

HYPERANDROGENISME BIJ DE VROUW

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. J. SPERNA WEILAND
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN,
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
VRIJDAG 12 JUNI 1981 DES NAMIDDAGS
TE 2.00 UUR

DOOR

JOHANNES MARIA GERARDUS HOLLANDERS
geboren te Heerlen

1981

van Hooren Drukkerij B.V. - Heerlen

PROMOTOREN: PROF. DR. A.C. DROGENDIJK
PROF. DR. H.J. VAN DER MOLEN

CO-REFERENTEN: PROF. DR. J.C. BIRKENHÄGER
PROF. R. VAN STRIK

Spero invidiam

(Johann Arnold von Clermont, Vaals 1761)

VOORWOORD

Dit proefschrift kwam tot stand onder leiding van prof. dr. A.C. Drogendijk en prof. H.J. van der Molen.

Het onderzoek vond plaats op de afdeling Gynaecologie en Verloskunde (dr. Th.J. van Sante, dr. L.A. Schellekens, dr. J.E.G.M. Stoot en dr. J.M.H. Ubachs) en het Klinisch Chemisch laboratorium (prof. dr. P.J. Brombacher en dr. A.H.J. Gijzen) van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen.

De bepaling van androsteendion, dehydroepiandrosteron, dehydroepiandrosteron-sulfaat en SHBG werd verricht op de afdeling Biochemie (dr. F.H. de Jong) van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Waardevolle adviezen bij opzet en uitvoering van de statistische bewerking werden verkregen van prof. R. van Strik van de afdeling Biostatistica, Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Van de velen die bij het tot stand komen van dit proefschrift behulpzaam en tot steun waren, worden in het bijzonder vermeld:

Dr. L.A. Schellekens met zijn nimmer aflatende steun en vertrouwen, de heer H. Janssen, de heer J. Marell en de heer P. Verheesen van het Klinisch Chemisch en het Isotopen laboratorium van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen, die de 17-ketodiagrammen en een groot gedeelte van de bepalingen in plasma verrichtten,

drs. M.J. Mol die voor het prospectieve onderzoek de medikatie verzorgde en de sleutel tot de codering beheerde,

zr. C.W. Joosten van de Functie-afdeling van het de Wever Ziekenhuis die ervoor zorg droeg dat het prospectief onderzoek volgens protocol kon verlopen,

drs. T.H.B. Salemans die in het kader van zijn keuzevakstage het onderzoek naar de referentiewaarden van het 17-ketodiagram verrichtte,

drs. J.W.M. Jongen, drs. N.T.C.M. de Pree en drs. H.R.W.B. de Voogd die het manuscript van kritische opmerkingen voorzagen,

mej. A.H.G.M. Gerritsen die de literatuurlijst korrigeerde,

D. Canter M.B. die de samenvatting in het Engels vertaalde,

mevr. S.B. Hollanders-van Galen (Syl) die bergen typewerk verzette en met Steffie het meeste ongemak ondervond,

mevr. M. in der Hees-van der Loo, mej. M. Schnieders en mevr. R. Knops-Rijsterborgh, die bij het uitwerken van het manuscript hun medewerking verleenden,

de directie en de medische staf van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen, voor de geboden steun.

De tekening op de omslag is afkomstig van mej. I. Huisman naar het origineel dat door José de Ribera van Magdalena Ventura werd gemaakt (1631).

INHOUD

Voorwoord.

Lijst van gebruikte afkortingen. 17

Inleiding. 19

Deel I : LITERATUURONDERZOEK

Hoofdstuk 1

ANDROGENE STEROIDEN

1.1.	Definitie en biologische activiteit van androgene hormonen.	21
1.2.	Biochemie van androgene steroïden.	22
1.2.1.	Werkingsmechanisme van steroïdhormonen.	22
1.2.2.	Chemie en biosynthese van androgene steroïden.	22
1.2.3.	De rol van androgene steroïden van conceptie tot adolescentie.	23
1.2.3.1.	Eerste trimester van de zwangerschap.	23
1.2.3.2.	Tweede en derde trimester van de zwangerschap.	23
1.2.3.3.	Neonataal.	23
1.2.3.4.	Prepuberaal.	25
1.2.3.5.	Algemene werking van androgene steroïden.	25
1.3.	Enkele historische gegevens.	25
1.4.	Hyperandrogenisme.	27
1.4.1.	Definitie van hyperandrogenisme.	27
1.4.2.	Problemen bij de evaluatie van hyperandrogenisme.	27

Hoofdstuk 2

KLASSIFICATIE VAN HYPERANDROGENISME

2.1.	Definities.	29
2.2.	Primair hyperandrogenisme.	29
2.2.1.	Primair ovarieel hyperandrogenisme.	29
2.2.1.1.	Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme.	29
2.2.1.2.	Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme.	35
2.2.2.	Primair adrenaal hyperandrogenisme.	36
2.2.2.1.	Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme.	36
2.2.2.2.	Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme.	38
2.2.3.	Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme.	38

2.3.	Secundair hyperandrogenisme.	38
2.3.1.	Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen.	38
2.3.2.	Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.	40
2.3.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing.	40
2.3.2.2.	Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie.	40
2.3.3.	Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom.	41
2.3.4.	Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen.	41
2.3.5.	Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme.	42

Hoofdstuk 3

HET METABOLISME VAN ANDROGENE STEROÏDEN

3.1.	Het normale metabolisme van androgene steroïden bij de vrouw.	43
3.1.1.	Biosynthese en biotransformatie van androgene steroïden bij de vrouw.	43
3.1.2.	Secretie van androgene steroïden door het ovarium.	45
3.1.3.	Regulatie van de secretie van androgene steroïden bij de vrouw.	46
3.1.4.	Secretie van androgene steroïden door de bijnierschors bij de vrouw.	47
3.1.5.	Plasmakonzentratie, production rate en metabolic clearance rate van enkele C-19 steroïden bij de vrouw.	48
3.2.	Het metabolisme van androgene steroïden bij hyperandrogene vrouwen.	50
3.2.1.	Primair hyperandrogenisme.	50
3.2.1.1.	Primair ovarieel hyperandrogenisme.	50
3.2.1.1.1.	Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme.	50
3.2.1.1.2.	Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme.	53
3.2.1.2.	Primair adrenaal hyperandrogenisme.	53
3.2.1.2.1.	Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme.	53
3.2.1.2.2.	Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme.	54
3.2.1.3.	Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme.	54
3.2.2.	Secundair hyperandrogenisme.	56
3.2.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen.	56
3.2.2.2.	Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.	56

3.2.2.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing.	56
3.2.2.2.2.	Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie.	56
3.2.2.3.	Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom.	56
3.2.2.4.	Secundair hyperandrogenisme door congenitale afwijkingen.	56
3.2.2.5	Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme.	57

Hoofdstuk 4

SYMPTOMEN VAN HYPERANDROGENISME

4.1.	Symptomen.	59
4.1.1.	Huidsymptomen:	60
	hirsutisme	
	acne	
	seborrhoe	
	alopecia.	
4.1.2.	Infertiliteit.	64
4.1.2.1.	Anovulatie.	64
4.1.2.2.	Infertiliteit niet veroorzaakt door anovulatie:	65
	corpus luteum insufficiëntie	
	verhoogde kans op abortus.	
4.1.3.	Virilisatie c.q. defeminisatie.	65
4.1.4.	Metabole effecten.	66
4.1.5.	Effecten op het endometrium.	67
4.2.	Relatie tussen de symptomen van hyperandrogenisme en het metabolisme van androgene steroïden.	67
4.3.	Symptomen gerangschikt naar klassificatie van hyperandrogenisme.	69
4.3.1.	Primair hyperandrogenisme.	69
4.3.1.1.	Primair ovarieel hyperandrogenisme.	69
4.3.1.1.1.	Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme.	69
4.3.1.1.2.	Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme.	71
4.3.1.2.	Primair adrenaal hyperandrogenisme.	71
4.3.1.2.1.	Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme.	71
4.3.1.2.2.	Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme.	72
4.3.2.	Secundair hyperandrogenisme.	73
4.3.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen.	73
4.3.2.2.	Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.	73
4.3.2.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing.	73
4.3.2.2.2.	Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie.	74

4.3.2.3.	Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom.	74
4.3.2.4.	Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen.	74
4.3.2.5.	Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme.	74

Hoofdstuk 5

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK VAN HYPERANDROGENISME

5.1.	Overzicht der verschillende bepalingsmethoden.	75
5.1.1.	Overwegingen bij de keuze in welk medium de hormoonbepalingen verricht zullen worden.	75
5.1.2.	Diagnostiek van hyperandrogenisme door hormoonbepaling in urine.	76
5.1.3.	Diagnostiek van hyperandrogenisme door hormoonbepaling in plasma of serum.	80
5.1.4.	Functieproeven bij de diagnostiek van hyperandrogenisme.	82
5.2.	Laboratoriumbevindingen gerangschikt naar klassificatie van hyperandrogenisme.	85
5.2.1.	Primair hyperandrogenisme.	85
5.2.1.1.	Primair ovarieel hyperandrogenisme.	85
5.2.1.1.1.	Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme.	85
5.2.1.1.2.	Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme.	86
5.2.1.2.	Primair adrenaal hyperandrogenisme.	87
5.2.1.2.1.	Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme.	87
5.2.1.2.2.	Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme.	87
5.2.1.3.	Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme.	88
5.2.2.	Secundair hyperandrogenisme.	88
5.2.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen.	88
5.2.2.2.	Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.	88
5.2.2.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing.	88
5.2.2.2.2.	Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie.	89
5.2.2.3.	Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom.	89
5.2.2.4.	Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen.	89
5.2.2.5.	Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme.	89
5.3.	Schema van laboratoriumonderzoek bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme.	89

5.3.1.	Diagnose hyperandrogenisme.	90
5.3.2.	Differentieel diagnose primair en secundair hyperandrogenisme.	90
5.3.3.	Differentieel diagnose functioneel en organisch primair hyperandrogenisme.	92
5.3.4.	Lokaliseren van primair organische vormen van hyperandrogenisme.	92

Hoofdstuk 6

THERAPIE VAN HYPERANDROGENISME

6.1.	Inleiding.	93
6.2.	Overzicht der medikamenteuze en chirurgische wijzen van beïnvloeding van hyperandrogenisme bij de vrouw.	93
6.2.1.	Behandeling met vrouwelijke hormonen.	93
6.2.1.1.	Behandeling met oestrogene stoffen.	93
6.2.1.2.	Behandeling met progestagene stoffen.	94
6.2.1.3.	Behandeling met een combinatie van oestrogene en progestagene stoffen.	94
6.2.2.	Behandeling met stoffen die voornamelijk de steroidsynthese in de bijnierschors beïnvloeden.	95
6.2.2.1.	Behandeling met glucocorticoiden.	95
6.2.2.2.	Behandeling met stoffen die de steroidsynthese in de bijnierschors door middel van enzymremming beïnvloeden.	97
6.2.3.	Behandeling met anti-androgene stoffen.	97
6.2.4.	Behandeling met stoffen die met de dopaminestofwisseling interfereren.	98
6.2.4.1.	Bromocryptine.	98
6.2.5.	Behandeling met ovulatie inducerende middelen.	99
6.2.5.1.	Anti-oestrogene stoffen (clomifeen).	99
6.2.5.2.	Gonadotrope stoffen (FSH, LH).	99
6.2.6.	Chirurgische therapie.	100
6.2.6.1.	Wigresectie van één of beide ovaria.	100
6.2.6.2.	Adrenalectomie, ovariectomie.	100
6.2.7.	Kosmetische behandeling.	101
6.3.	Therapie gerangschikt naar klassificatie van hyperandrogenisme.	101
6.3.1.	Primair hyperandrogenisme.	101
6.3.1.1.	Primair ovarieel hyperandrogenisme.	101
6.3.1.1.1.	Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme.	101
6.3.1.1.2.	Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme.	103
6.3.1.2.	Primair adrenaal hyperandrogenisme.	103
6.3.1.2.1.	Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme.	103

6.3.1.2.2.	Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme.	104
6.3.1.3.	Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme.	104
6.3.2.	Secundair hyperandrogenisme.	104
6.3.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen.	104
6.3.2.2.	Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.	104
6.3.2.2.1.	Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing.	104
6.3.2.2.2.	Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie.	104
6.3.2.3.	Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom.	105
6.3.2.4.	Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen.	105
6.3.2.5.	Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme.	105
6.4.	Therapie-overzicht van hyperandrogenisme.	105
6.5.	Slotopmerkingen.	107

Deel II: EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk 7

BESCHRIJVING VAN DE BIJ HET ONDERZOEK GEBRUIKTE BEPALINGSTECHNIEKEN EN DE DAARMEE VERKREGEN REFERENTIEWAARDEN

7.1.	Methoden.	109
7.1.1.	Gaschromatografische bepaling van zes 17-ketosteroiden, pregnaandiol en pregnaantriol volgens Brombacher.	109
7.1.2.	Bepaling van androsteendion, dehydro-epi-androsteron, dehydro-epi-androsteronsulfaat en SHBG.	113
7.1.3.	Bepaling van de andere steroïden.	114
7.2.	Referentiewaarden.	114
7.2.1.	Referentiewaarden van het 17-ketodiagram.	114
7.2.2.	Referentiewaarden van androsteendion, dehydro-epi-androsteron, dehydro-epi-androsteronsulfaat en SHBG.	116
7.2.3.	Referentiewaarden van de andere steroïden.	118

Hoofdstuk 8

RETROSPEKTIEVE ANALYSE VAN BEVINDINGEN BIJ 167 PATIENTEN MET EEN ABNORMAAL 17-KETODIAGRAM

8.1.	Doel van de analyse.	119
8.2.	Samenstelling van de patientengroep.	119
8.3.	Gevolgde onderzoek- en behandelprocedure, daarbij gebruikte methoden en definities van de gehanteerde begrippen.	120
8.4.	Resultaten van de analyse.	123
8.4.1.	Verdeling en samenhang van de symptomen van hyperandrogenisme.	123
8.4.2.	Vergelijking van het abnormaal 17-ketodiagram met andere laboratoriumonderzoeken.	129
8.4.3.	Resultaten van de op basis van het abnormaal 17-ketodiagram ingestelde therapie met dexamethason.	131
8.5.	Samenvatting.	133

Hoofdstuk 9

EEN VERGELIJKEND EN PROSPEKTIEF, DUBBELBLIND ONDERZOEK NAAR DE UITSCHIEDING EN DE PLASMAKONCENTRATIES VAN ANDROGENE STEROIDEN EN DE INVLOED HIEROP VAN DEXAMETHASON EN PLACEBO

9.1.	Doel van het onderzoek.	135
9.2.	Protokol.	135
9.2.1.	Patienten.	135
9.2.2.	Medikatie.	138
9.2.3.	Laboratoriumbepalingen.	138
9.2.4.	Statistiek.	139
9.3.	Resultaten.	140
9.3.1.	Onderzoek naar de mogelijke etiologie van het hyperandrogenisme bij de door ons onderzochte patienten.	140
9.3.2.	Uitscheiding en plasmakonzentraties van androgene steroïden onder invloed van dexamethason en placebo.	143
9.3.3.	Korrelatie tussen androgenen in plasma en urine.	154
9.3.4.	Secundaire vraagstellingen.	154
9.4.	Konklusies.	155

Hoofdstuk 10

ALGEMENE BESCHOUWINGEN 157

Samenvatting. 165

Summary. 168

In de tekst vermelde literatuur. 171

Curriculum vitae. 193

GEBRUIKTE AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

A	= androsteendion
ABP	= androgen binding protein
ACTH	= adrenocorticotroop hormoon
AMP	= adenosine monofosfaat
Aq.	= aqua
BTC	= basale temperatuurcurve
°C	= graad Celsius
¹⁴ C	= koolstof ¹⁴
CASH	= cortical androgen stimulating hormone
cm	= centimeter
CRF	= corticotropin releasing factor
d.d.	= per dag
DHEA	= dehydroepiandrosteron
DHEA-S	= dehydroepiandrosteronsulfaat
DHT	= dihydrotestosteron
dpm.	= deeltjes per miljoen
E	= etiocholanolon
E ₂	= 17β-oestradiol
e.a.	= en anderen
E/A	= etiocholanolon/androsteron
E/l	= eenheden per liter
FSH	= follikel stimulerend hormoon
ft	= feet
GH	= groeihormoon
³ H	= tritium
HCG	= human chorionic gonadotropin
HCL	= zoutzuur
HLA	= human lymphocyte antigen
HMG	= human menopausal gonadotropin
¹²⁵ I	= jodium ¹²⁵
i.c.	= in casu
Kg	= kilogram
L	= liter
LH	= luteiniserend hormoon
LHRH	= luteinizing hormone releasing hormone
M	= molair
MCR	= metabolic clearance rate
μg	= microgram (= 10 ⁻⁶ gram)
mg	= milligram (= 10 ⁻³ gram)
min.	= minuut
μl	= microliter (= 10 ⁻⁶ liter)
ml	= milliliter (= 10 ⁻³ liter)
mm	= millimeter (= 10 ⁻³ meter)

mmol	= millimol ($= 10^{-3}$ mol)
MPA	= medroxyprogesteronacetaat
n	= aantal
n-	= nuchter
Na	= natrium
N ₂	= stikstof
ng	= nanogram ($= 10^{-9}$ gram)
nmol	= nanomol ($= 10^{-9}$ mol)
OAC	= orale anticonceptiva
P	= progesteron
p	= de overschrijdingskans
³² P	= fosfor ³²
pH	= zuurgraad
PK	= plasmakoncentratie
POS	= polycysteus ovariumsyndroom
PR	= production rate
PRL	= prolactine
RIA	= radioimmunoassay
sec.	= seconde
SBP	= sex steroid binding globulin
S.D.	= standaard deviatie
SHBG	= sex hormone binding globulin
T	= testosteron
T ₄	= thyroxine
TBG	= thyroxin binding globulin
TEBG	= testosterone-estradiol binding globulin
TSH	= thyroid stimulating hormone
TRH	= thyrotropin releasing hormone
vesp.	= des avonds
vs.	= versus
v/v	= volumeverhoudingen
$\bar{x}$	= het gemiddelde van een aantal waarnemingen
<	= kleiner dan
>	= groter dan

INLEIDING

De interacties tussen hypothalamus, hypofyse en ovarium zijn in de laatste decennia het onderwerp van vele onderzoeken geweest. Van stoffen als LHRH, LH, oestrogene en progestagene steroïden zijn structuur, secretie als ook de regulatie door middel van positieve en negatieve feedback systemen uitvoerig onderzocht. Ook de rol van prolactine bij deze interacties is in het laatste decennium grotendeels opgehelderd. De mogelijke rol van androgene steroïden is echter nog steeds niet duidelijk.

Het was reeds lang bekend dat bij gynaecologische patiënten met een verhoogde uitscheiding van 17-ketosteroiden, een gestoorde gonadale functie te herstellen was door behandeling met glucocorticoiden. Sommige patiënten met dezelfde symptomen hadden een normale 17-ketosteroiduitscheiding in urine. De mogelijkheid tot het bepalen van individuele metabolieten van androgene steroïden in urine en plasma introduceerde een verfijning van de diagnostiek. Het feit dat patiënten met anovulatie met succes behandeld konden worden met glucocorticoiden roept de vraag op naar de mogelijke etiologie van de hyperandrogene invloed, daar immers een ovariële functiestoornis behandeld werd met bijnierschors hormoon.

Toepassing van een gaschromatografische methode voor de bepaling van de uitscheiding van individuele steroïden in 24-uurs urine van gynaecologisch-endocrinologische patiënten op de polikliniek van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen gaf de indruk dat gunstige resultaten werden bereikt bij de indicatiestelling tot behandeling en verdere begeleiding van patiënten met symptomen van hyperandrogenisme. Met behulp van deze gefractioneerde bepaling van 17-ketosteroiden in 24-uurs urine leek een duidelijker beleid voor patiënten met één of meerdere symptomen van hyperandrogenisme mogelijk.

Om inzicht te verkrijgen in de rol van hyperandrogenisme bij patiënten met gynaecologische symptomen en de endocriene effecten van de therapie met glucocorticoiden werd een onderzoek verricht naar de relatie tussen uitscheiding van 17-ketosteroiden in urine, diverse hormoon parameters in plasma en de klinische symptomen. Hiertoe bevat dit proefschrift de volgende onderdelen:

1. *Een literatuuronderzoek* naar de gynaecologisch-klinische betekenis van androgenen met het doel tot een diagnostisch en therapeutisch bruikbare systematische indeling van hyperandrogenisme te komen.
2. *Een retrospectieve analyse* van de behandelde patiënten met een afwijkend 17-ketodiagram waarin de klinische kenmerken mede in relatie tot het resultaat van de behandeling werden nagegaan.
3. *Een prospectief onderzoek* bij gynaecologische patiënten met symptomen van hyperandrogenisme, mede om mogelijk nader inzicht te verwerven in de oorzaken van het hyperandrogenisme.

Deel 1: LITERATUURONDERZOEK

Hoofdstuk 1

ANDROGENE STEROIDEN

1.1. DEFINITIE EN BIOLOGISCHE AKTIVITEIT VAN ANDROGENE HORMONEN

Androgene hormonen worden gedefinieerd als stoffen die de groei van secundaire geslachtskenmerken bij de man induceren of onderhouden (Dorfman en Shipley 1956). Alle androgenen zijn steroïdhormonen.

De biologische activiteit van de diverse androgenen wordt gewoonlijk gemeten aan de uitwerking van androgenen op organen. Hiervoor wordt bijv. gebruik gemaakt van de hanekam of bij de rat van de vesicula seminalis, de ventrale prostaat of de musculus levator ani. De relatieve biologische activiteit van diverse androgene steroïden is weergegeven in tabel 1.1..

Tabel 1.1. Relatieve biologische aktiviteit van enkele androgene steroïden (Dorfman en Shipley 1956, Bardin en Mahoudeau 1970)

C-19 steroïd	Vesicula seminalis	Hanekam
Testosteron	100	100
Dihydrotestosteron	200	75
Androstaandiol	33	75
Androsteron	10	10
Dehydro-epi-androsteron	3	16
Etiocholanolon	0	0

De weergegeven getallen zijn uitgedrukt in percenten ten opzichte van testosteron welks androgene aktiviteit op 100% gesteld is.

Bij de mens toont testosteron en dihydrotestosteron een sterke androgene werking, androstaandiol is matig en DHEA slechts in zeer geringe mate androgeen actief (Rosenfield 1972).

Andere methoden om de biologische aktiviteit van androgene steroïden te beschrijven betreffen de mate van retentie van stikstof, fosfor en kalium en de mate van excretie van kreatinine en calcium na het toedienen van androgenen. Ook kan de produktie van sebum als een parameter voor androgene aktiviteit worden gebruikt (Dorfman en Shipley 1956).

1.2. BIOCHEMIE VAN ANDROGENE STEROIDEN

1.2.1. Werkingsmechanisme van steroidhormonen

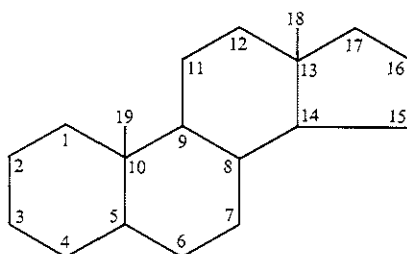
De steroidhormonen worden in het plasma getransporteerd in de vorm van complexen met bindingseiwitten. In voor androgenen gevoelige cellen (target cells) worden deze hormonen gebonden aan een zeer specifiek intracellulair eiwit, de *receptor*. Deze binding aan de receptor is specifiek voor elke biologisch actieve vorm van het hormoon. Hoe het hormoon-receptorkomplex naar de kern wordt getransporteerd is nog niet geheel duidelijk. Binnen het kernchromatine wordt het hormoon-receptorkomplex gedurende een bepaalde tijd vastgehouden door een bepaalde kernsubstantie, de *acceptor*.

Het hormoon-receptorkomplex is binnen de kern verantwoordelijk voor de eerste stap bij de vertaling van genetische informatie: de synthese van nieuw boodschapper-RNA. De afbraak van het hormoon-receptorkomplex geschiedt door een nog niet nader gedefinieerd proces.

1.2.2. Chemie en biosynthese van androgene steroiden

Androgenen zijn stoffen die zijn opgebouwd uit een cyclopentenophenanthreen skelet, zie figuur 1.1.

Fig. 1.1. C 19 Cyclopentenophenanthreen skelet.



Dit skelet bezit 19 C-atomen. Op de plaatsen 10 en 13 bevinden zich $-\text{CH}_3$ groepen, op de plaatsen 3 en 17 bevinden zich dikwijls hydroxyl- of ketongroepen.

De wijze waarop de nomenclatuur van steroidhormonen tot stand komt wordt weergegeven in tabel 1.2.

Tabel 1.2. Basisnomenclatuur van steroiden.

Substitutie van	Prefix	Suffix
1. - - - -	- - - -	-aan
2. $-\text{OH}$	Hydroxy	-ol
3. $=\text{O}$	Keto	-on
4. Onverzadigde verbinding	Delta	-een

Indien de in de eerste kolom weergegeven groep is gesubstitueerd, begint respectievelijk eindigt de steroidnaam met de in de tweede respectievelijk derde kolom aangeven voegsels.

De biologische aktiviteit der diverse androgenen hangt af van de aanwezigheid van een hydroxyl- of ketongroep op plaats 17.

De biosynthese van C19-steroiden is schematisch weergegeven in Fig. 1.2. (bladzijde 24).

1.2.3. De rol van androgene steroiden van conceptie tot adolescentie

1.2.3.1. Het eerste trimester van de zwangerschap

De androgenen spelen een belangrijke rol bij de seksuele differentiatie van de mens. In afwezigheid van funktionerende testes ontwikkelt een mannelijke foetus vrouwelijke genitalia interna en externa (Rosenfield 1972). De testosteronsecretie door de foetale testes stimuleert de differentiatie van de gangen van Wolff tot epididymis, vas deferens en vesicula seminalis, het tuberculum genitale groeit uit tot penis en de labia fuseren. De regressie van de gangen van Müller is geen effect dat door testosteronsecretie veroorzaakt wordt (Mainwaring 1977).

1.2.3.2. Tweede en derde trimester van de zwangerschap

In het begin van het tweede trimester begint de foetale bijnierschors grote hoeveelheden androgene steroiden te produceren. Er bestaat nog een deficiëntie in de aanmaak van diverse enzymen van de bijnier bij de foetus (voornamelijk 3β -hydroxysteroiddehydrogenase en C19 sulfatase). De placenta produceert alle voornoemde enzymen in overmaat waardoor de androgene steroiden in de placenta omgezet worden tot oestrogenen.

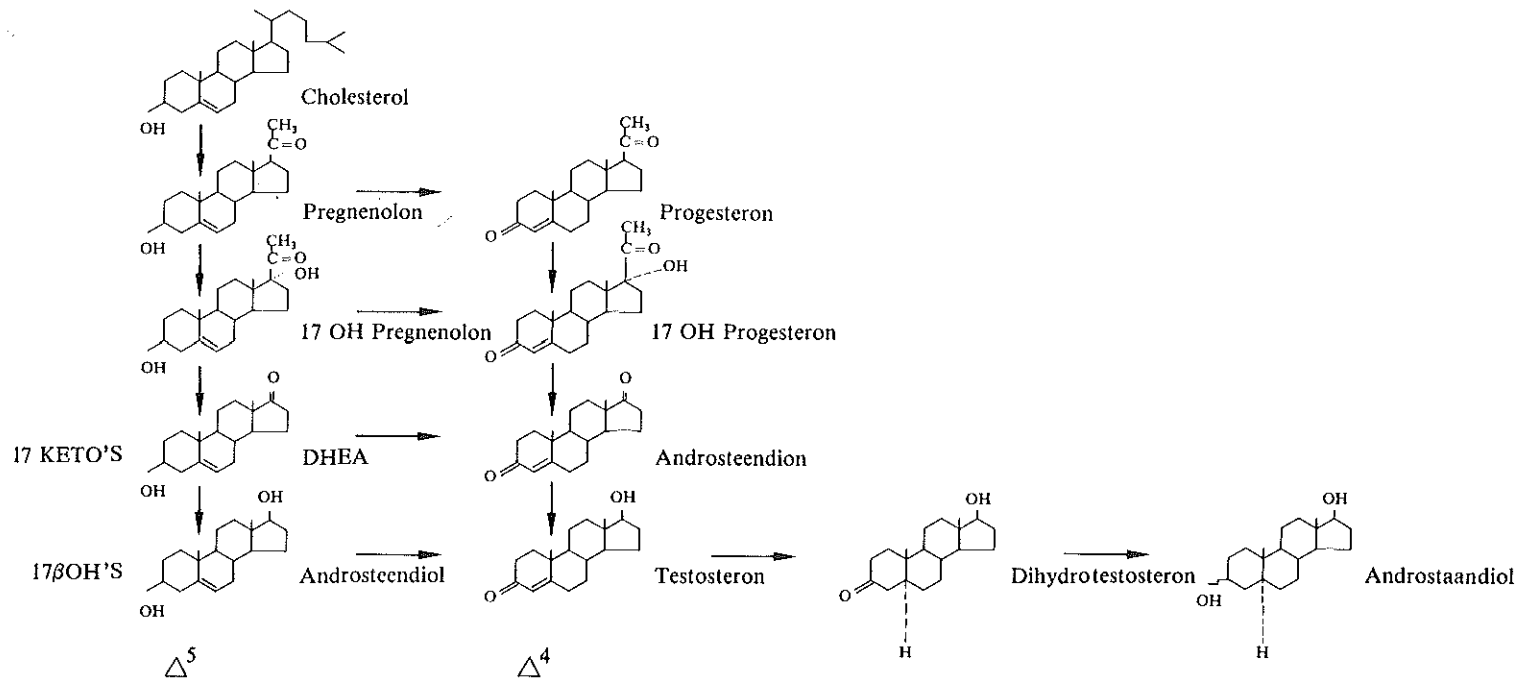
1.2.3.3. Neonataal

Gedurende een kritische periode onmiddellijk na de geboorte speelt de secretie van de androgenen een belangrijke rol zowel bij de differentiatie van de hypothalamo-hypofysaire-gonadale-adrenale as, als bij de differentiatie van diverse androgene doelorganen (Mainwaring 1977).

Bij proefdieren neemt de groei van de secundaire mannelijke geslachtsorganen sterk toe indien de dieren in de neonatale periode aan stimulatie door androgene steroiden worden blootgesteld.

De enzymproductie in de lever verkrijgt op irreversibele wijze een mannelijk patroon door blootstelling aan androgenen gedurende de neonatale periode. Dit proces staat bekend als *neonatale imprinting* (dat wil zeggen dat bij de man een hogere aktiviteit dan bij de vrouw ontstaat).

Fig. 1.2. Schema van de biosynthese van C19 steroiden.



1.2.3.4. Prepuberaal

In de prepuberale periode zijn dehydro-epi-androsteron en dehydro-epi-androsteron-sulfaat kwantitatief de belangrijkste androgene steroïden. Mogelijk spelen deze androgenen een rol bij de normale prepuberale groei. Effecten van dehydro-epi-androsteron op botrijping en calcificatie zijn aangetoond door Rosenfield in 1972. Androgene steroïden spelen een rol bij de initiatie van de puberteit. Toegenomen productie van voornamelijk adrenale androgenen, DHEA en DHEA-S valt namelijk waar te nemen vanaf het zesde levensjaar (Rosenfield 1971). Deze toename in productie begint twee jaar vóórdat de gonadotropines en de gonadale hormonen gaan stijgen.

Het feit dat de adrenarche vóór de gonadarche plaatsvindt en dat toegenomen productie van adrenale androgenen een rol speelt bij de groei van pubis- en okselbehaarings, zijn mogelijk aanwijzingen dat de adrenarche een rol speelt bij de initiatie van de puberteit en de rijping van hypothalamisch-hypofysair-gonadale-adrenale as (Grumbach e.a. 1977).

1.2.3.5. Algemene werking van androgene steroïden

Behalve de als definitie gehanteerde werking op de secundaire mannelijke geslachtskenmerken hebben androgene steroïden nog de volgende fysiologische invloeden:

- beïnvloeding van het seksuele gedrag bij man en vrouw
- stimulering van het eiwitmetabolisme en van de lichaamsgroei
- versnelling van de ossificatie
- een synergistische werking met oestrogenen ten aanzien van het eiwitmetabolisme
- voor sommige effecten bestaat er een antagonistische werking met oestrogenen (bijvoorbeeld groei van de vrouwelijke genitalia interna en externa en van de mammae).

1.3. ENKELE HISTORISCHE GEGEVENS

Aristoteles was de eerste die, zoals wordt vermeld in de *Historia Animalium* (vol. 4, boek 9), bij de haan diepgaande veranderingen beschreef na castratie. Er zijn aanwijzingen dat men in China reeds ten tijde van de Europese Renaissance steroïden gezuiverd en geïsoleerd heeft (Needham en Lu 1968). In 1905 werd door Starling een concept over de aard van de hormonen geformuleerd: hormonen zijn chemische boodschappers die door kliersecretie in de bloedbaan terecht komen en elders groei en functie van organen kunnen regelen. Pézard toonde in 1911 de hormonale activiteit van testiculaire extracten aan. Champy en Kritch vermeldde in 1925 dat ook ovariumextracten androgene eigenschappen vertonen.

De periode tussen 1920 en 1940 wordt gekenmerkt door een snelle ontwikke-

ling van de endocrinologie onder andere doordat het mogelijk werd om weefsel op coupe te snijden en te conserveren. De experimentele fysiologie ontwikkelde zich snel en vooral de stereochemie en de organische synthese namen een hoge vlucht. Snel werd duidelijk dat steroidhormonen in verschillende categorieën ingedeeld moesten worden; categorieën die elk gekenmerkt werden door een bepaalde biologische activiteit. Steroidhormonen geproduceerd door de testes werden androgenen genoemd naar het Grieks andros (man) en genos (afkomst).

In 1934 werd door Butenandt en Tschernink voor de eerste maal androsteron geïsoleerd. Al snel hierna werd testosteron, het belangrijkste androgene steroid, gezuiverd en geïsoleerd namelijk door David e.a. in 1935.

De eerste beschrijvingen van sclerotische ovaria in de Europese literatuur dateren van Chereau uit 1844. In 1895 werd door Waldo een positief therapeutisch effect van resectie van de polycysteuze ovaria beschreven. Het duurde echter tot 1935 alvorens Stein en Leventhal aantoonde dat het klinische beeld werd veroorzaakt door een verstoord hormonaal evenwicht. De eerste suggestie dat deze hormonale dysfunctie veroorzaakt wordt door excessieve androgeenproductie kwam van Greenblatt in 1953.

Was het tot omstreeks 1960 noodzakelijk om analyse van het androgeen-metabolisme langs indirecte weg (afbraakprodukten) te meten, met het ter beschikking komen van gelabelde radio-isotopen alsook met de verbetering van gaschromatografische technieken en het ontwikkelen van eiwitbindingsmethoden werd het mogelijk om directe informatie over productie, secretie en conversie van androgene steroiden te verkrijgen.

Hierdoor konden in plaats van bepalingen van een groep steroiden als geheel in de urine meer specifieke en gevoelige bepalingen van afzonderlijke steroiden in het plasma worden gerealiseerd.

Vanaf 1950 kreeg men de beschikking over radioactief gemerkte stoffen, dat wil zeggen relatief stabiele radio-isotopen waarvan eerst C^{14} en daarna H^3 en P^{32} werden ontwikkeld. Hierdoor werd het mogelijk de metabolisering van steroidhormonen beter te begrijpen. De echte doorbraak van deze technieken kwam echter pas later, omdat labeling van de biologisch werkzame steroiden en hun precursors nog weinig specifiek kon plaats hebben. Bovendien werden aanvankelijk gelabelde steroiden toegediend aan intacte proefdieren (waarbij de mogelijkheid van saturatie met endogene steroidhormonen echter niet werd onderkend). Deze ontwikkeling werd mogelijk door de synthese van met tritium gelabeld 17β -oestradiol door Jensen en Jacobson (1962) dat een sterk specifieke radio-activiteit bezat met een vrijwel exclusieve retentie door organen die gevoelig waren voor oestrogenen.

In 1954 werd door Hector en Pincus de delta-4 route beschreven (zie fig. 1.2.) In 1961 werd door Lipsett en Hökfelt de beschrijving van de delta-5 route hieraan toegevoegd. Mahesh e.a. toonden in 1962 aan dat androgenen in normale ovaria langs de delta-4 route gesynthetiseerd kunnen worden.

1.4. HYPERANDROGENISME

1.4.1. Definitie

Onder hyperandrogenisme wordt hier verstaan dat er een te sterke androgene invloed aanwezig is, welke kan blijken uit bepaalde klinische symptomen (zoals bijvoorbeeld hirsutisme, acne, seborrhoe of anovulatie) en/of een te hoge concentratie aan androgene steroïden in het plasma, al dan niet in combinatie met een te hoge uitscheiding in de urine van één of meer androgene steroïden of hun afbraakprodukten.

1.4.2. Problemen bij de evaluatie van hyperandrogenisme

Omdat androgene activiteit niet in chemische, doch in biologische termen wordt uitgedrukt, is het belangrijk om de verschillen in biologische activiteit der androgenen tussen verschillende species te onderscheiden (Kirschner en Bardin 1972). Zo is bijvoorbeeld androsteron een relatief sterk werkzaam androgeen bij ratten, maar bij primaten heeft het slechts een zeer lage androgene werkzaamheid.

De androgene steroïden worden bij de vrouw in meer dan één orgaan gesynthetiseerd en gesecerneerd namelijk in ovarium en bijnierschors. Dit impliceert onder meer dat de plasmaspiegel van de androgenen niet uitsluitend onder controle staat van hypothalamus en hypofyse.

Dit staat in tegenstelling tot de situatie bij de man waar testosteron vrijwel uitsluitend door één orgaan (de testes) wordt gesecerneerd en bij wie de bijnierschors slechts een ondergeschikte rol speelt. Er bestaat een eenvoudige feedback regulatie met LH, en de plasmaspiegel van testosteron is daarom een graadmeter van de secretie door de testes.

Nadat een androgeen werkzaam steroïd (vaak in de vorm van een precursor) gesecerneerd is, vinden biochemische omzettingen aan het steroïdskelet plaats welke de biologische activiteit sterk kunnen beïnvloeden. Een bepaald androgeen steroïd kan in verschillende doelorganen langs verschillende wegen gemetaboliseerd worden en ook afhankelijk van het betrokken doelorgaan een verschillend androgene activiteit ten toon spreiden (Mainwaring 1977). Zo is het zeer wel mogelijk dat een bepaalde metaboliet op een doelorgaan primair een groeistimulerende werking uitoefent, een andere metaboliet bij het zelfde doelorgaan primair een groeistimulerende werking uitoefent en een andere metaboliet bij het zelfde doelorgaan vooral de secretoire functie aktiveert (Baulieu e.a. 1968).

Daarnaast hebben verschuivingen in de androgenen bij de vrouw een andere achtergrond (bijnier, ovarium en konversie) dan bij de man (testes). Al deze factoren leiden ertoe dat evaluatie van hyperandrogenisme bij de vrouw een complexe zaak is.

KLASSIFICATIE VAN HYPERANDROGENISME

2.1. DEFINITIES

Onder *primair hyperandrogenisme* kan worden verstaan het tot uiting komen van een algemeen of lokaal te sterke androgene invloed in het lichaam door een centrale of perifere afwijking in de secretie of het metabolisme van de androgenen zelf.

Bij *secundair hyperandrogenisme* is de primaire afwijking in een andere stofwisselingssector gelegen welke echter wel invloed heeft op het metabolisme der androgene steroïden.

De hieronder volgende klassificatie van hyperandrogenisme werd door ons samengesteld op basis van gegevens uit de geraadpleegde literatuur.

Men zou hierin kunnen onderscheiden:

endocriene vormen, waarmee een *absolute* verhoging van de circulerende androgene steroïden bedoeld wordt en

metabole vormen waarbij de plasmakonzentraties normaal zijn, doch de symptomen ontstaan door bijvoorbeeld afwijkingen in de transporteiwitten of in het eindorgaan.

2.2. Primair hyperandrogenisme

2.2.1. Primair ovarieel hyperandrogenisme

2.2.1.1. Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme

Histologisch kunnen in deze groep verschillende beelden onderscheiden worden:

- polycysteus ovariumsyndroom
- hyperthecosis ovarii
- hyperplasie van het stroma ovarii
- hiluscel hyperplasie.

POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM

Het polycysteus ovariumsyndroom is een zeer heterogeen ziektebeeld met een groot scala aan klinische symptomen. De criteria die door diverse auteurs worden gehanteerd voor het stellen van de diagnose, vertonen een zo mogelijk nog grotere diversiteit. Een van de belangrijkste redenen hiervoor is dat wat histologisch een polycysteus ovarium genoemd kan worden vaak een eindstadium is, waaraan zeer verschillende stoornissen ten grondslag kunnen liggen. Bij de bespreking van de etiologie van het POS zal hierop nader worden ingegaan.

Historisch gezien is de beschrijving door Stein en Leventhal in 1935 van het naar hun genoemde syndroom, gekenmerkt door hirsutisme, infertiliteit, amenorrhoe, obesitas en anovulatie een eerste stap geweest op weg naar wat tegenwoordig het polycysteus ovariumsyndroom genoemd kan worden. Werd de diagnose Stein-Leventhal syndroom uitsluitend gesteld op klinische criteria (het aanwezig zijn van vergrote ovaria was hierbij essentieel), datgene waaronder men tegenwoordig het POS verstaat, wordt voornamelijk endocrinologisch gedefinieerd. De begrippen syndroom van Stein-Leventhal en polycysteus ovariumsyndroom zijn derhalve niet synoniem.

Ook patiënten met minder symptomen dan beschreven door Stein en Leventhal kunnen lijdende zijn aan het POS en symptomen hebben van hyperandrogenisme. Niet zeker is of alle patiënten met het POS hyperandrogeen zijn. Voor het stellen van de diagnose primair ovarieel hyperandrogenisme is excessieve ovariële secretie van androsteendion en/of testosteron als voornaamste androgene steroïden een vereiste.

HYPERTHECOSIS OVARIÏ

Hyperthecosis ovarii is de histologische afwijking van het ovarium die door Fraenkel (1943) en Shippel (1955) werd beschreven. Het syndroom onderscheidt zich van andere vormen van polycysteuze ovaria door de aanwezigheid van geluteïniseerde thecacellen die zich op afstand van de theca interna in het stroma ovarii bevinden. De overige histologische afwijkingen worden zowel bij hyperthecosis als bij het polycysteus ovariumsyndroom gevonden.

HYPERPLASIE VAN HET STROMA OVARIÏ

Geïsoleerde hyperplasie van het stroma ovarii gaat zeer vaak gepaard met symptomen van hyperandrogenisme. Dit mag geen verbazing wekken aangezien het stroma in staat is androsteendion en testosteron te secerner (Rice en Savard 1966).

Stroma hyperplasie wordt zeer regelmatig gevonden bij vrouwen in de postmenopauze.

HILUSCEL HYPERPLASIE

De hilus van het ovarium bevat cellen die morfologisch een grote gelijkenis vertonen met de Leydigcellen van de testes. Hyperplasie van deze cellen resulteert in hyperandrogenisme. Voor het stellen van de diagnose is het aantonen van de karakteristieke afwijking namelijk hyperplasie van de hiluscellen vereist.

Ondanks de histologische verschillen, is er voor wat betreft de symptomatologie en biochemie van het hyperandrogenisme weinig of geen verschil in bovenstaande vier groepen. Wij zullen ons derhalve vooral concentreren op wat

in de literatuur het polycysteus ovariumsyndroom genoemd wordt omdat, ondanks het verschil in histologische verschijningsvormen, alle beelden tot één syndroom gerekend moeten worden.

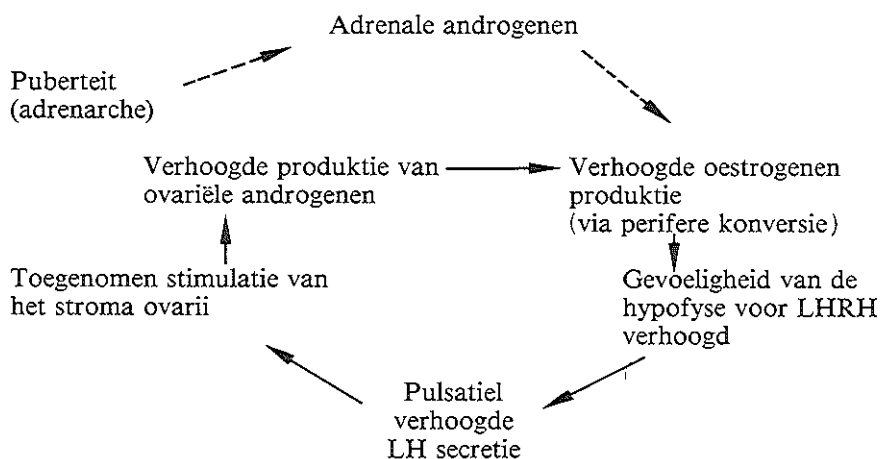
Overzicht van de mogelijke primaire stoornissen bij het ontstaan van het POS

Overmatige productie van androgene steroïden speelt bij het ontstaan van het POS een belangrijke rol. Hierdoor wordt een vicieuze cirkel in gang gezet waarin òf eenmalig, òf voortdurend een stimulans nodig is van verworven of congenitale aard om uiteindelijk tot het ontstaan van het POS te komen. Vaak is de primaire afwijking niet meer te achterhalen omdat een reeks van stappen, hoe verschillend ook wellicht gerangschikt, in het proces uiteindelijk tot hetzelfde resultaat leiden zowel morfologisch alsook endocrinologisch.

PRIMAIRE STOORNIS IN DE ADRENARCHIE

Yen e.a. (1976) droegen stapsgewijs argumenten aan voor de volgens hen mogelijke etiologie van het POS, waarbij een kringloop van elkaar onderhoudende gebeurtenissen tot een vicieuze cirkel leidde en een overmatig sterke adrenarche als één mogelijke ingang tot deze cirkel aangetoond werd (zie fig. 2.1.).

Fig. 2.1. De rol van een overmatig sterke adrenarche bij het ontstaan van chronische anovulatie en het POS (Yen e.a. 1976).



Op de rol van de bijnierschors en de adrenarche bij de initiatie van de puberteit werd ingegaan in hoofdstuk 1 (1.2.3.4.).

Omdat bij veel patienten met het POS het tijdstip van aanvang der symptomen rond de menarche gevonden wordt lijkt, althans voor een groot gedeelte der patienten met het POS, de theorie van Yen een goede verklaring van de etiologie van het POS.

PRIMAIRE STOORNISSEN GELOKALISEERD IN HYPOTHALAMUS-HYPOFYSE EN RESULTEREND IN HET POS

Stoornissen in de secretie van gonadotrope hormonen

Veel auteurs zien in metabole afwijkingen van gonadotrope hormonen de belangrijkste oorzaak van het POS. Plate (1951) vermeldde reeds een verhoogde LH-secretie bij het POS. Yen e.a. (1970) vonden een ontbreken van cyclische afgifte van FSH en LH waardoor bij patienten met het POS chronische anovulatie ontstond. Dit verlies aan cycliciteit ontstaat volgens Goldzieher (1973) omdat de normaal in de puberteit plaatsvindende rijping van de hypothalamische centra bij patienten met het POS niet is geschied. Door Patton e.a. werd in 1975 de belangrijke rol van de excessieve LH-secretie al dan niet in combinatie met een abnormale FSH-secretie benadrukt als etiologisch belangrijk moment bij het ontstaan van het POS. Wilson en Green (1978) en Wilson e.a. (1979) vermeldden de primaire stoornis in de afgifte van FSH en LH waardoor met name de follikelrijping zou stagneren in het midantrale stadium.

Stoornissen in het dopaminemetabolisme

Dopamine zou niet alleen een rol spelen bij de regulatie van de prolactinesecretie maar ook van LH (Judd a.e. 1977). Bij patienten met het POS zou een grotere gevoeligheid voor dopamine bestaan. Deze grotere gevoeligheid voor dopamine bij patienten met een verhoogde LH secretie zou veroorzaakt kunnen worden doordat in de hypofyse van patienten met het POS meer dopaminereceptoren aanwezig zijn en door de dissociatie van de effecten van dopamine op LH en PRL. Seegar Jones e.a. (1977) veronderstelden eveneens een dysfunctie van de dopaminestofwisseling bij patienten met het POS.

Receptorstoornissen in de hypothalamus

Als een der primaire oorzaken bij het ontstaan van het POS werd door Ferri-man en Purdie (1979) een receptoranomalie in de hypothalamus ter plaatse van het pre-optisch centrum gesuggereerd. Als gevolg hiervan ontstaat een abnormale respons van LHRH op een primair normale spiegel van steroïden.

PRIMAIRE STOORNIS GELOKALISEERD IN HET OVARIUM EN RESULTEREND IN HET POS

Afwijkingen in het ovariumkapsel

Door Stein en Leventhal (1935) werden afwijkingen in het ovariumkapsel als etiologisch belangrijk moment beschouwd bij het ontstaan van het POS.

Persisterende anovulatie

De rol van persisterende anovulatie bij het ontstaan van het POS werd door Baird e.a. (1977) aangetoond. Zij vonden bij patienten met het POS geen afwijkingen in de hypothalamus: de positieve zowel als de negatieve feedback-mechanismen van FSH en LH waren intact. Hierdoor lijken de in de literatuur aangegeven 'primaire' afwijkingen in hypothalamus en hypofyse meer het gevolg dan de oorzaak van het POS.

Enzymdeficiënties

Met behulp van in vitro incubatieproeven met ovariumweefsel toonden Axelrod en Goldzieher (1962) reeds de rol van diverse enzymdeficiënties bij het ontstaan van polycysteuze ovaria aan. Van belang bij het ontstaan van het POS zijn de volgende enzymdeficiënties:

a. *Deficiëntie in de C17-20 desmolase aktiviteit*

Door deficiëntie in het C17-20 desmolase systeem vindt een relatieve verschuiving naar de delta-5 omzettingen plaats (Abraham 1975). Bij patienten met hyperthecosis ovarii zijn deze enzymafwijkingen meer geprononceerd. (Abraham en Buster 1976).

b. *3 β -ol-dehydrogenasedeficiëntie*

Door deficiëntie van het 3 β -ol-dehydrogenasesysteem ontstaat een verhoogd aanbod aan DHEA in het ovarium (Leventhal en Scommegna 1963, Dokumov e.a. 1971, Ferriman en Purdie 1979).

c. *Deficiënties bij de aromatisering*

Dat aromatiseringsdefekten kunnen leiden tot het ontstaan van het POS werd door verschillende auteurs aangetoond (Beck e.a. 1971, Ferriman en Purdie 1979).

d. *17-Hydroxylasedeficiëntie*

Theoretisch moet dit tot het ontstaan van het POS kunnen leiden, maar aangetoond werd dit (nog) niet.

PRIMAIRE STOORNIS GELOKALISEERD IN DE BIJNIERSCHORS EN RESULTEREND IN HET POS

Door Barlow (1969) werd reeds gewezen op de primaire rol van de bijnierschors bij het ontstaan van het POS in sommige gevallen. Thomas (1968) vond bij patienten met het syndroom van Stein-Leventhal een verhoogde ACTH-productie. Door toediening van DHEA, een androgeen steroïd dat vrijwel uitsluitend door de bijnierschors wordt geproduceerd, konden Knudsen e.a. (1975) bij immature ratten op reversibele wijze polycysteuze ovaria induceren. Door Lachelin e.a. (1979) werden drie mechanismen beschreven volgens welke de bijnierschors en polycysteuze ovaria in relatie tot elkaar zouden kunnen staan:

1. Een primaire enzymdeficiëntie in de bijnierschors die ten tijde van de adrenarche manifest wordt.
2. Een abundante adrenarche waardoor excessieve produktie van adrenale androgenen secundair afwijkingen in ovarium en hypothalamus-hypofyse teweeg brengen. Deze theorie sluit aan bij die van Judd (1978), die de overproduktie van adrenale androgenen verantwoordelijk stelde voor het te hoge gehalte aan oestrogenen in het centrale zenuwstelsel en in de hypofyse. Door dit hoog oestrogene milieu wordt een abnormale rijping van de hypothalamus-hypofysaire-gonadale as geïnduceerd. Dat de hypothalamus betrokken is bij de regulatie van het metabolisme van androgene steroïden werd reeds aangetoond door Nadler (1972) die door implantatie van testosteronpropionaat in de ventromediale-arcuate nucleus van de hypothalamus bij de rat een anovulatiesyndroom zag ontstaan dat vergelijkbaar was met het POS bij de mens.
3. De abnormale steroïdproduktie van de bijnierschors die zij zagen tijdens geprolongeerde ACTH toediening was een gevolg van verhoogde produktie van androgene steroïden uit het ovarium en geen uiting van één der klassieke enzymafwijkingen.

