance gene expression in the cycling rat ovary correlates with recruited or graafian follicle selection. *Biol Reprod* 1994; 50: 1238-43.
14. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen APN, Grootegoed JA. Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995; 136: 4951-62.
15. Ueno S, Takahashi M, Manganaro TF, Ragin RC, Donahoe PK. Cellular localization of müllerian inhibiting substance in the developing rat ovary. *Endocrinology* 1989; 124: 1000-6.
16. Ueno S, Kuroda T, MacLaughlin DT, Ragin RC, Manganaro TF, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance in the adult rat ovary during various stages of the estrous cycle. *Endocrinology* 1989; 125: 1060-6.
17. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BCJM, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 77-83.
18. Vigier B, Legeai L, Picard JY, Josso N. A sensitive radioimmunoassay for bovine anti-Müllerian hormone, allowing its detection in male and freemartin fetal serum. *Endocrinology* 1982; 111: 1409-11.
19. Josso N, Legeai L, Forest MG, Chaussain JL, Brauner R. An enzyme linked immunoassay for anti-müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 23-7.
20. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, Lhomme C, Picard JY, Bidart JM, Rey R. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 540-4.
21. Al-Qahtani A, Muttukrishna S, Appasamy M, Johns J, Cranfield M, Visser JA, Themmen APN, Groome NP. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 267-73.
22. Freour T, Mirallie S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barriere P, Masson D. Measurement of serum Anti-Müllerian Hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in Assisted Reproduction Technology (ART). *Clin Chim Acta* 2007; 375: 162-4.
23. Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky RB, Josso N, Vigier B, Cate RL. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 247-57.
24. Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarras P. AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 21-31.
25. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 571-6.
26. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79: 415-25.
27. Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen APN. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140: 5789-96.
28. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002; 143: 1076-84.
29. Clemente N di, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R, Picard JY, Vigier B, Josso N, Cate R. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 1006-20.
30. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142: 4891-9.
31. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131: 1-9.
32. Vet A de, Laven JS, Jong FH de, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357-62.
33. Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, van de Lang-Born BM, de Jong FH, Groome NP, Themmen APN, Visser JA. Serum anti-müllerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology* 2006; 147: 3228-34.
34. Anderson RA, Themmen APN, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 2583-92.
35. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen APN, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.
36. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21: 3103-7.
37. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* 2003; 18: 328-32.
38. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-71.
39. Rooij IA van, Broekmans FJ, Velde ER te, Fauser BCJM, Bancsi LF, Jong FH de, Themmen APN. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065-71.
40. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril* 2002; 77: 141-6.
41. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957-62.
42. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen APN, De Jong FH, Fauser BCJM. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 318-23.

43. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol* 2000; 31: 1202-8.
44. Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 51-5.

Summary

Anti-Müllerian hormone in serum as marker of testicular and ovarial functions. Jong FH de, Themmen APN, Visser JA. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2007; 32: 47-51.

Anti-Müllerian Hormone (AMH) is a member of the family of growth and differentiation factors also comprising TGF β , activin and the BMPs. AMH exerts its effects through a combination of the AMH receptor type II, a number of activin receptor-like kinases (ALKs) and intracellular Smad proteins.

AMH is produced in the Sertoli cells in the testis. Early during foetal life AMH prevents the development of the Müllerian ducts in boys. Its serum levels remain high until early puberty, when the production of AMH in the Sertoli cells is suppressed by the increasing levels of intratesticular testosterone. After puberty, serum AMH remains detectable in men. Unlike levels of inhibin B, AMH concentrations are not directly related to spermatogenesis.

In the ovary AMH is produced by the granulosa cells of primary, secondary and early antral follicles. Serum AMH levels are directly correlated with the number of these growing follicles and are a measure ovarian reserve. Because the number of AMH producing follicles does not depend on the stage of the menstrual cycle, AMH levels are constant throughout the cycle. Apart from its role in ascertaining ovarian reserve, AMH levels can be used in the diagnosis of polycystic ovary syndrome, and -next to inhibin- of granulosa cell tumors in postmenopausal women.

Keywords: Anti-Müllerian hormone; testis; ovary