PRIMAIRE STOORNISSEN GELOKALISEERD IN OVARIUM EN BIJNIERSCHORS EN RESULTEREND IN HET POS

De nauwe samenhang tussen bijnierschors en ovarium bij de produktie van steroïden werd reeds eerder vermeld. Deze samenhang is natuurlijk niet verwonderlijk als men bedenkt dat beide weefsels een gemeenschappelijke embryonale origine hebben. In ovariumweefsel van patienten met het POS kunnen bijnierschorscellen worden aangetroffen (Sizonenko e.a. 1972). Enzymdeficiënties zoals bijvoorbeeld deficiëntie van het 11β -hydroxylasesysteem kunnen zowel in het ovarium als bijnierschors aanwezig zijn (Maschler e.a. 1975). Excessieve produktie van androsteendion in ovarium en bijnierschors, gevolgd door aromatisering tot oestron kan bij het POS de basale afwijking zijn (Baird 1976).

Ook door andere auteurs (Givens e.a. 1975, Greenblatt en Mahesh 1976, Mahesh e.a. 1978) werden gemeenschappelijke afwijkingen in ovarium en bijnierschors bij een aantal patienten met het POS als primaire stoornis aangenomen op grond van bovenstaande argumenten.

EEN GENETISCHE AFWIJKING ALS PRIMAIRE OORZAAK VAN HET ONTSTAAN VAN HET POS

Door diverse auteurs werd het familiale karakter van het POS beschreven. Ferriman en Purdie (1979) beschreven de overerving van het POS als dominant autosomaal. Ook Shuster (1972) pleitte voor een genetisch bepaalde afwijking. Stenchever e.a. (1968) evalueerden 41 patienten met het Stein-Leventhal syndroom chromosomaal en vonden in het karyogram geen numerieke of

strukturele afwijkingen. Lorenzo (1970) vond bij patienten met het POS een duidelijke familiale trend, maar de min of meer incidentele overerving deed vermoeden dat ook andere factoren dan genetische bij het ontstaan een rol spelen.

KONKLUSIE

Konkluderend is op grond van de gegevens uit de literatuur te stellen dat de vicieuze cirkel van androgenen verhoging en meer aromatisering tot oestrogenen en daardoor vooral LH verhoging het kernpunt bij het ontstaan van het POS vormt. Hierbij kan de kringloop op verschillende wijzen in gang worden gezet:

- een excessief verlopende adrenarche
- enzymdeficiënties, congenitaal of verworven, in ovarium en/of bijnierschors.

Het ontbreken van consistente genetische afwijkingen bij patienten met het POS vormt een aanwijzing voor de veelheid aan mogelijk primaire afwijkingen bij patienten met het POS.

2.2.1.2. Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme

Van velerlei ovariumtumoren is bekend dat zij excessieve hoeveelheden testosteron en/of androsteendion kunnen produceren en aldus hyperandrogenisme kunnen veroorzaken.

Waarom en op welke wijze een ovariumtumor actief wordt zal afhangen van het celtype dat bij de carcinogenese voorop staat.

OVARIUMTUMOREN MET PRIMAIRE LOKALISATIE IN HET OVARIUM

Van de volgende tumoren met primaire lokalisatie in het ovarium is bekend dat zij hyperandrogenisme kunnen veroorzaken (Osborn en Yannoni 1971, Muller 1973, Verhoeven e.a. 1973, Favez e.a. 1974, Givens 1976):

- arrhenoblastoma
- lipoidceltumor (luteoma of pregnancy, hilusceltumor)
- granulosa-theca-celtumor
- dysgerminoma
- Brennertumor
- dermoidcyste
- mucineus cystadenoma
- mucineus cystadenocarcinoma.

TUMOREN GEMETASTASEERD NAAR HET OVARIUM

Van sommige tumoren met primaire lokalisatie in bijvoorbeeld mamma,

maag en colon is bekend dat zij naar het ovarium kunnen metastaseren. Deze tumoren staan bekend als Kruckentumoren en kunnen aanleiding geven tot hyperandrogenisme.

2.2.2. Primair adrenaal hyperandrogenisme

2.2.2.1. Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme

Primair adrenaal hyperandrogenisme wordt veroorzaakt door bijnierschorshyperplasie, congenitaal dan wel verworven, homozygoot dan wel heterozygoot. Figuur 2.2. geeft een schematisch overzicht van de biosynthese in de bijnier van de C19-steroiden en de daarbij betrokken enzymen.

Bij het ontstaan van functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme kunnen drie enzymdeficiënties onderscheiden worden:

1. *21 β -hydroxylase* deficiëntie

Dit is de meest voorkomende vorm van bijnierschorshyperplasie. De afwijking kan zich in alle gradaties manifesteren, van partiele tot vrijwel complete afwezigheid van het 21 β -hydroxylase enzymstelsel. Als gevolg hiervan wordt onvoldoende cortisol geproduceerd. Door een tekort aan cortisol secerneert de hypofyse te veel ACTH. Hierdoor neemt de hoeveelheid geproduceerd 17-hydroxy-progesteron sterk toe evenals die van de androgene steroiden DHEA en androsteendion. De symptomen zullen afhangen van de mate waarin het enzymdefekt aanwezig is en ook van het moment waarop het manifest wordt. Bij de vorm die congenitaal reeds manifest is worden alle gradaties van virilisatie van de genitalia interna waargenomen.

2. *11 β -hydroxylase* deficiëntie

Evenals de 21 β -hydroxylase deficiëntie leidt deze vorm tot een verhoogde secretie van ACTH met als gevolg een toegenomen synthese van desoxycortisol en androgene steroiden.

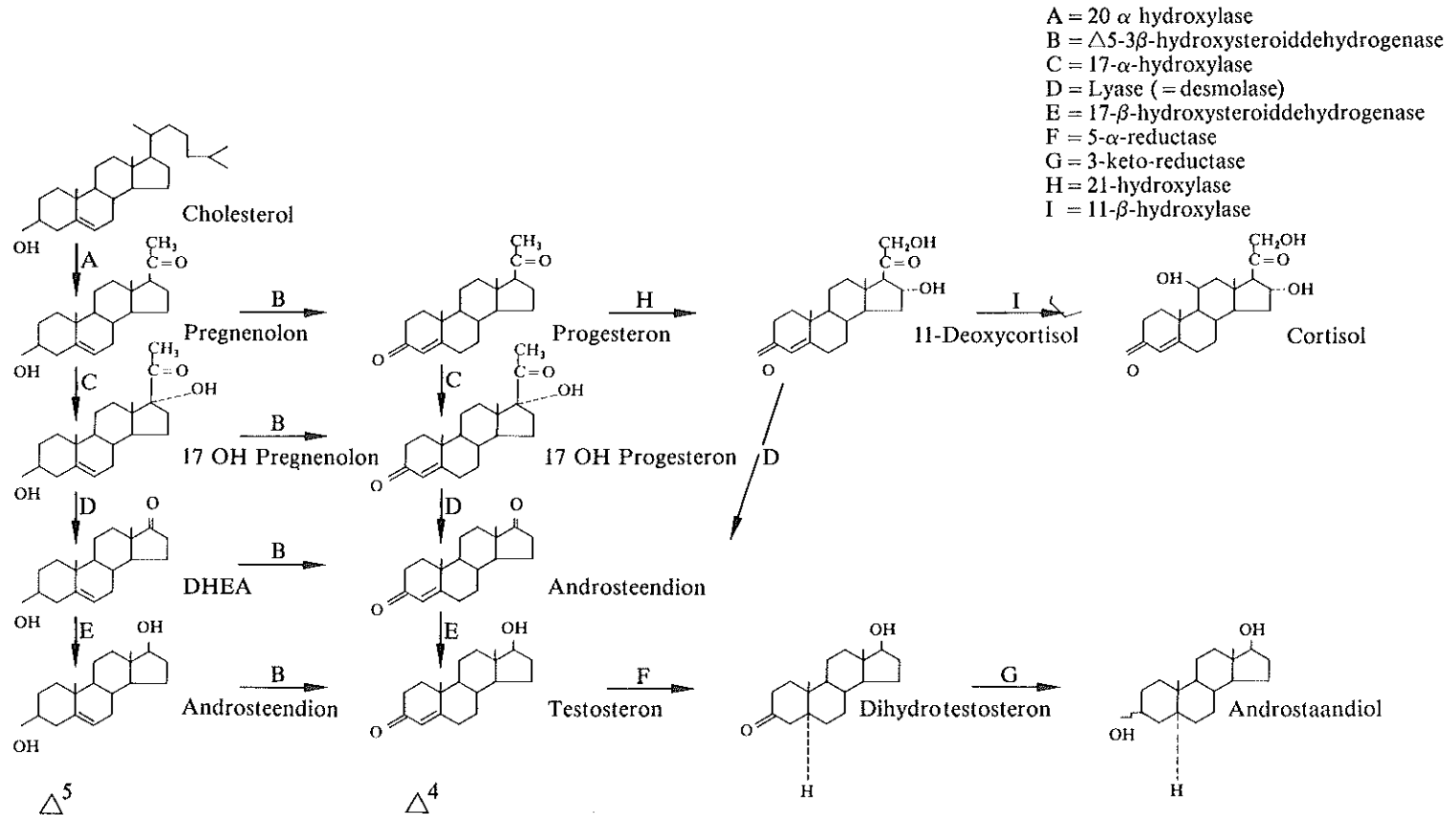
3. *Delta-5-3 β -hydroxysteroiddehydrogenase* deficiëntie

Dit enzymdefekt interfereert met de biosynthese van glucocorticoiden, mineralocorticoiden, testosteron en oestradiol. Deze zeldzame afwijking leidt vaak op jonge leeftijd tot de dood. Overproductie van DHEA en androsteendiol veroorzaakt een hyperandrogene status.

Al deze enzymdefecten worden autosomaal recessief overgeërfd.

Negentig procent van de patiënten met congenitale bijnierschorshyperplasie bezit een 21 β -hydroxylase deficiëntie (Child e.a. 1979). Vele heterozygoten van de enzymdefecten worden waarschijnlijk niet gediagnosticeerd (Child e.a. 1979). Door sommige auteurs wordt gesuggereerd dat bij patiënten met hirsutisme vaak een lichte vorm van 21 β -hydroxylase deficiëntie aanwezig is (Fleetwood e.a. 1974). De postpuberale vorm van de congenitale bijnierschors-

Fig. 2.2. Schema van de biosynthese van androgene steroiden door de bijnier.



hyperplasie werd door Rosenwaks e.a. (1979) als een pathogenetisch andere afwijking beschouwd dan de aangeboren vorm van bijnierschorshyperplasie. Als mogelijke lokatie voor deze enzymdeficiënties wordt een locus vlak bij het HLA-B locus aangenomen (New e.a. 1979).

Overzichten van alle congenitale enzymdeficiënties vindt men bij Henssen e.a. (1966) en Rosenfield (1972).

2.2.2.2. Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme

Overproductie van androgene steroïden afkomstig uit de bijnierschors kan solitair of in combinatie met het syndroom van Cushing voorkomen. Onder het syndroom van Cushing verstaat men de klinische symptomatologie die ontstaat door een overproductie van glucocorticoiden, onafhankelijk van de oorzaak.

Bijnierschorstumoren kunnen adrenaal hyperandrogenisme veroorzaken, al dan niet in combinatie met symptomen van het syndroom van Cushing.

2.2.3. Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme

Zoals reeds betoogd bij de bespreking van functioneel primair ovarieel en functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme zijn er aanwijzingen dat bij vele patiënten met primair hyperandrogenisme een ovariële component aanwezig is. Zo vonden Kirschner en Jacobs (1971) met behulp van selectieve veneuze catheterisaties, bij vier van de door hun onderzochte dertien hirsute vrouwen, verhoogde waarden voor testosteron en androsteendion, zowel in het ovariële alsook in het adrenale veneuze bloed.

Het is daarnaast ook mogelijk dat een primair adrenale afwijking in tweede instantie polycysteuze ovaria doet ontstaan zoals dat gezien wordt bij sommige androgenen producerende bijnierschorstumoren.

Als derde mogelijkheid kan verhoogde productie van androgenen in het ovarium secundair enzymdefecten in de bijnierschors induceren waardoor een abnormale androgeen-oestrogeen ratio ontstaat en daardoor bijnierschorshyperplasie (Leventhal en Scommegna 1963).

De samenhang tussen ovarium en bijnierschors bij patiënten met het POS is dermate nauw, dat het vaak onmogelijk is om de primaire afwijking vast te stellen.

2.3. SECUNDAIR HYPERANDROGENISME

2.3.1. Hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen

Van het circulerend testosteron is meer dan negentig procent eiwitgebonden, van dit eiwitgebonden testosteron is omstreeks tachtig procent gekoppeld aan

het β -globuline SHBG (sex hormone binding globulin), twintig procent is gekoppeld aan albumine en één procent aan transcortine. Alleen de niet-eiwitgebonden fraktie van het testosteron is in biologische zin actief.

De plasmakoncentratie van niet-gebonden androgenen wordt bepaald door factoren die het eiwitmetabolisme beïnvloeden en door de klaring van de betrokken steroïden.

De klaring wordt meestal uitgedrukt in de metabolic clearance rate (MCR), waaronder men die hoeveelheid plasma verstaat, die per tijdseenheid op irreversibele wijze van een bepaalde substantie geklaard wordt.

In tabel 2.1. wordt een overzicht gegeven van situaties die een verandering in de klaring en eiwitbinding van testosteron teweeg kunnen brengen en langs deze wegen hyperandrogenisme veroorzaken.

Tabel 2.1. Aandoeningen die gepaard gaan met veranderingen in de klaring en de eiwitbinding van testosteron (Vermeulen e.a. 1971, Kirschner en Bardin 1972).

	MCR	Eiwitbinding
Hypothyreoïdie	verhoogd	verlaagd
Virilisatie	verhoogd	verlaagd
Behandeling met:		
androgene steroïden	verhoogd	verlaagd
dexamethason	verhoogd	verlaagd
progestativa	verhoogd	verlaagd
barbituraten	verlaagd	
Adipositas		verlaagd
Acromegalie		verlaagd
Nefrotisch syndroom		verlaagd

De eiwitbinding is niet voor alle androgenen hetzelfde. In tabel 2.2. wordt de eiwitbinding van verschillende androgene steroïden weergegeven.

Tabel 2.2. Eiwitbinding van verschillende androgene steroïden en oestradiol aan SHBG (Anderson 1976).

Testosteron	100
Dihydrotestosteron	285
Androsteendion	5
DHEA	5
Oestradiol	30

De eiwitbinding van testosteron is hierbij op 100% gesteld.

Voor het β -globuline dat androgene steroïden bindt worden naast SHBG in de literatuur diverse namen gebruikt:

- SHBG = Sex Hormone Binding Globuline
- TEBG = Testosteron Estradiol Binding Globuline
- ABP = Androgen Binding Protein
- SBP = Sexsteroid Binding Protein.

De verhoging van MCR voor testosteron en de verlaagde eiwitbinding van testosteron zoals die gevonden wordt bij patiënten met hypothyreoïdie kan worden genormaliseerd door behandeling van de schildklierafwijking (Gordon e.a. 1969, Clark e.a. 1975).

Afwijkingen in de schildklierfunctie zouden op verschillende wijze de MCR en SHBG van testosteron kunnen beïnvloeden:

- thyroxine heeft een stimulerende werking op de 5α -reductie (Moolenaar en van Seters 1971)
- thyroxine heeft een directe positieve invloed op het eiwitmetabolisme
- thyroxine verhoogt de produktie van oestrogenen en zo indirect de eiwitsynthese (Olivo e.a. 1970).

2.3.2. Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.

2.3.2.1. Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing

Onder de ziekte van Cushing verstaat men patiënten met het syndroom van Cushing waarbij de excessieve cortisolproduktie een gevolg is van een overmaat aan secretie van hypofysair ACTH. Vaak gaat deze ziekte gepaard met een hypofysair adenoom van het basofiele type. De overstimulatie van de bijnierschors gaat gepaard met een overproduktie aan glucocorticoiden en androgenen.

2.3.2.2. Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie

De combinatie van amenorrhoe en galactorrhoe met hirsutisme werd reeds in 1954 door Forbes e.a. beschreven. Vaak worden bij patiënten met galactorrhoe symptomen van hyperandrogenisme gevonden.

Op basis van de volgende waarnemingen zou men invloed van prolactine op het metabolisme van adenale androgenen kunnen verwachten:

- in bijnierschorsweefsel zijn prolactinereceptoren aangetoond (Parker e.a. 1978)
- de testiculaire produktie van androgenen is deels afhankelijk van prolactine. Zo veroorzaakt toediening van haloperidol aan mannen hyperprolactinemie en verhoging van de plasmakoncentratie testosteron (Parker e.a. 1978)
- bij het beoordelen van de gewichtstoename van de ventrale prostaat bij ratten vond men een synergistische werking van ACTH en prolactine (Parker e.a. 1978)

- prolactine vermindert de 5α -reductase aktiviteit in de bijnierschors (Parker e.a. 1978)
- prolactine remt het 3β -hydroxysteroiddehydrogenase systeem (Kandeel e.a. 1978, Vermeulen en Ando 1978).

Vele auteurs echter menen dat er geen relatie bestaat tussen het metabolisme van prolactine en dat van androgenen (Boyar e.a. 1974, Duignan e.a. 1974, Seppälä e.a. 1976, Parker e.a. 1978, d'Agata e.a. 1979, Gordon e.a. 1979, Metcalf e.a. 1979).

Sommige auteurs daarentegen menen aanwijzingen te hebben dat de regulatie van prolactine en (adrenale) androgenen een duidelijke samenhang vertoont. Volgens Judd e.a. (1971) is dopamine de faktor die de secretie van prolactine en via LH ook die van androgenen reguleert.

Bij patienten met hyperprolactinemie worden vaak verhoogde spiegels van DHEA en DHEA-S gevonden. De verhoogde plasmakonzentratie der adrenale androgenen normaliseerde na behandeling van de hyperprolactinemie (Thorner e.a. 1974, Carter e.a. 1977, Kandeel e.a. 1978, Vermeulen en Ando 1978).

Ondanks de veelheid van grotendeels experimentele gegevens over de relatie tussen prolactine en androgenen, lijkt zuivering van een eventueel tweede adrenotroop hormoon met een specifieke werking op de regulatie van adrenale androgenen, pas de aard van deze samenhang te kunnen verduidelijken.

2.3.3. Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom

Van vele morfologisch niet-endocrien lijkende tumoren is bekend dat zij ACTH kunnen produceren en daarmee alle symptomen van hyperfunctie van de bijnierschors veroorzaken: overproductie van glucocorticoiden, mineralocorticoiden en androgenen. Ectopische ACTH-produktie is beschreven bij tumoren van onderstaande reeks organen:

- pancreas (carcinoom)
- thymus
- bronchus (adenoom + carcinoom)
- feochromocytoom
- schildklier
- lever
- prostaat
- ovarium.

2.3.4. Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen

Wij kunnen hier erfelijke ziekten onderscheiden die met symptomen van hyperandrogenisme gepaard gaan en waarbij al dan niet numerieke of structurele afwijkingen in het karyogram aanwezig zijn. Ziekten welke gepaard gaan

met hyperandrogenisme en afwijkingen in het chromosomenpatroon zijn onder andere bepaalde vormen van gonadale dysgeneseën zoals het syndroom van Turner, hermafroditisme of trisomie-18.

Erfelijke ziekten met symptomen van hyperandrogenisme en een normaal karyogram zijn onder andere het Cornelia de Lange syndroom, mucopolysacharidose en porfyrie.

2.3.5. Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopatisch hyperandrogenisme

Bij het idiopatisch hyperandrogenisme, waarvan het idiopatisch hirsutisme de enige klinische vorm is waarvoor dit is aangetoond, zijn per definitie alle uitgevoerde laboratoriumonderzoekingen normaal.

Met het toenemen der diagnostische mogelijkheden zullen steeds minder patienten als zodanig geklassificeerd behoeven te worden. De vraag of idiopatisch hyperandrogenisme (hirsutisme) wel bestaat werd reeds door Lorenzo (1970) gesteld. Sansone en Reisner (1971) meenden dat bij vele patienten met hirsutisme sprake was van een overgevoeligheid van het eindorgaan i.c. de huid. Zij vonden bij patienten met acne een twintig maal grotere metabolisering van T naar DHT ter plaatse dan bij patienten zonder acne. Shuster (1972) gebruikte in dit verband in plaats van idiopatisch hirsutisme de term primair cutaan virilisme omdat in de huid van patienten die tot dan toe als idiopatisch geklassificeerd werden meestal een verhoogde metabolisering van androgenen aantoonbaar was. Kuttann e.a. (1977) vonden in de huid van patienten met idiopatisch hirsutisme een sterk toegenomen 5α -reductase activiteit.

HET METABOLISME VAN ANDROGENE STEROIDEN

3.1. HET NORMALE METABOLISME VAN ANDROGENE STEROIDEN BIJ DE VROUW

3.1.1. Biosynthese en biotransformatie van androgene steroïden bij de vrouw

Een overzicht van de biosynthese van C-19 steroïden door ovarium en bijnier werd reeds gegeven in Fig. 1.2.. Secretie van androgene steroïden bij de vrouw vindt plaats in de zona fasciculata en de zona reticularis van de bijnierschors en in stroma, thecacellen en corpus luteum van het ovarium (McNatty e.a. 1980).

In kwalitatieve zin is de synthese in bijnierschors en ovarium gelijk. Zowel bijnierschors als ovarium zijn in staat om uit cholesterol C-19 steroïden te synthetiseren (Ryan e.a. 1968, Wilson e.a. 1979). Daarnaast zijn bijnier en ovarium in staat om C-19 steroïden uit precursors te synthetiseren. Als precursors functioneren voornamelijk de 17-ketosteroïden, die op hun beurt als prehormoon fungeren voor de 17 β -ketosteroïden welke een sterkere androgene werking vertonen (zie ook Tabel 1.1.).

Metabolisering van C-19 steroïden kan op drie wijzen geschieden:

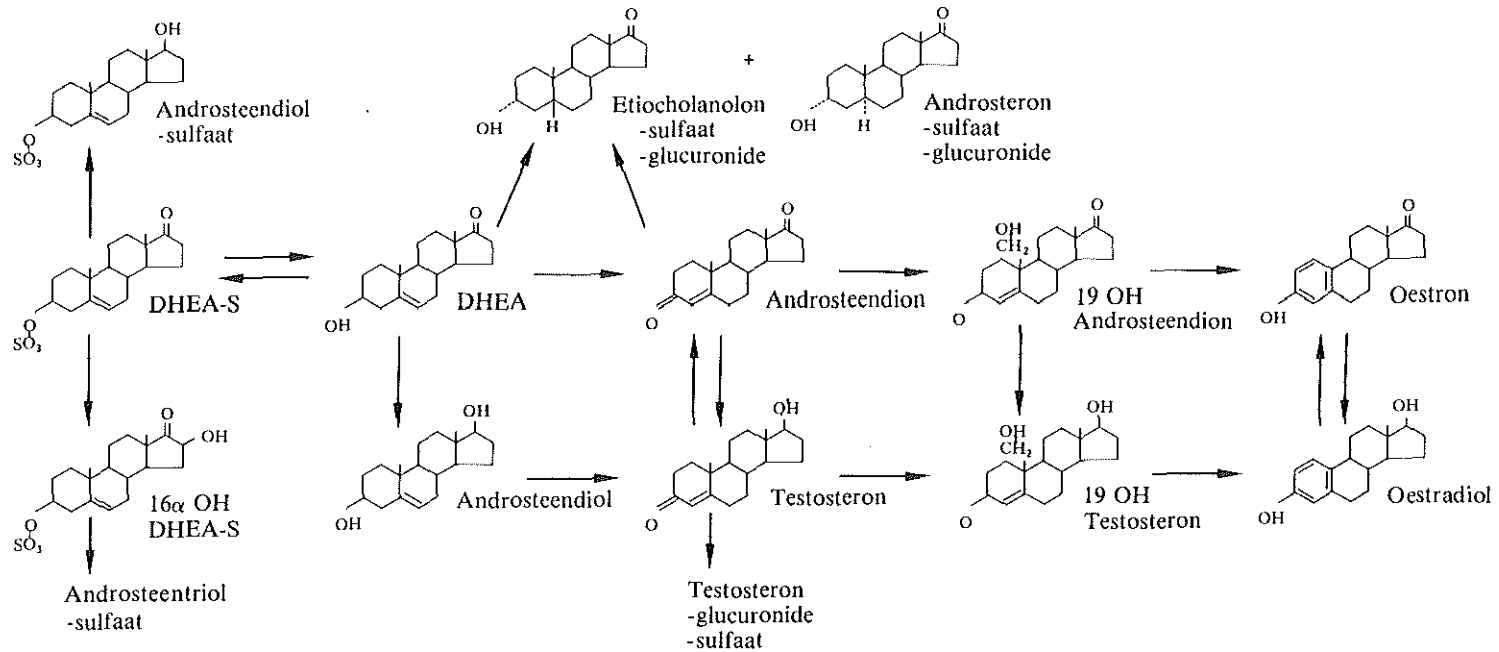
1. Perifere konversie.
2. Conjugatie.
3. Degradatie.

De hierbij betrokken enzymen zijn weergegeven in Fig. 2.2.. De belangrijkste wegen waarlangs biotransformatie van C-19 steroïden kan geschieden zijn weergegeven in Fig. 3.1.. Ter aanvulling hierop dient nog te worden vermeld dat een kleine hoeveelheid DHEA en DHEA-S in de urine uitgescheiden wordt.

Van het in het bloed circulerende testosteron bij de vrouw is ongeveer de helft afkomstig van konversie van androsteendion. Het grootste gedeelte van deze perifere konversie van androsteendion naar testosteron vindt waarschijnlijk plaats in de long (Dorfman en Shipley 1956).

Minder dan de helft van de omzetting van 17-ketosteroïden naar de androgeen meer actieve 17 β -hydroxysteroïden geschiedt in de lever. Ook de huid levert een significante bijdrage tot de interkonversie van de androgenen: dihydrotestosteron wordt niet gesecerneerd, doch ontstaat uitsluitend door perifere konversie voornamelijk in de huid (Ito en Horton 1971, Mahoudeau e.a. 1971). Metabolisering van androsteendion en testosteron resulteert in de vorming van 5 α -en 5 β -diketonen, waarvan een klein gedeelte in de urine uitgescheiden wordt. Het grootste gedeelte van deze diketonen wordt verder gere-

Fig. 3.1. Schema van de biotransformatie van C19 steroiden.



duceerd tot 3-hydroxy-ketosteroiden zoals bijvoorbeeld etiocholanolon en androsteron. Deze steroiden zijn geen inerte eindprodukten. Etiocholanolon werkt bij de mens pyrogeen (Metcalf 1974) en van androsteron is een serum-cholesterol verlagend effect beschreven (Fuchs en Klopper 1977). Etiocholanolon en androsteron worden in de vorm van glucuroniden of sulfaten in de urine uitgescheiden. Een gedeelte van het circulerende testosteron en androsteendion wordt geglucuronideerd; van deze geglucuronideerde fraktie wordt slechts een klein gedeelte uitgescheiden in de urine, het grootste deel van de fraktie wordt omgezet in etiocholanolon en androstanolon-glucuronide.

3.1.2. Secretie van androgene steroiden door het ovarium

Van de androgene steroiden worden door een normaal ovarium voornamelijk androsteendion, testosteron en DHEA gesecerneerd. In kleine hoeveelheden werd ovariële secretie van DHEA-S door Abraham aangetoond (1974). Deze laatste bevinding wordt niet door alle auteurs bevestigd. Nieschlag e.a. (1973) en de Jong e.a. (1974) vonden geen ovariële secretie van DHEA-S bij normale vrouwen.

In tabel 3.1. wordt de ovariële respectievelijk adrenale produktie van androgene steroiden weergegeven volgens het resultaat van een onderzoek van Abraham (1974) die dit afleidde uit de bevindingen bij vrouwen bij wie de bijnierschors werd geremd met dexamethason. Hierbij zij opgemerkt dat bij dit onderzoek van twee vooronderstellingen werd uitgegaan;

1. Dat een hoge dosering dexamethason de bijniersecretie van androgenen volledig onderdrukt.
2. Dat dexamethason geen effect heeft op de ovariële steroidogenese.

Tabel 3.1. Ovariële en adrenale bijdragen aan de plasmaspiegels testosteron (T), androsteendion (A), dehydro-epi-androsteron (DHEA) en dehydro-epi-androsteronsulfaat (DHEA-S) gedurende een normale menstruele cyclus (Abraham 1974).

	Folliculair	Ovarium Midcyclisch	Luteaal	Bijnier
T	33%	60%	33%	40-66%
A	25%	70%	60%	30-55%
DHEA	20%	20%	20%	80%
DHEA-S	4%	10%	4%	90-96%

Veranderingen in ovariële secretie van androgene steroiden kunnen gemaskeerd worden door de fluktuaties in de bijnierproduktie van dezelfde steroiden (Abraham en Chakmakjian 1973).

Een peri-ovulatoire stijging in de perifeer gemeten spiegel van T, A en DHEA-

S wordt in de literatuur vrijwel unaniem vermeld (Lloyd e.a. 1971, Judd en Yen 1973, Lobotsky en Lloyd 1973, Abraham 1974, Tyler e.a. 1975, McNatty e.a. 1976, Vermeulen en Verdonck 1976). Het lijkt waarschijnlijk dat de aan-gegeven verschillen in ovariële produktie van androgene steroïden gedurende een menstruele cyclus niet ontstaan door verschillen in de de-novo-synthese van steroïden, doch door een andere verwerking van de aangeboden precursors. De biosynthese van pregnenolon is niet aan cyclische veranderingen onderhevig (Abraham e.a. 1973).

3.1.3. Regulatie van de secretie van androgene steroïden bij de vrouw

Bij de man wordt de testosteronsecretie via een direct feedback mechanisme van LH gereguleerd. De produktie van androgene steroïden bij de vrouw is echter onderhevig aan een veel gekompliceerder regulatiemechanisme. Allereerst wordt de steroidogenese in ovarium en bijnierschors door drie trope hormonen gereguleerd namelijk FSH en LH respectievelijk ACTH. Daarnaast kunnen androgene steroïden mogelijk op twee verschillende wijzen een invloed op de release van gonadotrope hormonen uitoefenen. Beyer e.a. (1972) toonden remming van de secretie van LHRH door testosteron aan via twee verschillende mechanismen:

1. Door aromatisering van testosteron naar oestradiol in de hypothalamus waardoor kennelijk een remming van de LHRH secretie ontstaat en minder LH gevormd wordt.
2. Een direct LH remmend effect door testosteron in de hypofyse. Dihydrotestosteron vertoonde dit effect nog sterker.

Met name de omzetting van T naar DHT is nodig voor de inductie van een androgene feedback. Door Massa e.a. (1972) werd de omzetting van testosteron via dihydrotestosteron in androstaandiol en de remming door T en DHT van de release van LHRH in de hypothalamus aangetoond. De feedback van oestradiol op FSH-LH vertoont in de folliculaire fase een tijdafhangelijkheid in die zin dat ná de tweede cyclusdag door oestradiol op LH een vele malen sterkere positieve feedback wordt uitgeoefend dan op FSH (Yen en Tsai 1971). Het is aannemelijk dat de aromatisering van androgenen naar oestrogenen een rol speelt bij de cyclus-afhankelijkheid van de regulering van LH en FSH-release.

De produktie van androgenen door thecacellen wordt in positieve zin beïnvloed door LH (Wilson e.a. 1979).

Bij ratten kon door Polansky (1975) geen effect van LH op de bijnierschors worden aangetoond. De regulatie van adenale androgenen staat niet in directe relatie met de in plasma gevonden spiegels van androgene steroïden (Rosenfield e.a. 1972).

Door Rodrigues-Rigau e.a (1979) werden bij in-vitro experimenten met menselijk ovariumweefsel door toevoeging van testosteron aan het substraat, een remming van de door HCG gestimuleerde ovariële steroidogenese gevonden. Behalve een remming van de release van gonadotrope hormonen is er dus ook

intra-ovarieel een remmend effect van androgenen. Parker en Mahesh (1976) konden bij ratten een anovulatiesyndroom met follikelatresie en cystevorming induceren door toediening van DHEA.

Ook McNatty e.a. (1976) vonden bij lokale applicatie van testosteron een remming van de follikelgroei. De stelling dat de vermelde verschijnselen door een direct effect op het ovariumweefsel veroorzaakt werden, wordt gesteund doordat Schreiber e.a. (1976) in menselijk ovariumweefsel een testosteronreceptor aantoonde.

3.1.4. **Secretie van androgene steroïden door de bijnierschors bij de vrouw**

De bijnierschors secerneert de volgende C-19 steroïden: DHEA, DHEA-S, androsteendion, testosteron, androsteron, etiocholanolon en androsteendiol. Van deze C-19 steroïden wordt DHEA-S in de grootste hoeveelheid in de bijnierschors geproduceerd.

De productie van androgene steroïden en glucocorticoiden geschiedt in de zona fasciculata en de zona reticularis, die van mineralocorticoiden in de zona glomerularis. De productie van mineralocorticoiden staat onder controle van het renine-angiotensinesysteem en van de kaliumspiegel in het bloed.

Kontrole van de secretie van glucocorticoiden geschiedt door ACTH. Ook de adrenale secretie van DHEA en van androsteendion is ACTH-afhankelijk. Welke factor of welke factoren de secretie van testosteron en van DHEA-S door de bijnier reguleren is nog niet duidelijk. Er zijn vele klinische aanwijzingen dat de secretie van adrenale androgenen door nog andere factoren dan ACTH wordt gereguleerd. Voorbeelden van divergentie van het ACTH-cortisol metabolisme en van adrenale androgenen zijn (Cutler e.a. 1979, Parker en Odell 1979):

- de adrenarche
- stress
- vasten
- ouderdom.

Zoals reeds in Hoofdstuk 2 werd aangeduid zijn er aanwijzingen dat prolactine betrokken is bij de regulatie van adrenale androgenen. Zo vindt men bijvoorbeeld bij patiënten met chronisch verhoogde prolactinespiegels vaak verhoogde waarden voor DHEA en DHEA-S (Vermeulen en Ando 1978, David en Drucker 1979, Fachinetti e.a. 1979). Het bewijs dat prolactine identiek is aan 'CASH' (Cortisol Androgen Stimulating Hormone) is echter op dit moment niet geleverd.

In de bijnierschors kan men twee soorten cellen onderscheiden:

de *kompakte cellen* welke verantwoordelijk zijn voor de basale steroïdproductie en daarnaast de zogenaamde *clearcellen* welke onder invloed van ACTH de productie van androgene steroïden en van corticosteroiden doen toenemen.

Abraham en Maroulis (1975) toonden aan dat oestrogenen via blokkade van het 3β -OH-dehydrogenase en het delta-5 en delta-4 isomerase systeem het ACTH effect op de zona reticularis kunnen potentiëren. Het steroidogene effect van ACTH op de bijnierschors bestaat waarschijnlijk uit een toename van de konversie van cholesterol naar pregnenolon. ACTH werkt op een specifieke receptor in het plasmamembraan (Ganong e.a. 1974). ACTH en cortisol vertonen bij gezonde personen een 24-uurs ritme waarbij de belangrijkste cortisolpiek één tot twee uur na het ontwaken wordt gevonden.

In de loop van de dag treden nog twee kleinere cortisolpieken op die waarschijnlijk in relatie staan met voedselopname. Er bestaat een goede korrelatie van deze cortisolpieken met het ACTH-patroon (Krieger e.a. 1971).

De meeste C-19 steroiden vertonen een 24-uurs ritme dat parallel loopt met dat van cortisol: testosteron, androsteendion, DHEA en androstaandiol. Ook de C-21 steroiden pregnenolon, 17-OH-pregnenolon en 17-OH-progesteron vertonen een ritme synchroon aan dat van cortisol. Voor progesteron werd een dergelijk ritme niet beschreven (Lachelin e.a. 1979). Evenals in het stroma ovarii verloopt het metabolisme van androgene steroiden in de bijnierschors langs twee wegen: delta-4 en delta-5, zoals beschreven door Leymarie en Savard (1968).

Bij de beoordeling van de steroidsecretie door de bijnierschors dient men rekening te houden met het episodische karakter van de steroidsecretie door de bijnierschors.

Bovendien kunnen er verschillen bestaan in de secretie tussen linker en rechter bijnier (Nicolis e.a. 1974).

3.1.5. Plasmakoncentratie, production rate en metabolic clearance rate van enkele C-19 steroiden bij de vrouw

Een overzicht van de bepaling van production rates van steroid-geslachtshormonen vindt men bij de Jong (1973).

Onder *production rate* wordt verstaan de hoeveelheid van een bepaald hormoon die per tijdseenheid gevormd wordt door konversie.

De *metabolic clearance rate* werd eerder gedefinieerd in Hoofdstuk 2.

Indien niet nader aangegeven, wordt onder plasmakoncentratie verstaan de totale hoeveelheid aan eiwit gebonden hormoon plus de niet aan eiwit gebonden fraktie. De gemiddelde waarden voor de belangrijkste C-19 steroiden zoals die in de literatuur gevonden worden voor plasmakoncentratie, production rate en metabolic clearance rate worden gegeven in tabel 3.2..

Tabel 3.2. *Het gemiddelde van de in de literatuur opgegeven gemiddelde plasma-koncentraties (PK), production rates (PR) en metabolic clearance rates (MCR) van enkele steroiden bij gezonde vrouwen (naar Fuchs en Kloppe 1977).*

Steroid	PK (ng/ml)	PR (mg/24 uur)	MCR (1/24 uur)
17-Hydroxysteroiden:			
testosteron	0.38	0.29	686
DHT	0.19	0.056	299
androstaandiol	0.02	0.035	1012
17-Ketosteroiden:			
androsteendion	1.54	3.3	1874
DHEA	4.9	4.8	1750
DHEA-S	660	3.9	6.7

Testosteron is voor ongeveer de helft afkomstig van perifere (extra-glandulaire) konversie uit voornamelijk androsteendion en voor een klein gedeelte uit DHEA (Bardin en Lipsett 1967). Voor de konversie van A naar T is 17-ketosteroid reductase activiteit noodzakelijk, welke in de lever, bloed, huid en skeletspier aangetoond kan worden (Givens e.a. 1976).

Androsteendion wordt vrijwel uitsluitend glandulair gevormd. De cyclische verdeling tussen ovarium en bijnier vindt men in tabel 3.1..

De perifere konversie van T naar A en van DHEA naar A draagt slechts voor een zeer klein gedeelte bij aan de vorming van androsteendion bij normale vrouwen (Kirschner e.a. 1973).

Dihydrotestosteron wordt gevormd via 5α -reductase uit testosteron.

Van dit hormoon vindt vrijwel geen secretie plaats, doch uitsluitend extraglandulaire konversie. Konversie van androsteendion levert 80% van het gevormde DHT, 20% is van testosteron afkomstig (Ito en Horton 1971).

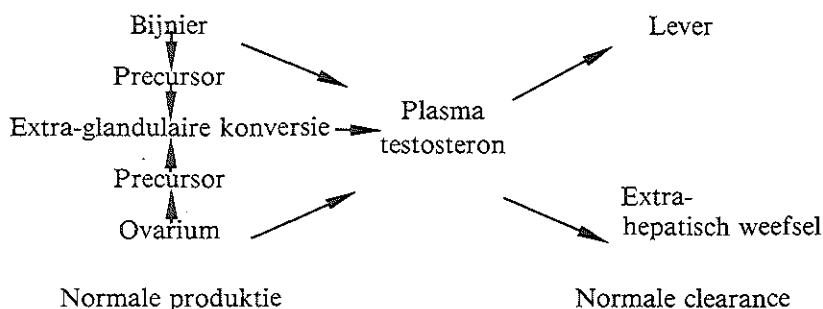
De cyclische secretie van *DHEA* en *DHEA-S* tenslotte is eveneens weergegeven in tabel 3.1..

De affiniteit van de verschillende androgene steroiden tot het SHBG is vermeld in Tabel 2.2.. De kondities die de eiwitbinding en de klaring van androgene steroiden beïnvloeden staan vermeld in Tabel 2.1..

Aangezien de plasmakoncentratie van een steroid niet alleen bepaald wordt door de production rate, maar ook door de clearance, zijn de factoren die de clearance van een steroid bepalen mede verantwoordelijk voor de uiteindelijke plasma-koncentratie. Deze factoren die de metabolic clearance rate bepalen zijn enerzijds de binding aan SHBG (Vermeulen e.a. 1969) en anderzijds de mate waarin het steroid door perifere weefselextractie verwijderd wordt (Mainwaring 1977).

De factoren die uiteindelijk de plasmakoncentratie van bijvoorbeeld testosteron bepalen worden schematisch weergegeven in fig. 3.2..

Fig. 3.2. *Faktoren die de plasmakonzentratie van testosteron bij normale vrouwen bepalen (naar Kirschner e.a. 1973).*



Via een nog onbekend mechanisme verhogen androgene steroïden hun eigen weefselextractie (Kirschner en Bardin 1972). Mogelijk speelt de inductie van androgeen metaboliserende enzymen een rol bij het toenemen van de extra-hepatische klaring van bijvoorbeeld testosteron.

Vermeld zij overigens dat, zoals ook aangegeven in fig. 3.1. in dit hoofdstuk, een der mogelijkheden tot biotransformatie de 5α -reductie betreft. Hierbij ontstaat DHT en deze konversie van T naar DHT is verantwoordelijk voor de realisering van androgene symptomen in daarvoor gevoelige weefsels.

Baanbrekend werk op het gebied van production rates, metabolic clearance rates en konversie van steroïd-geslachtshormonen werd verricht door Horton en Tait (1966), Baird e.a. (1969) en Bardin en Mahoudeau (1970).

Rivarola e.a. (1967) vonden dat bij normale vrouwen bij één passage door de lever 82.3% van het androsteendion en 44% testosteron uit plasma geklaard werd. Extra-hepatisch werd 16% van het totale androsteendion omgezet in testosteron en 23% van het totale testosteron omgezet in androsteendion.

3.2. HET METABOLISME VAN ANDROGENE STEROÏDEN BIJ HYPERANDROGENE VROUWEN

3.2.1. Primair hyperandrogenisme

3.2.1.1. Primair ovarieel hyperandrogenisme

3.2.1.1.1. Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme

POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM

Bij patienten met het POS vindt men verhoogde plasmakonzentraties van testosteron, androsteendion, dihydrotestosteron en DHEA (Duignan 1976, Lachelin e.a. 1979).

De plasmakonzentraties van androgene steroïden welke men bij patienten met het POS vindt, tonen echter een overlapping met de normaalwaarden. Patientten met het polycysteus ovariumsyndroom hebben een lagere SHBG-koncen-

tratie en daardoor een verhoogd gehalte ongebonden androgenen (Duignan 1976). Het verlaagde gehalte aan SHBG wordt veroorzaakt door kwalitatieve en kwantitatieve veranderingen in het SHBG en niet door competitie met andere steroiden dan testosteron en dihydrotestosteron (Southren e.a. 1969, 1970).

De production rate en de metabolic clearance rate van T en A zijn bij patiënten met het POS verhoogd (Southren e.a. 1969, 1970, Kirschner e.a. 1976). Door middel van selectieve veneuze catheterisatie van de vena ovarica werd verhoogde ovariële secretie van testosteron, androsteendion en DHEA bij patiënten met het POS aangetoond (Bardin en Lipsett 1967, Rivarola e.a. 1967). Bij vele patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom vindt men een abnormaal hoge LF-FSH ratio (Yen e.a. 1970, Givens e.a. 1976). De basale LH-waarden zijn bij patiënten met het POS verhoogd, deze verhoging ontstaat voornamelijk door een grotere amplitudo van de LH-pieken. De basale waarden van FSH zijn verlaagd, de hoogte van de amplitudo's is echter gelijk aan die van normale patiënten, het aantal FSH-pieken is geringer. Deze dissociatie tussen FSH- en LH-secretie zou volgens Baird e.a. (1977) kunnen ontstaan door toegenomen perifere aromatisering van androsteendion naar oestron waardoor de negatieve feedback op LH wordt beïnvloed en er een onderscheid ontstaat in gevoeligheid tussen de FSH- en LH-release in die zin dat de LH-secretie gestimuleerd wordt bij concentraties van oestrogenen die op de FSH-secretie een remmend effect hebben.

Op theoretische overwegingen werden door Paulson e.a. (1977) twee vormen van functioneel primair ovariëel hyperandrogenisme onderscheiden:

1. Ovariëel hyperandrogenisme dat door dexamethason te corrigeren was. In dit geval zou het ovarium precursors afkomstig uit de bijnierschors gebruiken voor de synthese van androgene steroiden (DHEA, DHEA-S en androsteendion).
2. Ovariëel hyperandrogenisme dat niet te corrigeren was met dexamethason en waarbij het ovarium testosteron uit cholesterol synthetiseert.

Incubatieproeven van theca- granulosa- en medullacellen van vrouwen met het polycysteus ovariumsyndroom en van normale vrouwen toonden aan dat deze cellen bij patiënten met het POS en bij normalen een zelfde biochemisch potentieel hebben.

Eveneens werden geen intrinsieke steroidafwijkingen bij patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom gevonden, evenmin als afwijkingen in de receptoren voor gonadotrope hormonen (Wilson e.a. 1979).

De endocriene afwijkingen van het POS zijn onderling afhankelijk en op te vatten als een kringloop-disregulatie.

Om te komen tot een concept over de etiologie van het POS kan men van de volgende factoren uitgaan:

- er bestaat een verhoogde produktie van androgene steroiden in het ovarium, vooral testosteron en androsteendion

- de verhoogde androgeenproduktie kan behalve het ovarium ook de bijnierschors betreffen
- alle steroidomzettingen in het ovarium en ook de positieve en negatieve feedback-mechanismen in de hypothalamus en de hypofyse zijn op zich ongestoord.

De kringloop-disregulatie komt als volgt tot stand:

1. Er bestaat een sterkere oestrogene invloed op de hypofyse, waardoor een verschuiving in de reactie op LHRH optreedt: méér LH afgifte en mogelijk minder FSH afgifte.
2. De verhoogde afgifte van LH veroorzaakt in het ovarium (vooral in het stroma) een hogere produktie van androgene steroïden.
3. Door de verhoogde plasmakonzentratie van androgene steroïden vindt, vooral in vetweefsel, in sterkere mate aromatisering plaats naar oestrogenen.

Een aantal situaties kunnen een ingangsmogelijkheid bieden tot de aldus ontstane kringloop:

- een verhoogd aanbod van androgene steroïden, zoals bijvoorbeeld door een excessief sterk verlopende adrenarche, door chronische stress en door hyperplasie van de bijnierschors
- adipositas omdat vetweefsel androgenen tot oestrogenen kan aromatiseren en onder fysiologische omstandigheden meer androgene dan oestrogene steroïden circuleren lijkt de hoeveelheid vetweefsel een belangrijke faktor bij het bepalen van de mate waarin de aromatisering plaatsvindt. Indien de hoeveelheid vetweefsel toeneemt zal het verhoogde oestrogeenaanbod de kringloop in gang kunnen zetten.

HYPERTHECOSIS OVARIÏ

Bij patienten met hyperthecosis worden verhoogde plasmakonzentraties van androsteendion en testosteron en ook een verhoogde LH-FSH ratio gevonden (Givens e.a. 1971).

Abraham en Buster (1976) vermoedden bij patienten met hyperthecosis een vermindering van de C-17 -20 desmolase aktiviteit. Zij vonden bij patienten met hyperthecosis alleen verhoogde koncentraties testosteron en dihydrotestosteron.

Aiman e.a. (1978) konden bij patienten met hyperthecosis het ovarium als bron van de verhoogde plasmakonzentraties testosteron en androsteendion lokaliseren. Zij vermeldten tevens een continue in plaats van cyclische oestronproduktie die voornamelijk door extra-glandulaire konversie ontstond.

HILUSCEL HYPERPLASIE

Deze afwijking van het ovarium wordt biochemisch vooral gekenmerkt door

een sterk verhoogde plasmakonzentratie van testosteron. De definitieve diagnose kan slechts, zoals eerder betoogd, histologisch gesteld worden.

HYPERPLASIE VAN HET STROMA OVARIUM

Bij deze patienten wordt eveneens een verhoogde secretie en een verhoogde plasmakonzentratie van testosteron en androsteendion gevonden (Givens 1976).

Deze drie vormen van functioneel primair ovarieel hyperandrogenisme kunnen in feite bij het POS gerekend worden.

Bij elk der beelden heeft de specifieke gevoeligheid van het celtype voor de veranderde regulatiemechanismen (LH en FSH) geresulteerd in hyperplasie. Zo heeft bij hyperthecosis vooral de thecacel een sterk positieve invloed van de hoge LH-konzentratie ondergaan.

3.2.1.1.2. Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme

Een overzicht van de androgeenproducerende ovariumtumoren werd gegeven in Hoofdstuk 2 (2.2.1.2.). Er wordt een grote variatie in plasma-androgeen-konzentraties bij vrouwen met ovariumtumoren gevonden. Sterk verhoogde secretie van testosteron en/of androsteendion staat meestal op de voorgrond. De plasmakonzentraties bereiken vaak waarden zoals die bij mannen gevonden worden. De secretie van DHEA en DHEA-S staat bij ovariumtumoren op de achtergrond in vergelijking bij de concentraties die men van deze hormonen bij bijnierschors tumoren vindt. De hoogste plasmakonzentraties van testosteron vindt men in de literatuur bij lipoidceltumoren (Osborn en Yannoni 1971). Het is niet mogelijk om aan de hand van een bepaald secretiepatroon van androgenen het histologisch celtype van de tumor vast te stellen. In sommige gevallen produceren ovariumtumoren slechts testosteronprecursoren. Lipsitt e.a. (1970) beschreven een patiente waarbij zeer hoge plasmakonzentraties van testosteron werden gevonden. Dit testosteron was vrijwel in zijn geheel afkomstig van perifere konversie van androsteendion.

3.2.1.2. Primair adrenaal hyperandrogenisme

3.2.1.2.1. Functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme

Evenals bij het polycysteus ovariumsyndroom worden bij patienten met functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme vaak gemiddeld verhoogde plasmakonzentraties van androsteendion en testosteron gevonden.

In tabel 3.3. wordt een overzicht gegeven van de plasmakonzentraties van androgenen en cortisol bij de belangrijkste enzymdeficiënties.

Tabel 3.3. Klinische bevindingen en plasmakonzentraties van cortisol en androgenen bij verschillende vormen van bijnierschorshyperplasie (Smals e.a. 1977).

Klinisch	Enzymdeficiëntie	Cortisol	Androgenen
Virilisatie	Partieel 21-hydroxylase	N	↑↑
Salt losing	Kompleet 21-hydroxylase	↓	↑↑
Hypertensief	11 β -hydroxylase	↓	↑↑
Letaal	3-ol dehydrogenase	0	↑↑

N = normaal, ↑ = verhoogd, ↑↑ = sterk verhoogd, ↓ = verlaagd, 0 = onmeetbaar.

Door de negatieve feedback op de ACTH secretie zal bij onvoldoende secretie méér ACTH worden gesecerneerd. Het eindresultaat is dan een laag-normale cortisolspiegel bij een verhoogde plasmakonzentratie van ACTH. Hierdoor wordt de bijnierschors tot een verhoogde produktie van 17 β -hydroxyprogesteron gestimuleerd waarna metabolisering tot androsteendion volgt. De verhoogde plasmakonzentratie van androsteendion vormt een belangrijke precursor voor testosteron (Kirschner en Bardin 1972).

Bij patiënten met functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme werd een normaal pregnenolon en een verhoogd 17-hydroxypregnenolongehalte gevonden (McKenna e.a. 1977). Het is hierdoor mogelijk om een maligne proces van de bijnierschors te diagnostiseren, bij deze patiënten zijn de plasmakonzentraties van pregnenolon en van 17-hydroxypregnenolon namelijk beide verhoogd.

3.2.1.2.2. Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme

Tumoren van de bijnierschors (adenoom of carcinoom) secernereren vooral DHEA, DHEA-S en androsteendiol (Osborn en Yannone 1971).

De verhoogde secretie van testosteron staat bij deze tumoren op de achtergrond. Dat bijnienschorstumoren autonoom androgene steroïden kunnen produceren werd reeds aangetoond door Gandy en Peterson (1968). Ook voor bijnienschorstumoren geldt dat elk tumortype zijn eigen karakteristieke steroïdproduktie kent.

3.2.1.3. Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme

Reeds eerder is betoogd dat patiënten die zich presenteren met het beeld van het polycysteus ovariumsyndroom zich vaak in een eindstadium bevinden van

een proces waarvan oorzaak en gevolg vaak moeilijk te achterhalen zijn. Vooral de techniek van selectieve veneuze catheterisatie, zoals die in Hoofdstuk 5 besproken zal worden, heeft aangetoond dat bij vele patienten met het POS ovarium en bijnier bijdragen tot het hyperandrogenisme (Kirschner en Jacobs 1971). In de ovarium-mitochondrieën van patienten met het POS vonden Maschler e.a. (1975) dezelfde abnormaal lage 11β -hydroxylase activiteit als bij patienten waarbij de diagnose congenitale bijnierschorshyperplasie gesteld was. Bij patienten met functioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme doet men vrijwel steeds dezelfde bevindingen:

1. Bepaling van androgenen in plasma laat bij een groot gedeelte der patienten een verhoogde waarde zien, waarbij echter een duidelijke overlapping bestaat met de waarden die men vindt bij normo-androgene vrouwen (Bardin en Lipsett 1967, Aakvaag e.a. 1970, Abraham e.a. 1975).

De meeste auteurs vinden vooral verhoogde waarden van testosteron en androsteendion. Meikle e.a. (1979) vonden ook verhoogde concentraties in het plasma van de 3α gereduceerde steroïden namelijk androsteron, 3α -androstaandiol en dihydrotestosteron. Indien men in plaats van de totale concentratie in het plasma van androgenen en vooral testosteron de niet-eiwitgebonden fraktie bepaalt, vindt men in een veel groter percentage der patienten met symptomen van hyperandrogenisme verhoogde waarden, en is er een geringere overlapping met de normaalwaarden (Paulson e.a. 1977).

Rosenfield (1973) bepaalde bij vrouwen met hyperandrogenisme het totale gehalte aan vrije androgene steroïden en vond deze bij 95% der patienten verhoogd. In tegenstelling daarmee was slechts bij 10% van deze patienten het totale gehalte aan 17-ketosteroiden in de urine verhoogd.

2. Bij vrijwel alle patienten met symptomen van hyperandrogenisme vindt men in het plasma verlaagde concentraties van SHBG (Vermeulen e.a. 1969, Wenn e.a. 1977).
3. De production rates van androgene steroïden bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme zijn steeds verhoogd en tonen geen overlapping met het normo-androgene gebied (Bardin en Lipsett 1967, Givens e.a. 1976). Niet alleen waren de production rates van testosteron en androsteendion verhoogd (Kirschner en Bardin 1972), doch ook die van DHEA en androsteendiol (Kirschner e.a. 1973).

Bij normo-androgene vrouwen is 50% en bij de hyperandrogene vrouwen 25% van het plasmatestosteron afkomstig van perifere konversie uit androsteendion (Bardin en Lipsett 1967). Andere androgene steroïden (DHEA en androsteendiol) dragen middels perifere konversie bij hyperandrogene vrouwen niet belangrijk bij tot de vorming van plasmatestosteron (Kirschner e.a. 1973). Het grootste gedeelte van plasmatestosteron is bij hyperandrogene vrouwen derhalve afkomstig van directe secretie in de bloedbaan door ovarium en bijnierschors.

3.2.2. Secundair hyperandrogenisme

3.2.2.1. Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen

Zoals reeds eerder (2.3.1.) werd betoogd kunnen ziekten of geneesmiddelen de metabolische clearance rate en de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen, zodanig dat symptomen van hyperandrogenisme ontstaan.

Men zal bij deze vormen van hyperandrogenisme vooral verhoogde concentraties in het plasma vinden van niet-eiwitgebonden testosteron en dihydrotestosteron, omdat deze steroïden de grootste affiniteit tot SHBG vertonen (zie Tabel 2.2.).

3.2.2.2. Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse

3.2.2.2.1. Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing

Bij de ziekte van Cushing vindt men evenals bij het ectopische ACTH syndroom, een overmatige stimulatie van de bijnierschors door excessieve ACTH-productie.

Behalve hypercortisolisme wordt hierdoor ook een verhoogde productie van vooral DHEA en DHEA-S en in mindere mate van androsteendion bewerkstelligd. Het is waarschijnlijk dat de verhoogde plasmakonzentratie van androsteendion, via perifere konversie, voor de verhoogde plasmaspiegel van testosteron en dihydrotestosteron verantwoordelijk is (Kirschner en Bardin (1972).

3.2.2.2.2. Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie

Op de relatie tussen hyperandrogenisme en hyperprolactinemie werd reeds eerder ingegaan (2.3.2.2.).

3.2.2.3. Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom

Bij de onder 2.3.3. vermelde morfologisch primair niet-endocrien lijkende tumoren werd zogenaamde ectopische (dat wil zeggen niet-hypofysaire) ACTH-productie beschreven.

Via een zelfde mechanisme zoals dat ook voor de ziekte van Cushing werd beschreven ontstaat een verhoogde productie van adrenale androgenen voornamelijk DHEA, DHEA-S en androsteendion.

3.2.2.4. Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen

Van vele congenitale afwijkingen, hetzij ten gevolge van numerieke of struk-

turele afwijkingen in het chromosomenpatroon, dan wel een gevolg van 'in-born errors of metabolism', is bekend dat zij in verschillende mate gepaard kunnen gaan met symptomen van hyperandrogenisme (Muller 1973). Bij vele van deze ziektebeelden is niet bekend waarom het ziektebeeld met hyperandrogenisme gepaard gaat.

Bij dysgenetische ovaria wordt vaak een beeld gezien dat morfologisch veel gelijkens vertoont met hiluscel hyperplasie (Kirschner en Bardin 1972). Het feit dat bij dit beeld hyperandrogenisme ontstaat werd eerder in dit hoofdstuk vermeld.

3.2.2.5. Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme

Per definitie vinden wij bij deze patienten wel symptomen van hyperandrogenisme (bijvoorbeeld hirsutisme) maar leveren alle ons ter beschikking staande laboratoriumonderzoekingen normale waarden op. Deze definitie verklaart tevens dat naar mate de diagnostische methoden verbeterden het aantal patienten dat tot deze groep gerekend moet worden, sterk is afgenomen. Givens e.a. (1976) vermeldden nog dat 50% van hun patienten met hirsutisme tot de categorie idiopathisch behoorde.

Naarmate de bepaling van het totaal gehalte aan androgene steroïden (bijvoorbeeld testosteron) meer en meer verlaten wordt en men overgaat tot de bepaling van vrije androgene steroïden zullen minder patienten als idiopathisch hyperandrogeen geklassificeerd hoeven te worden.

Indien men bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme een normale plasmakoncentratie van androgenen vindt, dan dient de aandacht naar de plaats van het symptoom, bijvoorbeeld de huid, verschoven te worden. Sansone en Reisner (1971) toonden aan dat in de huid van patienten met acne een twintig maal grotere konversie plaatsvindt van testosteron naar dihydrotestosteron. Een versterkte omzetting van DHEA naar testosteron en dihydrotestosteron werd door Thomas en Oake (1974) beschreven in de huid van patienten met hirsutisme. Theoretisch zou deze toegenomen enzymaktiviteit in de huid door het hyperandrogenisme geïnduceerd kunnen zijn. Bij sommige patienten met hirsutisme vindt men echter normale concentraties in het plasma van testosteron en desalniettemin een toegenomen transformatie van DHEA en testosteron in de huid (Mauvais-Jarvis e.a. 1973).

SYMPTOMEN VAN HYPERANDROGENISME

4.1. SYMPTOMEN VAN HYPERANDROGENISME

Bij hyperandrogene vrouwen kan men als gevolg van de te sterke androgene invloed de volgende symptomen aantreffen:

- huid: hirsutisme, acne, seborrhoe en alopecia
- infertiliteit: ovulatiestoornissen, corpus luteum insufficiëntie en verhoogde kans op abortus
- virilisatie en defeminisatie
- symptomen ten gevolge van het toegenomen anabolisme
- dysfunktioneel bloedverlies en verhoogde kans op adenocarcinoom van het endometrium.

Of en welke symptomen bij patienten met hyperandrogenisme ontstaan, hangt af van de gevoeligheid van het betrokken doelorgaan. Deze situatie is analoog aan die van patienten met hyperprolactinemie, waar immers niet obligaats galactorrhoe als symptoom wordt aangetroffen.

Stein en Leventhal (1935) beschreven voor het eerst een symptomencomplex waarin zij een klinische entiteit zagen: polycystische ovaria, amenorrhoe, hirsutisme, infertiliteit en adipositas. Het complex vond als syndroom erkenning en werd dan ook naar deze auteurs genoemd. Behalve de genoemde symptomen zagen Stein en Leventhal bij patienten met hun syndroom soms ook borstatrofie en clitorishypertrofie. Stemveranderingen en afwijkingen in de libido werden door hun niet waargenomen.

De symptomen die hier beschreven worden kunnen, ongeacht de etiologie, bij hyperandrogenisme in het algemeen worden aangetroffen.

Plate gaf bij gelegenheid van het gedurende 25 jaar bekend zijn van het syndroom van Stein en Leventhal een overzicht van de symptomen (Plate 1960). Centraal in het syndroom staat de anovulatie, die zich kan manifesteren in de vorm van amenorrhoe, anovulatoire bloedingen dan wel steriliteit. Verder worden bij onderzoek vergrote ovaria met follikelcysten gevonden. Plate beschreef verder bij deze patienten hirsutisme, een matige adipositas, het frequent optreden van hoofdpijnen en ook van 'pelvic pain'. Bovendien werd een verhoogde frequentie van adenocarcinoom van het endometrium bij patienten met het syndroom van Stein-Leventhal gevonden (Plate 1958).

Goldzieher en Axelrod (1963) refereerden 1079 patienten met polycysteuze ovaria afkomstig uit 187 publikaties; het voorkomen der verschillende symptomen werd door hen, als weergegeven in tabel 4.1., beschreven.

Tabel 4.1. Symptomen bij 1079 patienten met polycysteuze ovaria (Goldzieher en Axelrod 1963).

	Aantal patienten	Gemiddelde frekwentie %	Spreiding %
Adipositas	600	41	16 - 49
Hirsutisme	819	69	17 - 83
Virilisatie	431	21	0 - 28
Cyclische bloedingen	395	12	7 - 28
Dysfunctionele bloedingen	547	29	6 - 65
Amenorrhoe	640	51	15 - 77
Dysmenorrhoe	75	23	
Corpus luteum bij operatie	391	22	0 - 71
Bifasische BTC	238	15	12 - 40

Goldzieher en Axelrod merkten op dat bij geen der patienten gelijktijdig alle symptomen werden gevonden. Opvallend is verder dat hirsutisme, infertiliteit en amenorrhoe bij meer dan 50% der patienten gevonden werd. Het aantal patienten dat een regulaire cyclus heeft plus het aantal patienten dat functioneel bloedverlies heeft is ongeveer gelijk aan het aantal patienten met amenorrhoe, dit terwijl oorspronkelijk de anovulatie als exclusieve oorzaak voor de infertiliteit werd beschouwd. Op grond van deze laatste overwegingen vroegen Goldzieher en Axelrod zich af of het polycysteus ovariumsyndroom etiologisch als een entiteit beschouwd kon worden. Zij konkludeerden in ieder geval dat het oorspronkelijke syndroom van Stein-Leventhal waarschijnlijk een fractie van een groter geheel vormt, het POS. De vraag of het syndroom van Stein-Leventhal respectievelijk het POS verschillende ontwikkelstadia van een zelfde ziektebeeld zijn werd door Goldzieher en Axelrod in het midden gelaten.

4.1.1. Huidsymptomen

HIRSUTISME

Hirsutisme wordt in de literatuur zeer verschillend gedefinieerd. Zo was bij Muller (1973) hirsutisme gelijk aan hypertrichosis, waaronder deze auteur elke abnormaal sterke haargroei verstond. Andere auteurs verstonden onder hirsutisme een abnormale haargroei abdominaal, op de borst, in het gezicht, axillair en op de pubis.

Karp en Herrmann (1973) tenslotte rangschikten onder hirsutisme elke vorm van haargroei welke in de ogen van een patiente overmatig is.

Haargroei is het resultaat van de inwerking van biologisch actieve androgene steroïden op de haarfollikel. De haarfollikel wordt in de embryonale periode

aangelegd. Het aantal haarfollikels ondergaat na deze periode geen verandering meer. Het aantal haarfollikels is bovendien bij man en vrouw gelijk en is eveneens onafhankelijk van etnische invloeden. De uiteindelijke hoeveelheid zichtbaar haar is afhankelijk van het kwantum en de potentie van de biologische actieve androgenen en van de reactie van het doelorgaan.

Een zelfde haarfollikel kan gedurende het leven verschillende haartypes produceren (Peereboom 1974).

- lanugohaar: lang, dun zijdeachtig haar
geen pigment
afgestoten in utero
- vellushaar: kort, dun haar
geen pigment
- terminaal haar: dik en stug haar
variabele lengte
meestal pigmenthoudend.

Het beharingspatroon wordt bepaald door erfelijke factoren, ras, leeftijd en hormonale factoren. Het is bekend dat etnische verschillen in beharing kunnen optreden ondanks het feit dat de plasmaspiegels van androgene steroïden gelijk zijn. Zo vonden Kurachi e.a. (1971) bij Japanse vrouwen met het POS veel minder vaak hirsutisme dan bij niet-Japanse vrouwen met het POS. In het algemeen geldt dat bij blanken meer hirsutisme voorkomt dan bij het mongoloïde ras. Evenzo vindt men bij de volkeren rond de Middellandse Zee beduidend meer haargroei dan bij Noord-Europeanen (Lorenzo 1970).

De endocriene controle van de haargroei kan men als volgt karakteriseren (Muller 1973):

- androgene steroïden zijn de voornaamste stimuli
- de respons op de androgene stimulus is genetisch bepaald per lokalisatie en zelfs per haarfollikel
- de expressie van het haargroei stimulerend effect van androgene steroïden vereist vaak een bepaalde tijdsduur. Ditzelfde geldt overigens voor het verlies aan haargroei bijvoorbeeld temporaal.

Een objectieve beoordeling van de ernst van het hirsutisme is een tijdrovende aangelegenheid. Een der meest gebruikte klassifikaties is de score volgens Ferrieman en Gallwey (1961), zie tabel 4.2..

Tabel 4.2. *Indeling van de ernst van hirsutisme volgens Ferriman en Gallwey (1961).*

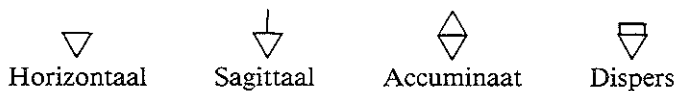
Lokalisatie	Gradaties
Bovenlip	1 - 4
Kin	1 - 4
Borst	1 - 4
Rug boven	1 - 4
onder	1 - 4
Abdomen boven	1 - 4
onder	1 - 4
Bovenarm	1 - 4
Onderarm	1 - 4
Dij	1 - 4
Onderbeen	1 - 4

Op deze manier verkrijgt men semikwantitatief een redelijk objectieve indruk van de ernst van hirsutisme.

Door Lorenzo (1970) werd de indeling volgens Ferriman en Gallwey nog uitgebreid met een puntenwaardering voor andere symptomen van hyperandrogenisme zoals:

- oligo-amenorrhoe
- poly- respektievelijk hypermenorrhoe
- spaniomenorrhoe (dit is de mate waarin de cyclus varieert)
- dysmenorrhoe
- acne
- calvities fronto-cranialis (Geheimratsecken)
- clitoris hypertrofie.

Behalve dikte van het haar, pigmentatiegraad, uitbreiding en groeisnelheid kan men voor pubisbeharing verschillende vormen onderscheiden (Peereboom 1974).



De normale vorm van pubisbeharing bij vrouwen is de horizontale begrenzing. Sporadisch wordt bij normale vrouwen een sagittale vorm gevonden. Bij de man vindt men acuminate dan wel disperse vormen. Deze twee laatste begrenzingen worden bij vrouwen alleen aangetroffen indien er endocrinologische afwijkingen zijn.

Bij de beoordeling van hirsutisme dient men te bedenken dat bij normale vrouwen tussen 15 en 44 jaar in 33% der gevallen haargroei op de bovenlip

wordt aangetroffen. Deze percentages bedragen voor kin en wangen negen respectievelijk zes, bij vrouwen boven 60 jaar vindt men zelfs in 75% toegenomen haargroei (Givens 1976).

Enkele van de meest hardnekkige misvattingen over hirsutisme luiden als volgt:

- hirsutisme wordt meestal niet door hyperandrogenisme veroorzaakt
- indien hirsutisme familiair voorkomt is er geen sprake van endocrinologische afwijkingen
- behalve de extirpatie van een androgenen producerende tumor is er voor hirsutisme geen therapie (Givens 1976).

Hirsutisme dient echter als regel beschouwd te worden als een uiting van functioneel dan wel organisch hyperandrogenisme, óók als het familiair voorkomt.

Muller (1973) gaf een uitgebreide klassifikatie van hirsutisme.

ACNE

Bij patienten met hyperandrogenisme wordt frekwent acne gevonden (Shuster 1972).

Sansone en Reisner (1971) toonden aan dat in de huid van vele patienten met acne een twintig maal grotere omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron plaatsvindt.

Acne wordt in de dermatologie als volgt geklassificeerd:

stadium I: acne punctata

stadium II: acne papulosa

stadium III: acne pustulosa

stadium IV: acne nodulo-cystosa.

SEBORRHOE

Bij patienten met hyperandrogenisme wordt een versterkte talgsecretie (seborrhoe) gevonden (Shuster 1972). Daarnaast vermeldde deze auteur een hogere zweetproductie en een dikkere huid bij patienten met hyperandrogenisme. Objektieve kwantificering van seborrhoe is mogelijk met de methode volgens Strauss en Pochi (1963). Praktisch krijgt men een zeer redelijke indruk door patienten te vragen hoeveel maal per week het hoofdhaar gewassen wordt.

ALOPECIA

Bij vrouwen in de postmenopauze worden vaak calvities fronto-cranialis gevonden (Peereboom 1974). Deze gelokaliseerde vorm van alopecia wordt eveneens bij premenopausale vrouwen met hyperandrogenisme gevonden (Lorenz 1970).

4.1.2. Infertiliteit

4.1.2.1. Anovulatie

Anovulatie kan zich manifesteren in amenorrhoe, oligomenorrhoe of in dysfunktionele bloedingen. De frekwentie waarmee amenorrhoe en dysfunktionele bloedingen voorkomen bij patiënten met polycysteuze ovaria ziet men in tabel 4.1. Baird e.a. (1977) vonden bij patiënten met het POS 75% anovulatoire cycli.

Ofschoon de amenorrhoe of oligomenorrhoe meestal secundair optreedt, dient men ook bij patiënten met primaire amenorrhoe of oligomenorrhoe hyperandrogenisme te overwegen. Philip e.a. (1965) vonden bij 101 patiënten met primaire amenorrhoe (gedefinieerd als het uitblijven van vaginaal bloedverlies na het 18e levensjaar) 6 patiënten met het syndroom van Stein-Leventhal en 1 patiënte met bijnierschorshyperplasie. Canales e.a. (1971) beschreven 4 patiënten met een primaire amenorrhoe waarbij histologisch de diagnose Stein-Leventhal syndroom werd gesteld.

Teneinde de chronische anovulatie bij patiënten met hyperandrogenisme te verklaren dient men zich de invloed van androgene steroïden op de menstruele cyclus te realiseren. Androgenen kunnen op verschillende nivo's inwerken op de hypothalamus-hypofysaire-ovariële as:

Hypothalamus

- a. Androgene steroïden worden in de hypothalamus gearomatiseerd tot oestrogenen (Naftolin e.a. 1975).
- b. bij neonatale ratten kon een anovulatiesyndroom worden geïnduceerd door implantatie van androgenen in de hypothalamus (Nadler 1972).
- c. Remming van de LHRH secretie door aromatisering van testosteron naar oestradiol in de hypothalamus (Beyer e.a. 1972).

Hypofyse

- a. Een direct remmend effect van T en DHT op de release van LH werd beschreven door Beyer e.a. (1972) en Massa e.a. (1972).
- b. Een indirect effect van androgene steroïden wordt verkregen door de aromatisatie tot oestradiol. Hierdoor wordt suppressie van de FSH-LH release bewerkstelligd (Baird 1976).
- c. De release van LH en FSH na toediening van LHRH wordt verminderd door de toediening van testosteron (Schally e.a. 1973).

Ovarium

- a. Androgene steroïden bevorderen de follikelatrofie door suppressie van de granulosa receptoren voor oestradiol (Louvét e.a. 1975).
- b. In ovariumweefsel werd door Schreiber e.a. (1976) een testosteron receptor aangetoond.

4.1.2.2. Infertiliteit niet veroorzaakt door anovulatie

CORPUS LUTEUM INSUFFICIENTIE

Friedrich e.a. (1976) toonden aan dat bij patienten waarbij pre-ovulatoir in het plasma verhoogde spiegels van A en DHEA werden gevonden een significant kortere luteale fase optrad dan bij patienten met normale A en DHEA spiegels. Een korte luteale fase werd door deze auteurs gedefinieerd als een hypertherm plateau van minder dan 8 dagen, gerekend vanaf de LH-piek met progesteronegehaltenes kleiner dan 5 ng/ml.

Rodrigues-Rigau e.a. (1979) vonden een negatieve korrelatie tussen de plasma-testosteronspiegel en de lengte van de luteale fase. Volgens deze auteurs zouden de hoge lokale spiegels van testosteron de synthese van progesteron door het corpus luteum remmen. Steinberger e.a. (1979) vonden de hogere infertiliteitsfrekwentie bij patienten met hyperandrogenisme gerelateerd aan de plasmatestosteronspiegel. Zij beschreven een geprolongeerde follikulaire fase bij patienten met een verhoogde T-spiegel.

VERHOOGDE KANS OP ABORTUS (impotentia gestandi)

Goldzieher (1964) vermeldde een verminderde fertiliteit en een grotere kans op abortus bij patienten met verhoogde spiegels voor adrenale androgenen. Saris e.a. (1978) vonden bij 30 patienten met hyperandrogenisme ten gevolge van postpuberale bijnierschorshyperplasie een sterk verhoogde abortusfrekwentie. Vóór behandeling eindigden bij 10 patienten uit deze groep 20 van de 22 zwangerschappen in abortus (91%).

4.1.3. Virilisatie c.q. defeminisatie

VIRILISATIE

Symptomen van virilisatie zijn:

- toename van de spieromvang
- toename van de afmeting van de larynx
- stemverlaging
- clitorishypertrofie
- calvities frontocranialis.

Om postnataal hypertrofie van de clitoris te bewerkstelligen is een sterk verhoogde androgenenspiegel noodzakelijk (Karp en Herrmann 1973).

DEFEMINISATIE

Symptomen van defeminisatie zijn:

- amenorrhoe
- atrofie van de mammae
- verloren gaan van de vrouwelijke habitus.

VIRILISATIE GEDURENDE DE ZWANGERSCHAP

De mate van virilisatie van vrouwelijke foeten is allereerst afhankelijk van het tijdstip waarop expositie aan het verhoogde gehalte van androgene steroïden plaatsvindt. Vindt deze expositie plaats voor de 12e zwangerschapsweek dan fuseren de labia. Na de 12e zwangerschapsweek wordt blootstelling aan een verhoogd gehalte van androgene steroïden gevolgd door hypertrofie van de labia en clitoris (Verhoeven e.a. 1973).

Behalve het tijdstip waarop blootstelling aan de verhoogde androgenenspiegel plaatsvindt hangt de mate van intra-uteriene virilisatie van vrouwelijke foeten ook nog af van de hoeveelheid androgene steroïden waaraan blootstelling plaatsvindt, de duur van expositie en de biologische potentie van de betrokken androgene steroïden.

Fayez e.a (1974) beschreven twee patienten waarbij virilisatie van vrouwelijke foeten plaatsvond. Tevoren werd bij deze moeders adipositas, hirsutisme en een irregulaire menstruele cyclus ten gevolge van een POS gediagnostiseerd. Men dient overigens te bedenken dat indien virilisatie van de moeder durante gravidate optreedt de kans op de aanwezigheid van een maligne, androgenen producerende tumor op 50% geschat moet worden (Verhoeven e.a. 1973).

4.1.4. Metabole effecten

Algemeen kan men stellen dat bij hyperandrogenisme een toegenomen anabolisme wordt gevonden. Deze metabole effecten kunnen als volgt worden omschreven (Karp en Herrmann 1973):

- positieve stikstof balans
- toegenomen calcium incorporatie
- toegenomen botrijping
- versterkte erythropoïesis.

Klinisch vindt men veelal:

- adipositas
- hyperlipemie
- diabetes mellitus
- hypertensie
- verhoogde libido.

Rosenfield (1975) vond bij adipeuze patienten zeer vaak hyperandrogenisme, waarbij niet of nauwelijks van hirsutisme sprake was. Mogelijk treedt door de adipositas een drempelverhoging op voor het ontstaan van hirsutisme. Een andere verklaring voor het minder vaak voorkomen van hirsutisme bij adipeuze hyperandrogene patienten zou kunnen zijn dat de adipositas het resultaat is van een lichte vorm van hyperandrogenisme. Ook Hosseinian e.a (1976) vonden het door Rosenfield vermelde fenomeen. Ook zou, volgens deze auteurs, de adipositas het gevolg kunnen zijn van een lichte vorm van hyperandrogenisme waarbij de adipositas ontstaat vóórdat ernstiger symptomen zoals hir-

sutisme en eventueel virilisatie optreden. De eerder vermelde drempelverhoging zou volgens Hosseinian e.a. kunnen ontstaan via versterkte aromatisering van androgenen naar oestrogenen in het immers ruim aanwezige vetweefsel. Deze laatste suggestie werd door Edman en McDonald (1978) bevestigd: zij vonden dat adipositas de omzetting van androgenen naar oestrogenen bevorderde. Bij patiënten met hyperandrogenisme ten gevolge van bijnierschors-hyperplasie vindt men een gemiddeld kleinere lichaamslengte dan men zou verwachten. Door de verhoogde spiegel van adrenale androgenen vóór de menarche vindt vervroegde sluiting van de epifyse plaats.

4.1.5. Effecten op het endometrium

Het dysfunktionele bloedverlies ten gevolge van de chronische anovulatie werd reeds onder 4.1.2. beschreven.

Plate (1951) beschreef het frekwent voorkomen van menometrorrhagiën bij patiënten met het syndroom van Stein-Leventhal. In 1960 vermeldde Plate een verhoogde frekwentie van adenocarcinoom van het endometrium bij patiënten met het syndroom van Stein-Leventhal. Ook Fechner en Kaufman (1974) zagen deze positieve correlatie. Eddy (1978) kon bij jonge vrouwen met adenocarcinoom van het endometrium vrijwel steeds de diagnose Stein-Leventhal syndroom stellen. Edman en McDonald (1978) stelden dat jonge vrouwen met een adenocarcinoom van het endometrium meestal een POS hebben. De verklaring voor dit fenomeen moet gezocht worden in de continue stimulatie van het endometrium door oestrogenen.

4.2. RELATIE TUSSEN DE SYMPTOMEN VAN HYPERANDROGENISME EN HET METABOLISME VAN ANDROGENE STEROIDEN

De relatie tussen de spiegels van androgene steroïden en de androgene expressie (de symptomen) wordt bepaald door:

1. De mate waarin de betrokken androgene steroïden aan eiwit gebonden zijn (zie Tabel 2.2.).
2. De biologische potentie van de betrokken androgene steroïden (zie Tabel 1.1.).
3. Het metabolisme van de androgene steroïden in het betrokken doelorgaan.
4. De biotransformatie van androgene steroïden in andere organen dan het doelorgaan, zoals bijvoorbeeld in long, lever, vetweefsel en placenta.

Ad. 1. Bij patiënten met symptomen van hyperandrogenisme (bijvoorbeeld hirsutisme) vindt men in 25% der gevallen een normaal totaal en ook vrij testosterongehalte (Rosenfield (1975)). Ook het totale gehalte aan 17β -hydroxysteroiden is bij deze patiënten normaal. Breidt men de diagnostiek echter uit dan vindt men bij al deze patiënten een verhoog-

de totale androgene index berustend op een verlaagde SHBG binding van vooral androsteendiol en DHT. Een normaal gehalte aan vrij testosteron sluit hyperandrogenisme derhalve niet uit.

- Ad. 3. Voor de meest androgeen gevoelige weefsels geldt dat 5α -reductie van T naar DHT noodzakelijk is om in dit weefsel androgene expressie te realiseren. De cytosolreceptoren in zulke weefsels binden vooral DHT in plaats van T (Mainwaring 1977). Niet altijd is deze omzetting van T naar DHT noodzakelijk voor androgene expressie in het weefsel.

Dit is bijvoorbeeld niet het geval bij:

- skeletspiergroei
- beenmergstimulatie
- hersenen, ten aanzien van seksueel gedrag (Rommerts en van der Molen 1971)
- inductie van β -glucuronidase activiteit in de nier
- stimulatie van de glandulaire secretie in de uterus.

In deze gevallen wordt de androgene expressie door andere metabolieten dan DHT tot stand gebracht (Mainwaring 1977). Voor de hersenen is aromatisering van T naar oestradiol noodzakelijk.

Voor het tot stand komen van biologische activiteit van androgenen is omzetting van de 17-ketogroep in een 17β -hydroxygroep essentieel. Alleen de β -hydroxyverbindingen gaan een binding aan met SHBG en kunnen aan de intracellulaire receptor gekoppeld worden. De omzetting van androsteendion naar testosteron bijvoorbeeld doet in de vesicula seminalis van de rat de androgene potentie zevenvoudig toenemen (Givens 1978).

Verschillende metabolieten van testosteron kunnen binnen één orgaan verschillende androgene effecten stimuleren. In de prostaat van de rat stimuleert DHT vooral de celdeling, een andere metaboliet 3β -androstaandiol vooral de secretoire functie (Baulieu e.a. 1968).

In de huid van patienten met hirsutisme werd door Thomas en Oake (1974) een versterkte omzetting van T naar DHT gevonden. De hepatische klaring bleef ondanks de verhoogde utilisatie in de huid van deze hirsute patienten gelijk. Thomas en Oake suggereerden een primair verhoogde enzymactiviteit in de huid bij een normale plasmaspiegel. Dat hyperandrogenisme niet steeds met anovulatie (infertiliteit) gepaard gaat werd reeds eerder in dit hoofdstuk vermeld. Rosenfield e.a. (1972) stelden eveneens dat hyperandrogenisme de fertiliteit niet persé hoeft te beïnvloeden. Verhoogde androgenen secretie door het ovarium beïnvloedt de fertiliteit vaak in negatieve zin door lokale interactie met het ovulatiemechanisme (bevorderen van atresie). Verhoogde plasmakonzentraties van adrenale oorsprong daarentegen zijn zelden hoog genoeg om de secretie van gonadotrope hormonen te onderdrukken.

Konkluderend kan men zeggen dat de reeds lang opgemerkte frekwente discrepantie tussen de spiegel van androgene steroïden en androgene expressie slechts vermeend is. Bij voldoende uitbreiding van de diagnostiek (bepaling van de totale androgenen index) en inzicht in de metabole processen van androgene steroïden in het doelorgaan (verhoogde utilisatie van precursors en synthese van androgenen die in de bloedbaan nooit actief zijn geweest) zal men vrijwel nooit tot bovenstaande discrepantie hoeven te besluiten.

4.3. SYMPTOMEN GERANGSCHIKT NAAR KLASSIFICATIE VAN HYPERANDROGENISME

4.3.1. Primair hyperandrogenisme

4.3.1.1. Primair ovarieel hyperandrogenisme

4.3.1.1.1. Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme

POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM

Een overzicht van de belangrijkste symptomen die men bij patienten met het polycysteus ovariumsyndroom vindt is weergegeven in tabel 4.1.

Anamnesticch valt bij het POS te vermelden dat het begin van de symptomen, met name hirsutisme, vaak rond of vlak na de menarche gelegen is; er is een trage progressie van het hirsutisme. Het POS gaat relatief vaak gepaard met menstruatiefwijkingen en anovulatie, de virilisatie staat wat op de achtergrond. Zoals reeds eerder vermeld is de mate waarin hirsutisme aanwezig is sterk afhankelijk van etnische invloeden.

Berger e.a. (1975) verdeelden patienten met het POS in twee subgroepen:

1. Patienten met de voor het POS typische ovaria dat wil zeggen:
 - a. de ovaria zijn twee- tot viermaal vergroot
 - b. het kapsel is verdikt, er zijn subcorticale follikels
 - c. meestal vindt men luteïnisatie.Deze beschrijving van de ovaria lijkt dus zeer sterk op de beschrijving zoals die door Stein en Leventhal gegeven werd.
2. Patienten met de zogenaamde atypische vorm van het POS:
 - a. de ovaria zijn kleiner
 - b. er is een verdikt kapsel
 - c. slechts sporadisch vindt men luteïnisatie.

Het lijkt erop dat de atypische vorm van het POS ontstaat als reactie op buiten het ovarium gelegen afwijkingen (bijvoorbeeld een primair adrenale afwijking) of, dat er sprake is van een vroeg stadium van het typische POS beeld. Declercq en van de Calseyde (1977) onderzochten 56 patienten met één of meer der volgende symptomen: cyclusstoornissen, anovulatoire cycli, hirsu-

tisme of acne. Histologisch kon bij 68% van deze patienten de diagnose POS gesteld worden.

Givens (1976) schatte de frekwentie waarbij het POS in de populatie voorkomt op 3%. Goldzieher (1973) vond bij 740 obducties in 3.5% der gevallen polycysteuze ovaria. Bij 12.000 gynaecologische laparotomieën had 1.4% der patienten polycysteuze ovaria. Het POS zou in 0.6 tot 4.3% der gevallen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van infertiliteit bij de vrouw.

Volgens de oorspronkelijk door Stein en Leventhal gehanteerde criteria voor het stellen van de diagnose Stein-Leventhal syndroom was de aanwezigheid van bilateraal vergrote ovaria en de afwezigheid van virilisatie vereist. Het moge duidelijk zijn dat op grond van klinische symptomatologie alléén de diagnose polycysteus ovarium-syndroom niet gesteld kan worden. Een normale grootte van de ovaria sluit de diagnose POS niet uit (Givens 1976). De afgrenzing van POS naar hyperthecosis en anderzijds naar adrenaal hyperandrogenisme is niet scherp. Slechts de aanwezigheid van één of meerder symptomen van hyperandrogenisme in combinatie met de voor het POS typische endocrinologische bevindingen (zoals bijvoorbeeld een LH/FSH ratio van meer dan 3 zullen tot het stellen van de diagnose kunnen leiden.

HYPERTHECOSIS OVARIÏ

Vele auteurs beschouwen hyperthecosis als een klinisch ernstiger variant van het POS (Karp en Herrmann 1973). Symptomen van virilisatie (inklusief alopecia en clitorisvergroting) staan meer op de voorgrond (Judd e.a. 1973, Abraham en Buster 1976, Aiman e.a. 1978). Ook de adipositas is meer gepro-
nonceerd en is, in tegenstelling tot de centripetale adipositas van de morbus Cushing, gegeneraliseerd van aard. Hypertrofie van de skeletspieren en een dikke stugge huid werd beschreven (Karp en Herrmann 1973). Abraham en Buster (1976) vonden bij patienten met hyperthecosis in 100% der gevallen hirsutisme, daarentegen bij patienten met het POS slechts in 50%. Bij patienten met hyperthecosis vindt men familiair vaker het voorkomen van hypertensie, hyperlipemie en diabetes mellitus (Abraham en Buster 1976, Givens 1976). Ook adenocarcinoom van het endometrium komt bij patienten met hyperthecosis vaker voor dan bij patienten met het POS (Abraham en Buster 1976, Aiman e.a. 1978).

HYPERPLASIE VAN HET STROMA OVARIÏ

Behalve de specifieke symptomen veroorzaakt door het hyperandrogenisme zal men bij deze patienten symptomen kunnen vinden van de afwijking waarbij hyperplasie van het stroma ovarii gevonden kan worden:

- mammacarcinoom
- adenocarcinoom van het endometrium
- adipositas en hypertensie
- postmenopauze
- testosteron secernerende adenomen van de bijnierschors.

HILUSCEL HYPERPLASIE

Bij patiënten met hiluscel hyperplasie zullen de symptomen van virilisatie op de voorgrond staan door de sterk verhoogde testosteronproductie.

4.3.1.1.2. Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme

PRIMAIRE OVARIUMTUMOREN

Androgeen producerende ovariumtumoren zullen zich slechts onderscheiden door de snelle progressie waarmee de symptomen van hyperandrogenisme, vooral acne, hirsutisme en virilisatie optreden. Het ontbreken van symptomen behorende bij het syndroom van Cushing zal in sommige gevallen reeds een aanwijzing kunnen zijn voor het bestaan van een primair ovariele lokalisatie van het hyperandrogenisme.

SECUNDAIRE OVARIUMTUMOREN

De symptomatologie bij deze tumoren zal in eerste instantie bepaald worden door de primaire tumor; eventueel voegen zich daar later bij symptomen van hyperandrogenisme.

4.3.1.2. Primair adrenaal hyperandrogenisme

4.3.1.2.1. Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme

De symptomen die manifest worden bij functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme zullen afhangen van het moment waarop de hieraan ten grondslag liggende enzymdeficiëntie manifest wordt. Bij de congenitale vormen zal prepuberaal reeds hirsutisme aanwezig zijn, de borstontwikkeling zal niet op gang komen en er is sprake van een primaire amenorrhoe.

De postpuberale vorm zal gekenmerkt worden door hirsutisme, infertiliteit en voornamelijk oligomenorrhoe. Bij deze laatste groep patiënten bestaat er bovendien een verhoogde kans op abortus (Ferriman e.a. 1961). Patiënten met bijnierschorshyperplasie zullen behalve de symptomen van virilisatie ook een klein postuur tonen door het vroeg sluiten van de epifysaïrschijven. De postpuberale vorm van bijnierschorshyperplasie is zeer moeilijk af te grenzen van het POS. Verschillende auteurs vermeldten dat er bij patiënten met adrenaal hyperandrogenisme vaker een reguliere cyclus aanwezig zou zijn dan bij patiënten met functioneel primair ovarieel hyperandrogenisme (Henssen e.a. 1966, Rosenfield e.a. 1972, Abraham 1975).

Ook Sarris e.a. (1978) vonden een grote gelijkenis van patiënten met de postpuberale vorm van bijnierschorshyperplasie en patiënten met het POS; voor patiënten met postpuberale bijnierschors hyperplasie vermeldten zij een verhoogde abortus frekwentie. Seelen en Bakker (1960) deelden de patiënten met funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme naar het tijdstip van ontstaan als volgt in:

1. Prenataal: pseudo-hermafroditismus femininis.
2. Postnataal: virilisatie.
3. Postpuberaal:
 - hirsutisme met verhoogde uitscheiding van 17-ketosteroiden
 - hirsutisme met normale uitscheiding van 17-ketosteroiden
 - menstruatiestoornissen, infertiliteit en een verhoogde uitscheiding van 17-ketosteroiden.

Pseudo-hermafroditismus femininis ontstaan door hyperandrogenisme gedurende de zwangerschap kan men etiologisch volgens Rosenfield e.a. (1972) als volgt indelen:

1. Congenitale bijnierschorshyperplasie (70% der gevallen);
 - a. delta-5- β -hydroxysteroidhydrogenase deficiëntie
 - b. 11 β - en 21 β -hydroxylase deficiëntie.
2. Gebruik van hormonen door de zwangere;
 - a. androgenen zoals bijvoorbeeld methylandrosteendion, testosteron-propionaat, methyltestosteron of testosteron-enanthaat
 - b. oestrogenen of progestagenen.

Langs verschillende wegen kunnen deze vrouwelijke hormonen toch een androgeen effect sorteren. Zij zullen namelijk remmend of stimulerend werken op een bepaalde stap in het complexe net van metabole wegen die tot biologisch actieve geslachtssteroiden voeren. Een voorbeeld van enzymremming zijn de 19-nortestosteron derivaten, welke geen directe androgene werking bezitten, doch het β -hydroxysteroid-dehydrogenase remmen.

4.3.1.2.2. Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme

Symptomen van hyperandrogenisme kunnen gevonden worden in combinatie met symptomen van het syndroom van Cushing. Een overzicht van de meest voorkomende symptomen van het syndroom van Cushing wordt weergegeven in tabel 4.3..

Tabel 4.3. De meest voorkomende symptomen van het syndroom van Cushing (Yen en Jaffe 1978).

Symptomen	%
Adipositas	95
'Moonface'	95
Hypertensie	85
Glucose intolerantie	80
Afwijkend menstratiepatroon	75
Hirsutisme, acne	72
Striae	67
Spierzwakte c.q. atrofie	65
Haematomen, purpura	50
Osteoporose	55
Psychische afwijkingen	50
Oedeem	40

Het syndroom van Cushing kan zich in allerlei varianten manifesteren: in sommige gevallen zal de produktie van adrenale androgenen het klinische beeld beheersen, in veel gevallen staat de overproduktie van glucocorticoiden, zelden die van mineralocorticoiden op de voorgrond.

4.3.2. Secundair hyperandrogenisme

4.3.2.1. Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen

De gebruikelijke symptomen van hyperandrogenisme ontstaan hier vooral door verhoogde vrije gehalten van testosteron en dihydrotestosteron. Daarnaast zal bij deze groep aandoeningen de symptomatologie van de daaraan ten grondslag liggende afwijking gevonden kunnen worden bijvoorbeeld hypothyreoidie, nefrotisch syndroom; zie hiervoor ook Tabel 2.1. (Hoofdstuk 2).

4.3.2.2. Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse

4.3.2.2.1. Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing

Bij de ziekte van Cushing ontstaan de symptomen (tenminste in de meerderheid van de gevallen) door een (micro)adenoom van de hypofyse-voorkwab met ACTH secretie. Evenals bij het syndroom van Cushing vindt men symptomen van overproduktie van glucocorticoiden en van androgenen.

4.3.2.2.2. Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie

Hyperprolactinemie wordt gekenmerkt door een amenorrhoe-galactorrhoe syndroom. Bij sommige van deze patienten worden symptomen van hyperandrogenisme gevonden en wel hirsutisme en polycysteuze ovaria zoals Forbes e.a. (1954) reeds beschreven. Andere symptomen bij hyperprolactinemie zijn afhankelijk van de afwijking die de hyperprolactinemie veroorzaakt. Er kunnen symptomen zijn van hypothyreoidie, dan wel van hypofysetumoren welke neurologische of (afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding) endocrinologische afwijkingen veroorzaken.

4.3.2.3. Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom

Behalve de eerder in dit hoofdstuk vermelde symptomen behorende bij het syndroom van Cushing, kunnen er symptomen zijn van morfologisch niet-endocrien lijkende tumoren die ACTH produceren. De symptomatologie van deze tumor zal in hoge mate afhangen van zijn primaire lokalisatie en het al dan niet aanwezig zijn van metastasen.

4.3.2.4 Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen

Zowel bij congenitale afwijkingen veroorzaakt door afwijkingen in het chromosomenpatroon als ook bij die erfelijke ziekten waarbij geen numerieke of structurele afwijkingen in het karyogram worden gevonden, worden wel symptomen van hyperandrogenisme gevonden (Muller 1973).

Behalve de symptomen van hyperandrogenisme vindt men de symptomen behorende bij de primaire afwijking zoals bijvoorbeeld het syndroom van Turner, porfyrie etc. (zie ook Hoofdstuk 2).

4.3.2.5. Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopatisch hyperandrogenisme

Zoals eerder gedefinieerd werd vinden wij bij patienten met idiopatisch hyperandrogenisme één of meer der eerder vermelde symptomen die vrijwel steeds de huid, als belangrijk androgeen doelorgaan, betreffen, doch alle ons routinematig ter beschikking staande laboratoriumonderzoekingen leveren normale waarden op.

Idiopatisch hyperandrogenisme is dus niet gekenmerkt door een specifieke symptomatologie, doch slechts per exclusionem via laboratoriumonderzoek vast te stellen.

LABORATORIUMDIAGNOSTIEK VAN HYPERANDROGENISME

5.1. OVERZICHT DER VERSCHILLENDE BEPALINGSMETHODEN

5.1.1. Overwegingen bij de keuze in welk medium de hormoonbepalingen verricht zullen worden

De klinisch meest voor de hand liggende en ook meest praktische media waarin hormoonbepalingen verricht kunnen worden zijn bloed of urine. Daarnaast is het ook mogelijk om diagnostiek van hyperandrogenisme te bedrijven in één of meerdere organen die bij het metabolisme van androgene steroïden betrokken zijn bijv. het ovarium. Uit de literatuur blijkt dat de bepaling van steroïden in bijv. de cystevloeistof van ovaria niet meer informatie geeft dan bepalingen in plasma of urine (Shearman en Cox 1967, Goldzieher 1973).

Het is ook mogelijk om hyperandrogenisme te diagnostiseren in de huid die immers een belangrijk doelorgaan vormt. Peereboom (1974) gaf een overzicht van de diagnostische mogelijkheden ter bepaling van het hyperandrogenisme in de huid. Deze methoden lenen zich echter niet voor routinematig gebruik, voornamelijk door de bewerkelijkheid ervan.

Bij het verrichten van hormoonbepalingen in urine wordt meestal gebruik gemaakt van 24-uurs porties. Bij de verzameling hiervan is een goede instructie en een goede medewerking van de patient vereist. Als controle op volledigheid kan men het kreatinine-gehalte in de verzamelde urine bepalen. Bij de bepaling van hormonen in urine dient men zich te realiseren dat er geen directe relatie bestaat tussen secretie en uitscheiding. De mate waarin androgene steroïden of hun metabolieten in de urine worden uitgescheiden is niet noodzakelijkerwijs een goede afspiegeling van de biologische activiteit ter plaatse van het doelorgaan. Vindt men in urine een verhoogd gehalte aan androgene steroïden of androgene metabolieten dan is zeer vaak geen konklusie mogelijk of de verhoogde uitscheiding door secretie of konversie tot stand gekomen is (hetgeen bij bepalingen in bloed evenzeer geldt), of uit welk orgaan zij afkomstig is. Bij de bepaling van androgene steroïden in plasma of serum dient men zich te realiseren dat van alle steroïden tijdsafhankelijkheid beschreven wordt:

- een ritme dat gerelateerd is aan de menstruele cyclus
- een 24-uurs ritme
- een pulsatiel, episodisch ritme
- snelle variaties.

Vele auteurs vermeldden een geringe korrelatie tussen de waarden die men vindt van androgene steroïden in plasma en in 24-uurs urine (Hart e.a. 1968, Maroulis e.a. 1977).

5.1.2. Diagnostiek van hyperandrogenisme door hormoonbepaling in urine

BEPALING VAN HET TOTALE GEHALTE 17-KETOSTEROIDEN IN 24-UURS URINE

Door Zimmerman werd in 1935 een colorimetrische methode beschreven om de totale hoeveelheid 17-ketosteroiden in urine te meten. Het is echter een relatief aspecifieke methode o.a. doordat tot 80% van de verkregen uitslag berust op artificiële chromogenen. Vele farmaca kunnen bovendien met de bepaling interfereren. Door hydrolyse treedt altijd verlies aan 17-ketosteroiden op. Behalve deze bezwaren, verband houdende met de techniek, geldt daarnaast dat bijv. van het belangrijkste androgene steroid, testosteron, slechts 50% in de vorm van ketosteroid wordt uitgescheiden. Vele andere androgene steroiden leiden uiteindelijk tot dezelfde afbraakprodukten, terwijl ook een gedeelte van de totale 17-ketosteroiden afkomstig is van niet-androgene precursors (Maroulis e.a. 1977). Vele auteurs zijn derhalve van mening dat bepaling van het totale gehalte 17-ketosteroiden in 24-uurs urine een weinig zinvolle vorm van diagnostiek is (Mathijssen en Goldzieher 1971, Kirschner en Bardin 1972, Rosenfield 1972).

BEPALING VAN HET TOTALE GEHALTE AAN 17-HYDROXYSTEROIDEN IN 24-UURS URINE

Met deze bepaling meet men de metabolieten afkomstig van glucocorticoiden. Er is een goede relatie van de bepaling van 17-hydroxysteroiden in 24-uurs urine met de productie van cortisol (Kenny e.a. 1966). Evenals bij de bepaling van totale 17-ketosteroiden kunnen vele geneesmiddelen met de bepaling interfereren.

GEFRACTIONEERDE BEPALING VAN 17-KETOSTEROIDEN IN 24-UURS URINE

Dingemanse en Huis in 't Veld gelukte het reeds in 1951 om in urine chromatografisch de androsteron- en etiocholanolonuitscheiding te meten. Met gasvloeistofchromatografie gelukte het Vandenheuvel e.a. in 1960 om de 17-ketosteroiden gefractioneerd in 24-uurs urine te bepalen. Hiermee werd een sterke verbetering van de specificiteit van de bepalingsmethode verkregen hetgeen o.a. blijkt uit het feit dat men met de bepaling van het totaalgehalte van 17-ketosteroiden vrijwel altijd hogere uitslagen verkrijgt dan met de bepaling der individuele frakties in de 24-uurs urine (Shearman en Cox 1967).

Gasvloeistofchromatografie is de meest gebruikte methode ter bepaling van 17-ketosteroidfrakties in 24-uurs urine (Matthijssen en Goldzieher 1971, van de Calseyde e.a. 1972). Daarnaast worden ook goede resultaten beschreven met vloeistof-vloeistofchromatografie (Vestergaard 1965).

Een overzicht van de technische aspecten van gasvloeistofchromatografie werd gegeven door Rutten en Luyten (1972).

De interindividuele variabiliteit van de excretie van gefractioneerde 17-ketosteroiden is vrij groot, de intra-individuele variabiliteit van de steroidsecretie is onder fysiologische omstandigheden gering (Cawley e.a. 1967).

Bekend is dat de excretie van de 17-ketosteroiden onder invloed staat van de leeftijd (Moolenaar en van Seters 1971, Moyer e.a. 1978). Onder de leeftijd van 5 jaar worden slechts zeer kleine hoeveelheden 17-ketosteroiden uitgescheiden.

De uitscheiding neemt hierna geleidelijk toe, tot er ten tijde van de adrenarche een zeer sterke toename in de uitscheiding valt waar te nemen. Tussen het 20e en 40e levensjaar wordt een plateau in de uitscheiding van 17-ketosteroiden bereikt waarna een geleidelijke daling optreedt.

Ten aanzien van de verandering die een gefractioneerd 17-ketodiagram vertoont gedurende één menstruele cyclus, bestaat er in de literatuur geen eensluidendheid. De meeste auteurs vonden echter een lichte peri-ovulatoire stijging van vooral androsteron en etiocholanolon (Bolufer e.a. 1975, Vandewalle e.a. 1975, Salemans 1979).

Ondanks het door de zwangerschap sterk veranderde endocriene milieu, ondergaat het gefractioneerde 17-ketodiagram in deze periode geen duidelijke wijzigingen.

Met name de uitscheiding van etiocholanolon en androsteron is bij zwangeren en niet-zwangeren gelijk (Rivera e.a. 1967).

Het moge duidelijk zijn dat de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon in het 17-ketodiagram de belangrijkste diagnostische parameters zijn. Behalve dat het mogelijk is om de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon separaat te meten kan men ook de som van beide als diagnostisch criterium hanteren (Metcalf 1972).

In tabel 5.1. wordt een overzicht gegeven van afwijkingen die men in het gefractioneerd 17-ketodiagram vindt bij enkele ziektebeelden.

Tabel 5.1. Karakteristieken van het gefractioneerde 17-ketodiagram bij enkele ziektebeelden (Salemans 1979).

	A	E	DHEA	Pregnaantriol	Bijz.
Syndroom van Cushing	N of ↑	N of ↑			
Hyperthyreoidie	N	↓			
Hypothyreoidie	↓	N			
21-β-hydroxylase-deficiëntie	↑	↑		↑	
11-β-hydroxylase-deficiëntie	↑	↑	↑		11-keto-etiocholanolon ↑ 11-hydroxy-etiocholanolon ↑ 11-hydroxy-androsteron ↑
Adrenaal carcinoom	N of ↑	N of ↑	↑		
Hirsutisme	N of ↑	N of ↑			E + A ↑

A = Androsteron, E = Etiocholanolon

De grotere specificiteit van het bepalen van de 17-ketosteroidfrakties ten opzichte van het totaal blijkt uit een onderzoek van Toaff e.a. (1978). Deze auteurs vonden slechts bij één van de zestig door hun onderzochte patienten met een afwijkend gefractioneerd 17-ketodiagram een verhoging van de totale uitscheiding der 17-ketosteroiden in 24-uurs urine. Daarnaast zagen dezelfde auteurs dat bij de door hun onderzochte patienten de plasmaspiegels van diverse androgenen vaak in het bereik der normaalwaarden lagen, terwijl zij bij deze patienten verhoogde frakties vonden in het 17-ketodiagram.

Leunissen en Thijssen (1979) gaven een overzicht van de diagnostiek welke men met behulp van fractionering der 17-ketosteroiden in 24-uurs urine kan verrichten.

BEPALING VAN TESTOSTERON-GLUCURONIDE IN URINE

Van het in het plasma circulerende testosteron wordt minder dan 2% als testosteron-glucuronide uitgescheiden (Kirschner en Bardin 1972, Rosenfield 1972, Goldzieher 1973). Van dit uitgescheiden testosteron-glucuronide is een groot gedeelte afkomstig van directe glucuronidering van in de lever gevormd testosteron. Het aldus in de urine gemeten testosteron heeft dus nooit via de bloedbaan biologisch actief kunnen zijn, zodat bepaling van testosteron-glucuronide ter evaluatie van het metabolisme van androgene steroïden weinig zinvol is.

BEPALING VAN ENKELE ANDERE STEROIDMETABOLIETEN IN 24-UURS URINE BIJ DE EVALUATIE VAN HYPERANDROGENISME

Pregnaantriol

Als afbraakproduct van 17-hydroxyprogesteron kan men bij enzymdeficiënties die leiden tot een verhoogd gehalte van deze stof in het bloed, een verhoogde uitscheiding van prenaantriol in de urine vinden zoals dit bijv. bij 21- β -hydroxylase deficiëntie het geval is. De bepaling van prenaantriol in urine is derhalve altijd gericht geweest op het ontdekken van enzymdeficiënties (Henssen e.a. 1966).

Pregneentriol

Ook verhoogde uitscheiding van preneentriol in urine zou kunnen wijzen op het bestaan van enzymdeficiënties, aangezien preneentriol een afbraakproduct is van 17-hydroxy-pregnenolon.

Androstaandiol

Door verschillende auteurs werd bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme een verhoogde uitscheiding van androstaandiol beschreven (Mauvais-Jarvis e.a. 1973, Kuttan e.a. 1977). Androstaandiol kan worden beschouwd als een belangrijk afbraakproduct van dihydrotestosteron.

BEPALING VAN DE UITSCHIEDING VAN GONADOTROPE HORMONEN BIJ PATIENTEN MET HYPERANDROGENISME

Bepaling van gonadotrope hormonen in urine geschiedde voornamelijk met de tegenwoordig in onbruik geraakte bio-assay methoden. Omdat met behulp van deze methodieken zeer slecht of niet gediskrimineerd kan worden tussen FSH, LH en HCG en daarnaast tegenwoordig zeer specifieke bepalingen van deze hormonen in het serum mogelijk zijn, is de bepaling van gonadotrope hormonen in urine grotendeels in onbruik geraakt.

UITSCHIEDING VAN OESTROGENEN BIJ PATIENTEN MET HYPERANDROGENISME

Oestrogenen kunnen ontstaan door secretie in het ovarium of de bijnier, of door konversie via aromatisering van androgene steroïden. De uitscheiding van oestrogene stoffen is derhalve geen maat voor hun secretie (Shearman en Cox 1967). Als methode heeft de bepaling van oestrogene stoffen in de urine het voordeel boven de bepaling van oestrogenen in het plasma of serum dat, doordat de bepaling in 24-uurs urine geschiedt, men minder fluktuatie zal vinden dan in de middels venapunctie verkregen plasma- of serummonsters.

5.1.3. Diagnostiek van hyperandrogenisme door hormoonbepaling in plasma of serum

Bij evaluatie van patienten met symptomen van hyperandrogenisme door bepaling van androgene steroïden in plasma of serum vindt men in de literatuur de volgende karakteristika:

De gemiddelde waarden van een groep patienten met symptomen van hyperandrogenisme zijn vaak verhoogd ten opzicht van de aangegeven normaalwaarden.

Dit geldt o.a. voor testosteron, androsteendion, dihydrotestosteron, DHEA, DHEA-S en 17-hydroxyprogesteron (Bardin en Lipsett 1967, Aakvaag e.a. 1970, Tulchinsky en Chopra 1974, Abraham e.a. 1975, Parker e.a. 1975, Frölich e.a. 1977 en Judd e.a. 1977).

Bij de individuele patient met symptomen van hyperandrogenisme worden vaak waarden van androgene steroïden in het plasma of serum gevonden die binnen het normale bereik liggen.

Vooraf bij de bepaling van androgene steroïden die een sterke affiniteit tot SHBG hebben, zoals testosteron en dihydrotestosteron, worden bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme vaak normale waarden gevonden (Ettinger e.a. 1971, Rosenfield 1971, Wieland e.a. 1973, Berger e.a. 1975).

Bepalend voor de biologische activiteit van een androgeen steroïd is de niet-eiwitgebonden fraktie.

Door een groot aantal auteurs werd melding gemaakt van de waarde van de bepaling van de vrije concentratie testosteron en dihydrotestosteron (Rosenfield 1971, Vermeulen e.a. 1971, Tulchinsky en Chopra 1974, Clark e.a. 1975, Zorn e.a. 1976, Paulson e.a. 1977).

Bij de evaluatie van patienten met symptomen van hyperandrogenisme verdient het nemen van meer bloedmonsters de voorkeur boven het verrichten van één enkele venapunctie.

Teneinde de eerder in dit hoofdstuk vermelde vormen van tijdsafhankelijkheid van androgene steroïden zoveel mogelijk te neutraliseren wordt in de literatuur het nemen van meer bloedmonsters aangeraden (Ismail e.a. 1974, Givens 1976).

Bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme is er vaak een slechte correlatie tussen de androgene steroïden bepaald in plasma of serum en de androgene afbraakprodukten.

BEPALING VAN 17-HYDROXY-PREGNENOLON, 17-HYDROXY-PROGESTERON EN 11-DESOXYCORTISOL IN PLASMA OF SERUM

Bovenstaande steroïden hebben gemeen dat zij of belangrijke precursors zijn in de synthese van androgene steroïden (17-hydroxy-pregnenolon en 17-hydroxyprogesteron) of dat ophoping van deze steroïden ontstaat door (partiële) enzymdeficiënties (11-desoxyzcortisol). Het schema van de bij de synthese van androgene steroïden betrokken enzymen werd gegeven in Hoofdstuk 2 (Fig. 2.1.).

BEPALING VAN CORTISOL IN PLASMA OF SERUM

Bij de evaluatie van het cortisolmetabolisme dient men rekening te houden met de sterk periodische cortisolsecretie van de bijnierschors (Spark e.a. 1974). Cortisol vertoont een 24-uurs ritme dat bij het merendeel der patienten een maximale waarde laat zien die één tot twee uur na het ontwaken gelegen is. Daarna zijn nog twee kleinere pieken waarneembaar die waarschijnlijk in relatie tot de maaltijden staan.

Wil men een betrouwbare indruk krijgen van het bij een patient bestaande cortisolritme dan kan om 8.00 uur, om 16.00 uur, om 22.00 uur en om 0.00 uur een venapunctie verricht worden.

BEPALING VAN FSH EN LH IN PLASMA OF SERUM

Meting van de basale waarden van FSH en LH geeft een indruk van de basale functie van het hypothalamus-hypofyse. FSH en LH vertonen bij normale vrouwen verschillende pulsatiepatronen. Premenopausaal wordt voor FSH geen fluktuatie waargenomen, dit in tegenstelling tot de postmenopauze. Van LH worden twee soorten fluktuaties beschreven namelijk fluktuaties met een interval van één tot twee uur en met een interval van vier uur (Yen e.a. 1972). Bij de evaluatie van FSH en LH dienen derhalve meer bepalingen te worden verricht teneinde een representatieve uitslag te verkrijgen (Friedman 1973, Goldzieher e.a. 1976).

BEPALING VAN SHBG IN PLASMA OF SERUM

Het specifieke proteïne, dat verantwoordelijk is voor het transport van androgene steroïden naar hun eindorgaan, is een globuline met een moleculair gewicht van 100.000 (zie ook Hoofdstuk 2). De affiniteit der verschillende androgene steroïden tot SHBG werd weergegeven in Tabel 2.2.

Bij patienten met hyperandrogenisme vindt men steeds verlaagde SHBG-spiegels.

Gedurende een menstruele cyclus ondergaat het SHBG-gehalte geen veranderingen (Pearlman e.a. 1967).

Zuivering, karakteristika en bindingseigenschappen van SHBG werden beschreven door Vermeulen e.a. (1969) en Mercier-Bodard e.a. (1970).

BEPALING VAN PROLACTINE IN PLASMA OF SERUM

Bij de evaluatie van hyperandrogenisme is het zinvol de prolactinespiegel te bepalen. Zoals eerder werd vermeld in 2.3.2.2. worden bij patienten met prolactinemie vaak verhoogde plasmaspiegels van DHEA en DHEA-S gevonden.

HORMOONBEPALINGEN IN PLASMA OF SERUM VERKREGEN DOOR MIDDEL VAN SELEKTIEVE VENEUZE CATHETERISATIE VAN DE VENAE OVARICA EN DE VENAE ADRENALES

Door het invoeren van een cathéter, meestal via de vena femoralis, is het mogelijk om bloedmonsters af te nemen uit de ovariële en adrenale venen. In 1964 gelukte het Burger e.a. op deze wijze testosteronsecretie door de bijnier aan te tonen.

Met deze techniek is het mogelijk de bron van hyperandrogenisme te lokaliseren (Kirschner en Bardin 1972).

Bij selectieve veneuze catheterisatie zijn de volgende punten van belang:

- de mogelijke invloed van de door de ingreep veroorzaakte stress
- de episodische hormoonsecretie van de bijnierschors
- het al dan niet aanwezig zijn van een corpus luteum in een ovarium (Parker e.a. 1975)
- het optreden van een eventuele verdunning van het veneuze bloed door het bestaan van een collaterale circulatie met lumbale en retroperitoneale vaten (Colston Wentz e.a. 1976)
- selectieve veneuze catheterisatie is een technisch niet gemakkelijke ingreep waarbij vooral de rechter vena ovarica en de rechter vena adrenalalis vaak moeilijk te sonderen zijn (Colston Wentz 1976, Greenblatt en Mahesh 1976)
- in vijf procent der gevallen doen zich complicaties voor o.a. trombose van de vena iliaca of de vena adrenalalis, extravasatie of hematoomvorming in of om de bijnier
- de stralenbelasting bij vrouwen in de reproductieve leeftijd dient niet te worden verwaarloosd.

Teneinde de eerder vermelde invloed van de door de ingreep veroorzaakte stress te kunnen corrigeren, werden door Kirschner e.a. (1973, 1976) de verkregen uitslagen van androgene steroïden gekorreleerd aan die van cortisol.

5.1.4. Functieproeven bij de diagnostiek van hyperandrogenisme

PRODUCTION RATES EN METABOLIC CLEARANCE RATES

De gebruikelijke techniek om de metabolic clearance rate te meten is infusie van een gelabeld steroïdhormoon tot het moment dat evenwicht bereikt is. Op dat moment is de klaring gelijk aan de infusiesnelheid; het laatste gegeven is bekend. De MCR kan dan berekend worden door de snelheid van infusie van de radioactiviteit in het steroïdhormoon te delen door de concentratie van de radioactiviteit in het gelabelde hormoon in het plasma. Variaties in de zin van 24-uurs veranderingen en snelle variaties worden met het bepalen van de MCR niet onderkend. Metingen die gedurende een aantal uren verricht zijn kunnen daarom niet zonder meer naar een 24-uurs periode geëxtrapoleerd worden. Akute toename van de testosteronspiegels doet de MCR van testosteron niet veranderen, meer langdurige testosteronverhogingen laten echter door de in-

duktie van katabole enzymen een dissociatie zien tussen MCR en plasmakonzentratie (Southren e.a. 1968).

Volgens Kirschner en Bardin (1972) toont de production rate voor testosteron de beste korrelatie met de mate van virilisatie. Doordat voor het bepalen van de production rate de metabolic clearance rate bepaald moet worden is het een zeer bewerkelijke methode. Door de bewerkelijkheid van de techniek en het feit dat de verkregen resultaten voor de individuele patient weinig therapeutische konsekwenties zullen hebben wordt de bepaling van production rate en metabolic clearance rate niet routinematig gebruikt bij de evaluatie van patienten met symptomen van hyperandrogenisme.

DEXAMETHASON SUPPRESSIE

Men onderscheidt twee dexamethason suppressietesten (Liddle 1960). Met de zogenaamde *lage dexamethasonbelasting*, waarbij gedurende twee dagen 0.5 mg 4x dd. wordt toegediend, bereikt men bij normale vrouwen een volledige suppressie van ACTH en cortisol. Het 17-hydroxysteroidgehalte in urine moet hierbij dalen tot lager dan 2.5. mg per 24-uur. Deze test is geschikt om te differentiëren tussen normale vrouwen en patienten met het syndroom van Cushing. Bij verdenking op een autonoom proces voert men een *hoge dexamethasonbelasting* uit, waarbij gedurende twee dagen 2 mg dexamethason 4x dd. wordt toegediend.

Van belang bij de interpretatie van de dexamethason suppressietest is de vraag of dexamethason een selectieve werking op de bijnierschors heeft, of dat er ook suppressie van de ovariële steroidogenese plaatsvindt.

Omdat hij na toediening van dexamethason (0.5 mg 4x dd.) geen afname van de secretie van progesteron, 17-hydroxyprogesteron en oestradiol vond bij normo-androgene vrouwen, konkludeerde Abraham (1974) dat dexamethason geen invloed uitoefent op de ovariële steroidsecretie.

Vele auteurs echter bestrijden de selectieve werking van dexamethason op de bijnierschors (Bardin en Mahoudeau 1970, Goldzieher 1973, Givens 1976).

Kirschner en Jacobs (1971) konden door middel van selectieve veneuze catheterisatie aantonen dat de ovariële hypersecretie van androgene steroiden te onderdrukken was door dexamethason.

ACTH STIMULATIE

ACTH stimuleert de steroidogenese in de zona fasciculata van de bijnierschors waarbij voornamelijk de synthese van cortisol gestimuleerd wordt.

Men onderscheidt twee vormen van ACTH-belasting:

1. *Bepaling van de adrenale sensitiviteit.*

Hierbij wordt éénmalig intraveneus ACTH toegediend en de stijging van het plasma cortisol gemeten ter uitsluiting van adrenale hypofunctie. De respons bij normo-androgene en hyperandrogene vrouwen is dan ook meestal gelijk bij deze test. (Lachelin e.a. 1979).

2. *Bepaling van de adrenale capaciteit.*

Hierbij wordt gedurende minstens 8 uur intraveneus ACTH toegediend. Deze geprolongeerde ACTH-belasting wordt voornamelijk gebruikt om partiële 11 β - en 21- β -hydroxylase deficiënties op te sporen (Child e.a. 1979).

ACTH heeft waarschijnlijk geen direct effect op de ovariële steroidsecretie (Greenblatt en Mahesh 1976, Kirschner e.a. 1976).

BELASTING MET GONADOTROPE STOFFEN (HCG EN HMG)

Of de gonadotrope hormonen (en dan vooral LH) een selectieve werking hebben op het ovarium of dat zij ook invloed uitoefenen op de steroidsecretie van de bijnierschors, wordt uit de literatuur niet helemaal duidelijk.

Diverse onderzoekers konden met behulp van selectieve veneuze catheterisatie geen effect aantonen van HCG op de steroidsecretie van de bijnierschors (Parker e.a. 1975, Polansky 1975, Greenblatt en Mahesh 1976, Kirschner e.a. 1976).

Toename van de plasmakoncentratie van testosteron en androsteendion na HCG toediening werd beschreven door Givens e.a. (1976) bij patienten met bijnierschorsadenomen.

BELASTING MET EEN KOMBINATIE VAN TWEE OF MEER FARMACA (SUPPRESSIE-STIMULATIE-TESTEN)

Bij de bespreking van dexamethason suppressie en HCG stimulatie is reeds de veronderstelde selectieve werking op de bijnierschors respectievelijk het ovarium ter discussie komen te staan. De vraag of men bij combinatie van deze twee stoffen de beoogde specifieke suppressie en stimulatie verkrijgt, vindt in de literatuur ongeveer evenveel bevestiging als ontkenning. Voorstanders van het gebruik van de dexamethason-HCG test bij de evaluatie van patienten met symptomen van hyperandrogenisme zijn oa. Mauvais-Jarvis en Baulieu (1962), Wiese e.a. (1969), Beck e.a. (1971), Cooke e.a. (1972), Declercq en van de Calseyde (1977), Toaff e.a. (1978) en Schoemaker (1979).

Tegenstanders van het gebruik van suppressie-stimulatietesten zijn o.a. Hart e.a. (1968), Bardin en Mahoudeau (1970), Ettinger e.a. (1971), Kirschner en Jacobs (1971), Goldzieher (1973), Givens e.a. (1976) en von Häffele e.a. (1978).

Evaluatie van patienten met symptomen van hyperandrogenisme met suppressie-stimulatietesten lijkt derhalve met grote omzichtheid te moeten geschieden omdat de veronderstelde selectieve werking van verschillende stoffen (bijv. dexamethason-bijnierschors en LH-ovarium) ter discussie staat.

BELASTING MET LHRH

Bij de evaluatie van patienten met symptomen van hyperandrogenisme dient

men te bedenken dat androgene steroïden in de hypothalamus eenzelfde effect op LH kunnen hebben als oestrogenen omdat aromatisering van androgenen tot oestrogenen kan plaatsvinden.

Een onmiddellijke respons van LH en FSH op belasting met LHRH is een weergave van de hypofyse-gevoeligheid en wil zeggen dat er onafhankelijk van de tijd waarop of waarin produktie van FSH en LH plaatsvond, een adequate synthese en opslag van FSH en LH heeft plaatsgevonden (Colston Wentz e.a. 1975).

Door middel van LHRH-belasting alléén kan niet gediskrimineerd worden tussen hypothalamie of hypofysaire afwijkingen.

De respons op LHRH is cyclusafhankelijk waarbij een maximale respons onmiddellijk pre-ovulatoir gevonden wordt, en een minimale respons vroeg in de folliculaire fase (Yen e.a. 1972).

Deze beïnvloeding van de hypofyse door oestrogenen ten aanzien van de respons van FSH en LH op LHRH speelt ook een rol bij de circulus viciosus die tot het ontstaan van het POS leidt (Yen e.a. 1974).

De onmiddellijke respons op LHRH-belasting zal gezien het bovenstaande afhangen van het op dat moment bestaande endocriene milieu. In het algemeen is de hoogte van de respons van LH en FSH proportioneel met de vlak voor de test bestaande basiswaarden van FSH en LH. De hoogte van de oestrogeen-koncentratie en hoe lang deze concentratie reeds bestaat is daarbij bepalend voor de uitslag.

5.2. LABORATORIUMBEVINDINGEN GERANGSCHIKT NAAR KLASSIFICATIE VAN HYPERANDROGENISME

5.2.1. Primair hyperandrogenisme

5.2.1.1. Primair ovarieel hyperandrogenisme

5.2.1.1.1. Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme

POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM

Bevindingen in urine:

- normale uitscheiding van totale 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden (Berger e.a. 1975, Duignan 1976)
- verhoogde uitscheiding van androsteron en etiocholanolon (Mahesh e.a. 1962, Lawrence 1968, Declercq en van de Calseyde 1977, Toaff e.a. 1978)
- verhoogde uitscheiding van LH (Shearman en Cos 1967).

Bevindingen in plasma:

- bij een groep patienten vaak gemiddeld verhoogde waarden van androgene steroïden, bij individuele patienten echter vaak normale waarden van testosteron, androsteendion en 17-hydroxyprogesteron (Duignan e.a. 1974, de Vane e.a. 1975, Judd 1978, Raj e.a. 1978, Lachelin e.a. 1979)

- verlaagde SHBG-koncentraties (Southren e.a. 1970, Duignan e.a. 1974, Raj e.a. 1978, Kim e.a. 1979)
- het basale LH is verhoogd terwijl de FSH-koncentratie normaal of laag is (Yen e.a. 1970, De Vane e.a. 1975, Rebar e.a. 1976, Baird e.a. 1977, Seegar Jones e.a. 1977, Wu en Mikhail 1979)
- de concentratie oestron is verhoogd ten opzichte van die van oestradiol (de Vane e.a. 1975, Baird e.a. 1977, Seegar Jones e.a. 1977, Wu en Mikhail 1979).

Funktieproeven

Bij patienten met het polycysteus ovariumsyndroom bestaat een normaal funktionerend negatief en positief feedback systeem (Baird 1976). De afwijkende bevindingen die gedaan worden bij patienten met het polycysteus ovariumsyndroom bij functieproeven zoals ACTH, HCG en LHRH belasting zijn dan ook vrijwel steeds het gevolg van het door het polycysteus ovariumsyndroom veranderde endocriene milieu.

Door vele auteurs wordt een versterkte respons van LH op LHRH-belasting gezien (Duignan e.a. 1975, 1976, Patton, e.a. 1975, Baird 1976, Yen e.a. 1976, Colston Wentz e.a. 1977, Valkov en Dokumov 1977, Kandeel e.a. 1978).

Slechts Zarate e.a (1973) zagen bij patienten met het polycysteus ovariumsyndroom een normale LH-respons op LHRH-belasting. Vermoedelijk werd deze afwijkende bevinding gedaan doordat deze laatste auteurs een lagere dosering LHRH toedienden (50 μ gr) dan de overigen (100 of 150 μ gr).

HYPERTHECOSIS OVARIUM

Bij patienten met hyperthecosis ovarii doet men zowel in urine als in plasma of serum, alsook bij het verrichten van functieproeven dezelfde bevindingen als bij patienten met het polycysteus ovariumsyndroom.

Gemiddeld vindt men bij patienten met hyperthecosis hogere waarden dan bij patienten met het polycysteus ovariumsyndroom. De definitieve diagnose kan uiteindelijk slechts histologisch worden gesteld.

HYPERPLASIE VAN HET STROMA OVARIUM EN HILUSCEL HYPERPLASIE

Beide ziektebeelden zijn biochemisch niet te onderscheiden van het polycysteus ovariumsyndroom. De diagnose moet histologisch worden gesteld.

5.2.1.1.2. Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme

Reeds eerder werd gesteld dat bij androgeenproducerende ovariumtumoren in het plasma elk der androgene steroïden afzonderlijk of in combinatie verhoogd kan zijn. Kirschner en Bardin (1972) vermeldden ovariumtumoren met verhoogde secretie van androsteendion, testosteron, DHEA of DHEA-S.

Meestal zal men echter sterk verhoogde spiegels van testosteron of androsteendion vinden. De mate waarin testosteron of androsteendion verhoogd zijn kan reeds een vingervijzing zijn voor het bestaan van een androgenen producerende tumor. Het ontbreken van suppressie met orale anticonceptiva kan dit vermoeden bevestigen. LH-afhankelijke androgeenproducerende ovarium- en bijnierschors tumoren zijn echter beschreven (Givens 1976). Evaluatie van de basale waarden der androgene steroïden aangevuld met suppressie-stimulatietesten zullen bij verdenking op een androgenen producerende ovariumtumor de diagnose meestal zeer aannemelijk kunnen maken. De definitieve diagnose zal door middel van selectieve veneuze catheterisatie gesteld kunnen worden.

5.2.1.2. Primair adrenaal hyperandrogenisme

5.2.1.2.1. Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme

De twee meest voorkomende enzymdeficiënties zijn de 11- β - en de 21- β -hydroxylasedeficiëntie. Deficiëntie van delta-5-3- α -hydroxysteroiddehydrogenase leidt reeds op jonge leeftijd tot de dood.

21- β -Hydroxylasedeficiëntie wordt gekenmerkt door:

- laag tot normaal plasmacortisol
- hoog plasma-ACTH
- hoog plasma-17-hydroxyprogesteron
- verhoogde uitscheiding van pregnaantriol en totale 17-ketosteroiden
- verhoogde concentraties in het plasma van DHEA en DHEA-S.

Bij de *11- β -hydroxylasedeficiënties* vindt men:

- laag tot normaal plasmacortisol
- hoog plasma-ACTH
- hoog plasma-11-desoxycortisol en 11-desoxycorticosteron
- verhoogde excretie van 11-desoxy-17-ketosteroiden en totale 17-ketosteroiden
- verhoogde concentratie in het plasma van DHEA en DHEA-S.

Om bij patienten met de heterozygote vormen deze enzymdeficiënties te kunnen diagnosticeren is het verrichten van een maximale exogene ACTH-stimulatie vaak noodzakelijk. Dit kan geschieden door middel van exogene ACTH toediening (Kirschner en Bardin 1972, Rosenwaks e.a. 1979) of combinatie van ACTH met metapyron teneinde een maximale exogene ACTH stimulatie te verkrijgen (Fleetwood e.a. 1974).

5.2.1.2.2. Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme.

Bij deze patienten doet men de volgende laboratoriumbevindingen:

- een verhoogd plasmacortisolgehalte
- het ontbreken van het normale 24-uurs cortisolritme, doch in plaats daarvan een irregulair oscillerend patroon (Krieger e.a. 1971)
- een verhoogde uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden
- verhoogde plasmawaarden van testosteron, androsteendion, DHEA en DHEA-S.

Indien alsnog suppressie van bovenvermelde parameters verkregen wordt bij het verrichten van een hoge dexamethasonbelasting vlg. Liddle (1960) zijn als regel bijnierschorstumoren en het ectopisch ACTH-syndroom differentiaal diagnostisch uitgesloten. Ook in deze gevallen echter zal men, wil men de definitieve diagnose verkrijgen, selectieve veneuze catheterisatie moeten verrichten omdat bijnierschorstumoren beschreven zijn die met dexamethason supprimeerbaar bleken (Givens 1976).

5.2.1.3. Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme

Gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme zoals reeds eerder betoogd, zal indien het hyperandrogenisme reeds langer bestaat moeilijk af te grenzen zijn van primair ovarieel dan wel primair adrenaal hyperandrogenisme. Omdat de selectieve werking van suppressie-stimulatietesten aan twijfel onderhevig is gebleken, zal het slechts door middel van selectieve veneuze catheterisatie mogelijk zijn om de diagnose gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme te stellen. Dit voor zover secundair geen afwijkingen geïnduceerd zijn in het primair endocrinologisch normaal functionerend orgaan. Het stellen van de diagnose functioneel gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme lijkt voor de individuele patient echter geen therapeutische consequenties te hebben.

5.2.2. Secundair hyperandrogenisme.

5.2.2.1. Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen.

Zoals blijkt uit Tabel 2.1. vindt men bij hypothyreoïdie een verlaagd SHBG-gehalte en een verhoogde metabolische clearance rate van testosteron.

5.2.2.2. Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse.

5.2.2.2.1. Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing.

Bij de ziekte van Cushing vindt men:

- variërend plasmacortisol, hoog plasma-ACTH, verlies van het normale 24-uurs cortisolritme en verhoogde uitscheiding van 17-hydroxysteroiden en 17-ketosteroiden

- géén suppressie van de bovenvermelde parameters bij een lage dexamethasonbelasting, wél suppressie na de hoge dexamethasonbelastingstest.

5.2.2.2.2. Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie.

Bij patienten met hyperprolactinemie vindt men vaak verhoogde concentraties DHEA en DHEA-S. De plasmakoncentratie van testosteron en androstenedion zijn normaal. Op ACTH belasting is er een versterkte respons van DHEA en DHEA-S en een normale respons van cortisol, testosteron en dihydrotestosteron (Kandeel e.a. 1978).

5.2.2.3. Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom.

Hierbij worden dezelfde laboratorimbevindingen gedaan als bij het syndroom van Cushing, met dien verstande dat er meestal hogere ACTH-waarden gevonden worden dan bij de ziekte van Cushing, en uiteraard veel meer dan bij een bijnierschorslokalisatie van het syndroom van Cushing waar immers lage ACTH-waarden aanwezig zijn. Ectopische ACTH-produktie is meestal niet supprimeerbaar met hoge doseringen dexamethason.

5.2.2.4. Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen.

Al naar gelang de oorzaak van het hyperandrogenisme (zie Tabel 4.3.) zal men de voor dat ziektebeeld karakteristieke laboratoriumbevindingen doen. Hierop wordt in het kader van deze studie niet nader ingegaan.

5.2.2.5. Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopatisch hyperandrogenisme.

Zoals per definitie gesteld in Hoofdstuk 3 leveren alle laboratoriumonderzoeken van patienten met idiopatisch hyperandrogenisme normale waarden op. Indien men de laboratoriumdiagnostiek zou uitbreiden tot en met de eerder vermelde huidincubatieproeven (Peereboom 1974) zouden vermoedelijk weinige, zo niet geen, patienten onder deze noemer gerangschikt moeten worden.

5.3. SCHEMA VAN LABORATORIUMONDERZOEK BIJ PATIENTEN MET SYMPTOMEN VAN HYPERANDROGENISME

Het feit dat in dit hoofdstuk vrijwel uitsluitend het laboratoriumonderzoek bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme wordt besproken, mag de waarde van een volledig afgenomen anamnese en een zorgvuldig lichamelijk onderzoek niet op de achtergrond doen geraken. Zo kan het tijdstip waarop

de klachten begonnen zijn en de snelheid waarmee zij ontstaan zijn, vaak reeds de richting aangeven voor het uit te voeren laboratoriumonderzoek. Andere symptomen dan die behorende bij hyperandrogenisme (bijvoorbeeld Cushing, galactorrhoe of congenitale afwijkingen) kunnen eveneens vaak een duidelijke aanwijzing vormen waar het laboratoriumonderzoek zich op zal moeten concentreren.

Het doel van dit onderzoekschema is:

1. Het stellen van de diagnose hyperandrogenisme.
2. Differentiëren tussen primaire en secundaire vormen van hyperandrogenisme.
3. Differentiëren tussen functioneel en organisch primair hyperandrogenisme.
4. Lokaliseren van primair organische en secundair organische vormen van hyperandrogenisme.

5.3.1. Het stellen van de diagnose hyperandrogenisme

- Een verhoogde uitscheiding van androsteron en etiocholanolon kan een aanwijzing vormen voor hyperandrogenisme.
- Verhoogde plasmakonzentraties van testosteron, androsteendion, dihydrotestosteron, DHEA of DHEA-S wijzen op hyperandrogenisme.
- Bepaling van het SHBG ofwel van het ongebonden testosteron en dihydrotestosteron. Het ongebonden T en DHT zijn bij patiënten met symptomen van hyperandrogenisme vaker verhoogd dan het totale gehalte.

5.3.2. Differentiële diagnose primair en secundair hyperandrogenisme

De uitscheiding van pregnaantriol, als afbraakprodukt van 17-hydroxyprogesteron kan een aanwijzing zijn voor het bestaan van 11 β - of 21 β -hydroxylasedeficiëntie. Eventuele heterozygote vormen van deze enzymdeficiënties kunnen door middel van ACTH-belasting al dan niet gekombineerd met metapironbelasting worden opgespoord.

PLASMA-TESTOSTERON BEPALING

Indien het plasma-testosteron verhoogd is kan de mate van verhoging reeds een aanwijzing vormen voor het bestaan van een tumor van ovarium of bijnier.

Vindt men bij patiënten met symptomen van hyperandrogenisme normale waarden dan dient de diagnostiek uitgebreid te worden met de bepaling van het vrije testosteron al dan niet gekombineerd met SHBG bepaling.

PLASMA-ANDROSTEENDION BEPALING

Afhankelijk van de mate van eventuele verhoging van androsteendion kan ook hier reeds een vermoeden op het bestaan van een tumor van ovarium of bijnier ontstaan.

PLASMA-DIHYDROTESTOSTERON BEPALING

Bij patienten bij wie symptomen van hyperandrogenisme aanwezig zijn en bij wie een normale testosteronspiegel gevonden wordt is bepaling van dihydrotestosteron in plasma te overwegen.

n-CORTISOL IN PLASMA (EVENTUEEL BEPALING VAN 17-HYDROXYSTEROIDEN IN 24-UURS URINE)

De concentratie van cortisol en het al dan niet aanwezig zijn van een karakteristiek cortisol 24-uurs ritme vormen aanwijzingen voor het bestaan van het syndroom van Cushing. Indien op de belasting met 2mg dexamethason per 24 uur suppressie van het plasma cortisol en/of de 17-hydroxysteroiden uitscheiding wordt verkregen luidt de diagnose hypercortisolisme.

Indien op 2mg per 24 uur géén, doch na een belasting met 8 mg dexamethason per 24 uur wel suppressie wordt verkregen dan luidt de diagnose ziekte van Cushing.

Indien nóch op belasting met 2 mg of 8 mg dexamethason suppressie van cortisol en 17-hydroxysteroiden wordt gezien dan is ofwel sprake van een ectopisch ACTH-syndroom ofwel van een cortisol producerende bijnierschors-tumor. Deze beide laatste ziekten kan men onderscheiden door het ACTH-gehalte: bij het ectopisch ACTH-syndroom wordt een hoge plasma-ACTH concentratie gevonden; indien een bijnierschors-tumor aanwezig is, is er een lage ACTH-concentratie.

PLASMA-PROLACTINE BEPALING

Deze bepaling dient verricht te worden teneinde hyperprolactinemie al dan niet gepaard gaande met galactorrhoe als oorzaak voor het ontstaan van symptomen van hyperandrogenisme op te sporen.

LH-FSH RATIO

Een LH-FSH ratio groter dan 3:1 is een sterke aanwijzing voor het bestaan van een polycysteus ovariumsyndroom.

BEPALING VAN SCHILDKLIERFUNKTIES

Bij hypothyreoidie vindt men een verlaagd SHBG-gehalte.

Afhankelijk van de aanwijzingen die men gevonden heeft bij anamnese en lichamelijk onderzoek kan verder specifiek onderzoek gewenst zijn naar de oorzaak der symptomen van hyperandrogenisme. Een voorbeeld hiervan is het bepalen van een chromosomenpatroon bij bepaalde congenitale afwijkingen.

5.3.3. Differentiële diagnose functioneel en organisch primair hyperandrogenisme

DE HOOGTE VAN DE TESTOSTERON OF ANDROSTEENDION KONCENTRATIE IN HET PLASMA

Indien de plasmakonzentratie van androsteendion groter dan 10 ng/ml bedraagt en/of de plasmakonzentratie testosteron meer dan 20 ng/ml (normaal 1.0-2.0 ng/ml), is een testosteron en/of androsteendion producerende ovarium- of bijnierschors tumor waarschijnlijk.

BEPALING VAN DHEA EN/OF DHEA-S

Deze stoffen zijn vrijwel uitsluitend afkomstig uit de bijnierschors en kunnen daarom een aanwijzing zijn voor het bestaan van een bijnierschors tumor.

SUPPRESSIE VAN DE VERHOOGDE PLASMAKONCENTRATIE VAN TESTOSTERON EN/OF ANDROSTEENDION

Indien suppressie met dexamethason in een adekwate dosering (0.25 mg/10 kg lichaamsgewicht) of door de pil niet mogelijk is moet aan een tumor van bijnier of ovarium worden gedacht.

Hierbij dient men echter te bedenken:

- dexamethason suppressie van testosteron en androsteendion is beschreven bij ovariumtumoren
- suppressie van testosteron en androsteendion door orale anticonceptiva is ook bij bijnierschors tumoren mogelijk
- de oestrogenen in orale anticonceptiva beïnvloeden het SHBG-gehalte en daarmee de eiwitbinding van androgenen (Givens 1976).

5.3.4. Lokaliseren van primair organische vormen van hyperandrogenisme

Kleine tumoren van ovarium en bijnierschors kunnen opgespoord worden door middel van computerized axial tomography (CAT-scan). Met deze techniek is het mogelijk om tumoren met een diameter van meer dan 0.5 cm te lokaliseren. Indien men met deze methode de tumor niet kan lokaliseren dient de voorkeur gegeven te worden aan selectieve veneuze catheterisatie van de adrenale en ovariële venen, waarna uit de genomen bloedmonsters de gewenste hormoonbepalingen verricht kunnen worden.

THERAPIE VAN HYPERANDROGENISME

6.1. INLEIDING

Uit de literatuur werd een overzicht samengesteld van therapeutische maatregelen verband houdende met hyperandrogenisme.

In de door ons geraadpleegde literatuur werd geen volledige en systematische beschrijving van de klinisch relevante medikamenteuze, chirurgische en cosmetische behandelwijzen van hyperandrogenisme en/of symptomen gevonden.

Alvorens tot bespreking van de verschillende therapieën aan de hand van de door ons samengestelde klassificatie van hyperandrogenisme over te gaan worden omwille van de systematiek eerst de therapieën afzonderlijk vermeld.

6.2. OVERZICHT DER MEDIKAMENTEUZE EN CHIRURGISCHE WIJZEN VAN BEINVLOEDING VAN HYPERANDROGENISME BIJ DE VROUW

6.2.1. Behandeling met vrouwelijke hormonen

6.2.1.1. Behandeling met oestrogene stoffen

Oestrogene stoffen vertonen ten opzichte van androgene steroïden deels een synergistische, deels een antagonistische werking (zie ook 1.2.3.5.).

Een antagonistische relatie tussen oestrogene stoffen en androgene steroïden bestaat er ten aanzien van:

- a. De invloed of de lipoidsamenstelling in het serum.
- b. Het effect op de talgklieren.

Van het toedienen van oestrogene stoffen aan patienten met hyperandrogenisme worden in de literatuur de volgende effecten beschreven:

Biochemische effecten

- Verlaging van het totale en van het vrije plasmatestosteron (Aakvaag e.a. 1970, Clark e.a. 1975)
- verlaging van de metabolic clearance rate van testosteron (Kirschner e.a. 1970)
- verhoging van het plasma-SHBG (Vermeulen e.a. 1969, Clark e.a. 1975)
- verlaging van het plasma-LH (Bardin en Mahoudeau 1970, Daane e.a. 1973, Baird 1976).

Effecten op symptomen

- Afname van de ovariumgrootte en stilstand in de progressie van hirsutisme en acne (Gambrell 1976)
- vermindering van de sebumproductie (Drucker e.a. (1972).

Abraham e.a. (1976) wezen op de theoretische mogelijkheid dat toediening van oestrogenen de vorming van delta-5 C-19 steroïden zou kunnen stimuleren waardoor de productie van androgene steroïden zou kunnen worden verhoogd.

6.2.1.2. Behandeling met progestagene stoffen

Toediening van progestagene stoffen aan patiënten met hyperandrogenisme brengt volgens de literatuurgegevens de volgende veranderingen teweeg:

Biochemische effecten

- Een daling van het plasma-LH en een verminderde respons op LHRH toediening (Colston Wentz e.a. 1975, Baird 1976)
- een daling van het plasma-SHBG volgens Gordon e.a. 1970; volgens andere auteurs echter een gelijk blijvend plasma-SHBG (Vermeulen e.a. 1969, Dokumov e.a. 1971, Ettinger en Golditch 1977)
- toename van de metabolische clearance rate van testosteron en een daling van de productie rate van testosteron (Bardin en Mahoudeau 1970, Gordon e.a. 1970, Ettinger en Golditch 1977)
- een afname van de productie rate van cortisol en een daling van het plasmacortisol (Hellman e.a. 1976).

Effecten op symptomen

- Geen effect werd waargenomen op sebumproductie (Drucker 1977) en op hirsutisme (Ettinger en Golditch 1977).

6.2.1.3. Behandeling met een combinatie van oestrogene en progestagene stoffen

De primaire doelstelling van het cyclisch toedienen van oestrogeen-progestageenpreparaten volgens het combinatie- dan wel sequentieprincipe was het verkrijgen van betrouwbare ovulatierepressie: men spreekt daarom meestal van orale anticonceptiva. Vele van de effecten van toediening van orale anticonceptiva op symptomen van hyperandrogenisme zullen afhankelijk zijn van de eigenschappen en dosering van de verwerkte oestrogene en progestagene stof.

In de literatuur vindt men de volgende effecten van toediening van orale anticonceptiva aan patiënten met symptomen van hyperandrogenisme beschreven:

Biochemische effecten

- Een daling van zowel het totale als het vrije plasmatestosteron (Paulson e.a. 1977, Kim e.a. 1979, Meikle e.a. 1979)
- een verlaging van het plasma-androsteendion (Meikle e.a. 1979)
- een verlaging van de metabolic clearance rate van testosteron (Bardin en Lipsett 1967)
- de invloed van de orale anticonceptiva op het SHBG is in sterke mate afhankelijk van de toegediende oestrogene en progestagene component (Easterling e.a. 1974, Van Kammen e.a. 1975, el Makhzangy e.a. 1979)
- een verlaging van het plasma-DHEA-S en het plasma-androsteron-S (Bulbrook e.a. 1973)
- een verlaging van het plasma-ACTH, een daling van de cortisolsecretie en een toename van het cortisol bindend globuline (Givens e.a. 1976, Fern e.a. 1978).

Effecten op symptomen

- Men vindt in de literatuur verschillende effecten van het toedienen van orale anticonceptiva op hyperandrogene symptomen als hirsutisme en acne. De verklaring voor deze uiteenlopende effecten is enerzijds gelegen in het feit dat de samenstelling van de gebruikte orale anticonceptiva en met name de invloed op het SHBG-gehalte van belang is en anderzijds dat niet alle vormen van hyperandrogenisme uitsluitend of grotendeels ovarieel van origine zijn (Easterling e.a. 1974, Ismail e.a. 1974, Abraham e.a. 1976).

6.2.2. Behandeling met stoffen die voornamelijk de steroidsynthese in de bijnierschors beïnvloeden

6.2.2.1. Behandeling met glucocorticoiden

Onder fysiologische omstandigheden is de cortisolproductie bij de mens 15 tot 30 mg per 24 uur. Bij de synthetisch verkregen glucocorticoiden is een dissociatie opgetreden in een aantal werkingen van het cortisol waarvan als belangrijkste het ontbreken van natrium- en waterretentie door synthetische glucocorticoiden te noemen is. De potentie van verschillende synthetische glucocorticoiden in vergelijking met cortisol is weergegeven in tabel 6.1.

Tabel 6.1. *Relatieve potentie van verschillende glucocorticoiden (Williams 1974, Tausk 1976).*

Glucocorticoid	Glucocorticoide aktiviteit	Mineralocorticoide aktiviteit
Cortisol	1	1
Cortison	0.7	0.7
Prednison	4	0.7
Prednisolon	4	0.7
Triamcinolon	5	0
Dexamethason	30	2
Bethamethason	30-40	

Bij het instellen van therapie met glucocorticoiden dient men een zo laag mogelijke dosering- en toedieningsfrequentie en dan liefst van een preparaat met een zo kort mogelijke halfwaardetijd (zoals prednison of prednisolon) te kiezen. Preparaten met een hoge glucocorticoide aktiviteit hebben het voordeel dat de relatief geringe hoeveelheid therapeutikum de gemeten hoeveelheid corticosteroiden in plasma en urine weinig zal beïnvloeden, waardoor de controle van de bijnierfunctie gedurende de therapie mogelijk blijft. Het effectief onderdrukken van de cortisolpiek is afhankelijk van het tijdstip van toediening van de medikatie: bij toediening te 0.00 uur kan over het algemeen volstaan worden met de helft van de dosering die te 8.00 uur noodzakelijk is om de cortisolpiek te supprimeren (Krieger e.a. 1971).

Een volledig overzicht van de mogelijke bijwerkingen van therapie met glucocorticoiden werd gegeven door Cost (1977).

Van toediening van glucocorticoiden aan patienten met hyperandrogenisme vindt men in de literatuur de volgende werkingen beschreven:

Biochemische effecten

- Verlaging van het plasmatestosteron en het plasma-androsteendion (Bardin e.a. 1968, Aakvaag e.a. 1970, Meikle e.a. 1979, Steinberger e.a. 1979, Steinberger 1980), verlaging van het vrije testosterongehalte (Paulson e.a. 1977), verlaging van het plasmadihydrotestosteron (Wieland e.a. 1973), een verlaging van het plasma-DHEA en het plasma-DHEA-S (Clark e.a. 1975, Judd e.a. 1977)
- geen effect op het plasma-SHBG (Wieland e.a. 1973, Anderson 1976)
- een verlaging van de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon (Aakvaag e.a. 1970)
- geen direkte LH-suppressie bij de gebruikte dosering (Kirschner en Jacobs 1971, Kirschner e.a. 1976).

Effekten op symptomen

- Geringe verbetering van huidsymptomen van hyperandrogenisme zoals hirsutisme en acne (Benjamin e.a. 1971, Ismail e.a. 1974, Sarris e.a. 1978) en sebumproductie (Drucker e.a. 1972)
- verbetering van cyclusstoornissen, anovulatie en infertiliteit (Ferriman e.a. 1961, Check e.a. 1977, Paulson e.a. 1977, Sarris e.a. 1978, Toaff e.a. 1978, Steinberger e.a. 1979, Steinberger 1980)
- vermindering van de kans op abortus, mogelijk alleen bij adrenaal hyperandrogenisme (Sarris e.a. 1978)
- verbetering van corpus luteum insufficiëntie (Friedrich e.a. 1976).

6.2.2.2. Behandeling met stoffen die de steroidsynthese in de bijnierschors door middel van enzymremming beïnvloeden

Van verschillende chemische substanties is bekend dat zij met één of meer enzymen interfereren die betrokken zijn bij de steroidsynthese in de bijnierschors (Williams 1974):

a. Metapiron

Metapiron remt het 11β -hydroxylasesysteem waardoor de vorming van cortisol en corticosteron afneemt. De stof wordt slechts gebruikt voor diagnostische doeleinden (zoals bijvoorbeeld in de ACTH-metapirontest).

b. Aminogluthethimide

Deze stof remt het 20α -hydroxylasesysteem waardoor de omzetting van cholesterol naar pregnenolon geremd wordt. De biosynthese van alle steroiden wordt daarmee onderdrukt. Aminogluthethimide wordt therapeutisch slechts gebruikt bij bepaalde vormen van het syndroom van Cushing en ook wel bij inoperabele carcinomen (Givens 1976), omdat hiermee een zeer sterke blokkade van vrijwel de hele steroidproductie wordt bewerkstelligd.

6.2.3. Behandeling met anti-androgene stoffen

Men onderscheidt drie soorten anti-androgenen:

1. Anti-androgenen met een structuur die verwant is aan het steroidskelet; bijvoorbeeld cyproteron, cyproteronacetaat en spirolacton.
2. Anti-androgenen waarvan de chemische structuur ogenschijnlijk geen verwantschap vertoont met die van steroiden zoals bijvoorbeeld fluthamide.
3. Oestrogenen zoals bijvoorbeeld 17β -oestradiol en het synthetische diethylstilboestrol.

Cyproteron en cyproteronacetaat

Cyproteron werd in 1963 door Wiechert gesynthetiseerd. Door de eerder vermelde gelijkenis met de structuur van steroiden berust het anti-androgene effect op competitieve remming van de testosteronaktie. Cyproteron heeft een halfwaardetijd van 3-5 dagen. In het perifere weefsel wordt pas na 28 dagen een equilibrium bereikt waardoor bij toediening van 100 mg per os per dag

duidelijk cumulatie optreedt.

Daarnaast worden van cyproteron de volgende werkingen beschreven:

Biochemische effecten

- Een progestagene werking die 250 maal sterker is dan die van progesteron (Barnes e.a. 1975)
- beïnvloeding van de enzymactiviteit in de lever en vooral het glucuronyltransferase (Gerhards e.a. 1970)
- suppressie van de hypothalamus en daardoor afvlakken van de pre-ovulatoire FSH- en LH-pieken (Dewhurst e.a. 1977)
- vermindering van de ovariële produktie van androgene steroïden (Hammerstein e.a. 1975)
- vermindering van het plasma-androsteendion en het plasmatestosteron, geen vermindering van het plasma-DHEA (Frölich e.a. 1977)
- geen invloed op het plasma-SHBG (Anderson 1976)
- vermindering van de ACTH-secretie (Brändle e.a. 1974).

Effecten op symptomen

- Verbetering van acne en seborrhoe tot 100% der gevallen
- verbetering van hirsutisme in 60 tot 80% der gevallen
- verbetering van hyperandrogene alopecia tot 50% der gevallen (Hammerstein e.a. 1975).

Bij behandeling met cyproteronacetaat is het toevoegen van een oestrogene stof aan de medikatie noodzakelijk teneinde:

- een betrouwbare ovulatierekking te verkrijgen (Dewhurst e.a. 1977) teneinde een mogelijk nadelige invloed op de ontwikkeling van mannelijke foeten te verhinderen bij een eventuele zwangerschap
- de sterk progestagene werking van cyproteronacetaat enigszins te antagoneeren.

Toediening van cyproteronacetaat met ethinyloestradiol is op twee wijzen mogelijk:

1. Het toedieningsschema volgens Hammerstein (Hammerstein e.a. 1975). Hierbij wordt van de 5e tot de 15e cyclusdag 100 mg cyproteronacetaat en van de 15e tot de 25e cyclusdag 50 μ gr ethinyloestradiol gegeven. Deze zogenaamde omgekeerde sequentievolgorde is noodzakelijk in verband met het sterk cumulatieve effect van cyproteron bij deze dosering.
2. Cyclische toediening van 2 mg cyproteronacetaat en 50 μ gr ethinyloestradiol (Schmidt-Elmendorff en Steyer 1977).

6.2.4. Behandeling met stoffen die met de dopaminestofwisseling interfereren

6.2.4.1. Bromocryptine

Bromocryptine remt de prolactine-afgifte uit de hypofyse; het is derhalve ook als therapeutikum voor de combinatie hyperprolactinemie-hyperandrogenis-

me geïntroduceerd. Op grond van de nog beperkte literatuurgegevens (Seppälä en Hirvonen 1975, Carter e.a. 1977, Metcalf e.a. 1979) lijkt behandeling met bromocryptine slechts zinvol bij patienten bij wie het hyperandrogenisme een gevolg is van de hyperprolactinemie.

6.2.5. Behandeling met ovulatie inducerende middelen

6.2.5.1. Anti-oestrogene stoffen (clomifeen)

Clomifeencitraat is een oraal werkzame stof die voornamelijk anti-oestrogeen werkt, echter intrinsiek ook een zwak oestrogene aktiviteit bezit door zijn gelijkenis met bepaalde synthetische oestrogenen. Het werkt door ontremming van de gonadotropine secretie. Het meest succesvol zijn derhalve ovulatie inducties bij patienten waarbij endogene oestrogeen aktiviteit aanwezig is. Clomifeen is door vele auteurs met succes gebruikt om ovulaties te induceren bij patienten met hyperandrogenisme (McGregor e.a. 1968, Yen e.a. 1970, Gambrell e.a. 1971, Goldzieher 1973 en Check e.a. 1977).

Korrektie van het hyperandrogenisme met glucocorticoiden vóór ovulatie inductie met clomifeen reduceerde de discrepantie tussen het percentage geslaagde ovulatie inducties en het aantal zwangerschappen (Wu en Prazak 1974, Check e.a. 1977).

In een aantal gevallen is het mogelijk dat na korrektie van het hyperandrogenisme door glucocorticoiden aanvullende ovulatie inductie met clomifeen overbodig wordt (Toaff e.a. 1978). Het is mogelijk deze patienten vóór behandeling te differentiëren door het verrichten van een LHRH-test vóór en 44 en 92 uur ná oestradiol-benzoot (Shaw e.a. 1975, 1976 en Kandeel e.a. 1978). Bij hyperandrogene patienten vond men na 44 uur een hogere LH respons na LHRH dan na 92 uur. Deze patienten ovuleerden niet na toediening van clomifeen.

Diagnostiseren en gericht behandelen van anovulatie met glucocorticoiden bij patienten met hyperandrogenisme is een zinvolle vorm van therapie die het instellen van therapie met clomifeen, extreme verhoging van de clomifeen dosering of het toevoegen van HCG aan clomifeen overbodig kan maken.

6.2.5.2. Gonadotrope stoffen (FSH, LH)

Patienten met symptomen van hyperandrogenisme hebben vaak geen tekort aan endogene produktie van FSH en LH.

De kans op het ontstaan van het syndroom van de ovariële hyperstimulatie tijdens FSH-LH therapie is bij deze patienten extra groot (Yen en Jaffe 1978). Daarnaast werd toename van plasmatestosteron en -androstenedion beschreven na HCG-HMG toediening (Lawrence e.a. 1976).

Slechts zelden zal het derhalve aangewezen zijn om patienten met hyperandrogenisme te behandelen met FSH-LH preparaten.

6.2.6. Chirurgische therapie

6.2.6.1. Wigresectie van één of beide ovaria

Stein en Leventhal (1935) behandelden voor het eerst patienten met polycysteuze ovaria en anovulatie met een wigvormige excisie van één of beide ovaria.

Voor de kans op succes van de wigresectie zijn in de literatuur zeer verschillende percentages te vinden (tabel 6.2.).

Tabel 6.2. Therapeutische resultaten van wigresectie van één of beide ovaria (Goldzieher 1964).

	Frekwentie percentage	
	Gemiddeld	Spreiding
Regulaire cyclus	80	6-95
Graviditeiten	63	13-89
Verbetering hirsutisme	16	0-18

Deze sterke spreiding kan waarschijnlijk verklaard worden door verschillen in indikatiestelling en operatieve technieken (uitgebreidheid).

Doordat met het induceren van ovulaties met clomifeen dezelfde resultaten bereikt worden als met wigresectie is het vroeger veronderstelde mechanische werkingsprincipe (verwijdering van een gedeelte van het ovulatiebelemmerende fibrotische kapsel) van de therapie met wigvormige excisie weerlegd. Het therapeutisch effect van wigresectie zou kunnen berusten op:

1. Reduktie van de produktie van androgenen tot een niet meer storend niveau als de oorzaak van hyperandrogenisme alleen of voornamelijk in de ovaria gelegen is.
2. Een verlaging van de lokale concentratie van androgene steroïden waardoor de gevoeligheid voor FSH en LH intra-ovarieel toeneemt (Judd e.a. 1976).
3. Een toegenomen intra-ovariële bloedvoorziening secundair aan het postoperatieve genezingsproces (Yen en Jaffe 1978).

Omdat door wigresectie van de ovaria adhesievorming kan optreden die in negatieve zin interfereert met de fertiliteit, de bereikte effecten vaak slechts tijdelijk zijn (Vejlsted en Albrechtsen 1976) en met clomifeen vrijwel dezelfde therapeutische resultaten behaald kunnen worden, valt wigresectie nog slechts te overwegen als met clomifeen (al dan niet in combinatie met glucocorticoiden of HCG) geen regulair ovulatiepatroon verkregen kan worden.

6.2.6.2. Adrenalectomie, ovariectomie

Extirpatie van ovarium of bijnier zal als therapeutische maatregel bij hyperandrogenisme bij de vrouw slechts geïndiceerd zijn bij tumoren van ovarium of

bijnier. Adrenalectomie is ook geïndiceerd in bepaalde gevallen van het syndroom van Cushing (Besser en Edwards 1972).

6.2.7. Kosmetische behandeling

Voor de behandeling van hirsutisme en acne zijn een aantal cosmetische mogelijkheden beschikbaar.

Voor de behandeling van *acne* zijn dit talgoplossende middelen en infectiebestrijding, lokaal of systemisch (Plewig 1980).

Behandeling van *hirsutisme* kan geschieden door middel van scheren, epileren, bleken of elektrische ontharing (elektrolyse, diathermie of Blendtherapie). Diathermie en Blendtherapie vormen hierbij de eerste keus (Wanrooy-Ogterop 1975, Castrow e.a. 1978).

6.3. THERAPIE GERANGSCHIKT NAAR KLASSIFICATIE VAN HYPERANDROGENISME

6.3.1. Primair hyperandrogenisme

6.3.1.1. Primair ovarieel hyperandrogenisme

6.3.1.1.1. Funktioneel primair ovarieel hyperandrogenisme

POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM, HYPERTHECOSIS OVARI, HYPERPLASIE VAN HET STROMA OVARI EN HILUSCEL HYPERPLASIE

Zoals eerder door ons werd gesteld zijn al deze beelden te beschouwen als hoerend bij het polycysteus ovariumsyndroom.

Om de volgende redenen is het zinvol om bij patiënten met een polycysteus ovariumsyndroom therapie in te stellen (Goldzieher 1973):

- door de anabole werking van androgene steroïden kan adipositas ontstaan waardoor de vicieuze cirkel, zoals beschreven door Yen e.a. (1976), op een hoger niveau gaat functioneren
- onbehandeld is er een grotere kans op progressie van hirsutisme
- onbehandelde patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom hebben een grotere kans een adenocarcinoom van het endometrium te ontwikkelen.

Essentieel bij de behandeling van patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom is het doen afnemen van de produktie van androgene steroïden (Baird 1976).

De in te stellen therapie zal in eerste instantie afhangen van de hoofdklacht van de patiënten.

Behandeling van anovulatie en infertiliteit

• *Clomifeen*

Omdat bij ovulatie-inductie met anti-oestrogenen stoffen (clomifeen) bij patienten met het POS minder zwangerschappen gezien worden dan bij normoandrogene patienten (Yen e.a. 1970, Goldzieher 1973) verdient het aanbeveling glucocorticoiden of zonodig HCG aan deze therapie toe te voegen.

• *Glucocorticoiden*

Door het toedienen van glucocorticoiden (bijvoorbeeld dexamethason) wordt daling in de afgifte van androgenen afkomstig uit de bijnier en mogelijk ook uit het ovarium bereikt (Smith e.a. 1965, Zarate e.a. 1971, Goldfarb 1977, Sarris e.a. 1978).

• *FSH-LH preparaten*

Ovulatie-inductie door middel van HCG-HMG zal bij patienten met het POS slechts gekozen worden indien voorafgaande therapieën niet het juiste therapeutische resultaat bewerkstelligd hebben; dit in verband met de eerder vermelde gevaren verbonden aan deze therapie bij patienten met het POS.

• *Wigresectie van de ovaria*

Vanwege de eerder in dit hoofdstuk vermelde redenen zal deze behandelwijze alleen nog toegepast worden indien alle andere middelen gefaald hebben. Bij patienten met hyperthecosis ovarii lijken de resultaten van wigresectie van de ovaria wat beter dan die bij de andere vormen van functioneel primair ovarieel hyperandrogenisme (Judd e.a. 1973, Farber e.a. 1974, Karam en Hajj 1979).

Behandeling van hirsutisme, acne en seborrhoe

• *Orale anticonceptiva*

a. Combinatie van anti-androgenen en oestrogenen:

bij sterk hirsutisme wordt het doseringsschema volgens Hammerstein e.a. (1975) gevolgd. Bij lichtere vormen van hirsutisme en bij acne kan volstaan worden met cyclische toediening van 2 mg cyproteronacetaat (Schmidt-Elmendorff en Steyer 1977).

b. Combinatie van oestrogenen en progestagenen:

het therapeutisch effect van orale anticonceptiva op hirsutisme en acne zal afhangen van de samenstelling (Karp en Herrmann 1973, Yen en Yaffe 1978, Kim e.a. 1979).

De beste resultaten worden bereikt met die vormen van orale anticonceptiva waar oestrogeen dominantie aanwezig is in verband met de hierdoor ontstane toename in het SHBG (Castrow e.a. 1978).

Glucocorticoiden

Bij die vormen van het POS waarbij een duidelijk adrenale komponent aanwezig is kan men vaak de beste resultaten bereiken door combinatie van orale

anticonceptiva met glucocorticoiden (Duignan 1976). Toediening van glucocorticoiden alleen heeft volgens de literatuurgegevens weinig verbetering van hirsutisme en acne bij patienten met het POS tot gevolg (Sarris e.a. 1978, Yen en Jaffe 1978).

Wigresectie van de ovaria

Door sommige auteurs wordt enig therapeutisch effect van wigresectie op de huidsymptomen van hyperandrogenisme beschreven (Judd e.a. 1971, Northrop e.a. 1975, Gambrell 1976). De meeste auteurs echter vermeldten dat verbetering van deze symptomen na het verrichten van een wigresectie niet optreedt (Vejlsted en Albrechtsen 1976, Sarris e.a. 1978). Daarnaast zijn de gunstige effecten van wigresectie vaak slechts van tijdelijke aard zodat de wigresectie in het kader van de therapie van hirsutisme en acne geen plaats meer kan worden toegekend.

Naast de bovenvermelde therapeutische maatregelen is het ook raadzaam patienten met het polycysteus ovariumsyndroom te adviseren te vermageren om zodoende de hoeveelheid aromatiserend vetweefsel te verminderen (Rolland 1980).

Kosmetische therapie kan ten allen tijde een aanvulling vormen op de medikamenteuze symptomen indien bij patienten met polycysteus ovariumsyndroom een hinderlijk hirsutisme of acne bestaat.

6.3.1.1.2. Organisch primair ovarieel hyperandrogenisme

Indien bij een patient met hyperandrogenisme een ovariumtumor als bron van overproductie van androgene steroïden wordt gediagnostiseerd komt uitsluitend chirurgische therapie in aanmerking.

6.3.1.2. Primair adrenaal hyperandrogenisme

6.3.1.2.1. Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme

Bij zowel 21 β -hydroxylase alsook 11 β -hydroxylasedeficiëntie is er behalve van hyperandrogenisme sprake van tekort aan cortisol. De behandeling bestaat daarom uit substitutie met glucocorticoiden waardoor tegelijkertijd suppressie van het hyperandrogenisme bereikt wordt zowel bij de hetero- als bij de homozygote vormen van de afwijking.

Kontrolle op de ingestelde therapie met glucocorticoiden kan het best geschieden door bepaling van het plasma 17-hydroxyprogesteron (Hughes en Winter 1978) resp. 11-desoxycortisol of van het plasma-androsteendion (Korth-Schutz e.a. 1978).

Het verdient aanbeveling om bij het instellen van therapie met glucocorticoiden hiervoor een langwerkend glucocorticoid zoals bijvoorbeeld dexamethason te kiezen (Richards e.a. 1978).

6.3.1.2.2. Organisch primair adrenaal hyperandrogenisme

De therapie zal bij deze patienten in eerste instantie bepaald worden door het al dan niet aanwezig zijn van een bijnierschors tumor, in welk geval extirpatie van de tumor dient te geschieden.

6.3.1.3. Funktioneel primair gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme

Het moge uit het voorafgaande duidelijk zijn dat bij de behandeling van gekombineerd ovarieel-adrenaal hyperandrogenisme ten opzichte van de ovarieële of adrenale vormen geen andere dan de reeds besproken therapieën in aanmerking komen. Leidraad bij de keuze van de in te stellen therapie zal de primaire vraagstelling van de patiente zijn.

6.3.2. Secundair hyperandrogenisme

6.3.2.1. Secundair hyperandrogenisme door aandoeningen die de eiwitbinding van androgene steroïden verlagen

Omdat hypothyreoïdie een van de meest voorkomende oorzaken van deze vorm van hyperandrogenisme is zal de therapie gericht moeten zijn op herstel van de schildklierfunctie.

6.3.2.2. Secundair hyperandrogenisme ten gevolge van afwijkingen in hypothalamus-hypofyse

6.3.2.2.1. Secundair hyperandrogenisme door de ziekte van Cushing

Zoals vermeld in Hoofdstuk 2 wordt de ziekte van Cushing zeer vaak veroorzaakt door hypofysaire adenomen. Therapie van hypofysetumoren is langs neurochirurgische weg dan wel op radiotherapeutische wijze mogelijk, afhankelijk van grootte, lokalisatie en vermoedelijke histologie.

6.3.2.2.2. Secundair hyperandrogenisme door hyperprolactinemie

Indien bij patienten met hyperandrogenisme de hyperprolactinemie, al dan niet met galactorrhoe, op de voorgrond staat dient de behandeling in eerste instantie op correctie van de hyperprolactinemie gericht te zijn. Behandeling kan medikamenteus geschieden met bromocriptine, door neurochirurgische verwijdering van de hypofyse-adenomen of via radiotherapeutische behandeling van de adenomen.

Indien de symptomen blijven bestaan, kan aanvullende therapie in de vorm van glucocorticoiden of indien gewenst ovulatie inducerende middelen, bij voorkeur clomifeen, worden gegeven.

6.3.2.3. Secundair hyperandrogenisme bij het ectopisch ACTH-syndroom

Omdat, zoals reeds eerder vermeld in Hoofdstuk 2, het syndroom van ectopische ACTH-produktie slechts voorkomt bij tumoren van niet-endocrien weefsel zal therapie van het hyperandrogenisme primair op extirpatie van de desbetreffende tumor gericht moeten zijn.

6.3.2.4. Secundair hyperandrogenisme bij congenitale afwijkingen

Voor vele congenitale afwijkingen, zoals beschreven in Hoofdstuk 2, zal slechts symptomatische therapie van het hyperandrogenisme, indien gewenst en noodzakelijk, mogelijk zijn. In het kader van deze studie zal hierop niet nader worden ingegaan.

6.3.2.5. Secundair hyperandrogenisme met onbekende primaire lokalisatie: idiopathisch hyperandrogenisme

Bij deze patienten zal de in te stellen therapie bepaald worden door de vraag waarmee een patient zich tot de arts wendt. Hiermee staat de patiente met idiopathisch hyperandrogenisme dezelfde skala van therapeutische mogelijkheden ter beschikking, zowel ten aanzien van infertiliteit alsook van hirsutisme en acne, als patienten met gekombineerd adrenaal-ovarieel hyperandrogenisme.

6.4. THERAPIE-OVERZICHT VAN HYPERANDROGENISME

Funktioneel primair ovarieel, funktioneel primair gekombineerd ovarieel-adrenaal en idiopathisch hyperandrogenisme

ANOVULATIE EN INFERTILITEIT

- Clomifeen eventueel in combinatie met glucocorticoiden (dexamethason 1x des avonds toegediend) of HCG.
- FSH- en LH-preparaten.
- Wigresectie van één of beide ovaria indien voorafgaande maatregelen geen succes hebben gehad.

HIRSUTISME, ACNE EN SEBORRHOE

- Bij ernstig hirsutisme wordt een begin dosering van 100 mg cyproteronacetaat in combinatie met 50 μ gr ethinyloestradiol per dag volgens het omgekeerde sequentieschema gekozen. Indien acne de voornaamste klacht is kan men volstaan met 2 mg cyproteronacetaat met 50 μ gr ethinyloestradiol per dag cyclisch toegediend.

- Orale anticonceptiva met oestrogenoverwicht. Eventuele aanvulling kan geschieden met een lage dosering dexamethason.

Funktioneel primair adrenaal hyperandrogenisme

ANOVULATIE EN INFERTILITEIT

- Glucocorticoiden, eventueel aangevuld met clomifeen
- FSH- en LH-preparaten.

HIRSUTISME, ACNE EN SEBORRHOE

- Cyproteronacetaat met ethinyloestradiol, eventueel aangevuld met een lage dosering glucocorticoiden
- oestrogen dominante orale anticonceptiva in combinatie met glucocorticoiden.

Organisch primair ovarieel en primair adrenaal hyperandrogenisme

Extirpatie van ovarium- of bijnierschors tumor(en).

Hyperandrogenisme door hypothyreoidie

Korrektie van de schildklierfunctie (substitutie).

Ziekte van Cushing

Extirpatie van de hypofysetumor.

Hyperprolactinemie

- Medikamenteuze correctie (bromocriptine)
 - extirpatie van het hypofyse-adenoom
 - radiotherapie van het hypofyse-adenoom.
- Aanvullende therapie eventueel met glucocorticoiden of met clomifeen.

Ectopische ACTH-productie

Extirpatie van de ACTH-producerende tumor.

Congenitale afwijkingen

De symptomatische therapie is afhankelijk van de congenitale afwijking en de daardoor veroorzaakte symptomen van hyperandrogenisme.

6.5. SLOTOPMERKINGEN

Kosmetische therapie kan bij alle patienten met hirsutisme en acne zeer goed gekombineerd worden met de ingestelde medikamenteuze of chirurgische behandeling van het hyperandrogenisme.

In de besproken therapieën van hyperandrogenisme wordt een belangrijke plaats ingeruimd voor behandeling met glucocorticoiden bij anovulatie en corpus luteuminsufficiëntie.

De therapie met glucocorticoiden (dexamethason) bij patienten met symptomen van hyperandrogenisme werd in een nog nader te bespreken onderzoek, geëvalueerd.

Deel II: EIGEN ONDERZOEK

Hoofdstuk 7

BESCHRIJVING VAN DE BIJ HET ONDERZOEK GEBRUIKTE BEPALINGSTECHNIEKEN EN DE DAARMEE VERKREGEN REFERENTIEWAARDEN

7.1. METHODEN

7.1.1. Gaschromatografische bepaling van zes 17-ketosteroiden, pregnaandiol en pregnaantriol volgens Brombacher

Nadat vele jaren het gehalte van de 'totale 17-ketosteroiden' in urine werd bepaald, zijn geleidelijk scheidingsmethoden voor 17-ketosteroiden ontwikkeld, waarvan de gaschromatografische de grootste vlucht heeft genomen. De methode vlg. Brombacher (1968), een goed voorbeeld van deze ontwikkeling, is later nog gewijzigd waardoor de praktische hanteerbaarheid, nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid zijn verbeterd. In plaats van het aanvankelijk gebruikte oplosmiddel cyclohexaan wordt thans dichloorethaan gebruikt. Een duidelijke verbetering met dit oplosmiddel is het smallere vloeistoffront waardoor met name de snel van de kolom komende steroiden minder interferentie met het oplosmiddel ondervinden. Voorts blijkt het met de thans gebruikte methode mogelijk om zonder interne standaarden te werken hetgeen de berekeningsprocedure vereenvoudigt. Wel wordt aan alle buizen een externe standaard toegevoegd ter correctie van individueel mogelijke extraktieverliezen. De recovery van alle steroiden en de externe standaard is nu 86%.

Zoals bekend is het piekoppervlak in het chromatogram een betere maat voor de hoeveelheid gedetecteerde stof dan de piekhoogte. Invoering van een elektronische integrator in het laboratorium heeft de nauwkeurigheid van de bepaling (vervanging van de piekhoogte door piekoppervlak) met name voor de lage concentraties doen toenemen.

De in ons onderzoek gebruikte methode wordt hieronder beschreven.

Principe

Alle personen verzamelen 24-uurs urine in een plastic bokaal met een kleine hoeveelheid zoutzuur (10 ml 1M). Dit zoutzuur dient ter conservering: indien de urine alkalisch is, worden de steroiden sneller afgebroken.

Van de totale urine wordt de hoeveelheid bepaald. Tevens wordt de totale hoeveelheid uitgescheiden kreatinine bepaald om een indruk te krijgen van de nauwkeurigheid van verzamelen. Daarna wordt 50 ml van de goed gemengde 24-uurs urine in de koelcel bij -40°C bewaard; de houdbaarheid is circa een week in niet bevroren toestand. De analyse wordt uitgevoerd op een 10 ml aliquot.

Dit aliquot wordt enzymatisch gehydrolyseerd met Suc d'Helix Pomatia, waarbij dus zowel de glucuroniden als de sulfaten zijn betrokken. De vrije steroïden worden geëxtraheerd met 1,2-dichloorethaan. Na wassen van het extract met 2.5 M NaOH wordt het residu na droogdampen in vacuo gesilyleerd en worden de steroïden gaschromatografisch gescheiden in een glazen kolom (lengte 1.80 m. inwendige diameter 2 mm) gepakt met 3% OV-1, met temperatuurprogrammering. De monsters worden automatisch geïnjecteerd.

Reagentia

1. Acetaatbuffer pH 5.2:
 - a. 2 M azijnzuur: 60 ml 100% azijnzuur met water verdunnen tot 500 ml.
 - b. 2 M Na-acetaat: 136 gr. natriumacetaat 3 aq. oplossen in water en verdunnen tot 500 ml.
 Buffer: 126 ml van oplossing a en 474 ml van oplossing b mengen en op de pH-meter bijstellen tot pH 5.2. met 2 M NaOH of 2 M azijnzuur.
2. Chloroform.
3. Suc d'Helix Pomatia: 100.000 Fishman eenheden glucuronidase en 1.000.000 Roy eenheden sulfatase per ml (Industrie biologique Française).
4. 2 M NaOH.
5. 2 M azijnzuur.
6. 2 M HCL.
7. Gekoncentreerd zoutzuur.
8. Na₂SO₄ watervrij.
9. 1,2-Dichloorethaan.
10. 1,2-Dichloorethaan met interne standaard: 100 mg tetracosaan per liter.
11. Silyleringsreagens: N₂O-bis(trimethylsilyl)-trifluoroacetamide met 1% trimethylchlorosilaan.
12. Standaardmengsel bevattende 90 µmol/l van elk der componenten:

1. pregnaandiol	28.8 mg
2. androsteron	26.2 mg
3. etiocholanolon	26.2 mg
4. dehydro-epi-androsteron	26.0 mg
5. pregnaantriol	30.3 mg
6. 11-keto-etiocholanolon	27.4 mg
7. 11-β-hydroxy-androsteron	27.6 mg
8. 11-β-hydroxy-etiocholanolon	27.6 mg

 Van elk der componenten de aangeven hoeveelheid nauwkeurig afwegen, oplossen in ethanol en het totaal daarmee aanvullen tot 1 liter.
13. Externe standaard.

10 mg Tetracosaan (C₂₄H₅₀) afwegen, oplossen in 1,2-dichloorethaan en aanvullen tot 300 ml.

Hydrolyse

Slechts een klein gedeelte der 17-ketosteroiden komt ongeconjugeerd in de urine voor. Het grootste deel is geconjugeerd met glucuronzuur of zwavelzuur. Hydrolyse van geconjugeerde steroiden door verwarmen is in zuur milieu in het verleden toegepast maar kan tot onjuiste resultaten leiden (Brombacher e.a. 1968). Enzymatische hydrolyse met glucuronidase en sulfatase is gebleken de beste methode te zijn.

1. Circa 30 ml urine op pH 5.2 brengen met 2 M NaOH of 2 M HCL.
2. 10 ml Hiervan in pipetteren in een 50 ml buis (duplo's).
3. Toevoegen: a. 0.5 ml acetaatbuffer
b. één druppel chloroform
c. 200 μ l enzymoplossing (reagens 3).
4. Meng en 16 uur hydrolyseren bij 37°C.

Extractie

1. Afkoelen tot kamertemperatuur.
2. Toevoegen: a. 0.2 ml gekoncentreerde HCl
b. 25 ml dichloorethaan (reagens 9)
c. 1 ml externe standaard (reagens 13).
3. 10 Minuten rustig schudden op schudmachine.
4. 5 Minuten centrifugeren.
5. Waterlaag kwantitatief afzuigen (waterstraalpomp).
6. Organische laag twee keer met 5 ml 2.5 M NaOH en twee keer met 5 ml water wassen door 20 seconden te schudden, te centrifugeren en af te zuigen.
7. Twee schepjes Na_2SO_4 watervrij toevoegen, mengen en 5 minuten laten staan.
8. Filtreren naar schone buis over filtreerpapier S en S nr. 595.
9. Sulfaat twee keer naspoelen met 5 ml dichloorethaan per keer.
10. Verzameld extract droogdampen in vacuo op een rotatieverdamer (40°C).

Silylering

1. Aan het na het droogdampen verkregen residu toevoegen: 200 μ l silyleringsreagens (reagens 11).
2. Buis onmiddellijk sluiten, mengen en een nacht laten staan bij kamertemperatuur of een uur bij 80°C (waterbad).
3. Droogdampen in een stikstofstroom in een waterbad van 37°C.

Standaard

1 ml Standaardmengsel (reagens 12) met 1 ml tetracosaanoplossing (reagens 13) droogdampen en silyleren. In elke serie worden 3 standaarden meegenomen, verdeeld over de monsterplaat.

Gaschromatografie

1. Residu opnemen in 1.5 ml dichloorethaan.
2. Oplossing overbrengen in een injectievaatje.
3. Vaatje sluiten met kapje.
4. Monsterplaat vullen.

Gaschromatografische kondities

1. Injectievolume $2\mu\text{l}$.
2. Attenuation 10×1 .
3. Drageras N_2 : 2.25 kg/cm^2 .
4. Oventemperatuur: 170°C — rise 2°C/min — Final 240°C .
5. Kolom 6 ft. (1.8 m, doorsnede 2 mm) glas gevuld met 3% OV-1 op Gaschrom Q, 100/120 mash.
6. Vlamionisatiedetectie.
7. Sampler: lucht $3\text{--}4 \text{ kg/cm}^2$; N_2 : 1 kg/cm^2 .

Tabel 7.1. Relatieve retentietijden der steroidfrakties

Externe standaard, tetracosaan	1.00
Androsteron	1.07
Etiocholanolon	1.10
Dehydro-epi-androsteron	1.19
11-Keto-etiocholanolon	1.21
11- β -Hydroxy-androsteron	1.32
11- β -Hydroxy-etiocholanolon	1.34
Pregnaandiol	1.54
Pregnaantriol	1.76

Berekening van de uitscheiding van de verschillende soorten steroiden

Berekening van de verschillende frakties kan op drie manieren geschieden:

1. Berekening van de verschillende hoeveelheden in de verzamelde 24-uurs urine.
2. Berekening van de hoeveelheid steroiden per hoeveelheid kreatinine in de 24-uurs urine.
3. Berekening van de hoeveelheid uitgescheiden steroiden in een kleine portie urine gerelateerd aan het kreatinegehalte.

De laatste manier van berekenen, waarbij slechts een kleine hoeveelheid urine wordt verzameld blijkt voor het bepalen van steroidfrakties niet geschikt omdat immers juist de 17-ketosteroiden merendeels afkomstig zijn van hormonen waarvan bekend is dat de bloedspiegels en de production rates gedurende het etmaal variëren. Vooropgesteld dat men op een nauwkeurige verzameling kan rekenen, hetgeen helaas vaak niet het geval is, verdient de eerste methode,

waarbij verschillende steroidfrakties onafhankelijk van het kreatininegehalte worden berekend, de voorkeur. Het betrekken van het kreatininegehalte in de 24-uurs urine of in een portie daarvan heeft het bezwaar dat de onnauwkeurigheid in de bepaling van kreatinine en interindividuele variaties in het kreatininegehalte in de 24-uurs urine bij de berekening van het groepsgemiddelde betrokken worden (Salemans 1979).

Variantieanalyse van kreatinewaarden gemeten, bij 19 gezonde vrouwen op 3 cyclusdagen (8e, 15e, 22e dag) leverde een verwachte spreiding tussen individuen op van $S.D. = 2.1 \text{ mmol/24 uur}$ (van Strik 1979).

Een voordeel is dat een, bij zowel klinische en poliklinische patiënten, noodzakelijke controle op het korrekt verzamelen van de urine wordt uitgeoefend. Door ons werd derhalve de uitscheiding der frakties in 24-uurs urine berekend.

7.1.2. Bepaling van androsteendion, dehydro-epi-androsteron, dehydro-epi-androsteron-sulfaat en SHBG

Deze bepalingen werden verricht op de Afdeling Biochemie II (dr. F.H. de Jong) van de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

De concentratie van androsteendion, dehydro-epi-androsteron (DHEA) en DHEA-sulfaat werden bepaald met behulp van radio-immunologische technieken. De gebruikte antilichamen werden geschonken door dr. A.J. Mooleenaar (Leiden, DHEA) en dr. W. Schopman (Rotterdam, androsteendion) en werden beschreven door Frölich e.a. (1976).

Voor de bepaling van androsteendion of DHEA werd 25-100 μl plasma met ethylacetaat geëxtraheerd na toevoegen van circa 20.000 dpm ^3H -androsteendion of -DHEA. Na droogdampen van het extrakt werd kolomchromatografie toegepast op Sephadex LH 20 kolommen, gepakt in pasteursepipetten. Als loopmiddel werd tolueen-methanol 95-5 (v/v) gebruikt. Androsteendion werd opgevangen in de fraktie tussen 0.4 en 1.2 ml; DHEA tussen 1.2. en 2.0 ml. Het antilichaam werd aan het droogdampresidu van deze fraktie toegevoegd. Voor de bepaling van DHEA-sulfaat werd uitgegaan van 10 μl plasma. Na toevoegen van 2000 dpm ^3H -DHEA werd gesolvolyseerd volgens Burstein en Lieberman (1958).

Na droogdampen van de ethylacetaat-laag werd het residu opgenomen in 1 ml ethanol. Een deel van de oplossing werd gebruikt voor het bepalen van de recovery tijdens de solvolyse, terwijl van de rest 25- en 50 μl werd afgenomen. Na toevoegen van circa 20.000 dpm ^3H -DHEA werden deze volumina drooggedampt; aan het residu werd antilichaamoplossing toegevoegd.

Na inkubatie gedurende de nacht (4°C) werd een deel van de antilichaamoplossing afgenomen om de recovery van extractie en/of opnemen in antiserum te bepalen. Aan de rest van de oplossing werd actieve kool toegevoegd om anti-lichaam-gebonden van niet-antilichaam-gebonden radioactiviteit te scheiden.

Sex hormone binding globulin (SHBG) werd gemeten met behulp van een mo-

dificatie van de methode beschreven door Rosner (1972). Globulines werden uit verdund plasma neergeslagen door toevoegen van een gelijk volume verzadigde ammoniumsulfaatoplossing. De SHBG-koncentratie werd berekend uit het verschil in de hoeveelheid radioactiviteit in de neerslagen van de plasamonsers, waaraan alleen radioactief 5 α -dihydrotestosteron (DHT) was toegevoegd, en in neerslagen van plasamonsers waaraan behalve dit radioactieve DHT ook een overmaat niet-radioactief DHT was toegevoegd.

7.1.3. Bepaling van andere steroïden en peptidehormonen in plasma

De bepaling van 17- β -oestradiol, progesteron, cortisol, prolactine, LH, FSH, en testosteron werd verricht op het Isotopenlaboratorium (dr. A.H.J. Gijzen) van de Afdeling Klinische Chemie (Prof. Dr. P.J. Brombacher) van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen.

Alle bovenstaande hormoonbepalingen werden verricht met behulp van radio-immuno-assay. In tabel 7.2. worden de verschillende RIA-methoden gespecificeerd alsmede de leveranciers der Kits aangegeven.

Tabel 7.2.

Hormonen	Specificaties RIA-methode	RIA-kits
17- β -oestradiol	Extraktie methode - ^3H	Ire
Progesteron	Direkte methode - ^{125}I	Hoechst
Cortisol	'Coated Tube' - ^{125}I	Clin. Assay (Travenol)
Prolactine	Direkte methode - ^{125}I	Biodata
LH	Direkte methode - ^{125}I	Ire
FSH	Direkte methode - ^{125}I	Ire
Testosteron	Extraktie methode - ^{125}I	Lab. Service Benelux

7.2. REFERENTIEWAARDEN

7.2.1. Referentiewaarden van het 17-ketodiagram

De referentiewaarden of 'normaalwaarden' zoals die werden berekend (Salemans 1979), werden bepaald volgens de door Rümke en Bezemer beschreven verdelingsvrije percentielen methode (1972). Met deze methode worden de binnengrenzen voor percentielen bepaald met een betrouwbaarheid van 90%; daarbij geldt dat tenminste 5% van de waarden van gezonde individuen onder de berekende ondergrens en tenminste 5% boven de berekende bovengrens liggen. Voor het bepalen van deze grenzen is hierbij niet uitgegaan van een Gaussse verdeling der door ons gevonden waarden van de verschillende frakties. Om deze referentiewaarden te verkrijgen werd een groep samengesteld van

19 vrouwen afkomstig van de Polikliniek Gynaecologie van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen. Meestal waren dit patienten die verwezen werden in verband met een verzoek tot sterilisatie.

Zij moesten aan de volgende voorwaarden voldoen:

- leeftijd tussen 18 en 40 jaar
- geen hormonale medikatie of medikatie die kan interfereren met de hypothalamo-hypofysaire-ovariële-adrenale as
- geen adipositas
- anamnestic en bij lichamelijk onderzoek geen ziekten waarvan bekend is dat zij interfereren met de bijnier- en/of ovariumfunctie
- regelmatige ovulatoire cyclus van 28 ± 2 dagen
- menarche tussen 10 en 15 jaar
- geen infertiliteit
- na een voorafgaande partus, operatie of na het stoppen van orale anticonceptiva moesten er minstens drie regelmatige cycli geweest zijn
- er mag geen hirsutisme, geen acne, geen seborrhoe en geen alopecia bestaan.

Alle vrouwen verzamelden 24-uurs urine op de 8e, de 15e en 22e cyclusdag, teneinde eventuele cyclusvariaties te onderkennen.

Tabel 7.3. Referentiewaarden van het 17-ketodiagram bepaald op de 8e, 15e en 22e cyclusdag.

Frakties in $\mu\text{mol}/24$ uur	8e dag	15e dag	22e dag
1. Pregnaandiol	0.8 - 2.9	0.9 - 5.0	4.8 - 14.0
2. Androsteron	3.8 - 9.6	3.9 - 10.6	3.4 - 11.1
3. Etiocholanolon	4.0 - 9.4	3.7 - 10.2	4.8 - 10.5
4. Dehydro-epi-androsteron	0.3 - 1.3	0.7 - 1.7	0.5 - 2.0
5. Pregnaantriol	0.7 - 3.6	1.1 - 3.7	1.7 - 3.9
6. 11-Keto-etiocholanolon	0.8 - 2.6	0.8 - 2.4	0.7 - 2.4
7. 11- β -hydroxy-androsteron	0.8 - 1.7	0.6 - 2.3	0.9 - 2.1
8. 11- β -hydroxy-etiocholanolon	0.5 - 2.0	0.5 - 1.8	0.8 - 2.7

Daartoe werd de toets van Friedman (de Jonge 1963) toegepast op de individuele resultaten van de 8e, de 15e en de 22e cyclusdag voor elk van de frakties 1 tot en met 8, de som van de frakties 2 en 3 en het quotiënt van de fraktie 3/2. Voor fraktie 2, fraktie 3, fraktie 6, fraktie 7, fraktie 2 + 3 en fraktie 3 ten opzichte van fraktie 2 konden geen significante variaties binnen de cyclus worden aangetoond.

De peri-ovulatoire piek voor androsteron en etiocholanolon kon in ons onderzoek niet worden aangetoond.

De uitscheiding van pregnaandiol toont wel significante verschillen tussen de verschillende cyclusdagen ($p < 0.001$).

Fraktie 4 (dehydro-epi-androsteron) toont met name tussen de 8e en de 22e cyclusdag een significante stijging ($p < 0.05$). Deze premenstruele piek is in overeenstemming met onder andere de bevindingen van Bolufer e.a. (1975).

De uitscheiding voor pregnaantriol toont een significant verschil van de 22e cyclusdag ten opzichte van de 8e en 15e cyclusdag ($p < 0.05$).

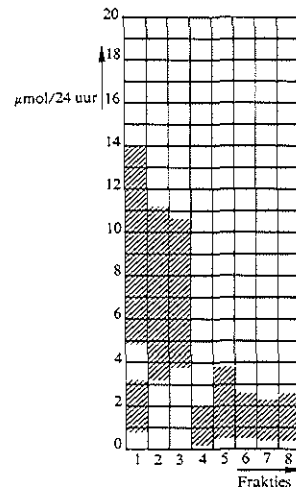
Fraktie 8 (11- β -hydroxy-etiocholanolon) toont een significante postovulatoire stijging ($p < 0.01$). Aangezien 11- β -hydroxy-etiocholanolon voornamelijk een afbraakproduct is van cortisol zou dit kunnen wijzen op een verhoogde productie van cortisol postovulatoir. De uitscheiding van deze fraktie is echter zo gering dat deze stijging met enige reserve bekeken dient te worden in verband met de onnauwkeurigheid van de meting.

Uitgezonderd de significante stijging van fraktie 1 (pregnaandiol) zijn de verschillen tussen de verschillende cyclusdagen van de frakties 4 - 5 - 8 zo gering dat er klinisch geen betekenis aan kan worden gehecht. Derhalve werden door ons uit de in tabel 7.3 vermelde gegevens de volgende referentiewaarden berekend onafhankelijk van de cyclusdag (tabel 7.4.).

Tabel 7.4. en fig. 7.1.

Referentiewaarden van het 17-ketodiagram onafhankelijk van de cyclusdag.

Frakties	$\mu\text{mol}/24 \text{ uur}$
1. Pregnaandiol pre-ovulatoir	0.8 - 2.9
Pregnaandiol postovulatoir	4.8 - 14.0
2. Androsteron	3.4 - 11.1
3. Etiocholanolon	3.7 - 10.5
4. Dehydro-epi-androsteron	0.3 - 2.0
5. Pregnaantriol	0.7 - 3.9
6. 11-Keto-etiocholanolon	0.7 - 2.6
7. 11- β -hydroxy-androsteron	0.6 - 2.3
8. 11- β -hydroxy-etiocholanolon	0.5 - 2.7



7.2.2. Referentiewaarden van androsteendion, dehydro-epi-androsteron, dehydro-epi-androsteronsulfaat en SHBG

Volgens de methode beschreven door Rümke en Bezemer (1972), waarmee ook de referentiewaarden voor het 17-ketodiagram werden bepaald, werden eveneens de waarden voor androsteendion, dehydro-epi-androsteron, dehydro-epi-androsteronsulfaat en SHBG berekend bij dezelfde patientengroep zoals beschreven onder 7.2.1. (met 90% betrouwbaarheid ten minste 5% van de gezonde individuen onder de ondergrens respektievelijk boven de bovengrens). De aldus verkregen gegevens staan vermeld in tabel 7.5.. Hierbij werd uitgegaan van een gemiddelde waarde van de op de 8e, de 15e en de 22e cyclusdag bepaalde waarden.

Tabel 7.5. Referentiewaarden van A, DHEA, DHEA-S en SHBG in plasma.

A	1.12	—	2.43 ng/ml	=	3.9 - 8.5 nmol/l
DHEA	0.68	—	1.86 $\mu\text{g}\%$	=	24.0 - 64.0 nmol/l
DHEA-S	108.0	—	296.5 $\mu\text{g}\%$	=	3.8 - 10.3 nmol/l
SHBG					45.5 - 92.6 nmol/l

In tabel 7.6. staan deze op de 8e, de 15e en de 22e cyclusdag bepaalde waarden vermeld.

Tabel 7.6. Gemiddelde waarden en standaarddeviatie van A, DHEA, DHEA-S en SHBG in plasma op de 8e, de 15e en de 22e cyclusdag ($n=19$).

	8e dag	15e dag	22e dag
Androsteendion			
$\bar{x}$	1.70 ng/ml = 5.9 nmol/l	1.89 ng/ml = 6.6 nmol/l	1.71 ng/ml = 6.0 nmol/l
S.D.	0.55 ng = 1.9 nmol	0.76 ng = 2.7 nmol	0.62 ng = 2.2 nmol
DHEA			
$\bar{s}$	1.24 $\mu\text{g}\%$ = 43 nmol/l	1.34 $\mu\text{g}\%$ = 46 nmol/l	1.03 $\mu\text{g}\%$ = 36 nmol/l
S.D.	0.67 μg = 23,3 nmol	0.76 μg = 26,4 nmol	1.03 $\mu\text{g}\%$ = 18,8 nmol/l
DHEA-S			
$\bar{x}$	194.27 $\mu\text{g}\%$ = 6.7 nmol/l	215.16 $\mu\text{g}\%$ = 7.5 nmol/l	223.77 $\mu\text{g}\%$ = 7.8 nmol/l
S.D.	70.76 μg = 2.5 nmol	71.15 μg = 2.5 nmol	103.73 μg = 3.6 nmol
SHBG			
$\bar{x}$	65.77 nmol/l	74.15 nmol/l	73.11 nmol/l
S.D.	16.24 nmol	32.41 nmol	25.95 nmol

Bij deze door ons onderzochte 19 gezonde vrouwen kan men opmerken:

- androsteendion vertoont peri-ovulatoir (15e cyclusdag) een lichte stijging
- DHEA vertoont eveneens op de 15e cyclusdag een lichte stijging en daalt in de tweede cyclushelft (22e dag)
- DHEA-S is op de 8e cyclusdag relatief laag vergeleken bij de bepaling op de 15e en 22e cyclusdag
- SHBG heeft, bepaald op de 8e cyclusdag zijn laagste waarde.

Bij statistische analyse konden door ons geen significante cyclusverschillen voor A, DHEA, DHEA-S en SHBG bij deze gezonde individuen worden aangetoond (toets van Friedman).

7.2.3. Referentiewaarden van de andere steroïden

Als referentiewaarden voor 17- β -oestradiol, prolactine, progesteron, cortisol, LH, FSH en testosteron werden de waarden gehanteerd zoals die op het Isotopenlaboratorium (dr. A.H.J. Gijzen) van het laboratorium voor Klinische Chemie (Prof. dr. P.J. Brombacher) van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen in gebruik zijn. Deze waarden staan vermeld in tabel 7.7..

Tabel 7.7. Referentiewaarden van 17- β -oestradiol, prolactine, progesteron, cortisol, LH, FSH en testosteron.

Hormonen	Referentiewaarden	
17- β -oestradiol	1e Cyclushelft	0.07 - 0.2 nmol/l
	Peri-ovulatoir	0.9 - 1.8 nmol/l
	2e Cyclushelft	0.7 - 1.5 nmol/l
Prolactine		0.25 - 0.50 E/l
Progesteron	1e Cyclushelft	2.2 - 16.6 nmol/l
	2e Cyclushelft	37.5 - 157 nmol/l
Cortisol	Nuchter (9.00 uur)	0.25 - 0.75 μ mol/l
LH	1e Cyclushelft	4.0 - 9.7 E/l
	Peri-ovulatoir	27.3 - 47.0 E/l
	2e Cyclushelft	4.0 - 8.0 E/l
FSH	1e Cyclushelft	2.8 - 8.5 E/l
	Peri-ovulatoir	14.2 - 21.2 E/l
	2e Cyclushelft	2.8 - 8.5 E/l
Testosteron		0.9 - 2.9 nmol/l

RETROSPEKTIEVE ANALYSE VAN BEVINDINGEN BIJ 167 PATIENTEN MET EEN ABNORMAAL 17-KETODIAGRAM

8.1. DOEL VAN DE ANALYSE

Vanaf 1972 werden op de polikliniek van de afdeling Gynaecologie en Verloskunde (dr. L.A. Schellekens) van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen, vele patiënten gezien met symptomen van hyperandrogenisme. Bij al deze patiënten werd in het kader van evaluatie van het metabolisme der androgene steroïden onder andere een gefractioneerde bepaling van 17-ketosteroiden volgens Brombacher in 24-uurs urine verricht. De klinische resultaten van de op basis van een abnormale uitslag van het 17-ketodiagram ingestelde therapie waren zeer bevredigend. Retrospektief werd de aldus ontstane patientengroep geanalyseerd met de volgende doelstellingen:

1. De verdeling en de eventuele samenhang van de symptomen van hyperandrogenisme na te gaan.
2. Het 17-ketodiagram te vergelijken met andere laboratoriumonderzoeken die verricht werden in het kader van de evaluatie van het metabolisme van androgenen.
3. Evaluatie van de, op basis van het abnormaal 17-ketodiagram, ingestelde therapie met dexamethason.

8.2. SAMENSTELLING VAN DE PATIENTENGROEP

Bij de analyse zijn slechts die patiënten met symptomen van hyperandrogenisme betrokken waarbij een abnormaal 17-ketodiagram werd gevonden. Onder abnormaal werd verstaan dat met uitzondering van een 17-ketodiagram waarin uitsluitend fraktie I (pregnaandiol) verhoogd was, één of meerdere der frakties verhoogd moest zijn. Patiënten met symptomen van hyperandrogenisme en een normaal 17-ketodiagram zijn dus niet bij deze analyse betrokken geweest. De konklusies zullen derhalve uitsluitend tentatief van aard kunnen zijn.

Geanalyseerd werden de bevindingen bij 167 patiënten die op de polikliniek Gynaecologie-Verloskunde in behandeling kwamen met één of meer der volgende klachten:

1. Hirsutisme, acne, seborrhoe.
2. Primaire of secundaire oligo- amenorrhoe.
3. Onbegrepen infertiliteit (na een volledig uitgevoerd infertiliteitsonderzoek).

4. Een belaste obstetrische anamnese in de zin van habituele abortus e.c.i., partus immaturus of prematurus dan wel congenitale afwijkingen van geboren kinderen.

De redenen waarom in eerste instantie bij deze patienten een 17-ketodiagram werd aangevraagd staan vermeld in tabel 8.1..

Tabel 8.1. Primaire reden tot het aanvragen van een 17-ketodiagram (hoofdklacht der patienten).

	Aantal patienten	Percentage
Hirsutisme	48	29
Acne	6	3
Seborrhoe	0	0
Primaire oligo- amenorrhoe	35	21
Secundaire oligo amenorrhoe	36	22
Primaire infertiliteit	26	16
Secundaire infertiliteit	8	5
Belaste obstetrische anamnese	2	1
Congenitale afwijkingen	2	1
Andere (bijvoorbeeld galactorrhoe)	4	2
Totaal	167	100

8.3. GEVOLGDE ONDERZOEK- EN BEHANDELPROCEDURE, DAARBIJ GEBRUIKTE METHODEN EN DEFINITIES VAN DE GEHANTEERDE BEGRIPPEN

PROCEDURE BIJ ONDERZOEK EN BEHANDELING

Bij alle patienten werd behalve een 17-ketodiagram een oriënterend endocrinologisch onderzoek verricht. Uit de aanvangsfase waren niet alle endocrinologische gegevens der patienten beschikbaar. In het algemeen werden volgende laboratoriumonderzoeken aangevraagd:

- oestrogenen (in 24-uurs urine)
- FSH
- LH
- testosteron (totaal)
- prolactine
- n-cortisol (9.00 uur)
- schildklierfunctie(s)
- n-glucose
- totale 17-ketosteroiden (in 24-uurs urine)
- totale 17-hydroxysteroiden (in 24-uurs urine).

Indien bij een patient door de uitslagen van testosteron, cortisol en/of 17-ketodiagram verdenking ontstond op een autonoom proces (hoogte van de plasma concentratie van T of cortisol of de mate van excretie van metabolieten, zie 5.3.2.), dan werd zij onderworpen aan een poliklinisch uitgevoerde korte dexamethason suppressietest. Gedurende twee dagen werd 4x 0.5 mg dd. dexamethason per os toegediend. De 24-uurs urine werd vanaf de tweede ochtend verzameld ter bepaling van een controle 17-ketodiagram. Op de ochtend van de derde dag werd tevens het n-cortisolgehalte bepaald.

Indien 17-ketodiagram en cortisol supprimeerbaar waren, dan werden de patienten ingesteld op dexamethason in een dosering van 0.5 mg, 's avonds in te nemen. De dosering van 0.5 mg dexamethason komt overeen met een equivalente dosis prednison zoals die door anderen ter behandeling van hyperandrogenisme werd aangegeven (Sarris e.a. 1978).

Kontrole van het 17-ketodiagram vond plaats na één, drie en zes maanden waarbij de dosering van dexamethason werd aangepast aan de uitscheiding der relevante frakties (meestal 2, 3 en 5) in het 17-ketodiagram. Indien bij patienten met hirsutisme, acne en seborrhoe na zes maanden continue behandeling met dexamethason geen verbetering van deze symptomen werd gevonden, dan werd de dexamethason gestopt en volgde behandeling met cyproteron-acetaat en ethinyloestradiol volgens het omgekeerde sequentieschema van Hammerstein e.a. (1975).

GEBRUIKTE METHODEN

Voor de wijze waarop de gefractioneerde bepaling der 17-ketosteroiden in 24-uurs urine volgens Brombacher werd verricht wordt verwezen naar Hoofdstuk 7. De voor het overige endocrinologisch onderzoek gebruikte methoden en de hiervoor door het Klinisch Chemisch laboratorium van het de Wever Ziekenhuis te Heerlen bij gezonde vrijwilligsters in dezelfde leeftijdsgroep bepaalde referentiewaarden, staan vermeld in tabel 8.2. voor zover zij niet reeds in Tabel 7.7. vernoemd waren.

Tabel 8.2. Referentiewaarden en bepalingsmethoden van de in deze analyse verrichte laboratoriumonderzoeken voor zover niet vermeld in Tabel 7.7.

	Referentiewaarden			Methode
Totale 17-ketosteroiden	10	- 24	$\mu\text{mol}/24 \text{ uur}$	gemodificeerde perhydraat-methode volgens Vestergaard
Totale 17-hydroxysteroiden	15	- 55	$\mu\text{mol}/24 \text{ uur}$	idem
Oestrogenen	0.04	- 0.40	$\mu\text{mol}/24 \text{ uur}$	gecombineerde gelfiltratie (in 24-uurs urine)
T-4	65	- 140	nmol/l	RIA
TBG-quotiënt	0.90	- 1.10		RIA
T-4 index	59	- 156		RIA
n-Glucose	4.0	- 5.5	nmol/l	centrifichem, enzymatische bepaling

DEFINITIES

Hirsutisme

Hirsutisme werd gedefinieerd en geklassificeerd volgens de score van Ferriman en Gallwey (1961).

Acne

Indien bij patiënten acne aanwezig was werd dit als volgt ingedeeld:

stadium I : acne punctata

stadium II : acne papulosa

stadium III : acne pustulosa

stadium IV : acne nodulo-cystosa.

Seborrhoe

Voor patiënten met seborrhoe werd geen objectieve klassificatie gehanteerd. Indeling en controle geschiedde volgens opgave van de patiënten zelf, bijvoorbeeld aan de hand van het aantal malen dat per week het hoofdhaar gewassen werd.

Infertiliteit

Indien in dit onderzoek sprake is van infertiliteit, wordt hieronder verstaan dat deze gedurende tenminste een jaar bestond.

Oligomenorrhoe

Hieronder verstaan wij menstruaties met een interval variërend tussen zes weken en drie maanden.

Amenorrhoe

Het ontbreken van vaginaal bloedverlies gedurende tenminste drie maanden.

Irregulaire cyclus

Elk cycluspatroon dat niet bij een der eerder vermelde definities is onder te brengen en een sterkere spreiding vertoont dan 28 ± 2 dagen.

Adipositas

Adipositas werd gedefinieerd als een 20% overschrijding van het normaalgewicht: de lichaamslengte in centimeters minus 100 werd beschouwd als het normaalgewicht in kilogrammen.

Basale temperatuur curve (BTC)

Wij onderscheiden bifasische en monofasische temperatuurcurven. Daarnaast werd ook de lengte van het hypertherme plateaus beoordeeld: bedroeg deze minder dan 10 dagen dan werd dit als tekort beschouwd. Herbeoordeling van de BTC's was bij het uitvoeren van de analyse niet altijd mogelijk omdat slechts de in eerste instantie gemaakte indeling vermeld was.

Histologie van het endometrium

Endometrium werd verkregen door een aan het begin van de behandeling poliklinisch uitgevoerde aspiratie op de eerste dag van de menstruatie. Hierbij werd onderscheiden: menstruerend endometrium, endometrium dat in de secretiefase onvoldoende uitrijping vertoonde en endometrium dat in de proliferatiefase verkeerde.

8.4. RESULTATEN VAN DE ANALYSE

8.4.1. Verdeling en samenhang van de symptomen van hyperandrogenisme

De frekwentie en ernst waarmee hirsutisme, acne en seborrhoe in onze patiëntengroep voorkwamen is weergegeven in tabel 8.3..

Tabel 8.3. Frekwentie en ernst van hirsutisme (volgens Ferriman score), acne en seborrhoe bij 167 patienten met een abnormaal 17-keto-diagram.

				Aantal patienten	Percentage
Hirsutisme: geen				74	44
wel				93	56
waarvan score 1 - 5				21	
6 - 10				33	
11 - 15				20	
16 - 20				10	
21 - 25				3	
26 - 30				2	
31 - 35				2	
>35				2	
totaal				167	100
Acne: geen				122	73
wel				45	27
waarvan stadium I				29	
stadium II				15	
stadium III				1	
stadium IV				0	
totaal				167	100
Seborrhoe: geen				142	84
wel				25	16
waarvan matig				22	
sterk				3	
totaal				167	100

Het menstruatiepatroon, de eventuele infertiliteit en het verloop van voor het onderzoek doorgemaakte zwangerschappen zijn weergegeven in tabel 8.4..

Tabel 8.4. Menstruatiepatroon, infertiliteit en verloop van zwangerschappen bij 167 respectievelijk 93 en 38 patienten met een abnormaal 17-ketodiagram.

	Aantal patienten	Percentage
Cyclus (n = 167):		
regulair	54	32
primaire oligomenorrhoe	49	29
primaire amenorrhoe	1	1
secundaire oligomenorrhoe	29	17
secundaire amenorrhoe	13	8
irregulair	21	13
totaal	167	100
Infertiliteit (n = 93):		
geen	30	32
primair	50	54
secundair	13	14
totaal	93	100
Doorgemaakte zwangerschappen (n = 38):		
ongestoord	15	40
habituele abortus	15	40
partus immaturus	1	2
partus prematurus	5	13
congenitale afwijkingen	2	5
totaal	38	100

Onderzoek van de 167 patienten naar het familiair (tweede graad) voorkomen van symptomen van hyperandrogenisme en enkele andere ziekten waarvan het niet onmogelijk is dat er een relatie met hyperandrogenisme bestaat leverde bij 66 patienten positieve bevindingen op. Deze bevindingen staan in tabel 8.5..

Tabel 8.5. Het familiair voorkomen van symptomen van hyperandrogenisme bij 167 patienten met een abnormaal 17-ketodiagram.

	Aantal patienten	Percentage
Hirsutisme	14	8
Acne	0	
Seborrhoe	0	
Oligo- of amenorrhoe	8	5
Infertiliteit	1	1
Belaste obstetrische anamnese	1	1
Congenitale afwijkingen	0	
Diabetes mellitus	38	23
Andere endocriene ziekten	1	1
Kombinaties	3	2
Totaal	66	41

Opvallend is dat bij 23% van de door ons onderzochte patienten een positieve familie-anamnese bestond voor diabetes mellitus. Het is niet onmogelijk dat er een relatie bestaat tussen deze bevinding en de rol die de bijnierschors speelt bij de secretie en/of het metabolisme van androgene steroïden zowel als glucocorticoiden. Een vergelijking van de frekwentie waarmee symptomen van hyperandrogenisme in onze patientengroep voorkwamen met het literatuuronderzoek van Goldzieher (1963) is weergegeven in tabel 8.6..

Tabel 8.6. Frekwentie van symptomen van hyperandrogenisme bij 167 patienten met een abnormaal 17-ketodiagram en volgens literatuur-onderzoek van Goldzieher (1963).

	Goldzieher		Eigen patienten in percenten
	Gemiddelde in percenten	Spreiding in percentages	
Hirsutisme	69	17 - 83	56
Amenorrhoe	51	15 - 77	9
Oligomenorrhoe			46
Adipositas	41	16 - 49	73
Infertiliteit	74	35 - 94	86
Bifasische B.T.C.	15	12 - 40	44

Bij tabel 8.6. dient opgemerkt te worden dat de patienten uit het onderzoek van Goldzieher voornamelijk geselecteerd werden aan de hand van de diagnose syndroom van Stein-Leventhal of polycysteus ovariumsyndroom. De patienten die betrokken waren bij onze analyse werden geselecteerd aan de hand van één of meer symptomen van hyperandrogenisme in combinatie met een abnormaal 17-ketodiagram.

Bij een aantal patienten met een abnormaal 17-ketodiagram en cyclusafwijkingen werd behalve het eerder vermelde endocrinologisch onderzoek de diagnostiek uitgebreid met het bijhouden van een basale temperatuurcurve (BTC) en histologische beoordeling van het endometrium verkregen door aspiratie op de eerste dag van de menstruatie. De gegevens van deze onderzoeken staan vermeld in tabel 8.7..

Tabel 8.7. BTC en histologie van het endometrium van een aantal patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram en cyclusstoornissen.

	Aantal patiënten	Percentage
BTC:		
bifasisch	28	44
bifasisch, te kort hypertherm plateau	6	9
monofasisch	300	47
totaal	64	100
Aspiratie endometrium:		
menstruerend	34	65
secretiefase, onvoldoende uitgerijpt	8	16
proliferatiefase	10	19
totaal	52	100

Bij analyse van de op de ponskaarten verwerkte patientengegevens naar eventuele clustervorming van symptomen van hyperandrogenisme werden de volgende bevindingen gedaan:

1. De patiënten met hirsutisme hadden vaker een reguliere cyclus dan de patiënten zonder hirsutisme.
2. Bij de patiënten met adipositas kwam minder vaak hirsutisme voor dan bij patiënten zonder adipositas.
3. Bij de patiënten met adipositas werden vaker cyclusstoornissen waargenomen dan bij de patiënten zonder adipositas.

De twee laatste bevindingen zouden kunnen worden verklaard doordat bij adipuze patiënten een verhoogde perifere konversie plaatsvindt van androsteendion naar oestrogenen.

Bij alle patiënten uit de groep is het tijdstip nagegaan waarop de opgegeven hoofdklacht (de reden tot het aanvragen van een 17-ketodiagram) begon.

Van bepaalde symptomen (zoals infertiliteit of habituele abortus) is het principeel niet mogelijk om het aanvangstijdstip vast te stellen.

Bij evaluatie van de gegevens werden twee opmerkelijke feiten waargenomen:

1. Van de 89 patiënten met als hoofdklacht hirsutisme, acne, seborrhoe of primaire cyclusstoornissen gaven 75 patiënten (84%) het begin van de hoofdklacht in premenarche of puberteit of vanaf de menarche aan.

Mogelijk is dit een aanwijzing dat in de door ons onderzochte patientengroep met symptomen van hyperandrogenisme en een abnormaal 17-ketodiagram een groot aantal patiënten met het polycysteus ovariumsyndroom voorkomen waarvan het begin immers door Yen e.a. (1976) rond de menarche werd gelokaliseerd.

2. Vierendertig patienten (20%) lokaliseerden het begin van hun hoofdklacht na het staken van orale anticonceptie. Het lijkt op grond hiervan noodzakelijk dat bij de evaluatie van een postpilamenorrhoe of -oligomenorrhoe ook aandacht geschonken wordt aan de androgene steroïden.

8.4.2. **Vergelijking van het abnormaal 17-ketodiagram met andere laboratoriumonderzoeken**

De aard van de afwijking in het 17-ketodiagram bij de 167 patienten is vermeld in tabel 8.8..

Tabel 8.8. Verhoogde frakties in het 17-ketodiagram bij patienten die bij de analyse betrokken waren.

	Aantal patienten	Percentage
Fraktie 2	6	4
Fraktie 3	41	25
Fraktie 2 en 3	102	60
Fraktie 2, 3 en 5	13	7
Fraktie 1, 2 en 3	2	1
Fraktie 1, 2, 3 en 5	1	1
Fraktie 3 en 5	1	1
Kombinaties van andere frakties	1	1
Totaal	167	100

Fraktie 1 = pregnaandiol

Fraktie 2 = androsteron

Fraktie 3 = etiocholanolon

Fraktie 5 = pregnaantriol

Zoals reeds eerder werd vermeld zijn vooral de uitscheiding van androsteron, etiocholanolon en pregnaantriol van belang bij de beoordeling van het 17-ketodiagram bij de evaluatie van hyperandrogenisme.

Behalve een 17-ketodiagram werden bij alle patienten ook nog andere endocrinologische onderzoeken verricht (zie 8.3.).

Dit laboratoriumonderzoek is niet altijd systematisch en volledig bij alle patienten verricht. Daarnaast stond in de beginfase een routinematige bepaling van prolactine niet ter beschikking.

Tabel 8.9. Endocrinologisch onderzoek bij (maximaal) 167 patienten met een abnormaal 17-ketodiagram en bij een subgroep daarvan: de patienten met cyclusstoornissen.

	Gehele groep. Percentage verhoogde uitslag voor	Aantal onderzochte patienten	Patienten met cyclusstoornissen. Percentage verhoogde uitslag voor	Aantal onderzochte patienten
17- Ketodiagram	100	167	100	71
Totale 17-ketosteroiden	13	159	10	69
Totale 17-hydroxysteroiden	16	76	12	41
n-Cortisol	36	94	34	47
Oestrogenen	4	129	6	68
FSH	14	106	12	59
LH	38	105	44	59
Schildklierfuncties	2	107		
Testosteron	48	77	47	43
Prolactine	13	102	15	48
n-Glucose	4	85		

Naar aanleiding van de gegevens uit tabel 8.9 kunnen de volgende opmerkingen gemaakt worden:

1. Slechts een klein gedeelte der patienten had een verhoogde uitscheiding van de totale 17-ketosteroiden.
2. Eveneens slechts een fractie van de patienten had verhoogde totale 17-hydroxysteroiduitscheiding.
3. Een niet onbelangrijk aantal patienten was hyperprolactinemisch.
4. Een verhoogd LH-gehalte kwam beduidend vaker voor dan een verhoogd FSH-gehalte.
5. De gegevens uit tabel 8.9. vormen geen aanwijzing dat de patienten met cyclusafwijkingen een afwijkende subgroep vormen binnen de gehele groep.

SAMENHANG VAN SYMPTOMEN EN BIOCHEMISCHE AFWIJKINGEN

Op de samenhang van verschillende symptomen wijzende op hyperandrogenisme werd reeds eerder ingegaan.

Bij het nagaan van een mogelijke samenhang tussen symptomen van hyperandrogenisme en biochemische afwijkingen (het 17-ketodiagram en daarin speciaal de fracties 2; 3; 2 en 3; 2, 3 en 5; totale 17-ketosteroiden en totale hydroxysteroiden) vindt men geen duidelijke prevalenties van symptomen bij een

bepaalde biochemische afwijking. Slechts bij patiënten met verhoogde totale 17-ketosteroiden vindt men vaker hirsutisme dan bij patiënten met een normale uitscheiding.

Onderzoek naar clustervorming van biochemische afwijkingen:

1. Indien de totale uitscheiding van 17-ketosteroiden en de totale uitscheiding van 17-hydroxysteroiden verhoogd waren, vonden wij vaker een verhoogde uitscheiding van pregnaantriol (fractie 5) in het 17-ketodiagram:
 - bij patiënten met verhoogde 17-ketosteroiden had 15% een verhoogde fractie 5
 - bij verhoogde 17-hydroxysteroiden had 33% een verhoogde fractie 5
 - bij patiënten met normale 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden vonden wij slechts in 8% der gevallen verhoogde pregnaantrioluitscheiding.
2. Bij patiënten met een verhoogde LH-koncentratie werd vaker een verhoogd n-cortisol gevonden.
3. Patiënten met een verhoogd testosteron waren vaker normoprolactinemisch dan patiënten met een normale testosteronconcentratie.

8.4.3. Resultaten van de op basis van het abnormaal 17-ketodiagram ingestelde therapie met dexamethason

Volgens de eerder in dit hoofdstuk beschreven procedure, uitgaande van 0.5 mg dexamethason per dag, bleef de helft der patiënten continu op deze dosis ingesteld teneinde normale waarden in het 17-ketodiagram te verkrijgen en te behouden (50%). Bij 27 procent der patiënten kon de dosering dexamethason verlaagd worden tot 0.25 mg per dag, terwijl bij 13 procent een verhoging van de medikatie tot 1.0 mg per dag noodzakelijk was.

In tabel 8.10. zijn de therapeutische effecten van dexamethason op hirsutisme, acne en seborrhoe vermeld.

Tabel 8.10 Therapeutisch effect van dexamethason op hirsutisme, acne en seborrhoe en de tijdsduur tot dit therapeutisch effect werd bereikt bij patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram.

	Verbeteringsscore			Tijdsduur tot het intreden van verbetering in maanden			
	-	+	++	<3	3-6	6-9	>9
Hirsutisme (n = 65)	74%	20%	6%	24%	47%	18%	11%
Acne (n = 33)	61%	18%	12%	40%	40%	20%	
Seborrhoe (n = 13)	77%	23%	0%	14%	43%	43%	

- = geen verbetering, + = matige verbetering, ++ = duidelijke verbetering.

Ondanks de biochemische normalisatie, vastgesteld in het 17-ketodiagram, is er dus geen duidelijke respons van dexamethasonmedikatie op hirsutisme, acne en seborrhoe. Deze bevinding is in overeenstemming met de literatuur, die vermeldt dat slechts bij patienten met een sterke hyperfunctie van de bijnierschors verbetering van hirsutisme met glucocorticoiden mag worden verwacht (Yen en Jaffe 1978).

In tabel 8.11. is het effect van dexamethason op de cyclusstörungen bij patienten met een abnormaal 17-ketodiagram en de tijdsduur waarin dit effect werd bereikt vermeld (Hollanders en Schellekens 1979).

Tabel. 8.11. Therapeutisch effect van dexamethason op primaire en secundaire oligo- amenorrhoe bij patienten met een abnormaal 17-ketodiagram en de tijdsduur waarin dit effect werd bereikt.

	Therapeutisch effect				Tijdsduur tot verbetering in maanden			
	Geen effect	Regul. cyclus 28 ± 2dgn.	Regul. cyclus 4-6 wkn.	Irregul. cyclus	<3	3-6	6-9	>9
Primaire oligo-amenorrhoe (n = 38)	0%	84%	13%	3%	26%	50%	13%	11%
Secundaire oligo-amenorrhoe (n = 33)	6%	79%	6%	9%	39%	50%	13%	

In deze op een abnormaal 17-ketodiagram geselecteerde patientengroep met cyclusstörungen kon de afwijking in het ketodiagram genormaliseerd worden door behandeling met dexamethason.

Bij 76 procent der patienten met een primaire oligo- amenorrhoe werd binnen zes maanden na het begin van de behandeling met dexamethason een regulaire cyclus waargenomen.

Het door ons gebruikte toedieningsschema van dexamethason (0.25 mg tot 1.0 mg dd.) gaf slechts bij een gering aantal patienten aanleiding tot bijwerkingen. Dit mag geen verbazing wekken aangezien de normale cortisolproductie bij de mens 15 - 30 mg per 24 uur bedraagt, hetgeen overeenkomt met 0.5 - 1.0 dexamethason. Bij één patient zagen wij een diastolische tensiestijging in combinatie met afwijkingen in de glucosetolerantietest en bij tien patienten zagen wij gewichtstoename.

8.5. SAMENVATTING

Retrospektieve analyse van de bevindingen bij 167 patienten met een abnormaal 17-ketodiagram leidt tot de volgende tentatieve waarnemingen:

1. Op de mogelijke samenhang van bepaalde symptomen van hyperandrogenisme werd reeds eerder ingegaan.
 - a. Patienten met hirsutisme hadden vaker een regulaire cyclus (61% in plaats van 32%) dan patienten zonder hirsutisme.
 - b. Patienten met adipositas hadden minder vaak hirsutisme (48% in plaats van 64%) en vaker cyclusstoornissen (75% in plaats van 66%) dan patienten zonder adipositas.
2. Bij een op basis van een verhoogd 17-ketodiagram (één of meer frakties) geselecteerde patientengroep met symptomen passende bij hyperandrogenisme, bleken andere laboratoriumonderzoeken zeer vaak niet verhoogd: totale 17-ketosteroiden en totale 17-hydroxysteroiden in urine en bepaling van de totale testosteronconcentratie in plasma.
3. In alle gevallen kon met dexamethason (0.25 mg - 1.0 mg d.d.) het 17-ketodiagram genormaliseerd worden.
 - a. Hirsutisme, acne en seborrhoe verminderden bij 26, 30 respectievelijk 23 procent der patienten gedurende de behandeling met dexamethason.
 - b. Van de patienten met een primaire oligo- amenorrhoe werd bij 97 procent het verkrijgen van een regulaire cyclus waargenomen gedurende de behandeling met dexamethason, waarvan 76 procent binnen zes maanden ontstond.

Bij de patienten met een secundaire oligo- amenorrhoe was dit 85 procent waarvan 89 procent binnen zes maanden na het begin van de medikatie.

EEN VERGELIJKEND EN PROSPEKTIEF, DUBBELBLIND ONDERZOEK NAAR DE UITSCHIEDING EN DE PLASMAKONCENTRATIES VAN ANDROGENE STEROIDEN EN DE INVLOED HIEROP VAN DEXAMETHASON EN PLACEBO

9.1. DOEL VAN HET ONDERZOEK

De diagnostiek van hyperandrogenisme met behulp van de gaschromatografische bepaling van 17-ketosteroiden in 24-uurs urine volgens Brombacher leidde tot gunstige klinische resultaten, zoals gebleken is in Hoofdstuk 8.

Teneinde het gefractioneerde 17-ketodiagram te toetsen aan andere androgene steroïden in het plasma werd een prospectief onderzoek opgezet met de volgende doelstellingen:

1. Vergelijking van de gaschromatografisch gemeten uitscheiding van androgene steroïden met de spiegels van enkele androgene steroïden en SHBG in het plasma bij patiënten met één of meer symptomen van hyperandrogenisme.
2. Het nagaan van de invloed van toediening van dexamethason respectievelijk placebo op de onder punt 1. vermelde parameters.

9.2. PROTOKOL

9.2.1. Patienten

Bij het onderzoek waren 36 patiënten betrokken. Bij ieder moest één of meerdere der volgende symptomen van hyperandrogenisme aanwezig zijn om tot het onderzoek te worden toegelaten:

- hirsutisme, acne of seborrhoe
- primaire of secundaire oligo- of amenorrhoe
- onverklaarde infertiliteit.

In tabel 9.1. wordt de leeftijdsverdeling, de hoofdklacht, de toegediende medikatie en de verdeling der symptomen van hyperandrogenisme van de bij dit onderzoek betrokken 36 patiënten weergegeven.

Tabel 9.1. *Leeftijd, medikatie, hoofdklacht en verdeling der symptomen van hyperandrogenisme bij 18 patienten met een normaal 17-ketodiagram (groep A) en 18 patienten met een abnormaal 17-ketodiagram (groep B).*

Groep A Leeftijd	Medikatie	Hoofdklacht	Hirsutisme	Acne	Seborrhoe	Anovulatie	Infertiliteit
20	dexamethason	secundaire amenorrhoe	—	—	—	+	0
29	dexamethason	secundaire amenorrhoe	—	—	—	+	+
20	dexamethason	oligomenorrhoe	—	—	—	+	0
19	dexamethason	oligomenorrhoe	+	+	—	+	+
26	dexamethason	primaire infertiliteit	—	—	—	+	+
22	dexamethason	primaire infertiliteit	—	+	—	+	+
21	dexamethason	oligomenorrhoe	—	—	—	+	0
22	dexamethason	secundaire amenorrhoe	—	—	—	+	+
24	dexamethason	hirsutisme	+	+	+	—	—
20	placebo	secundaire amenorrhoe	—	—	—	+	0
23	placebo	secundaire amenorrhoe	+	+	+	+	0
24	placebo	secundaire amenorrhoe	—	—	—	+	0
38	placebo	secundaire infertiliteit	+	+	—	—	+
24	placebo	primaire infertiliteit	—	—	—	—	+
28	placebo	primaire infertiliteit	—	—	—	—	+
23	placebo	primaire oligomenorrhoe	+	+	+	+	0
30	placebo	hirsutisme	+	+	—	—	—
25	placebo	primaire infertiliteit	—	—	—	+	+

Tabel 9.1. Vervolg.

Groep B Leeftijd	Medikatie	Hoofdklacht	Hirsutisme	Acne	Seborrhoe	Anovulatie	Infertiliteit
21	dexamethason	oligomenorrhoe	—	—	—	+	0
21	dexamethason	hirsutisme	+	+	—	+	0
20	dexamethason	oligomenorrhoe	—	+	+	+	0
25	dexamethason	oligomenorrhoe	—	—	—	+	0
19	dexamethason	oligomenorrhoe	—	+	—	—	+
27	dexamethason	oligomenorrhoe	—	—	—	+	+
18	dexamethason	oligomenorrhoe	—	—	—	+	0
29	dexamethason	primaire infertiliteit	—	+	+	—	+
25	dexamethason	oligomenorrhoe	—	+	+	+	+
31	dexamethason	oligomenorrhoe	+	+	+	+	+
25	placebo	primaire infertiliteit	—	—	—	—	+
23	placebo	primaire infertiliteit	—	—	—	—	+
29	placebo	hirsutisme	+	—	—	—	—
22	placebo	primaire infertiliteit	+	—	—	—	+
21	placebo	hirsutisme	+	+	+	+	0
30	placebo	oligomenorrhoe	—	—	—	+	0
21	placebo	oligomenorrhoe	—	+	—	+	0
19	placebo	primaire infertiliteit	—	—	—	+	+

+ = aanwezig, — = afwezig, 0 = niet van toepassing.

Bij de patienten van groep A vielen alle frakties van het 17-ketodiagram binnen de in Hoofdstuk 7 vermelde grenzen van de referenties.

Bij de patienten van groep B was één of waren meerdere frakties in het 17-ketodiagram verhoogd. Indien slechts fraktie 1 (pregnaandiol) verhoogd was, werden de patienten van het onderzoek uitgesloten in verband met het mogelijke bestaan van een zwangerschap.

Patienten met andere endocrinologische ziekten dan hyperandrogenisme (bijvoorbeeld schildklierafwijkingen) of ziekten al dan niet in combinatie met medikatie (bijvoorbeeld hormonale medikatie, fenothiazines of barbituraten) waarvan mocht worden verondersteld dat interferentie met het onderzoek zou kunnen optreden, werden door anamnese, lichamelijk en endocrinologisch onderzoek uitgesloten.

Patienten met, volgens onze klassificatie, secundair hyperandrogenisme zijn derhalve bij dit onderzoek waarschijnlijk niet betrokken geweest.

9.2.2. Medikatie

De patientengroep met een normaal 17-ketodiagram (groep A) en de patientengroep met een abnormaal 17-ketodiagram (groep B) werden ieder aselekt verdeeld in twee subgroepen van ieder 10 patienten, van wie één subgroep dexamethason in een dosering van 0.5 mg per dag (vesp.) en de andere subgroep een placebo (albochin mite) ontving volgens het dubbelblinde principe gedurende drie maanden.

Aan het eind van het onderzoek werden in diverse groepen respectievelijk subgroepen de volgende aantallen patienten geëvalueerd:

- A dexamethason n=9
- A placebo n=9
- B dexamethason n=10
- B placebo n=8.

De drop-outs werden veroorzaakt door het ontstaan van zwangerschappen. De codering en de sleutel van de medikamenten waren in handen van drs. M.J. Mol (apotheker, de Wever Ziekenhuis te Heerlen).

9.2.3. Laboratoriumbepalingen

De volgende bepalingen werden verricht bij alle patienten:

- | | | |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| • 24-uurs urine: | • 17-ketodiagram | |
| • plasmakonzentraties: | • n-cortisol (9.00 uur) | • LH |
| | • testosteron | • FSH |
| | • DHEA | • 17 β -oestradiol |
| | • DHEA-S | • PRL |
| | • androsteendion | • SHBG. |

Bloedafname (vena cubiti) vond plaats om 9.00 uur en wel op de volgende tijdstippen:

- I blanco (zonder medikatie)
- II na één maand medikatie
- III na drie maanden medikatie.

Op de tijdstippen I en III werd ter beoordeling van het effect van de medikatie op de functie van bijnierschors een ACTH-stimulatietest verricht. Vijf minuten na de nuchtere bloedafname van 9.00 uur kregen alle patienten 0.25 mg Synacthen® intramusculair toegediend. Twee uur later werd middels een venapunctie bloed afgenomen en het cortisolgehalte bepaald.

Na het bereiden van het serum werden alle monsters ingevroren zodat alle bepalingen in één keer verricht konden worden.

9.2.4. Statistiek

De navolgende statistische bewerkingen werden uitgevoerd bij de evaluatie van de resultaten van het onderzoek. De in de figuren vermelde waarden zijn gemiddelden. Op de tijdstippen I, II en III dient te worden verstaan het moment waarop de patienten nog geen medikatie (blanco) hadden ontvangen, na een maand medikatie en na drie maanden medikatie.

Bij de beoordeling van de tijdens de medikatie waargenomen verschillen zijn de absolute verschillen gebruikt. Hieronder wordt verstaan het rekenkundig verschil ten opzichte van de waarde op tijdstip I.

1. Teneinde het effect van dexamethason op groep A en op groep B na te gaan werden de volgende toetsen toegepast:
 - *toets van Friedman* op de individuele waarden op de tijdstippen I, II en III
 - *rangtekentoets* (symmetrietoets van Wilcoxon) op de absolute verschillen tussen individuele waarden op de navolgende tijdstippen:
 - I, II verder aan te geven met x_1
 - II, III verder aan te geven met x_2
 - I, III verder aan te geven met x_3 .
2. Het effect van placebo op groep A en groep B werd nagegaan door middel van:
 - *toets van Friedman* op de individuele waarden op de tijdstippen I, II en III
 - *rangtekentoets* (symmetrietoets van Wilcoxon) op de absolute verschillen tussen de individuele waarden op de tijdstippen:
 - I, II verder aan te geven met y_1
 - II, III verder aan te geven met y_2
 - I, III verder aan te geven met y_3 .

3. Het netto-effect van dexamethason op groep A en op groep B in vergelijking met placebo werd vastgesteld door toepassing van de *twee steekproeven-toets van Wilcoxon* op:
 - de individuele waarden op het tijdstip I voor de subgroep dexamethason en placebo. Hiermee werd dus de vergelijkbaarheid van de beide subgroepen voorafgaand aan behandeling getoetst
 - de individuele absolute verschillen tussen de tijdstippen bij de subgroep dexamethason en placebo:
 - toetsing van x_1 vs. y_1
 - toetsing van x_2 vs. y_2
 - toetsing van x_3 vs. y_3 .
4. Om na te gaan of het verschil tussen normaal en abnormaal 17-ketodiagram tot uiting kwam in de afzonderlijke variabelen, werd de *twee steekproeven-toets van Wilcoxon* toegepast op:
 - de individuele waarden op het tijdstip I voor groep A vs. groep B
 - de individuele absolute verschillen tussen de tijdstippen bij subgroep dexamethason van groep A vs. subgroep dexamethason van groep B:
 - toetsing x_1 (groep A) vs. x_1 (groep B)
 - toetsing x_2 (groep A) vs. x_2 (groep B)
 - toetsing x_3 (groep A) vs. x_3 (groep B)
 - validering van de gekonstateerde effecten bij vergelijking van de subgroep dexamethason van groep A en groep B geschiedde door toetsing van de subgroep placebo van Groep A vs. subgroep placebo van groep B:
 - toetsing van y_1 (groep A) vs. y_1 (groep B)
 - toetsing van y_2 (groep A) vs. y_2 (groep B)
 - toetsing van y_3 (groep A) vs. y_3 (groep B).

Bij de statistische bewerking en de grafische weergave zijn geen standaarddeviaties vermeld in verband met de grote intra-individuele variaties.

9.3. RESULTATEN

9.3.1. Onderzoek naar de mogelijke etiologie van het hyperandrogenisme bij de door ons onderzochte patienten

Om na te gaan of het mogelijk zou zijn bij patienten met een normaal 17-ketodiagram (groep A) en bij patienten met een abnormaal 17-ketodiagram (groep B) inzicht te krijgen in de etiologie van het hyperandrogenisme werden in beide groepen de aantallen patienten met verhoogde uitscheiding van pregnantriol in 24-uurs urine en verhoogde plasmakonzentraties van T, A, DHEA, DHEA-S, cortisol, SHBG en met een verhoogd quotiënt LH/FSH getabelleerd. Bovendien werd nagegaan hoe het verloop van de eerder vermelde parameters was onder invloed van dexamethason en placebo nadat drie maanden medikatie gebruikt was (zie tabel 9.2.).

Tabel 9.2. Aantallen patienten met verhoogde androgene parameters in 24-uurs urine (pregnaantriol) en plasma (quotiënt LH/FSH, T, A, DHEA, DHEA-S, SHBG en cortisol) vóór behandeling en invloed van drie maanden medikatie bij deze patienten (tijdstippen I en III).

Groep en subgroep	LH/FSH > 3		Pregnaantriol		T		A		DHEA		DHEA-S		SHBG		Cortisol	
	I	III	I	III	I	III	I	III	I	III	I	III	I	III	I	III
Groep A dexamethason (n=9)	0	0	0	0	1	0	5	0	1	1	1	0	1	0	4	0
Groep A placebo (n=9)	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	1	1	0	0	2	1
Totaal	0		0		2		6		3		2		1		6	
Groep B dexamethason (n=10)	3	1	3	0	2	0	3	0	5	0	1	0	1	0	0	0
Groep B placebo (n=8)	1	0	3	3	0	0	2	1	4	3	2	1	2	1	1	1
Totaal	4		6		2		5		9		3		3		1	

Zoals eerder betoogd is het waarschijnlijk dat bij ons onderzoek alleen patiënten betrokken waren met primair hyperandrogenisme.

- Bij 4 der 18 patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram (groep B) werd een LH/FSH quotiënt gevonden van >3 , in groep A had geen der patiënten een LH/FSH quotiënt van >3 .

Bij 3/4 der met dexamethason behandelde patiënten uit groep B werd het abnormaal hoge LH/FSH quotiënt door deze behandeling genormaliseerd. Hiervoor zouden twee verklaringen mogelijk kunnen zijn:

1. Dexamethason oefent een directe werking uit op het ovarium zoals eerder beschreven werd in 5.1.4..
2. Door de behandeling met dexamethason wordt de produktie van adenale androgenen verminderd waardoor minder aromatisering naar oestrogenen plaatsvindt en de tevoren verhoogde plasmakoncentratie LH eveneens verlaagd wordt.

- Bij 6/18 patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram (groep B) werd een verhoogde uitscheiding gevonden van pregnaantriol, mogelijk wijzend op het bestaan van 21β -hydroxylasedeficiëntie (zie 5.2.1.2.1.). In groep A had geen der patiënten een verhoogde uitscheiding van pregnaantriol.

Bij 3/3 der patiënten met een verhoogde uitscheiding van pregnaantriol die behandeld werden met dexamethason vond normalisatie van de pregnaantrioluitscheiding plaats door behandeling met dexamethason.

- Bij 9/18 der patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram (groep B) werd een verhoogde plasmakoncentratie DHEA gevonden. In groep A had 3/18 een verhoogde plasmakoncentratie DHEA.

Bij 5/5 der patiënten uit groep B die met dexamethason behandeld werden vond normalisatie plaats van de plasmakoncentratie DHEA.

De door ons onderzochte patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram bleken etiologisch tot een heterogene groep te behoren waarin ondermeer patiënten met funktionele vormen van primair ovarieel en primair adenaal hyperandrogenisme aanwezig zouden kunnen zijn. Bij geen der patiënten bestond verdenking op een autonoom proces gezien de hoogte van de gevonden plasmakoncentraties van androgene steroïden, van de androgene frakties in het 17-ketodiagram, van de plasmakoncentratie cortisol en van de reaktie van deze parameters op de dexamethason behandeling.

Konkluderend kan men stellen dat bij patiënten met een of meer symptomen van hyperandrogenisme, die op basis van het normaal of abnormaal zijn van het 17-ketodiagram geselecteerd zijn, men in de groep waarin het 17-ketodiagram normaal was slechts enkele patiënten (3/18) vindt men een verhoogde plasma-koncentratie DHEA. In de subgroep patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram is het LH/FSH quotiënt bij 4/18 patiënten verhoogd, de pregnaantrioluitscheiding bij 6/18 patiënten verhoogd en de plasmakoncentratie DHEA bij 9/18 patiënten verhoogd.

9.3.2. Uitscheiding en plasmakonzentraties van androgene steroïden onder invloed van dexamethason en placebo

HET GEFRATIONEERDE 17-KETODIAGRAM

Bij de beoordeling van het 17-ketodiagram werden de hoeveelheden van de belangrijkste uitscheidingsprodukten van androgene steroïden berekend namelijk androsteron, etiocholanolon alsook de som van androsteron + etiocholanolon (fractie 2, fractie 3 en de som van fractie 2 + 3).

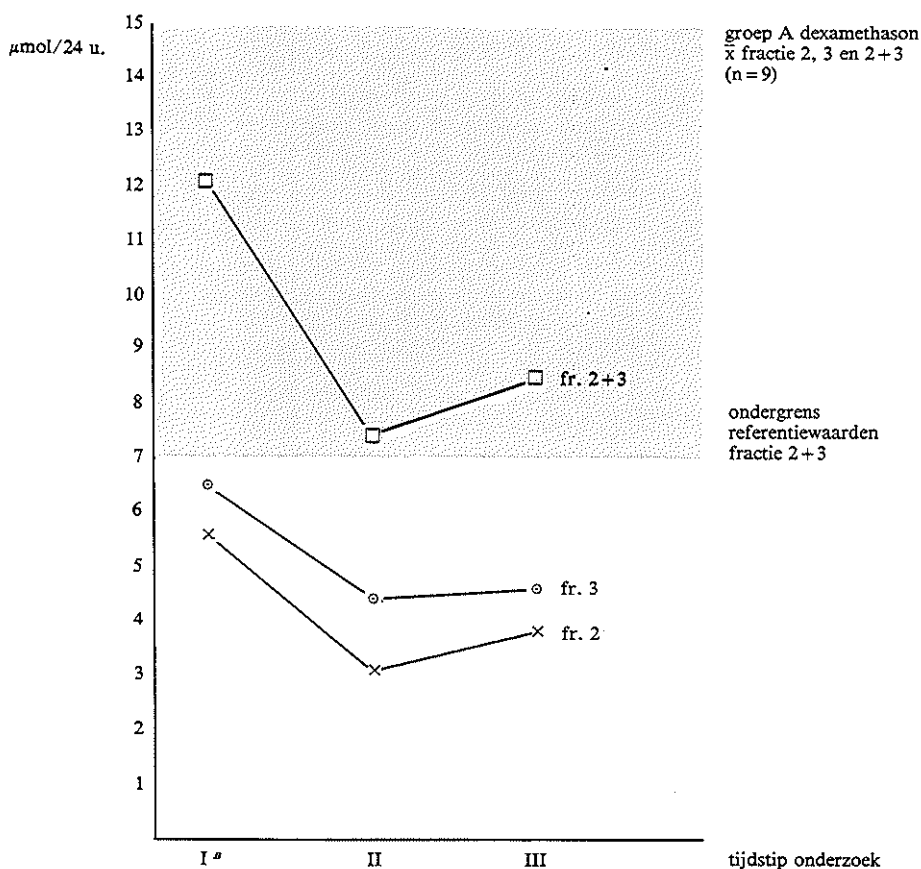


Fig. 9.1. De invloed van dexamethason op de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon bij patiënten met een normaal 17-ketodiagram.

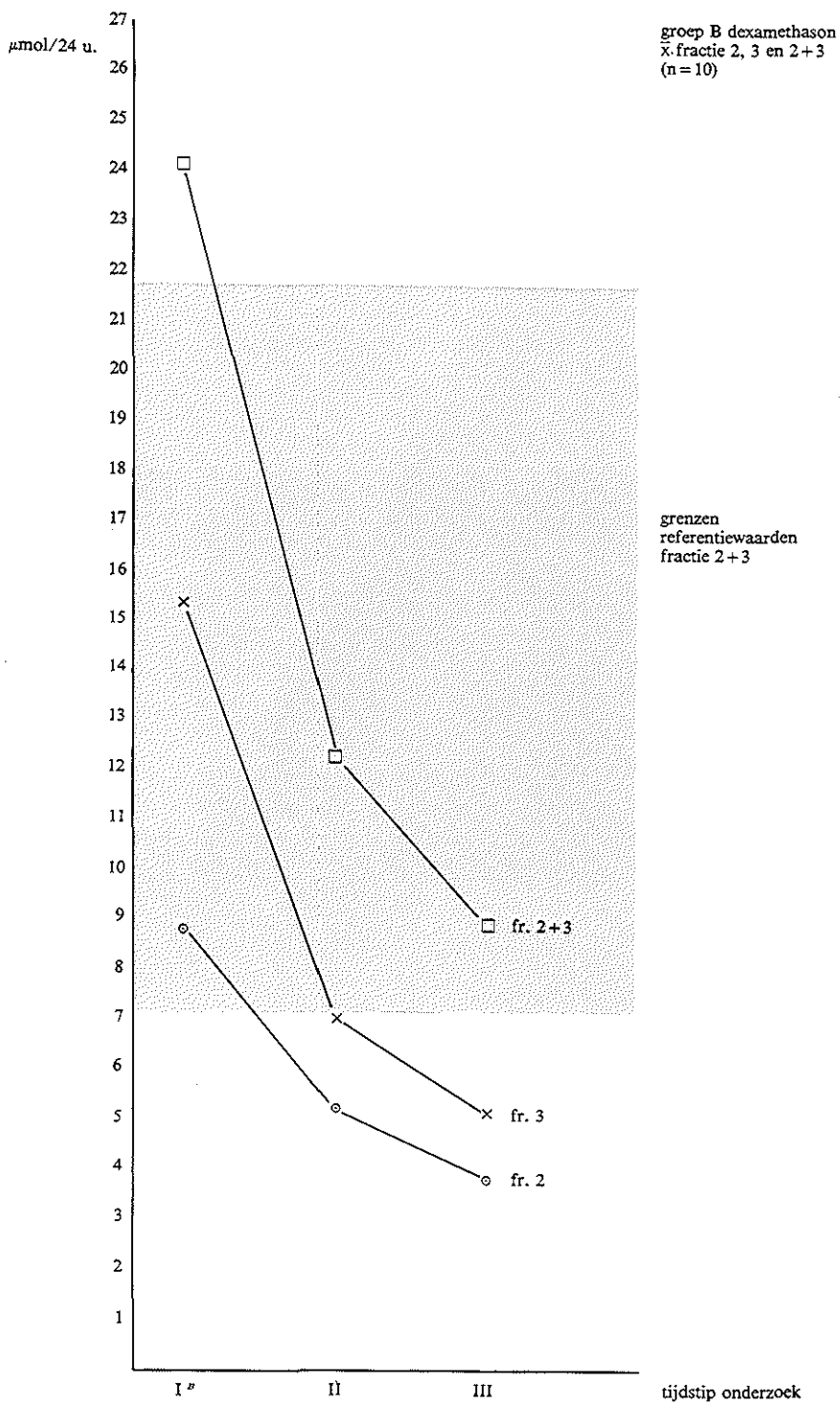


Fig. 9.2. De invloed van dexamethason op de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon bij patienten met een abnormaal 17-ketodiagram.

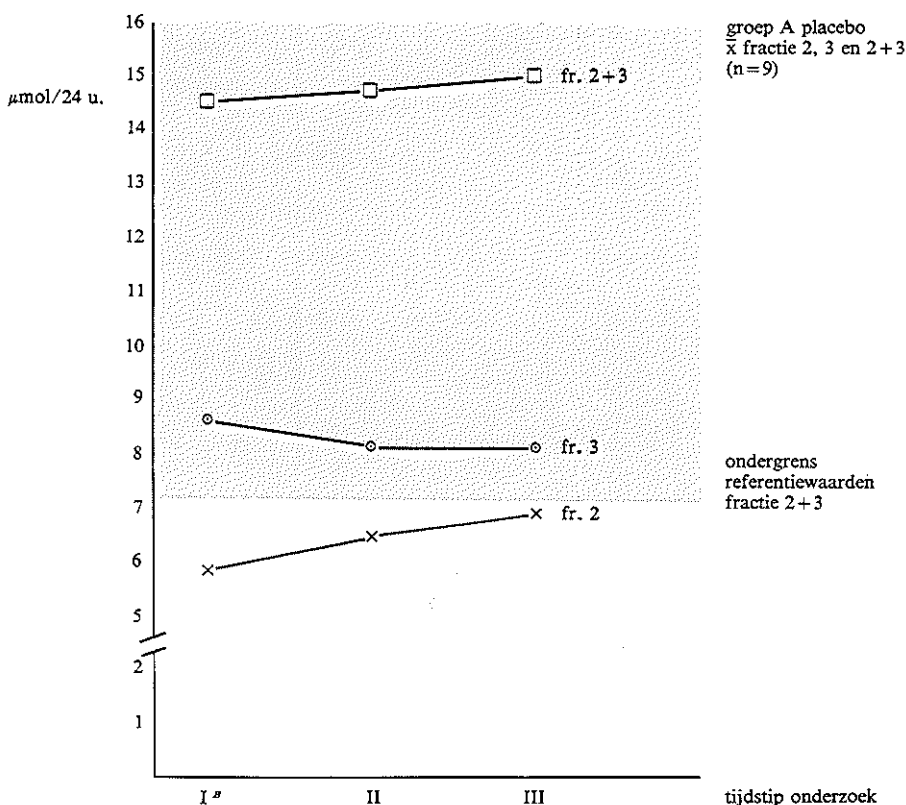


Fig. 9.3. De invloed van placebo op de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon bij patiënten met een normaal 17-ketodiagram.

Na statistische bewerking kan men de volgende konklusies trekken:

1. Tijdens de behandeling met dexamethason neemt de uitscheiding van androsteron, etiocholanolon en androsteron + etiocholanolon af. Bij groep A is deze daling niet significant (fig. 9.1.); bij groep B treedt er wel een statistisch significante daling op (toets van Friedman $p < 0.01$, rangtekentoets voor x_1 , x_2 en x_3 $p < 0.01$, fig. 9.2.).
2. Toediening van placebo had geen effect op de uitscheiding van androsteron, etiocholanolon en de som van androsteron en etiocholanolon bij zowel groep A als groep B (toets van Friedman en rangtekentoets voor y_1 , y_2 en y_3).
3. Dexamethason veroorzaakte een significante daling van androsteron, etiocholanolon en de som van androsteron en etiocholanolon in vergelijking met placebo binnen groep A alsook binnen groep B, x_1 vs. y_1 , x_2 vs. y_2 en x_3 vs. y_3 (twee steekproeven-toets van Wilcoxon $p < 0.01$).

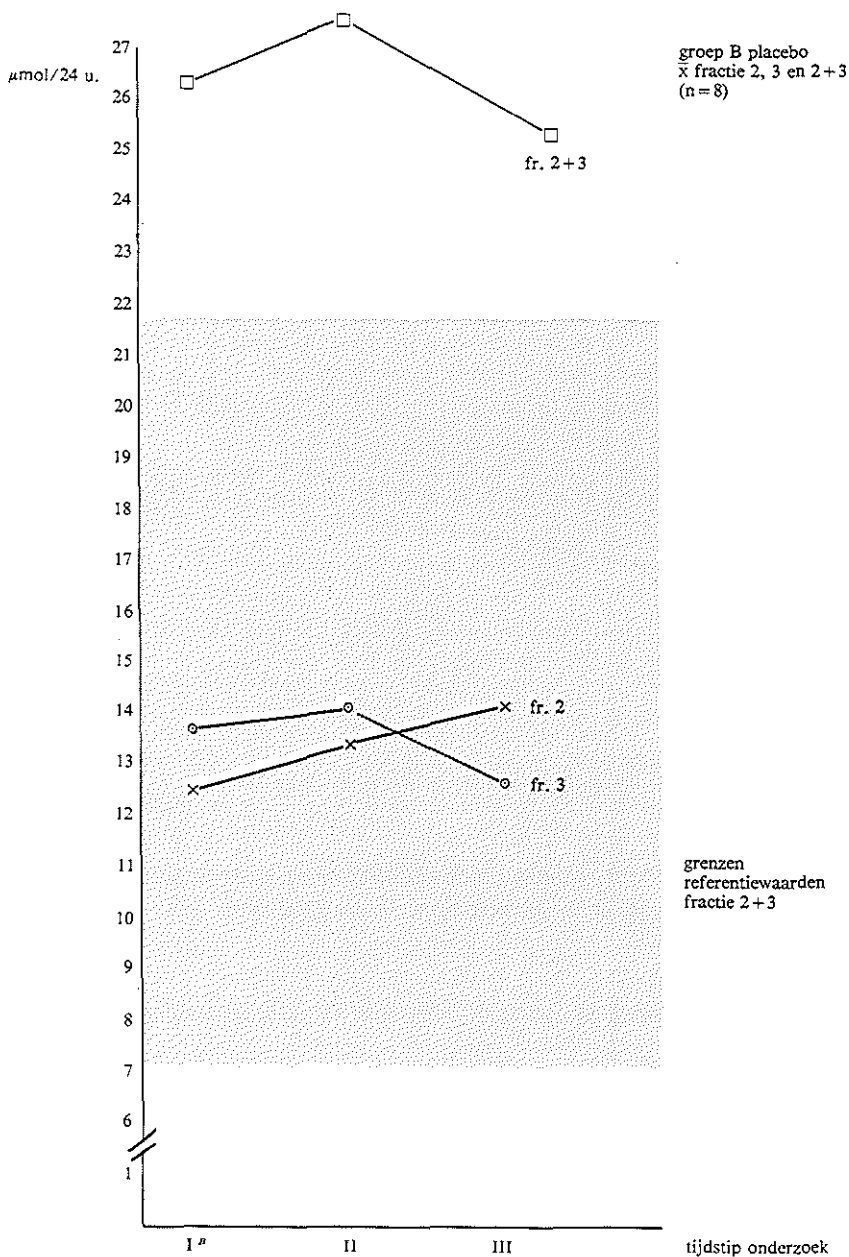


Fig. 9.4. De invloed van placebo op de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon bij patienten met een abnormaal 17-ketodiagram.

4. Het verschil tussen normaal en abnormaal 17-ketodiagram in uitscheiding van androsteron, etiocholanolon en de som van beide bij vergelijking op tijdstip I tussen groep A en groep B liet een statistisch significant verschil zien (twee steekproeven-toets van Wilcoxon $p < 0.01$).

Bij vergelijking van de absolute verschillen tussen de tijdstippen bij de sub-

groepen A vs. die van groep B (x_1 A vs. x_1 B, x_2 A vs. x_2 B, x_3 A vs. x_3 B en y_1 A vs. y_1 B, y_2 A vs. y_2 B, y_3 A vs. y_3 B) werden geen significante verschillen gevonden tussen patienten met een normaal en een abnormaal 17-ketodiagram.

ANDROSTEENDION

Het verloop van de plasmakonzentratie van androsteendion onder invloed van dexamethason en placebo in groep A en groep B is weergegeven in figuur 9.5..

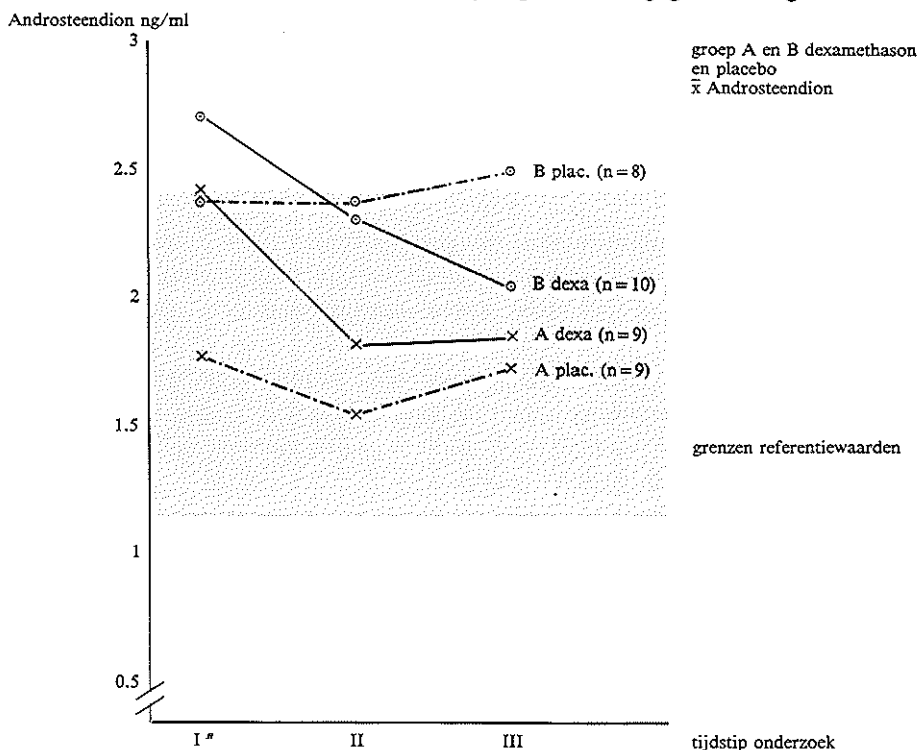


Fig. 9.5. De invloed van dexamethason en placebo op de plasmakonzentratie van androsteendion bij patienten met een normaal (A) respectievelijk abnormaal 17-ketodiagram.

1. Door behandeling met dexamethason daalde de plasmakonzentratie van androsteendion. Bij patienten met een te voren normaal 17-ketodiagram (groep A) was deze daling significant (toets van Friedman $p < 0.01$). Bij patienten met een te voren abnormaal 17-ketodiagram (groep B) was de waargenomen daling statistisch niet significant. Indien de absolute verschillen tussen de individuele waarden getoetst worden kan noch voor groep A noch voor groep B een significante daling worden aangetoond (rangtekentoets x_1, x_2, x_3). Het ontbreken van consistentie in de significantie doet vermoeden dat het vinden van de significante daling van androsteendion door dexamethason

in groep A een toevalsbevinding is, of dat de bij het onderzoek betrokken patienten te gering in aantal waren.

2. Behandeling met placebo had noch bij patienten van groep A noch bij die van groep B aantoonbare invloed op de plasmakoncentratie van androsteendion (toets van Friedman en rangtekentoets voor y_1 , y_2 en y_3).
3. Bij vergelijking van dexamethason vs. placebo binnen groep A respectievelijk binnen groep B liet voor zowel de individuele waarden als de individuele absolute verschillen tussen de tijdstippen (x_1 vs. y_1 , x_2 vs. y_2 en x_3 vs. y_3) geen statistisch significante verschillen zien.
4. Tussen de groepen A en B op het tijdstip I was geen verschil tussen de individuele waarden van androsteendion.

Indien de individuele waarden van groep A op tijdstip I en de referentiewaarden werden vergeleken bleek evenmin een significant verschil aanwezig te zijn.

Tussen de individuele waarden van groep B op het tijdstip I en de referentiewaardengroep werd wel een significant verschil in de plasmakoncentratie van androsteendion gevonden (twee steekproeven-toets van Wilcoxon $p < 0.01$).

Dexamethason en placebo hebben geen verschillende werking op de individuele absolute verschillen indien de subgroepen A en groep B met elkaar vergeleken werden (x_1 A vs. x_1 B, x_2 A vs. x_2 B, x_3 A vs. x_3 B en y_1 A vs. y_1 B, y_2 A vs. y_2 B, y_3 A vs. y_3 B).

TESTOSTERON

Het verloop van de plasmakonzentraties van testosteron bij groep A en groep B wordt weergegeven in fig. 9.6..

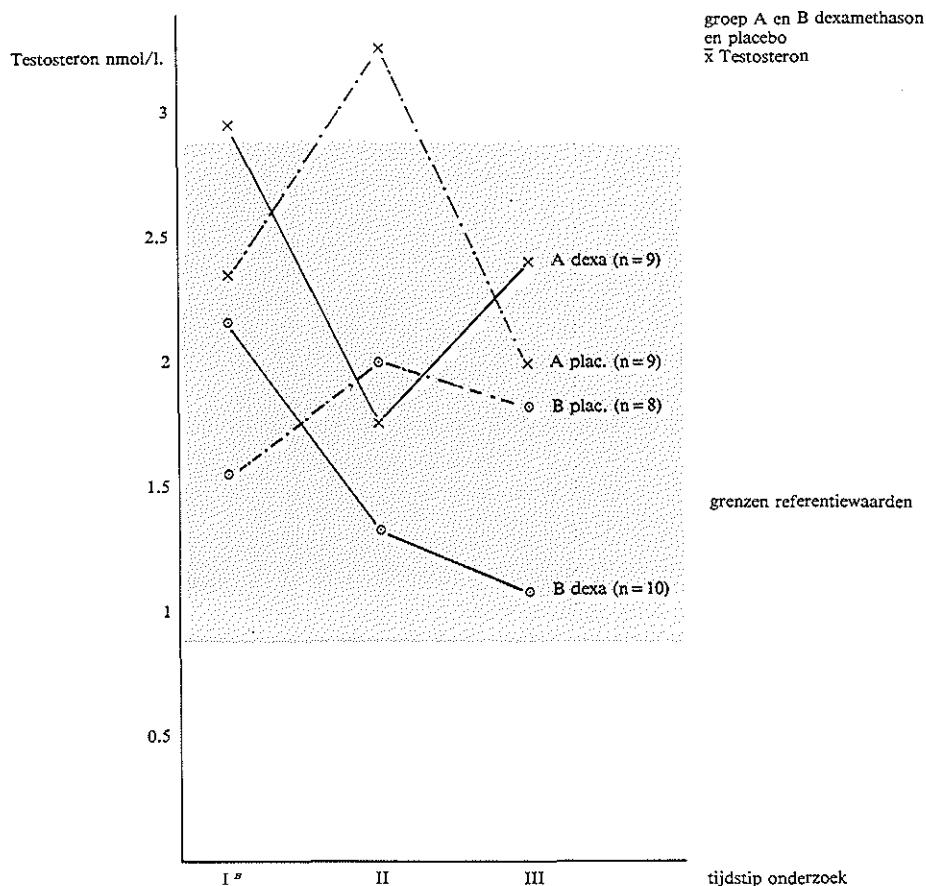


Fig. 9.6. De invloed van dexamethason en placebo op de plasmakonzentratie van testosteron (T) bij patiënten met een normaal (A) respectievelijk abnormaal 17-ketodiagram.

Voor wat betreft het effect van dexamethason en placebo kon geen significantie worden aangetoond op groep A en groep B, dexamethason in vergelijking met placebo binnen groep A en groep B of tussen groep A en groep B zowel voor de individuele waarden alsook voor de individuele verschillen tussen de tijdstoppen.

DHEA-S

Het verloop van de plasmakonzentraties van DHEA-S in de groepen A en B is afgebeeld in fig. 9.7..

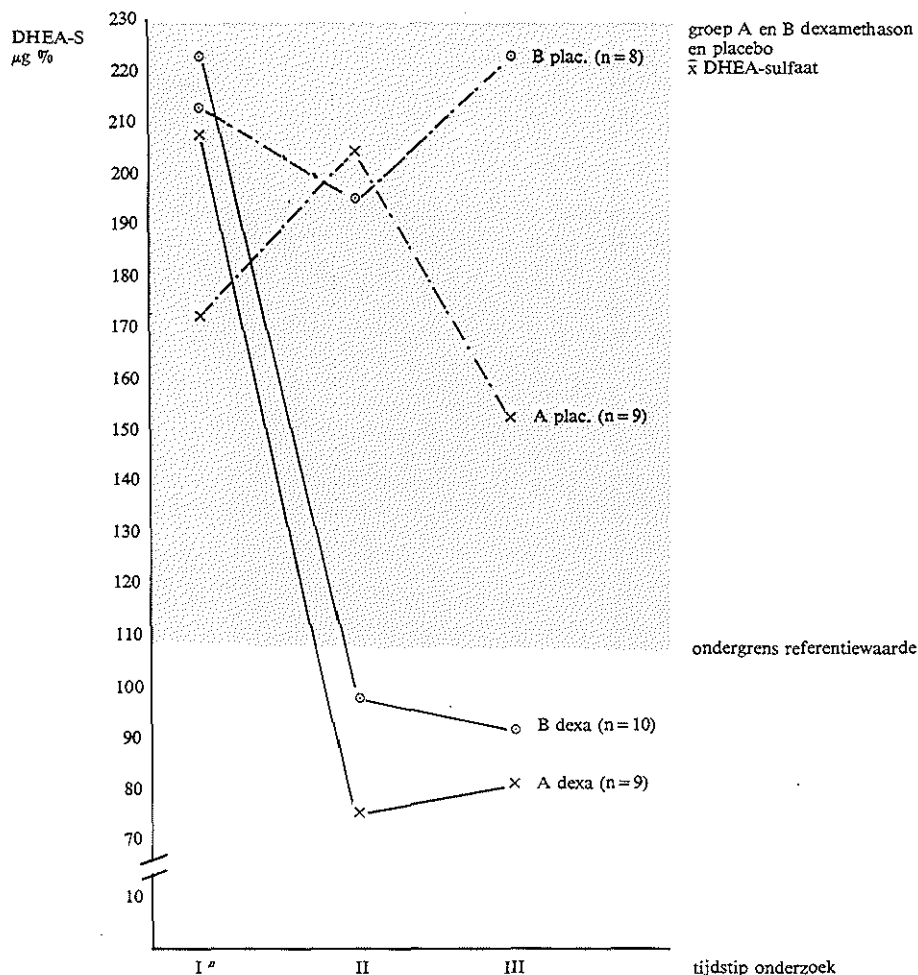


Fig. 9.7. De invloed van dexamethason en placebo op de plasmakonzentratie van DHEA-S bij patiënten met een normaal (A) respectievelijk abnormaal 17-ketodiagram (B).

1. Dexamethason deed zowel bij groep A alsook bij groep B de plasmakonzentratie van DHEA-S statistisch significant dalen (toets van Friedman $p < 0.01$).

Bij toetsing van de absolute verschillen tussen individuele waarden tussen de tijdstippen werd een significante daling gevonden tussen de tijdstippen x_1 en x_3 . Tussen één maand medikatie en drie maanden medikatie (x_2) werd geen significante daling van DHEA-S gevonden.

2. Behandeling met placebo had zowel in groep A als in groep B geen significante daling van de plasmakonzentratie van DHEA-S tot gevolg (rangtekentoets voor y_1 , y_2 en y_3).
3. Ook binnen elk der groepen daalde tijdens dexamethason medikatie de DHEA-S concentraties significant althans bij vergelijking van blanco met een maand medikatie (x_1 vs. y_1) en van blanco met drie maanden medikatie (x_3 vs. y_3) (twee steekproeven-toets van Wilcoxon $p < 0.01$).
4. Tussen de patienten van groep A en die van groep B onderling op het tijdstip I en in vergelijking met de plasmakonzentratie van DHEA-S bij de referentiegroep werden geen significante verschillen gevonden.
Dexamethason had op het plasma-DHEA-S van groep A geen statistisch significant verschillend effect t.o.v. dat bij de patienten van groep B. Dit gold eveneens voor het effect van de toediening van placebo (x_1 A vs. x_1 B, x_2 A v.s. x_2 B en x_3 A vs. x_3 B).

DHEA

In fig. 9.8. is het verloop van de plasmakonzentratie van DHEA bij de patienten van groep A en groep B afgebeeld.

1. Tijdens dexamethason nam de plasmakonzentratie van DHEA af. Deze daling is statistisch significant in groep A, $p < 0.01$, en in groep B, $p < 0.05$ (toets van Friedman). Toetsing van de absolute verschillen tussen de individuele waarden op de verschillende tijdstippen liet statistisch significant verschil zien tussen blanco-een maand medikatie (x_1) en blanco-drie maanden medikatie (x_3).
In groep A bedroeg de significantie $p < 0.01$ en in groep B $p < 0.02$ (rangtekentoets).
2. Behandeling met placebo had geen invloed op de plasmakonzentratie van DHEA bij patienten van groep A of groep B (toets van Friedman en rangtekentoets voor y_1 , y_2 en y_3).
3. Tijdens dexamethason ontstond bij vergelijking van de individuele absolute verschillen tussen de tijdstippen een significante daling in groep A bij vergelijking van blanco-een maand medikatie, x_1 vs. y_1 ($p < 0.01$) en blanco-drie maanden medikatie, x_3 vs. y_3 ($p < 0.05$, twee steekproeventoets van Wilcoxon).
4. Groep A en groep B hadden een statistisch significant verschil in plasmakonzentratie van DHEA op het tijdstip I ($p < 0.01$, twee steekproeventoets van Wilcoxon).
Tussen de patienten van groep A en de referentiegroep werd geen statistisch significant verschil in plasmakonzentratie van DHEA gevonden.
Tussen de patienten van groep B (tijdstip I) en de referentiegroep werd een significant verschil in DHEA gevonden ($p < 0.05$, twee steekproeven-toets

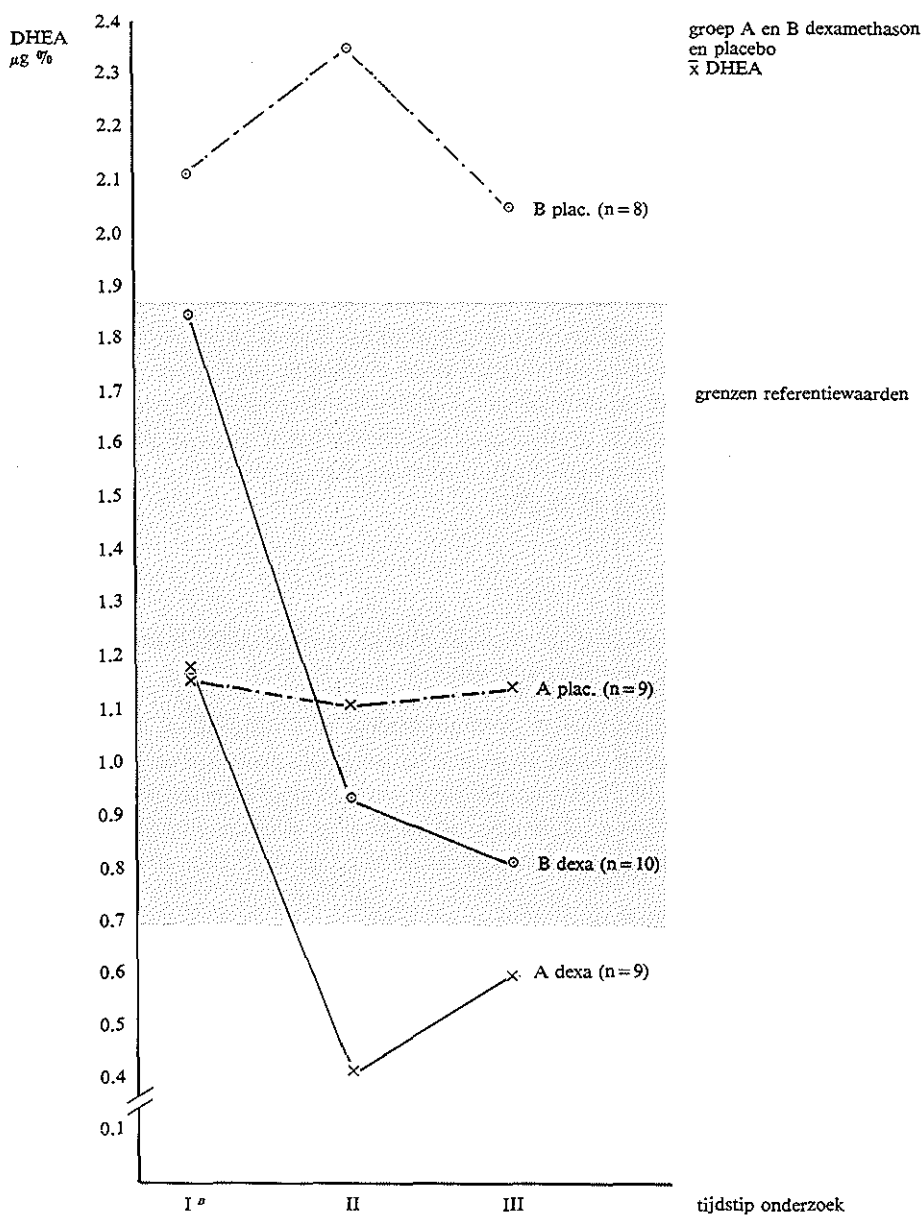


Fig. 9.8. De invloed van dexamethason en placebo op de plasmakoncentratie van DHEA bij patienten met een normaal (A) respectievelijk abnormaal 17-ketodiagram (B).

van Wilcoxon).

Dexamethason had op patienten van groep A eenzelfde effect als op die van groep B bij onderlinge vergelijking van de individuele absolute verschillen tussen de tijdstippen der subgroepen (x_1 A vs. x_1 B, x_2 A vs. x_2 B en x_3 A vs. x_3 B).

SHBG

Het verloop van de SHBG-koncentraties in het plasma bij de patienten van groep A en groep B is afgebeeld in fig. 9.9..

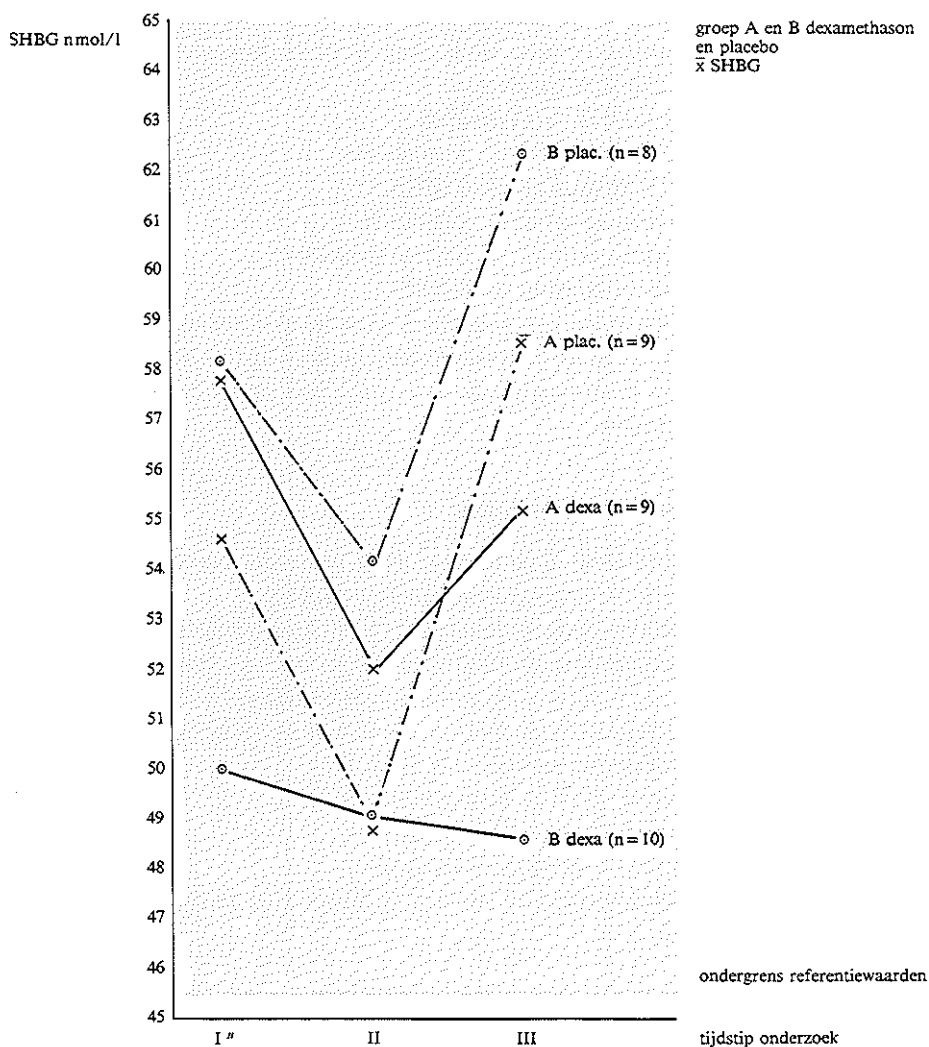


Fig. 9.9. De invloed van dexamethason en placebo op de plasmakoncentratie van SHBG bij patienten met een normaal (A) respectievelijk abnormaal 17-ketodiagram (B).

Behandeling met dexamethason of placebo van de patienten van groep A en groep B had op de plasmakoncentraties van SHBG geen duidelijk effect. Ook statistisch konden geen significante effecten van dexamethason of placebo in groep A of groep B worden aangetoond.

9.3.3. Korrelatie tussen androgenen in plasma en urine

De eventuele korrelaties tussen androgene steroïden in plasma en de uitscheiding in urine werd in eerste instantie nagegaan met behulp van korrelatie diagrammen.

Waar deze diagrammen enige samenhang suggereerden werd getoetst met behulp van de *toets van Spearman*. Deze toets werd toegepast op:

- DHEA (urine) vs. DHEA (plasma)
- DHEA-S (urine) vs. DHEA-S (plasma)
- androsteron en etiocholanolon vs. testosteron
- androsteron en etiocholanolon vs. DHEA
- androsteron en etiocholanolon vs. DHEA-S
- androsteron en etiocholanolon vs. androsteendion
- androsteron en etiocholanolon vs. SHBG.

In incidentele gevallen werd een statistisch significante korrelatie gevonden. Door validering echter van deze bevindingen via aanvullende toetsing op analoge situaties leek het aannemelijk dat er sprake was van toevalsbevindingen of van te kleine aantallen.

9.3.4. Secundaire vraagstellingen

Door middel van korrelatie diagrammen werd gepoogd eventuele korrelatie voor een aantal secundaire vraagstellingen te ontdekken:

- het quotiënt androsteron-etiocholanolon vs. 17β -oestradiol in plasma (het androsteron-etiocholanolon quotiënt staat onder invloed van de enzymactiviteit in de lever welke door 17β -oestradiol gestimuleerd wordt)
- het quotiënt LH/FSH vs. T, A, DHEA, DHEA-S en SHBG (plasma) en androsteron + etiocholanolon (urine), zie 5.2.1.1.1.
- prolactine (plasma) vs. DHEA-S (plasma), zie 2.3.1.
- cortisol (plasma) vs. frakties 6 + 7 + 8 (urine)
- progesteron (plasma) vs. pregnaandiol (urine).

Deze twee laatste zijn korrelaties van een hormoon met de belangrijkste metabolieten in urine.

In geen der gevallen werden statistisch consistente bevindingen gedaan. Mogelijk spelen de kleine aantallen individuen per groep en per subgroep, de intra-individuele variatie en voor sommige bepalingen ook de relatief geringe uitscheiding (bijvoorbeeld frakties 6, 7 en 8) een rol bij de verklaring voor het ontbreken van significante korrelaties. Hierdoor lijkt het niet zinvol consequenties aan het ontbreken van deze korrelatie te verbinden.

9.4. KONKLUSIES

Bij beschouwing van de resultaten van dit onderzoek kan men de volgende opmerkingen maken:

1. Patienten met een abnormaal 17-ketodiagram hadden een statistisch significant hogere plasmakoncentratie van androsteendion en DHEA in vergelijking met de patienten van de referentiegroep.
2. Dexamethason had de volgende effecten, dat wil zeggen veroorzaakte de volgende verschillen ten opzichte van de beginwaarde (tijdstip I, geen medikatie):
 - statistisch significante verlaging van de uitscheiding van androsteron, etiocholanolon en van de som van androsteron en etiocholanolon in groep B
 - significante verlaging van de plasmakoncentraties van DHEA en DHEA-S in de groepen A en B (blanco in vergelijking met een maand medikatie x_1 , en blanco in vergelijking met drie maanden medikatie x_3).
3. Significante korrelaties tussen de uitscheiding van androgene metabolieten in urine en plasmakoncentratie van T, A, DHEA, DHEA-S en SHBG konden niet worden aangetoond.

De relatief kleine patientengroepen spelen mogelijk een rol als oorzakelijke faktor bij het ontstaan van deze inkonsistente bevindingen.

Androsteendion en DHEA in het plasma waren bij patienten met een abnormaal 17-ketodiagram en symptomen van hyperandrogenisme significant verhoogd ten opzichte van de referentiegroep. Bij de te verrichten diagnostiek van hyperandrogenisme lijkt derhalve bepaling van de 17-ketosteroidfrakties in urine en androsteendion en DHEA in plasma zinvoller dan plasmabepalingen van testosteron (totaal, dat willen zeggen wel- en niet-eiwitgebonden), DHEA-S en SHBG.

Dat slechts DHEA en DHEA-S (die immers vrijwel uitsluitend uit de bijnierschors afkomstig zijn) door dexamethason significant verlaagd werden is ons inziens niet noodzakelijkerwijs in tegenspraak met de eerder in dit hoofdstuk vermelde mogelijkheid dat glucocorticoiden op bijnierschors en ovarium werkzaam zijn.

Het lijkt niet mogelijk om aan de hand van plasmakoncentraties van androgene steroïden of SHBG aanwijzingen voor de etiologie van hyperandrogenisme te vinden anders dan die welke in 5.3. ter sprake gekomen zijn. (extreme verhoging van de plasmakoncentratie van T, A, DHEA of DHEA-S).

ALGEMENE BESCHOUWINGEN

Het in de literatuur ontbreken van een systematische indeling van mogelijke oorzaken van hyperandrogenisme bij de vrouw, met daaruit voortvloeiend richtlijnen voor diagnostiek en therapie is mede aanleiding geweest voor het schrijven van dit proefschrift.

Daarnaast vormden de gunstige klinische resultaten van de op geleide van de gaschromatografisch bepaalde 17-ketosteroidfrakties in 24-uurs urine ingestelde therapie van hyperandrogenisme reden tot een retrospectieve analyse van aldus behandelde patienten. Omdat aangenomen werd dat de in urine bepaalde 17-ketosteroiden metabolieten van vrijwel uitsluitend uit de bijnierschors afkomstige steroiden waren, lag het voor de hand patienten met een verhoogde ketosteroid-uitscheiding in 24-uurs urine te behandelen met glucocorticoiden naar analogie van de behandeling met deze stoffen bij patienten met congenitale bijnierschorshyperplasie. Ook androgene steroiden uit het ovarium dragen bij tot de 17-ketosteroiduitscheiding in urine.

Met de in dit proefschrift beschreven gaschromatografische bepaling van geïsoleerde 17-ketosteroidfrakties in 24-uurs urine volgens Brombacher, vooral gekenmerkt doordat dichloorethaan als oplosmiddel wordt gebruikt, blijkt een goede recovery ook van in geringe hoeveelheid uitgescheiden frakties mogelijk.

Bepaling van steroidhormonen in urine heeft als beperking dat er niet noodzakelijkerwijs een relatie tussen secretie en uitscheiding hoeft te bestaan, dat de uitgescheiden hoeveelheid van een metaboliet geen afspiegeling hoeft te zijn van de biologische activiteit van androgenen en hun precursors ter plaatse van het doelorgaan en dat lokalisatie van de bron van de verhoogde uitscheiding vaak niet mogelijk is. Bovendien worden de bepalingen meestal in 24-uurs urine verricht, waarmee men afhankelijk is van de betrouwbaarheid van het verzamelen van urine.

Bepaling van androgene steroiden in plasma vormt slechts een momentopname waarbij geen rekening wordt gehouden met diurnale of spontane fluktuaties van de plasmakonzentraties der steroiden. Het niet tot uiting komen van kortdurende pieken van de plasmaspiegel in 24-uurs variaties in de uitscheiding van metabolieten in de urine kan van voordeel zijn bij het bepalen van androgene steroiden in urine in vergelijking met de bepaling van plasmakonzentraties. Cyclische variaties van androgenen komen tot stand door cycliciteit van de ovariële secretie van androgene steroiden (zie Tabel 3.1.). Patienten met symptomen van hyperandrogenisme hebben vaak als groep een gemiddeld verhoogde plasmakonzentratie van androgenen terwijl de bij de individuele patient bepaalde concentratie in het normaalwaardenbereik kan liggen. Men dient rekening te houden met het feit dat alleen de niet-eiwitgebonden frakties

van androgene steroïden biologisch actief zijn, zodat een normale plasmakoncentratie van een androgeen steroïd met een sterke eiwitbinding niet noodzakelijkerwijs een normale vrije plasmakoncentratie inhoudt. Metabolisme en excretie van androgene steroïden worden in hoge mate door de eiwitbinding bepaald (zie Fig. 3.2.).

De meest volledige indruk over de produktie van androgene steroïden kan worden verkregen door de bepaling van de 17-ketosteroidfrakties in urine te combineren met de bepaling van diverse parameters in plasma (T, A, DHEA, DHEA-S en SHBG).

De regulatie van de secretie van androgene steroïden geschiedt door de gonadotrope en adrenotrope hormonen (FSH, LH, ACTH en mogelijk CASH); daarnaast hebben androgene steroïden zowel een direkte invloed op de secretie van LH als een indirekte via aromatisering tot oestrogenen.

De waarde van het doen van belastingsproeven met één of meer farmaca met een al dan niet vermeend selektieve werking op één orgaan (ovarium of bijnierschors) staat ter discussie. Omdat in de literatuur voldoende aanwijzingen te vinden zijn voor een mogelijke direkte werking van glucocorticoiden op het ovarium, lijkt het op grond van de steroïdkoncentraties tijdens belasting of behandeling met glucocorticoiden in het algemeen niet mogelijk uitspraken te doen over de etiologie van hyperandrogenisme. Dit is wel mogelijk met uitbreiding van de diagnostiek door middel van selektieve veneuze catheterisatie. Deze methode is echter niet geschikt voor routinematig gebruik. Bij de beoordeling van de uitscheiding van de metabolieten van androgene steroïden zijn vooral de hoeveelheden androsteron en etiocholanolon van belang (Toaff e.a. 1978, Leunissen en Thijssen 1979). In dit onderzoek werd bij de beoordeling van het 17-ketodiagram in het prospectief onderzoek dan ook de uitscheiding van androsteron, etiocholanolon en de som van androsteron en etiocholanolon geëvalueerd. In een groep patiënten met één of meer mogelijke symptomen van hyperandrogenisme bevonden zich 18 patiënten met een normaal 17-ketodiagram en 18 patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram. Afgezien van de vraag welk symptoom als een eksklusief gevolg van hyperandrogenisme beschouwd kan worden, lijkt het gefractioneerde 17-ketodiagram een parameter met een redelijk diskriminatievermogen voor de diagnose hyperandrogenisme. In de groep van patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram waren de plasmakoncentraties van androsteendion en DHEA verhoogd ten opzichte van de referentiegroep. Dit was niet het geval bij de patiënten met een normaal 17-ketodiagram. Uit Tabel 9.2. blijkt dat in de groep van patiënten met mogelijke symptomen van hyperandrogenisme en een normaal 17-ketodiagram slechts bij 6 der 18 patiënten een verhoogde plasmakoncentratie werd gevonden van androsteendion en bij 3 patiënten een verhoogde plasmakoncentratie van DHEA. De overige androgene parameters waren bij geen of slechts zeer weinig patiënten verhoogd. In de groep patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram en symptomen van mogelijk hyperandrogenisme waren bij 5 respectievelijk 9 patiënten de plasmakoncentraties van androsteendion respectievelijk DHEA verhoogd. In groep A (normaal 17-ketodiagram) wer-

den geen combinaties van verhoogde waarden gevonden: bij de zes patiënten met een verhoogde plasmakonzentratie androsteendion werd slechts eenmaal een gelijktijdige verhoging van DHEA en DHEA-S gezien.

In groep B (abnormaal 17-ketodiagram) werd bij meer patiënten een combinatie van verhoogde plasmakonzentraties gezien. Van de 5 patiënten met een verhoogde plasmakonzentratie androsteendion, hadden er 4 een verhoogde DHEA spiegel en 3 tevens een verhoogd plasmatestosteron. Bij patiënten met symptomen mogelijk wijzend op hyperandrogenisme is in dit onderzoek het 17-ketodiagram een betere parameter voor hyperandrogenisme dan de door ons onderzochte androgene steroïden in plasma, ook al vindt men in de groep van patiënten met symptomen en een normaal ketodiagram een aantal patiënten met verhoogde plasmakonzentraties van androsteendion en DHEA.

In de literatuur werd over het algemeen geen significante correlatie gevonden tussen de bepaling van plasmakonzentraties van androgene steroïden en de uitscheiding van metabolieten in urine (Hart e.a. 1968, Maroulis e.a. 1977 en Toaff e.a. 1978). Bij onze retrospectieve analyse hadden patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram slechts voor een klein gedeelte een verhoogd totaal plasmatestosterongehalte. Ook in het prospectieve onderzoek (zie 9.3.3.) ontbraken significante correlaties tussen de bevindingen in plasma en urine.

Een mogelijke verklaring voor het niet kunnen aantonen van een correlatie tussen de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon enerzijds en de plasmakonzentraties van androsteendion en DHEA anderzijds zou gelegen kunnen zijn in het feit dat een verhoogde concentratie van een steroïd in plasma niet noodzakelijkerwijs een verhoogde uitscheiding van de metabolieten van het betreffende steroïd in urine hoeft te betekenen. Daarnaast hoeft een, vaak door eenmalige punctie bepaalde, plasmakonzentratie niet noodzakelijkerwijs te betekenen dat er een normale uitscheiding van de metabolieten in urine gevonden zal worden.

Patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram hadden slechts voor een klein gedeelte een verhoogde uitscheiding van de totale 17-ketosteroiden en de totale 17-hydroxysteroiden (Tabel 8.9). Bij patiënten met een verhoogde uitscheiding van totale 17-ketosteroiden en totale 17-hydroxysteroiden werd vaker een verhoogde uitscheiding van pregnaantriol in het 17-ketodiagram gevonden. Verhoogde uitscheiding van androsteron en etiocholanolon in het 17-ketodiagram vormt een aanwijzing voor het bestaan van hyperandrogenisme, verhoogde pregnaantrioluitscheiding is een aanwijzing voor het bestaan van een vorm van functioneel primair adrenaal hyperandrogenisme: 21 β -hydroxylasedeficiëntie.

Bij patiënten met één of meerder symptomen van mogelijk hyperandrogenisme en een normaal 17-ketodiagram, dient men de diagnostiek uit te breiden met de bepaling van de plasmakonzentraties van testosteron, androsteendion, dihydrotestosteron, DHEA, DHEA-S en SHBG.

Ogenschijnlijk bestaat er vaak een discrepantie tussen de waargenomen symptomen van hyperandrogenisme en de uitslagen van laboratoriumonderzoekin-

gen. Men dient zich echter van de complexe relatie tussen het metabolisme van androgene steroïden en aktualisering van de symptomen bewust te zijn. Factoren als eiwitbinding (zie Tabel 2.2.), biologische potentie van de betrokken androgene steroïden (zie Tabel 1.1.) en het specifieke metabolisme van de androgene steroïden in het betrokken doelorgaan spelen daarbij een rol. Vele symptomen die mogelijk het gevolg zijn van hyperandrogenisme, kunnen ook door andere endocriene ziekten veroorzaakt worden (anovulatie, infertiliteit, metabole effecten). Alleen hirsutisme kan men vrijwel steeds als een gevolg van hyperandrogenisme beschouwen: leveren alle ons ter beschikking staande laboratoriumonderzoeken normale waarden op dan rest nog slechts de diagnose idiopathisch hirsutisme, te beschouwen als een vorm van hyperandrogenisme van de haarfollikel nl. hoge gevoeligheid voor androgenen.

Ondanks de uitgebreidheid van de bestaande literatuur over androgene steroïden werd geen systematische klassificatie aangetroffen waarin de in Hoofdstuk 2 gedefinieerde vormen van primair, secundair, functioneel en organisch hyperandrogenisme werden beschreven.

Voor bij het indelen van functioneel primair hyperandrogenisme is het niet gemakkelijk om de primair ovariële, de primair adrenale en de primair gekombineerd ovariële-adrenale vormen van elkaar te onderscheiden. Pathogenetisch is dit de moeilijkste groep van patienten met symptomen van hyperandrogenisme: er is een lichte overproductie van androgenen die gepaard gaat met lichte afwijkingen in het gonadale-endocriene regulatiesysteem. De te hoge tonische LH-secretie en de normale tot lage FSH-secretie en de waarschijnlijk daarvan afhankelijke cyclusstoornissen in de zin van oligo- of amenorrhoe met anovulatie en histologisch waarneembare veranderingen in het ovarium komen tot uiting in het bestaan van vele abnormale follikelcysten of het in verschillende mate aanwezig zijn van hyperplasie van de theca interna, van het stroma ovarii of van de hiluscellen. Deze groep is samen te vatten onder het begrip polycysteus ovariumsyndroom en heeft naast de vermelde cyclusstoornissen in een deel der gevallen ook hirsutisme of adipositas. De patienten met het syndroom van Stein-Leventhal vormen slechts een onderdeel van het polycysteus ovariumsyndroom omdat voor het stellen van de diagnose voldaan moet zijn aan de door Stein en Leventhal gestelde criteria ten aanzien van symptomen en pathologische anatomie van de ovaria. Het polycysteus ovariumsyndroom wordt ook gevonden bij patienten zonder adipositas, amenorrhoe, hirsutisme of zelfs vergrote ovaria. Tenminste eenderde der patienten met het polycysteus ovariumsyndroom heeft ovaria van normale grootte (Givens 1976). Alle patienten met het polycysteus ovariumsyndroom hebben waarschijnlijk gemeenschappelijk het effect van geringe overproductie van androgenen op het gonadale systeem waardoor klinische symptomen zoals chronische anovulatie en ook hirsutisme, acne en een toestand van anabolisme (adipositas) ontstaan. Etiologisch lijkt hierbij een excessief sterk verlopende adrenarche één van de wijzen waarop de endocriene circulus viciosus androgenen-oestrogenen-LH, zoals beschreven door Yen e.a. (1976), in gang gezet

kan worden (zie Fig. 2.1.). De aanleiding tot de zichzelf onderhoudende kringloop kan ook worden geboden door chronische stresssituaties, door bijnierschorshyperplasie of door adipositas. Bij de door ons retrospectief geanalyseerde patiënten kwamen alle symptomen zoals die beschreven worden in Hoofdstuk 4 zowel afzonderlijk alsook in combinatie voor. Deze patiëntengroep was dus zeer heterogeen en bevatte waarschijnlijk vele vormen van hyperandrogenisme.

Bij de waargenomen symptomatologie trad de volgende clustervorming op: patiënten met hirsutisme hadden vaker een regulaire cyclus dan patiënten zonder hirsutisme, bij patiënten met adipositas werden minder vaak hirsutisme en vaker een cyclusstoornis waargenomen (selectievorming van het materiaal is mogelijk doordat het 17-ketodiagram als selectiekriterium werd genomen). De gemeenschappelijke faktor in deze waarnemingen is waarschijnlijk dat bij patiënten met adipositas meer aromatisering van androgenen tot oestrogenen kan plaatsvinden in vetweefsel. Verhoging van de plasmakonzentraties van oestrogenen heeft een storende invloed op de ovariumfunctie en doet daarnaast de plasmakonzentratie van SHBG toenemen waardoor minder niet-eiwitgebonden androgenen biologisch actief kunnen zijn.

Het feit dat bij veel van de door ons onderzochte patiënten het begin van de hoofdklacht rond de menarche optrad, zou mogelijk een aanwijzing kunnen zijn dat in deze groep relatief veel patiënten met het POS voorkwamen.

Bij de door ons retrospectief geanalyseerde patiënten met één of meer symptomen van hyperandrogenisme en een abnormaal 17-ketodiagram bleek tijdens dexamethasonbehandeling in een hoog percentage der gevallen de ovulatiestoornis te worden opgeheven (zie Tabel 8.11.).

In ons prospectieve onderzoek daalde tijdens dexamethasonbehandeling de uitscheiding van zowel androsteron als etiocholanolon significant bij de patiënten met een tevoren abnormaal 17-ketodiagram. Ook bij patiënten met een normaal 17-ketodiagram was een daling waarneembaar welke echter niet statistisch significant was. Bij de patiënten met een normaal en die met een abnormaal 17-ketodiagram daalde tijdens dexamethasonbehandeling de plasmakonzentratie van DHEA en DHEA-S significant. Deze laatste waarnemingen suggereren dat dexamethason mogelijk niet het ovarium beïnvloedt. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat de daling van de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon bij groep B onder invloed van dexamethason een weerspiegeling is van de daling van de plasmaspiegels van DHEA en DHEA-S die onder dezelfde omstandigheden wordt gezien. De testosteronspiegels in het plasma vertonen hierbij ook een neiging tot daling, echter zonder significantie te bereiken. Hierbij moet worden opgemerkt dat de door ons gehanteerde referentiewaarden van testosteron een vrij grote spreiding vertonen.

Toediening van dexamethason aan patiënten met hirsutisme en acne gaf geen duidelijke verbetering van deze symptomen (zie Tabel 8.10.). Deze laatste bevindingen zijn in overeenstemming met de in de literatuur beschreven effecten van glucocorticoiden op huidsymptomen van hyperandrogenisme (Yen en Jaffe 1978). Indien als mogelijke oorzaak voor hyperandrogenisme de organische

of secundaire vormen zijn uitgesloten, terwijl anovulatie of infertiliteit op de voorgrond staan verdient het wel aanbeveling het gebruik van glucocorticoiden te overwegen teneinde de overmaat aan circulerende androgene steroïden te reduceren. Eventueel kan aan deze therapie clomifeen of bij het uitblijven van succes LH of zelfs FSH-LH worden toegevoegd. In het uiterste geval zal men kiezen voor wigresectie van de ovaria. Bij patiënten met mogelijke symptomen van hyperandrogenisme die bij laboratoriumonderzoek normo-androgeen blijken te zijn, is het gebruik van glucocorticoiden niet zinvol.

Patiënten met idiopatisch hirsutisme of acne kunnen wel zinvol met cyproteronacetaat en ethinyloestradiol behandeld worden.

Bij de behandeling van hirsutisme en acne bij hyperandrogene patiënten verdient ons inziens de combinatie van cyproteronacetaat met ethinyloestradiol de voorkeur waarbij de keuze van dosering en het toedieningsschema ervan zullen afhangen óf er hirsutisme aanwezig is en eventueel de ernst van het hirsutisme. Eventueel kan men kiezen voor een combinatie van oestrogene en progestagene stoffen (waarbij de oestrogenen dienen te overwegen), zonodig in combinatie met een lage éénmaal daags 's avonds gegeven dosis van een langwerkend glucocorticoid zoals bijvoorbeeld dexamethason. Kosmetische therapie en vermagering zijn te allen tijde een zinvolle aanvulling op de hormonale behandeling.

Op grond van de gegevens van onze retrospectieve analyse van 167 patiënten met een abnormaal 17-ketodiagram en die van het prospectieve onderzoek, konkluderen wij dat het 17-ketodiagram bij patiënten met symptomen mogelijk berustend op hyperandrogenisme vaker een afwijkende uitslag geeft van de plasmakonzentraties van testosteron, androsteendion, DHEA, DHEA-S of SHBG.

Indien men bij patiënten met symptomen mogelijk berustend op hyperandrogenisme een normaal 17-ketodiagram vindt, dan moet de diagnostiek worden uitgebreid met de bepaling van de plasmakonzentraties van androsteendion en DHEA en zo mogelijk van de niet-eiwitgebonden plasmakonzentraties van testosteron en dihydrotestosteron. Organische vormen van hyperandrogenisme (tumoren) kunnen met suppressietesten (dexamethason) via het 17-ketodiagram worden uitgesloten. Voor de differentiële diagnostiek van secundair hyperandrogenisme is het 17-ketodiagram van weinig waarde. Hiervoor dient men n-cortisol, cortisolritme, ACTH, prolactine en schildklierfunctie te bepalen. Met behulp van het gefractioneerde 17-ketodiagram en de bepaling van plasmakonzentraties van androgene steroïden in plasma zal men in het algemeen niet kunnen differentiëren tussen ovarium en bijnierschors of een combinatie van ovarium en bijnierschors als bron van excessieve secretie van androgene steroïden. Het effect van dexamethason op de uitscheiding van 17-ketosteroiden diskrimineert niet tussen ovarieel en adrenaal hyperandrogenisme. Met orale anticonceptiva is in het algemeen ovariumsuppressie te bewerkstelligen, doch de vraag is of uit de mate van androgenendaling de oorsprong van de overproductie is af te leiden. Een LH-FSH quotiënt van meer

dan drie is een sterke aanwijzing voor het bestaan van een polycysteus ovariumsyndroom, een verhoogde uitscheiding van pregnaantriol wijst op 21 β -hydroxylasedeficiëntie.

Bij patienten met funktionele vormen van ovarieel, adrenaal en gekombineerd ovarieel-adrenaal hyperandrogenisme zal de in te stellen therapie afhankelijk zijn van de hoofdklacht van de patiente. Bij ovulatiestoornissen verdient de combinatie van clomifeen met dexamethason de voorkeur boven FSH-LH preparaten. Bij het falen van voorafgaande therapieën kan wigresectie van de ovaria overwogen worden. Hirsutisme, acne en seborrhoe worden behandeld met cyproteronacetaat en ethinyloestradiol, eventueel met oestrogeen dominante orale anticonceptiva.

Bij de door ons onderzochte patienten werd door dexamethason de hoeveelheid circulerende androgenen verlaagd, waardoor de kringloop-disregulatie androgenenverhoging-oestrogenenverhoging-tonische LH-verhoging werd onderbroken. Tijdens dexamethason behandeling van de door ons onderzochte patienten met een abnormaal 17-ketodiagram daalde de uitscheiding van androsteron en etiocholanolon significant, evenals de plasmakonzentraties van androsteendion, DHEA en DHEA-S. Van behandeling met dexamethason is alleen effect te verwachten bij de endocriene vormen van hyperandrogenisme (overproduktie van androgenen). Dexamethason kan een (lichte) overproduktie van androgenen waarschijnlijk korrigeren waardoor dan tevens een eventueel androgeen bepaalde afwijking in het gonadale-endocriene regulatiesysteem gekorrigeerd wordt.

SAMENVATTING

In de *inleiding* wordt een korte uiteenzetting gegeven van de wijze waarop dit proefschrift tot stand kwam. De rol van vele geslachtshormonen is in het laatste decennium opgehelderd echter niet die van androgene steroïden. Met name rees de vraag wat de rol van hyperandrogenisme was bij patienten met gynaecologische symptomen en waarop het endocriene effect van de therapie met glucocorticoiden bij deze patienten berustte.

In *hoofdstuk 1* worden androgene steroïden gedefinieerd alsook in het kort de biologische activiteit, het werkingsmechanisme van steroïdhormonen in het algemeen en de chemie en de biosynthese van androgene steroïden besproken. De rol die androgenen vervullen in het intra- en extra-uteriene leven wordt kort uiteengezet. Van hyperandrogenisme wordt een definitie gegeven en op de specifieke problemen bij de evaluatie van androgene steroïden wordt gewezen.

In *hoofdstuk 2* wordt een systematische klassificatie van hyperandrogenisme uitgewerkt welke voor diagnostische en therapeutische doeleinden bruikbaar is. Deze indeling werd opgesteld aan de hand van de begrippen primair - secundair, endocrien - metabool en functioneel - organisch. Speciale aandacht wordt geschonken aan de groep licht hyperandrogene afwijkingen verenigd in het polycysteus ovariumsyndroom waartoe onder andere hyperthecosis ovarii, hiluscel hyperplasie en hyperplasie van het stroma ovarii behoren. Van deze groep afwijkingen worden de mogelijke primaire stoornissen alle leidend tot hetzelfde syndroom besproken.

In *hoofdstuk 3* worden zowel voor de normo-androgene alsook voor de hyperandrogene vrouwen de metabole facetten der androgene steroïden besproken waarbij ook een relatie met de eerder samengestelde klassificatie wordt gelegd. Ook hier wordt speciale aandacht geschonken aan de kringloop disregulatie die bij patienten met het POS bestaat: androgenen verhoging - oestrogenen verhoging - tonische LH-verhoging. Op enkele mogelijke ingangen tot deze vicieuze cirkel wordt nader ingegaan.

In *hoofdstuk 4* worden de mogelijke symptomen van hyperandrogenisme in het algemeen en gerelateerd aan de klassificatie besproken. Voor de door hyperandrogenisme veroorzaakte huidafwijkingen worden klinisch hanteerbare kwantificeringsmethoden gegeven. In dit hoofdstuk wordt ook een relatie gelegd tussen enerzijds de mogelijke symptomen als gevolg van hyperandrogenisme en anderzijds het metabolisme van androgene steroïden. Factoren als eiwitbinding, biologische potentie van de androgenen en metabolisering in het doelorgaan komen ter sprake. Konkluderend wordt gesteld dat de discrepantie tussen symptomen en androgene status in vele gevallen slechts vermeend is, hetgeen blijkt indien men de diagnostiek voldoende uitbreidt.

In *hoofdstuk 5* worden de diverse bepalmogelijkheden van androgene steroïden in urine en plasma en ook de voor- en nadelen van de diverse technieken besproken. Ook de waarde van het verrichten van functieproeven bij

de evaluatie van hyperandrogenisme komt ter sprake. Nadat aan de hand van de klassificatie een overzicht gegeven is van de bij de diverse vormen van hyperandrogenisme te verwachten afwijkingen wordt een schema voor laboratoriumonderzoek van patienten met symptomen van hyperandrogenisme gegeven waarmee de diagnose hyperandrogenisme en de differentiële diagnose primair - secundair en functioneel - organisch hyperandrogenisme gesteld kan worden.

In *hoofdstuk 6* wordt allereerst een systematisch overzicht gegeven van de biochemische en de klinische effecten van de mogelijke therapieën waarvan in de literatuur een positief effect op één of meerdere symptomen van hyperandrogenisme vermeld zijn. Voor elke vorm van hyperandrogenisme worden daarna de mogelijke therapieën besproken. Speciale aandacht wordt geschonken aan de rol die de therapie met glucocorticoiden bij de functionele vormen van hyperandrogenisme vervult. Naast de medikamenteuze en de chirurgische therapieën wordt ook aandacht geschonken aan vermagering en cosmetische therapie bij de behandeling van symptomen van hyperandrogenisme.

In *hoofdstuk 7* wordt de gaschromatografische bepaling van zes 17-ketosteroiden pregnaantriol en pregnaandiol volgens Brombacher beschreven. De wijze waarop A, DHEA, DHEA-S en SHBG werden bepaald wordt beschreven. De referentiewaarden voor het 17-ketodiagram gerelateerd aan de menstruele cyclus, en onafhankelijk van de menstruele cyclus worden vermeld. Daarnaast worden ook de referentiewaarden van de andere bij het onderzoek betrokken endocrinologische parameters gegeven.

In *hoofdstuk 8* worden 167 patienten met mogelijke symptomen van hyperandrogenisme en een abnormaal 17-ketodiagram retrospectief geanalyseerd. Hierin wordt nagegaan of de klinische kenmerken mede in relatie staan tot de resultaten van de behandeling met dexamethason. Ingegaan wordt op de verdeling en de samenhang der symptomen, de relatie van het 17-ketodiagram en andere laboratoriumonderzoekingen, en op de resultaten van de therapie met dexamethason. Van vele patienten bij wie op betrouwbare wijze het begin van de hoofdklacht achterhaald kon worden blijkt het aanvangstijdstip rond de menarche te liggen. De totale uitscheiding van 17-ketosteroiden, en die van 17-hydroxysteroiden alsook de bepaling van het totale plasmatestosteron blijkt vaak niet verhoogd bij patienten waar het 17-ketodiagram wel afwijkend is. Dexamethason gaf goede resultaten bij de behandeling van primaire en secundaire cyclusstoornissen; hirsutisme en acne verbeterden echter in zeer geringe mate.

In *hoofdstuk 9* wordt een prospectief en dubbelblind onderzoek beschreven bij gynaecologische patienten met symptomen van hyperandrogenisme mede om mogelijkerwijze inzicht te verkrijgen in de oorzaken van hun hyperandrogenisme. 17-Ketodiagram en plasmakonzentraties van androgene steroïden en SHBG worden vergeleken en de invloed van dexamethason en placebo hierop wordt nagegaan. Het 17-ketodiagram blijkt een goede parameter om hyperandrogenisme te diagnostiseren. Met behulp van suppressietesten kan aan de hand van het 17-ketodiagram autonome produktie van androgene steroïden

worden uitgesloten. Door een verhoging van pregnaantriol kan met behulp van het 17-ketodiagram een 21β -hydroxylasedeficiëntie worden aangetoond. Andere oorzaken van funktioneel hyperandrogenisme kan men aan de hand van het 17-ketodiagram etiologisch niet vaststellen. De korrelaties tussen de bepalingen in plasma en in urine blijken statistisch niet significant, welke bevinding ook in de literatuur gedaan wordt en waarvoor enkele mogelijke oorzaken worden gegeven.

In *hoofdstuk 10* tenslotte worden de voorafgaande hoofdstukken in samenhang weergegeven. De veronderstelling wordt uitgesproken dat bij endocriene vormen van hyperandrogenisme het 17-ketodiagram vrijwel altijd verhoogde waarden laat zien, ook al zullen niet alle patienten met symptomen van hyperandrogenisme een afwijkend 17-ketodiagram hebben. De waarde van het 17-ketodiagram in vergelijking met de bepaling van plasmakonzentraties van androgene steroïden komt ter sprake. Gesteld wordt dat het 17-ketodiagram in het algemeen niet geschikt is om de etiologie van funktioneel hyperandrogenisme te achterhalen. Van de therapie met glucocorticoiden (dexamethason) mag alleen succes worden verwacht bij endocriene vormen van hyperandrogenisme waarbij een absolute verhoging van de circulerende androgene steroïden aanwezig is. De behandeling van funktionele vormen van hyperandrogenisme dient afgestemd te zijn op de hoofdklacht van de patiente waarbij ter behandeling van cyclusstoornissen dexamethason eventueel met clomifeen eerste keus is, hirsutisme en acne kunnen met een combinatie van cyproteron-acetaat en ethinyloestradiol behandeld worden.

SUMMARY

The introduction consists of a short description of the basis of this thesis. In the last decade the role of many sex hormones has been sufficiently evaluated but this has not been the case with the androgenic steroids. The role of hyperandrogenism in patients with gynaecological symptoms and the background to hormonal therapy with glucocorticoids in these patients calls for deeper consideration.

In *chapter 1* the androgenic steroids are defined. The biological activity, the mode of action of the steroid hormones in general, the chemistry and biosynthesis of androgens are summarised. There follows a definition and description of the role fulfilled by androgens. Attention is given to the specific problems of the evaluation of androgen metabolism.

In *chapter 2* a systematic classification of the causes of hyperandrogenism is displayed which can be used for both diagnostic and for therapeutic purposes. This classification is based on the dividing premise of a primary-secondary, endocrine-metabolic, functional-organic aetiology. Special attention is afforded to the group of hyperandrogenic diseases encompassed by the polycystic ovary syndrome such as hyperthecosis, hiluscellhyperplasia and hyperplasia of the ovarian stroma. The possible primary causes leading to the syndrome are discussed.

In *chapter 3* the metabolism of the androgenic steroids is described both for normo-androgenic and hyperandrogenic women and related in turn to the classification of hyperandrogenism. Here also special attention is given to the circular sequence of changes occurring in patients with the polycystic ovarian syndrome, namely the rising androgen levels, elevated oestrogen levels and high tonic LH levels. The possible entries to this circle are discussed.

Chapter 4 deals with the various presenting symptoms encountered in hyperandrogenic patients in general and discusses them in relation to the classification. A system for grading is described for the skin lesions occurring in hyperandrogenism. Further in this section a relation is made between possible symptoms of hyperandrogenism and the metabolism of androgens. Factors such as protein binding, biological potency and metabolism in the target organ are mentioned. It is concluded that there is usually little discrepancy between the clinical symptoms and the extent of androgenicity when sufficient diagnostic measures are instituted.

In *chapter 5* the diagnostic possibilities for evaluating androgenic steroid metabolism detectable in urine and plasma are discussed. The advantages and disadvantages of all the techniques are weighed. The value of dynamic testing when evaluating hyperandrogenism is reviewed. The laboratory findings are tabled in relation to the classification of hyperandrogenism and a schedule for patients with symptoms of hyperandrogenism is presented with which it is not only possible to diagnose hyperandrogenism itself but also to differentiate between primary-secondary and functional-organic hyperandrogenism.

Chapter 6 commences with a survey of the biochemical and clinical conse-

quences of the various modes of treatment of the hyperandrogenic state which have been described in the literature as having one or more beneficial effects on symptoms. The therapeutic possibilities for each type are discussed with special consideration given to glucocorticoid therapy administered in functional types of hyperandrogenism. Apart from medical and surgical treatment, weight reduction and cosmetic measures are mentioned as further possible aids in the management of certain symptoms of the hyperandrogenic state.

In *chapter 7* the gaschromatographical analysis of six 17-ketosteroids, pregnanediol and pregnanetriol according to Brombacher is presented. The methods for determination of A, DHEA, DHEA-S and of SHBG are described both in relation to and independent from the menstrual cycle. Further reference figures for other endocrinological parameters used in this study are listed.

Chapter 8 comprises a retrospective analysis of 167 patients all with possible symptoms of hyperandrogenism and abnormal individual 17-ketosteroid excretion rates. The purpose of the study was to trace a relation between clinical signs and the results of treatment with dexamethasone. The distribution and the correlation of symptoms, the relationship of individual 17-ketosteroid excretion rates and other laboratory findings and the results of dexamethasone treatment were evaluated. For some symptoms such as infertility it is not possible to define the moment of beginning. Symptoms such as hirsutism and anovulation which can be recalled as for their origin do very often begin around the menarche. The fractionated total 17-ketosteroid excretion rate, the 17-hydroxysteroid excretion rate and estimation of the total testosterone in plasma are often normal in patients with an abnormal 17-ketodiagram. Dexamethasone gave good therapeutic results in treating primary and secondary anovulation whilst hirsutism and acne hardly improved.

In *Chapter 9* a prospective and double blind trial in gynaecological hyperandrogenic patients is described and conducted to provide a possible insight into the cause of their hyperandrogenism. Individual 17-ketosteroid excretion rates and plasma-concentration of androgens and SHBG are compared and the influence of dexamethasone and a placebo is shown. The individual 17-ketosteroid excretion rate is a good diagnostic parameter. By suppression with dexamethasone it is possible to exclude autonomous androgen production in the 17-ketodiagram. Raised levels of pregnanetriol excretion is seen in patients with 21β -hydroxylase deficiency. Other causes of functional hyperandrogenism cannot be pathogenetically classified with individual 17-ketosteroid excretion rates. No correlation was found between individual 17-ketosteroid excretion rates and plasmaconcentrations of androgens. This finding is also reported in other literature and the possible explanation for this phenomenon is discussed.

Chapter 10 is a collective review of the previous sections. It is postulated that endocrine forms of hyperandrogenism have raised individual 17-ketosteroid excretion rates though not all patients with symptoms show abnormal

excretion of 17-ketosteroids. The diagnostic value of the 17-ketodiagram is compared with the plasma concentration of androgens. Successful therapy with dexamethasone can only be anticipated in the endocrine types of hyperandrogenism where the circulating androgens are elevated. Treatment of functional hyperandrogenic states should be directed towards the main complaint: anovulation should be managed with dexamethasone alone or in combination with clomiphene. Hirsutism and acne respond more favourably to the treatment with cyproterone acetate and ethinyloestradiol.

IN DE TEKST VERMELDE LITERATUUR

- AAKVAAG, A.; VOGT, E.H. en FYLLING, P.: Plasma and urinary androgens in hirsute women during adrenal and ovarian suppression. *Acta endocrin., Kbh.* 64: 103-110 (1970).
- ABRAHAM, G.E.; BUSTER, J.E.; KYLE, F.W.; CORRALES, P.C. en TELLER, R.C.: Radioimmunoassay of plasmapregnenolone, 17 hydroxypregnenolone and dehydroandrosteron under various physiological conditions. *J. clin. Endocrin.* 37: 140-144 (1973).
- ABRAHAM, G.E. en CHAHMAKJIAN, Z.H.: Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman. *J. clin. Endocrin.* 37: 581-587 (1973).
- ABRAHAM, G.E.: Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J. clin. Endocrin.* 39: 340-346 (1974).
- ABRAHAM, G.E. en MAROULIS, G.B.: Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol and androgens in postmenopausal women. *Obstet. Gynec., N.Y.* 45: 272-274 (1975).
- ABRAHAM, G.E.: Ovarian and adrenal contribution tot peripheral steroids during the menstrual cycle in two hirsute women. *Obstet. Gynec., N.Y.* 46: 29-36 (1975).
- ABRAHAM, G.E.; CHAKMAKJIAN, Z.H.; BUSTER, J.E. en MARSHALL, J.R.: Ovarian and adrenal contributions to peripheral androgens in hirsute women *Obstet. Gynec., N.Y.* 46: 169-173 (1975).
- ABRAHAM, G.E. en BUSTER, J.E.: Peripheral and ovarian steroids in ovarian hyperthecosis. *Obstet. Gynec., N.Y.* 46: 581-586 (1976).
- ABRAHAM, G.E.; MAROULIS, G.B.; BUSTER, J.E.; CHANG, J. en MARSHALL, J.R.: Effect of dexamethasone on serum cortisol and androgen levels in hirsute patients. *Obstet. Gynec., N.Y.* 47: 395-402 (1976).
- d'AGATA, R; GULIZIA, S.; VICARI, E.; ALIFFI, A en POLOSA, P.: Effect of androgens on prolactin (PRL) release in humans. *Acta endocrin., Kbh.* 90: 409-413 (1979).
- AIMAN, J.; EDMAN, C.D.; WORLEY, R.J.; VELLIOS, F. en MACDONALD, P.C.: Androgen and estrogen formation in women with ovarian hyperthecosis. *Obstet. Gynec., N.Y.* 51: 1-9 (1978).
- ANDERSON, D.C.: The role of sexhormone binding globulin in health and disease. In: Serio, M.: *The endocrine function of the human ovary*, blz. 141-158 (London Ac. Press 1976).
- AXELROD, L.R. en GOLDZIEHER, J.W.: The polycystic ovary. III Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J. clin. Endocrin.* 22: 431-440 (1962).

- BAIRD, D.T.; HORTON, R.; LONGCOPE, C. en TAIT, J.F.: Steroid dynamics under steady-state conditions. *Recent progr. hormone res.* 25: 611-664 (1969).
- BAIRD, D.T.: Disturbance in the negative feedback loops of the pituitary-ovarian axis. *Clinics in obstetrics and gynecology.* 3: 535-555 (1976).
- BAIRD, D.T.: Pituitary-ovarian relationships in disorders of menstruation. In: Serio, M. *The endocrine function of the human ovary*, blz. 349-357 (London Ac. Press 1976).
- BAIRD, D.T.; CORKER, C.S.; DAVIDSON, D.W.; HUNTER, W.M. MICHIE, E.A. en VAN LOOK, P.F.A: Pituitary-ovarian relationships in the polycystic ovary syndrome. *J. clin. Endocrin.* 45: 798-809 (1977).
- BARDIN, C.W. en LIPSETT, M.B.: Testosterone and androstenedione blood production rates in normal women and women with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. *J. clin. Invest.* 46: 891-902 (1967).
- BARDIN, C.W.; HEMBREE, W.C. en LIPSETT, M.B.: Suppression of testosterone and androstenedione production rates with dexamethasone in women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. *J. clin. Endocrin.* 28: 1300-1306 (1968).
- BARDIN, C.W. en MAHOUDEAU, J.A.: Dynamics of androgen metabolism in women with hirsutism. *Ann. clin. Res.* 2: 251-262 (1970).
- BARLOW, J.J.: Abnormal estrogen responses to ACTH stimulation in the polycystic ovary syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 103: 585-591.
- BARNES, E.W.; IRVINE, W.J.; HUNTER, W.M. en ISMAIL, A.A.A.: Cyproterone acetate: a study involving two volunteers with idiopathic hirsutism. *Clin. Endocr.* 4: 65-73 (1975).
- BEAULIEU, E.E.; LASNITZKI, J. en ROBER, P.: Metabolism of testosterone and actions of metabolites on prostate glands grown in organ culture. *Nature (London)* 219: 1155 (1968).
- BECK, W.W. jr.; McEVOY, D. en WALLACH, E.E.: Combined dexamethasone and human chorionic gonadotropin in diagnosis of polycystic ovarian disease. *Obstet. Gynec., N.Y.* 37: 211-217 (1971).
- BENJAMIN, F.; KOLODNY, H.D. en SCHWARTZ, E.D.: The comparative effects of the administration of cortisone, estrogen-progestin and placebo on the clinical manifestations of the polycystic ovary (Stein-Leventhal) syndrome. *J. Reprod. Med.* 6: 266-269 (1971).
- BERGER, M.J.; TAYMOR, M.L. en PATTON, W.C.: Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 26: 619-626 (1975).
- BESSER, G.M. en EDWARDS, C.R.W.: Hirsuties and virilism. *Clin. Endocr.* 1: 491-501 (1972).

- BEYER, C.; JAFFE, R.B. en GAY, V.L.: Testosterone metabolism in target tissues: effects of testosterone and dihydrotestosterone injection and hypothalamic implantation on serum LH in ovariectomized rats. *Endocrinology*, Springfield 91: 1372-1374 (1972).
- BOLUFER, P.; RODRIGUEZ, A. en MICÓ, J.M.: Urinary excretion of 11-deoxy-17-ketosteroids during the normal menstrual cycle. *Rev. esp. Fisiol.* 31: 115-118 (1975).
- BOYAR, R.M.; KAPEN, S.; FINKELSTEIN, J.W.; PERLOW, M.; SASSIN, J.F.; FUKUSHIMA, D.K.; WEITZMAN, E.D. en HELLMAN, L.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J. clin. Invest.* 53: 1588-1598 (1974).
- BRÄNDLE, W.; BÖSS, H.; BRECKWOLDT, M.; LEVEN, CH. en BETTENDORF, G.: Wirkung und nebenwirkung der cyproteronacetatbehandlung. *Arch. Gynäk.* 216: 335-345 (1974).
- BROMBACHER, P.J.; GIJZEN, A.H.J. en VERHEESEN, P.E.: Rapid methods for determination of pregnanediol in urine, *Clin. Chem.* 14: 1091-1096 (1968).
- BULBROOK, R.D.; HAYWARD, J.L.; HERIAN, M.; SWAIN, M.C.; TONG, D. en WANG, D.Y.: Effect of steroidal contraceptives on levels of plasma androgen sulphates and cortisol. *Lancet*. 3: 628-631 (1973).
- BURGER, H.G.; KENT, J.R. en KELLIE, A.E.: Determinations of testosterone in human peripheral and adrenal venous plasma. *J. clin. Endocrin.* 24: 432-440 (1964).
- BURSTEIN, S. en LIEBERMAN, S.: Hydrolysis of ketosteroid hydrogen sulfates by solvolysis procedures. *J. Biol. Chem.* 233: 331-335 (1958).
- BUTENANDT, A. en TSCHERNINK, K.: Ueber Androsteron, ein kristallisiertes Männliches Sexualhormon. I Isolierung und darstellung aus Männerharn. *Z. Physiol. Chem.* 229: 167 (1934).
- CALSEYDE V.D., J.F.; SCHOLTIS, R.J.H.; SCHMIDT, N.A. en LEUTEN, C.J.J.A.: Profiling urinary steroids. A reliable procedure. *Clin. Chem. Acta.* 38: 103-111 (1972).
- CANALES, E.A.; ZARATE, A. en CASTELAZO-AYALE, L.: Primary amenorrhea associated with polycystic ovaries. *Obstet. Gynec.* 37: 205-210 (1971).
- CARTER, J.N.; TYSON, J.E.; WARNE, C.L.; McNEILY, A.S.; FAIMAN, C. en FRIESEN, H.G.: Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J. clin. Endocrin.* 45: 973-980 (1977).
- CASTROW, F.F.; GIVENS, J.R.; KIRSCHNER, M.A. en BIRKENHÄGER, J.C.: Als een vrouw over bovenmatige haargroei klaagt. *Patient care.* Sept.: 35-40 (1978).

- CRAWLEY, L.P.; MUSSER, B.O. en TRETBAR, H.A.: Gas-liquid chromatography of urinary 17-ketosteroids, pregnanediol and pregnanetriol in normal individuals. *Amer. J. Clin. Path.* 48: 216-224 (1967).
- CHAMPY, CH. en KRITCH, N.: Le tissu muco-élastique de la crête du coq réactif de l'hormone sexuelle (avec démonstration). *Comp. Rend. soc. biol.* 92: 683-685 (1925).
- CHECK, J.H.; RAKOFF, A.E. en ROY, B.K.: Induction of ovulation with combined glucocorticoid and clomiphene citrate therapy in a minimally hirsute woman. *J. Reprod. Med.* 19: 159-160 (1977).
- CHILD, D.F.; BULLOCK, D.E.; HILLIER, V.F. en ANDERSON, D.C. Heterogeneity in adrenal steroidogenesis in normal men and women. *Clin. Endocr.* 11: 383-389 (1979).
- CHILD, D.F.; BULLOCK, D.E. en ANDERSON, D.C.: Adrenal steroidogenesis in heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Endocr.* 11: 391-398 (1979).
- CLARK, A.F.; MARCELLUS, S.; DE LORY, B. en BIRD, C.E.: Plasma testosterone free index: a better indicator of plasma androgen activity? *Fertil. Steril.* 26: 1001-1005 (1975).
- COLSTON WENTZ, A.; SEEGAR JONES, G. en ROCOO, L.: Gonadotropin responses following luteinizing hormone releasing hormone administration in normal subjects. *Obstet. Gynec., N.Y.* 45: 239-246 (1975).
- COLSTON WENTZ, A.; WHITE, R.I.; MIGEON, C.J.; HSU, T.H.; BARNES, H.V. en SEEGAR JONES, G.: Differential ovarian and adrenal vein catheterization. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125: 1000-1007 (1976).
- COLSTON WENTZ, A.; SCHOEMAKER, J.; SEEGAR JONES, G. en SAPP, K.C.: Studies of pathophysiology in primary amenorrhea. *Obstet. Gynec., N.Y.* 50: 129-135 (1977).
- COOKE, C.W.; McEVoy, D.; BULASCHENKO, H. en WALLACH, E.E.: Adrenocortical and ovarian function in the hirsute woman. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 114: 65-77 (1972).
- COST, W.S.: Toepassing en complicaties van corticosteroidtherapie. *Ned. T. Geneesk.* 39: 1508-1516 (1977).
- CUTLER, G.B.; DAVIS, S.E. en LORIAUX, D.L.: Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency. *Adrenal Androgens. Symposium Siena 7-9th October 1979.*
- DAANE, TH.A.; DIGNAM, W.J.; v. FRANKLAND, M.; SIMMER, H.H. en PARLOW, A.F.: Daily serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and plasma testosterone and androstenedione in hirsute women with polycystic sclerotic ovaries: effects of diethylstilbestrol and norethindrone acetate. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117: 392-399 (1973).

- DAVID, K.; DINGEMANSE, E.; FREUD, J. en LAQUEUR, E.: Über krystallinisches männliches Hormon aus Hoden (Testosteron) wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin bereitetes Androsteron. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 233: 281 (1935).
- DAVID, R. en DRUCKER, W.D.: PLASMA DHEA-S in hypothalamic pituitary dysfunction. Adrenal Androgens. Symposium Siena 7-9th October 1979.
- DEWHURST, C.J.; UNDERHILL, R.; GOLDMAN, S. en MANSFIELD, M.: The treatment of hirsutism with cyproterone acetate (an anti-androgen). Brit. J. Obstet. Gynaec. 84: 119-123 (1977).
- DECLERCQ, J.A. en V.D. CALSEYDE, J.F.: Polycystic ovarian disease: diagnosis, frequency and symptoms in a general gynaecological practice. Brit. J. Obstet. Gynaec. 84: 380-385 (1977).
- DINGEMANSE, E. en HUIS IN 'T VELD, L.G.: Origin of the androsterone in the urine of women. Acta endocrin., Kbh 8: 71-86 (1951).
- DOKUMOV, S.J.; STANTSHEVA, M.G. en SPASOV, S.A.: Urinary 17-ketosteroids and their chromatographic fractions after progesterone administration in women with Stein-Leventhal syndrome. Folia endocrin. 24: 202-209 (1971).
- DORFMAN, R.J. en SHIPLEY, R.A.: Androgens, blz. 218 (Willy, New York 1956).
- DRUCKER, W.D.; BLUMBERG, J.M.; GANDY, H.M.; DAVID, R.E. en VERDE, A.L.: Biologic activity of dehydroepiandrosterone sulphate in man. J. clin. Endocrin. 35: 48-54 (1972).
- DRUCKER, W.D.: Biologic activity and metabolism of androgenic hormones: the role of the adrenal androgens. Bull., N.Y. Acad. Med. 53: 347-358 (1977).
- DUIGNAN, N.M.; SHAW, R.W. en GLASS, M.R.: Sex steroids and gonadotrophin release in the polycystic ovary syndrome. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81: 1004-1005 (1974).
- DUIGNAN, N.M.; SHAW, R.W.; RUDD, B.T.; HOLDER, G.; WILLIAMS, J.W.; BUTT, W.R.; LOGAN-EDWARDS, R. en LONDON, D.R.: Sex hormones levels and gonadotrophin release in the polycystic ovary syndrome. Clin. Endocr. 4: 287-295 (1975).
- DUIGNAN, N.M.: Polycystic ovarian disease. Brit. J. Obstet. Gynaec. 83: 593-602 (1976).
- EASTERLING, W.E.; TALBERT, L.M. en POTTER, H.D.: Serum testosterone levels in the polycystic ovary syndrome. Amer. J. Obstet. Gynec. 120: 385-389 (1974).
- EDDY, W.A.: Endometrial carcinoma in Stein-Leventhal syndrome treated with hydroxyprogesterone caproate. Amer. J. Obstet. Gynec. 130: 581-582 (1978).

- EDMAN, C.D. en MACDONALD, P.C.: Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in ovulatory and anovulatory young women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 130: 456-461 (1978).
- ETTINGER, B.; VAN WERDER, K.; THENAERS, G.C. en FORSHAM, P.H.: Plasma testosterone stimulation-suppression dynamics in hirsute women. *Amer. J. Med.* 51: 170-175 (1971).
- ETTINGER, B. en GOLDITCH, J.M.: Medroxyprogesterone acetate for the evaluation of hypertestosteronism in hirsute women. *Fertil. Steril.* 28: 1285-1288 (1977).
- FANCHINETTI, F.; INAUDI, P. en GENAZANNI, A.R.: Adrenal response to ACTH in hyperprolactinemic amenorrhoea: effect of bromocryptine treatment. *Adrenal Androgens. Symposium Siena 7-9th October 1979.*
- FARBER, M.; DAoust, P.R. en ROGERS, J.: Hyperthecosis syndrome. *Obstet. Gynec., N.Y.* 44: 35-41 (1974).
- FAYEZ, J.A.; BUNCK, T.R. en MILLER, G.L.: Virilization in pregnancy associated with polycystic ovary disease. *Obstet. Gynec., N.Y.* 44: 511-521 (1974).
- FECHNER, E.E. en KAUFMAN, R.H.: Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome. *Cancer* 34: 444-452 (1974).
- FERN, M.; ROSE, D.P. en FERN, E.B.: Effect of oral contraceptives on plasma androgenic steroids and their precursors. *Obstet. Gynec., N.Y.* 51: 541-544 (1978).
- FERRIMAN, D. en GALLWEY, J.D.: Clinical assessment of body hair growth in women. *J. clin. Endocrin.* 21: 1440-1447 (1961).
- FERRIMAN, D.; PURDIE, A.W. en TINDALL, W.J.: Use of corticosteroids in infertility associated with hirsutism and oligomenorrhoea. *Brit. med. J.* 1: 1006-1008 (1961).
- FERRIMAN, D. en PURDIE, A.W.: The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin. Endocr.* 11: 291-300 (1979).
- FLEETWOOD, J.A.; LEIGH, R.J.; HALL, R. en SMITH, P.A.: Evidence for an underlying adrenocortical abnormality in hirsute women. *Clin. Endocr.* 3: 457-463 (1974).
- FORBES, A.P.; HENNEMAN, P.H.; GRISWOLD, G.C. en ALBRIGHT, F.: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J. clin. Endocrin.* 14: 265-271 (1954).
- FRAENKEL, L.: Thecoma and hyperthecosis of the ovary, *J. clin. Endocrin.* 3: 557-559 (1943).

- FRIEDMAN, S.: Clinical uses of multiple serum FSH and LH measurements in patients with amenorrhea and infertility. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 41: 809-817 (1973).
- FRIEDRICH, E.; KELLER, E. en SCHINDLER, A.E.: Corticoid treatment of the short luteal fase: a case report. In: Serio, M. *The endocrine function of the human ovary*, blz. 387-392 (London, Ac. Press 1976).
- FRÖLICH, M.; BRAND, E.D. en VAN HALL, E.V.: Serum levels of unconjugated aetiocholanolone, androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone, aldosterone, progesterone and oestrogens during the normal menstrual cycle. *Acta endocrin.*, Kbh. 81: 548-562 (1976).
- FRÖLICH, M.; LACHINSKY, N. en MOOLENAAR, A.J.: The influence of combined cyproterone acetate-ethinyl estradiol therapy on serum levels of dehydroepiandrosterone, androstenedione and testosterone in hirsute women. *Acta endocrin.*, Kbh. 84: 333-342 (1977).
- FUCHS, S. en KLOPPER, A.: *Endocrinology of pregnancy*. Second edition (Harper and Row, Hagerstown Maryland 1977).
- GAMBRELL, R.D.; GREENBLATT, R.B. en MAHESH, V.B.: Serum gonadotropin levels and ancillary studies in Stein-Leventhal syndrome treated with clomiphene citrate. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 38: 850-862 (1971).
- GAMBRELL, R.D.: Regression of polycystic ovaries bij estrogen therapy. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 47: 569-574 (1976).
- GANDY, H.M. en PETERSON, R.E.: Measurement of testosterone and 17-ketosteroids in plasma by the double isotope dilution derivate technique. *J. clin. Endocrin.* 28: 949-977 (1968).
- GANONG, W.F.; COULTON ALPERT, L. en LEE, T.C.: ACTH and the regulation of adrenocortical secretion. *New. Eng. J. Med.* 1006-1011 (1974).
- GERHARDS, E.; RÖPKE, H. en SCHULZE, P.E.: Biodynamics of 1.2 α -methylene-6-chloro-pregna-4.6.-dien-17 α -ol-3.20-dione (cyproterone) in man following oral and intravenous administration. *Acta endocrin.*, Kbh. 64: 228-252 (1970).
- GIVENS, J.R.; WISER, W.L.; COLEMAN, S.A.; WILROY, R.S.; ANDERSON, R.N. en FISH, S.A.: Familial ovarian hyperthecosis: a study of two families. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 110: 959 (1971).
- GIVENS, J.R.; ANDERSON, R.N.; WISER, W.L.; DONELSON, A.J. en COLEMAN, S.A.: A testosterone- secreting, gonadotrophin- responsive pure thecoma and polycystic ovarian disease. *J. clin. Endocrin.* 41: 845-853 (1975).
- GIVENS, J.R.; ANDERSON, R.N.; UMSTOT, E.S. en WISER, W.L.: Clinical findings and hormonal responses in patients with polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 47: 388-394 (1976).

- GIVENS, J.R.; ANDERSON, R.N.; WISER, W.L.; UMSTOT, E.S. en FISH, S.A.: The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 124: 333-339 (1976).
- GIVENS, J.R.; ANDERSON, R.N.; RAGLAND, J.B. en UMSTOT, E.S.: Effects of norgestrel and metyrapone on pituitary-adrenal-ovarian function. *Obstet. Gynec., N.Y.* 48: 392-396 (1976).
- GIVENS, J.R.: Hirsutism and hyperandrogenism. *Adv. Int. Medic.* 21: 221-247 (1976).
- GIVENS, J.R.: Normal and abnormal androgen metabolism. *Clin. Obstet. Gynec.* 21: 115-123 (1978).
- GOLDFARB, A.S.: Polycystic ovarian disease: clinical considerations. *J. Reprod. Med.* 18: 135-138 (1977).
- GOLDZIEHER, J.W. en AXELROD, L.R.: Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 16: 631-649 (1963).
- GOLDZIEHER, J.W.: Ovarian dysfunction. *Clin. Obstet. Gynec.* 7: 1160-1180 (1964).
- GOLDZIEHER, J.W.; DOZIER, T.S.; SMITH, K.D. en STEINBERGER, E.: Improving diagnostic reliability of rapidly fluctuating plasma hormone levels by optimized multiple techniques. *J. clin. Endocrin.* 43: 824-830 (1976).
- GOLDZIEHER, J.W.: Polycystic ovarian disease. *Clin. Obstet. Gynec.* 16: 82-105 (1973).
- GORDON, G.G.; SOUTHCEN, A.L.; TOCHIMOTO, S.; RAND, J.J. en OLIVO, J.: Effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on the metabolism of testosterone and androstenedione in man. *J. clin. Endocrin.* 29: 164-170 (1969).
- GORDON, G.G.; SOUTHCEN, A.L.; TOCHIMOTO, S.; OLIVO, J.; ALTMAN, J.; RAND, J. en LEMBERGER, L.: Effect of medroxyprogesterone acetate (provera) on the metabolism and biological activity of testosterone. *J. clin. Endocrin.* 30: 449-456 (1970).
- GORDON, G.G.; WU, C.H. en MIKHAIL, G.: Daily plasma prolactin in various gynecologic endocrinopathies. *Fertil. Steril.* 31: 385-391 (1979).
- GREENBLATT, R.B. en MAHESH, V.B.: The androgenic polycystic ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125: 712-727 (1976).
- GRUMBACH, M.M.; RICHARDS, H.E.; CONTE, F.A. en KAPLAN, S.L.: Clinical disorders of adrenal function and puberty: an assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone. In: Serio, M.: The endocrine function of the human adrenal cortex. Serono symposium (Academic Press, N.Y. 1977).

- VON HÄFFELE, R.; LÜDTKE, E. en KÖNIG, A.: Beitrag zur klinischen Wertigkeit des Dexamethason-HCG-Testes bei Frauen mit Hirsutismus unter besonderer Berücksichtigung der 17- β -Hydroxygene. *Zbl. Gynäk.* 100: 618-627 (1978).
- HAMMERSTEIN, J.; MECKIES, J.; LEO-ROSSBERG, J.; MOLTZ, L. en ZIELSKE, F.: Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism. *J. Steroid, Biochem.* 6: 827-836 (1975).
- HART, P.G.; BAKKER, J.H.J en VAN DER MOLEN, H.J.: The combined adrenal suppression and ovarian stimulation test in patients with the Stein-Leventhal syndrome. *Gynecologia* 166: 260-271 (1968).
- HECTOR, O. en PINCUS, G.: Genesis of the adrenal cortical secretion. *Physiol. Rev.* 34: 459-496 (1954).
- HELLMAN, L.; YOSHIDA, K.; ZUMOFF, B.; LEVIN, J.; KREAM, J. en FUKUSHIMA, D.K.: The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis *J. clin. Endocrin.* 42: 912-917 (1976).
- HENSSEN, S.G.F.; SEELEN, J.C.; VAN KESSEL, H.; EVERS, J. en VAN LEUSDEN, H.: Een bijzondere vorm van het congenitaal adreno-genitale syndroom. *Ned. T. Verlosk.* 310-319 (1966).
- HOFFMAN, F. en MEGER, C.: Über die wirkung der Androgenen auf die Follikelreifung und die Corpus Luteum Bildung der Frau bei intraovarieller Applikation von Testosteron. *Geburtsh. Frauenheilk.* 25: 1132-1137 (1965).
- HOLLANDERS, J.M.G. en SCHELLEKENS, L.A.: Diagnosis and treatment of anovulation in patients with abnormal metabolism of androgens. 3rd Reinier de Graaf symposium. September 4-6th 1978 Maastricht. *Europ. J. Obstet. Gynaec. Reprod. Biol.* 9: 218 (1979).
- HORTON, R. en TAIT, J.F.: Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. clin. Invest.* 45: 301-313 (1966).
- HOSSEINIAN, A.H.; KIM, M.H. en ROSENFELD, R.L.: Obesity and oligomenorrhea are associated with hyperandrogenism independent of hirsutism. *J. clin. Endocrin.* 42: 765-769 (1976).
- HUGHES, J.E. en WINTER, J.S.D.: Relationships between serum concentrations of 17OH-progesterone and other serum and urinary steroids in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocrin.* 46: 98-104 (1978).
- ISMAIL, A.A.A.; DAVIDSON, D.W.; SONKA, A.R.; BARNES, E.W.; IRVINE, W.J.; KILIMNIK, H. en VANDERBEEKEN, Y.: The evaluation of the role of androgens in hirsutism and the use of a new anti-androgen 'Cyproterone acetate' for therapy. *J. clin. Endocrin.* 39: 81-95 (1974).
- ITO, T. en HORTON, R.: The source of plasma dihydrotestosterone in man. *J. chir. Invest.* 50: 1621-1627 (1971).

- JENSEN, E.V. en JACOBSEN, H.J.: Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Progr. Hormone Res.* 18, 378 (1962).
- DE JONG, F.H.: De bepaling van de produktiesnelheid van steroid-geslachts-hormonen. *Ned. T. Geneesk.* 117: 1895-1903 (1973).
- DE JONG, F.H.; BAIRD, D.T. en VAN DER MOLEN, H.J.: Ovarian secretion rates of estrogens, androgens and progesterone in normal women and in women with persistent ovarian follicles. *Acta endocrin., Kbh.* 77: 575-587 (1974).
- DE JONGE, H.: Inleiding tot de medische statistiek, tweede druk (Wolters-Noordhoff, Groningen 1963).
- JUDD, H.L. BARNES, A.B. en KLIMAN, B.: Long-term effect of wedge resection on androgen production in a case of polycystic ovarian disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 110: 1061-1065 (1971).
- JUDD, H.L.; SCULLY, R.E.; HERBST, A.L.; YEN, S.S.C.; INGERSOL, F.M. en KLIMAN, B.: Familial hyperthecosis: comparison of endocrinologic and histologic findings with polycystic ovarian disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117: 976-982 (1973).
- JUDD, H.L. en YEN, S.S.C.: Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J. clin. Endocrin.* 36: 475-481 (1973).
- JUDD, H.L.; RIGG, L.A.; ANDERSON, D.C. en YEN, S.S.C.: The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J. clin. Endocrin.* 43: 347-355 (1976).
- JUDD, H.L.; MCPHERSON, R.A.; RAKOFF, J.S. en YEN, S.S.C.: Correlation of the effects of dexamethasone administration on urinary 17-ketosteroids and serum androgen levels in patients with hirsutism. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 128: 408-417 (1977).
- JUDD, H.L.; RAKOFF, J.S.; RIGG, L.A. en YEN, S.S.C.: Further delineation of the role of dopamine (DA) in the regulation of LH and prolactin (PRL) secretion in humans. *Gynec. Invest.* 8: 91-92 (1977).
- JUDD, H.L.: Endocrinology of polycystic ovarian disease. *Clin. Obstet. Gynec.* 21: 99-113 (1978).
- VAN KAMMEN, E.; THIJSSSEN, J.H.H.; RADEMAKER, B. en SCHWARZ, F.: The influence of hormonal contraceptives on sex hormone binding globulin (SHBG) capacity. *Contraception* 11: 53-59 (1975).
- KANDEEL, F.R.; RUDD, B.T.; BUTT, W.R.; LOGAN EDWARDS, R. en LONDON, D.R.: Androgen and cortisol responses to ACTH stimulation in women with hyperprolactinaemia. *Clin. Endocr.* 9: 123-130 (1978).
- KANDEEL, F.R.; BUTT, W.R.; LONDON, D.R.; LYNCH, S.S.; LOGAN EDWARDS, R. en RUDD, B.T.: Estrogen amplification of LHRH response in the polycystic ovarian syndrome and response to clomiphene. *Clin. Endocr.* 9: 429-441 (1978).

- KARAM, K. en HAJJ, S.: Hyperthecosis syndrome. *Acta obstet. gynec. scand.* 58: 73-79 (1979).
- KARP, L. en HERRMANN, W.L.: Diagnosis and treatment of hirsutism in women. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 41: 283-294 (1973).
- McKENNA, T.; MILLER, R.B. en LIDDLE, G.W.: Plasma pregnenolone and 17-OH-pregnenolone in patients with adrenal tumors, ACTH excess, or idiopathic hirsutism. *J. clin. Endocrin.* 44: 231-236 (1977).
- KENNY, F.M.; PREEYASOMBAT, C. en MIGEON, C.J.: Cortisol production rates II Normal infants, children and adults. *Pediatrics* 37: 43-42 (1966).
- KIM, M.H.; ROSENFELD, R.L.; HOSSEINIAN, A.H. en SCHNEIR, H.G.: Ovarian hyperandrogenism with normal and abnormal histologic findings of the ovaries. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 134: 445-452 (1979).
- KIRSCHNER, M.A.; BARDIN, C.W.; HEMBREE, W.C. en ROSS, G.T.: Effect of estrogen administration on androgen production and plasma luteinizing hormone in hirsute women. *J. clin. Endocrin.* 30: 727-732 (1970).
- KIRSCHNER, M.A. en JACOBS, J.B.: Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute women. *J. clin. Endocrin.* 33: 199-209 (1971).
- KIRSCHNER, M.A. en BARDIN, C.W.: Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 21: 767-788 (1972).
- KIRSCHNER, M.A.; SINHAMAHAPATRA, S.; ZUCKER, J.R.; LORIAUX, L. en NIESCHLAG, E.: The production, origin and role of dehydroepiandrosterone and Δ^5 -androstenediol as androgen prehormones in hirsute women. *J. clin. Endocrin.* 37: 183-189 (1973).
- KIRSCHNER, M.A.; ZUCKER, J.R. en JESPERSEN, D.L.: Idiopathic hirsutism - an ovarian abnormality. *New. Engl. J. Med.* 294: 637-640 (1976).
- KIRSCHNER, M.A.; ZUCKER, J.R. en JESPERSEN, D.L.: Ovarian and adrenal vein catheterization studies in women with idiopathic hirsutism. In: Serio, M. The endocrine function of the human ovary, blz. 443-456 (London Ac. Press, 1976).
- KNUDSEN, J.F.; COSTOFF, A. en MAHESH, V.B.: Dehydroepiandrosterone - induced polycystic ovaries and acyclicity in the rat. *Fertil. Steril.* 26: 807-817 (1975).
- KORTH-SCHUTZ, S.; VIRDIS, R.; SAENGER, P.; CHOW, D.M.; LEVINE, L.S. en NEW, M.J.: Serum androgens as a continuing index of adequacy of treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J. clin Endocrin.* 46: 452-458 (1978).
- KRIEGER, D.T.; ALLEN, W.; RIZZO, F. en KRIEGER, H.P.: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J. clin. Endocrin.* 31: 266-284 (1971).

- KURACHI, K.; MIYAZAKI, M.; MIZUTANI, S. en MATSUMOTO, K.: Plasma testosterone and urinary steroids in Japanese women with polycystic ovaries. *Acta endocrin., Kbh.* 68: 293-302 (1971).
- KUTTENN, F.; MOWSZOWICZ, J.; SCHAISON, G. en MAUVAIS-JARVIS, P.: Androgen producton and skin metabolism in hirsutism. *J. clin. Endocrin.* 75: 83-91 (1977).
- LACHELIN, G.C.L.; BARNETT, M.; HOPPER, B.R.; BRINK, G. en YEN, S.S.C.: Adrenal function in normal women and women with polycystic ovary syndrome. *J. clin. Endocrin.* 49:892-898 (1979).
- LAWRENCE, D.M.: Steroid excretion in the Stein-Leventhal syndrome, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 75: 922-928 (1968).
- LAWRENCE, D.M.; MCCARRIGLE, H.H.G.; RADWANSKA, E. en SWYER, G.J.M.: Plasma testosterone and androstenedione levels during monitored induction of ovulation in infertile women with 'simple' amenorrhoea and with the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocr.* 5: 609-618 (1976).
- LEUNISSEN, W.J.J. en THIJSEN, J.H.H.: Gaschromatografische bepaling van steroidprofielen. *Paramedica* 2: 4-10 (1979).
- LEVENTHAL, M.L. en SCOMMEGNA, A.: Multiglandular aspects of the Stein-Leventhal syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 87: 445-454 (1963).
- LEYMARIE, P. en SAVARD, K.: Steroid hormone formation in the human ovary. VI Evidence for two pathways of synthesis of androgens in the stromal compartment. *J. clin. Endocrin.* 28: 1547-1544 (1968).
- LIDDLE, G.W.: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushings's syndrome. *J. clin. Endocrin.* 20: 1539-1560 (1960).
- LIPSETT, M.B. en HÖKFELT, B.: Conversion of 17 α -hydroxypregnenolone to cortisol. *Experientia*, 17: 449-450 (1961).
- LIPSETT, M.B.; MIGEON, C.J.; KIRSCHNER, M.A. en BARDIN, C.W.: Physiologic basis of disorders of androgen metabolism. *Ann. intern. Med.* 68: 1327-1344 (1970).
- LLOYD, C.W.; LOBOTSKY, J.; BAIRD, D.T.; MCCracken, J.A.; WEISZ, J.I.; PUPKIN, M.; ZANARTU, J. en PUGA, J.: Concentration of unconjugated estrogens, androgens and gestagens in ovarian and peripheral venous plasma of women: the normal menstrual cycle. *J. clin. Endocrin.* 32: 155-166 (1971).
- LOBOTSKY, J. en LLOYD, C.W.: Variations in the concentration of androstenedione in peripheral plasma of women during the day and during the menstrual cycle. *Steroids*, 22: 133-137 (1973).
- LORENZO, E.M.: Familial study of hirsutism. *J. clin. Endocrin.* 31: 556-564 (1970).

- LOUVET, J.P.; HARMAN, S.M.; SCHREIBER, J.R. en ROSS, G.T.: Evidence for a role of androgens in follicular maturation. *Endocrinology*, Springfield. 97: 366-372 (1975).
- MACGREGOR, A.H.; JOHNSON, J.E. en BUNDE, C.A.: Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 19: 616-622 (1968).
- MAHESH, V.B.; GREENBLATT, R.B.; AYDAR, C.K. en ROY, S.: Secretion of androgens by the polycystic ovary and its significance. *Fertil. Steril.* 13: 513-530 (1962).
- MAHESH, V.B.; TOLEDO, S.A. en MATTAR, E.: Hormone levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 51: 643-695 (1978).
- MAHOUDEAU, J.A.; BARDIN, C.W. en LIPSETT, M.B.: The metabolic clearance rate and origin of plasma dihydrotestosterone in man and its conversion to the 5 α -androstane diols. *J. clin. Invest.* 50: 1338-1344 (1971).
- MAINWARING, W.J.P.: The mechanism of action of androgens. (Springer Verlag, New York 1977).
- EL MAKHZANGY, M.N.; WYNN, V. en LAWRENCE, D.M.: Sex hormone binding globulin capacity as an index of oestrogenicity or androgenicity in women on oral contraceptive steroids. *Clin. Endocr.* 10: 39-45 (1979).
- MAROULIS, G.B.; MANLIMOS, F.S. en ABRAHAM, G.E.: Comparison between urinary 17-ketosteroids and serum androgens in hirsute patients. *Obstet. Gynec.*, N.Y. 49: 454-458 (1977).
- MASCHLER, J.; SALZBERGER, M. en FINKELSTEIN, M.: 11 β -hydroxylase with affinity to C-21-deoxysteroids from ovaries of patients with polycystic ovary syndrome. *J. clin. Endocrin.* 41: 999-1002 (1975).
- MASSA, R.; STUPNICKA, E.; KNIWALD, Z. en MARTINI, L.: The transformation of testosterone into dihydrotestosterone by the brain and the anterior pituitary. *J. Steroid. Bioch.* 3: 385-399 (1972).
- MATTHIJSEN, C. en GOLDZIEHER, J.W.: Analysis of total, grouped, and individual urinary 17-ketosteroids; a critical evaluation. *Acta endocrin., Kbh.* 68: 311-333 (1971).
- MAUVAIS-JARVIS, P. en BEAULIEU, E.E.: Urinary 17-ketosteroids conjugates in hirsutism. *J. clin. Invest.* 41: 1690-1698 (1962).
- MAUVAIS-JARVIS, P.; CHANANSOL, G. en BOBAS-MASSON, F.: Simultaneous determination of urinary androstane diol and testosterone as an evaluation of human androgenicity. *J. clin. Endocrin.* 36: 452-459 (1973).
- MEIKLE, A.W.; STRINGHAM, J.D.; WILSON, D.E. en DOLMAN, L.J.: Plasma 5 α -reduced androgens in men and hirsute women: role of adrenals and gonads. *J. clin. Endocrin.* 48: 969-975 (1979).

- MERCIER-BODARD, C.; ALFSEN, A. en BEAULIEU, E.E.: Sex steroid binding plasma protein (SBP). *Acta endocrin., Kbh. suppl.* 147: 204-224 (1970).
- METCALF, M.G.: The excretion of androsterone and etiocholanolone as a function of adrenocortical and gonadal activity. *Clin. Biochem.* 5: 19-32 (1972).
- METCALF, M.G.: Gaschromatographic procedures for the measurement of pregnanediol, androsterone, etiocholanolone and dihydroepiandrosterone. In: Curry, A.S. and Newitt, J.V. *Biochemistry of women: methods for clinical investigation.* (C.R.C. Press, Cleveland 1974).
- METCALF, M.G.; ESPINER, E.A. en DONALD, R.A.: Lack of effect of prolactine suppression on plasma dehydroepiandrosterone sulphate. *Clin. Endocr.* 10: 539-544 (1979).
- MOOLENAAR, A.J. en VAN SETERS, A.P.: Gaschromatographic determination of steroids in the urine of patients with Cushing's syndrome. *Acta endocrin., Kbh.* 67: 303-315 (1971).
- MULLER, S.A.: Hirsutism: a review of the genetic and experimental aspects. *J. invest. Derm.* 60: 457-474 (1973).
- MOYER, T.P.; CARPENTER, P.C.; JIANG, N.S. en MACHACEK, D.: Fractionation of urinary ketosteroids. *Mayo Clin. Proc.* 53: 601-606 (1978).
- NADLER, R.D.: Intrahypothalamic locus for induction of androgen sterilization in neonatal female rats. *Neuroendocrinology* 9: 349-357 (1972).
- NAFTOLIN, F.; RYAN, K.J.; DAVIES, I.J.; REDDY, V.V.; FLORES, F.; PETRO, Z. en KUHN, M.: The formation of estrogens by central neuroendocrine tissues. *Recent Progr. Hormone Res.* 31: 295-319 (1975).
- McNATTY, K.P.; BAIRD, D.T.; BOLTON, A.; CHAMERS, P.; CORKER, C.S. en McLEAN, H.: Concentration of estrogens and androgens in human ovarian venous plasma and follicular fluid throughout the menstrual cycle. *J. Endocrin.* 71: 77-85 (1976).
- McNATTY, K.P.; SMITH, D.M.; MAKIS, A.; DEGRARIA, C.; TULCHINSKY, D.; OSATHANOND, R.; SCHIFF, J. en RYAN, K.J.: The intra-ovarian sites of androgen and estrogen formation in women with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by in-vitro experiments (*J. clin. Endocrin.* 50: 755-763 (1980).
- NEEDHAM, J. en LU, G.D.: Sex hormones in the middle ages. *Endeavour* 29: 130 (1968).
- NEW, M.J.; LORENTZEN, F.; PANG, S.; GUNCZLER, P.; DUPONT, B. en LEVINE, L.S.: 'Acquired' adrenal hyperplasia with 21-hydroxylase deficiency is not the same genetic disorder as congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocrin.* 48: 356-359 (1979).

- NICOLIS, G.L.; BABICH, A.M.; MITTY, H.A. en GABRILOVE, L.J.: Observations on the cortisol content of human adrenal venous blood. *J. clin. Endocrin.* 38: 638-645 (1974).
- NIESCHLAG, E.; LORIAUX, D.L.; RUDER, H.J.; ZUCKER, J.R.; KIRSCHNER, M.A. en LIPSETT, M.B.: The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. *J. Endocrin.* 57: 123-134 (1973).
- NORTHROP, G.; ARCHIE, J.T.; PATEL, S.K. en WILBANKS, G.D.: Adrenal and ovarian vein androgen levels and laparoscopic findings in hirsute women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 122: 192-198 (1975).
- OLIVO, J.; SOUTHERN, A.L.; GORDON, G.G. en TOCHIMOTO, S.: Studies of the protein binding of testosterone in plasma in disorders of thyroid function: effect of therapy. *J. clin. Endocrin.* 31: 539-545 (1970).
- OSBORN, R.H. en YANNONE, M.E.: Plasma androgens in the normal and androgenic female: a review. *Obstet. gynec. Surv.* 26: 195-228 (1971).
- PARKER, C.R.; BRUNETEAU, D.W.; GREENBLATT, R.B. en MAHESH, V.B.: Peripheral, ovarian and adrenal vein steroids in hirsute women: acute effects of human chorionic gonadotropin and adrenocorticotrophic hormone. *Fertil. Steril.* 26: 877-888 (1975).
- PARKER, C.R. en MAHESH, V.B.: Interrelationship between excessive levels of circulating androgens in blood and ovulatory failure. *J. Reprod. Med.* 17: 75-90 (1976).
- PARKER, L.N.; CHANG, S. en ODELL, W.D.: Adrenal androgens in patients with chronic marked elevation of prolactin. *Clin. Endocr.* 8: 1-5 (1978).
- PARKER, L.N. en ODELL, W.D.: Control of adrenal androgen secretion. *Adrenal Androgens. Symposium Siena, 7-9th October 1979.*
- PATTON, W.C.; BERGER, M.J.; THOMPSON, I.E.; CHONG, A.P.; GRIMES, E.M. en TAYMOR, M.L.: Pituitary gonadotropin responses to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in patients with typical and atypical polycystic ovary disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121: 382-386 (1975).
- PAULSON, J.D.; KELLER, D.W.; WIEST, W.G. en WARREN, J.C.: Free testosterone concentration in serum: elevation is the hallmark of hirsutism. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 128: 851-857 (1977).
- PEARLMAN, W.H.; CRÉPY, O. en MURPHY, M.: Testosterone-binding levels in the serum of women during the normal menstrual cycle, pregnancy and the post-partum period. *J. clin. Endocrin.* 27: 1012-1018 (1967).
- PEEREBOOM-WYNIA, J.D.R.: De invloed van androgene steroïden op de haargroei. *Ned. T. Geneesk.* 118: 1514-1518 (1974).
- PÉZARD, A.: Biologie générale sur la détermination des caractères sexuels secondaire chez les gallinacés. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 153: 1027 (1911).

- PHILIP, J.; SELE, V. en TROLLE, D.: Primary amenorrhea. *Fertil. Steril.* 16: 795-804 (1965).
- PLATE, W.P.: Hirsutism in ovarian hyperthecosis. *Acta endocrin., Kbh.* 8: 17-32 (1951).
- PLATE, W.P.: The pathologic anatomy of the Stein-Leventhal syndrome. *Fertil. Steril.* 9: 545-554 (1958).
- PLATE, W.P.: Vijfentwintig jaren syndroom van Stein-Leventhal. *Ned. T. Verlosk.* 60: 198-205 (1960).
- PLEWIG, G.: Non-hormonal therapy of acne; in Hammerstein, J.; Lachnit-Fixson, U.; Neumann, F. en Plewig, G.: *Androgenization in women*, blz. 127 e.v. (Excerpta Medica. Amsterdam 1980).
- POLANSKY, S.: Luteinizing hormone, adrenal androgenesis and polycystic ovarian disease. *Obstet. Gynec., N.Y.* 45: 451-454 (1975).
- RAJ, S.G.; THOMPSON, J.E.; BERGER, M.J.; TALERT, L.M. en TAYMOR, M.L.: Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynec., N.Y.* 52: 169-171 (1978).
- REBAR, R.; JUDD, H.L.; YEN, S.S.C.; RAKOFF, J.; VANDENBERG, C. en NAFTOLIN, F.: Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J. clin. Invest.* 57: 1320-1329 (1976).
- RICE, B.F. en SAVARD, K.: Steroid hormone formation in the human ovary. IV Ovarian stromal compartment, formation of radioactive steroids from acetate -1-¹⁴C and action of gonadotropins. *J. clin. Endocrin.* 26: 593 (1966).
- RICHARDS, G.E.; GRUMBACH, M.M.; KAPLAN, S.L. en CONTE, F.A.: The effect of long acting glucocorticoids on menstrual abnormalities in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocrin.* 47: 1208-1215 (1978).
- RIVAROLA, M.A.; SINGLETON, R.T. en MIGEON, C.J.: Splanchnic extraction and interconversion of testosterone and androstenedione in man. *J. clin. Invest.* 46: 2095-2100 (1967).
- RIVAROLA, M.A.; SAEZ, J.M.; JONES, H.W.; SEEGAR JONES, G. en MIGEON, C.J.: The secretion of androgens by the normal, polycystic and neoplastic ovaries. *John Hopk. Hosp. Bull.* 21: 82-90 (1967).
- RIVERA, R.; DORFMAN, R.J. en FORCHIELLI, E.: A modified method for the analysis of urinary 17-ketosteroids, pregnanediol and pregnanetriol by gas liquid chromatography in normal subjects and subjects with various endocrine disorders. *Acta endocrin., Kbh.* 54: 37-50 (1967).

- RODRIGUEZ-RIGAU, L.J.; STEINBERGER, E.; ATKINS, B.J. en LUCCI, J.A.: Effect of testosterone on human corpus luteum steroidogenesis in vitro. *Fertil. Steril.* 31: 448-450 (1979).
- ROLLAND, R.: Het polycysteuze ovariumsyndroom. *Het medisch jaar*, blz. 169-179 (Bohn, Scheltema en Holkema, Utrecht 1980).
- ROMMERTS, F.F.G. en VAN DER MOLEN, H.J.: Occurrence and localizations of 5α -steroids reductase, 3α - and 17β -hydroxysteroid dehydrogenases in hypothalamus and other brain tissues of the male rat. *Biochim. biophys. Acta* 248: 489-502 (1971).
- ROSENFELD, R.L.: Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of unbound plasma androgens in normal and hirsute subjects. *J. clin. Endocrin.* 32: 717-728 (1971).
- ROSENFELD, R.L.; EHRLICH, E.N. en CLEARY, R.E.: Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. *J. clin. Endocrin.* 34: 92-98 (1972).
- ROSENFELD, R.L.: The role of androgens in growth and development of the fetus, child and adolescent. *Adv. Pediat.* 19: 171-212 (1972).
- ROSENFELD, R.L.: Relationship of androgens to female hirsutism and infertility. *J. Reprod. Med.* 11: 87-95 (1973).
- ROSENFELD, R.L.: Studies of the relation of plasma androgen levels to androgen action in women. *J. Steroid. Biochem.* 6: 695-702 (1975).
- ROSENWAKS, Z.; LEE, P.A.; JONES, G.S.; MIGEON, C.J. en WENTZ, A.C.: An attenuated form of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocrin.* 49: 335-339 (1979).
- ROSNER, W.: A simplified method for the quantitative determination of testosterone-estradiol-binding globulin activity in human plasma. *J. clin. Endocrin.* 34: 983-988 (1972).
- RÜMKE, C.L. en BEZEMER, P.D.: Methoden voor de bepaling voor normale waarden. I. Algemene beschouwingen en beschrijving van enkele gangbare procedures. *Ned. T. Geneesk.* 116: 1224-1230 (1972).
- RÜMKE, C.L. en BEZEMER, P.D.: Methoden voor de bepaling voor normale waarden. II. Nieuwe methoden. *Ned. T. Geneesk.* 116: 1559-1568 (1972).
- RUTTEN, G.A.F.M. en LUYTEN, J.A.: Analysis of steroids by high resolution gas-liquid chromatography. I. Preparation of apolar columns, *J. chromatography* 74: 177-192 (1972).
- RYAN, K.J.; PETRO, Z. en KAISER, J.: Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa-theca cells. *J. clin. Endocrin.* 28: 355 (1968).
- SALEMANS, T.H.B.: Gaschromatografische bepaling van zes 17-ketosteroiden, pregnaandiol en pregnaantriol in urine. Scriptie keuzevakstage, Kath. Universiteit Nijmegen (1979).

- SANSONE, G. en REISNER, R.M.: Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin - a possible pathogenic factor in acne. *J. invest. Derm.* 56: 366-375 (1971).
- SARRIS, S.; SWYER, G.J.M.; WARD, R.H.T.; LAWRENCE, D.M.; MCCARRIGLE, H.H. en LITTLE, V.: The treatment of mild adrenal hyperplasia and associated infertility with prednisone. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 85: 251-253 (1978).
- SCHALLY, A.V.; REDDING, T.W. en ARIMURA, A.: Effect of sex steroids on pituitary responses to LH- and FSH-releasing hormone in vitro. *Endocrinology, Springfield.* 93: 893-902 (1973).
- SCHMIDT-ELMENDORFF, H. en STEYER, M.: Klinische Erfahrungen mit einem niedrig dosierten Antiandrogen (cyproteronazetat) und Äthinylöstradiol bei Frauen mit Virilisierungserscheinungen. *Geburtsh. Frauenheilk.* 37: 297-303 (1977).
- SCHOEMAKER, J.: Hirsutism, *Proc. of the Postgraduate course in Reproductive Endocrinology*, blz. 215, Amsterdam (1979).
- SCHREIBER, J.R.; REID, R. en ROSS, G.T.: A receptor-like testosterone-binding-protein in ovaries from estrogen-stimulated hypophysectomized immature female rats. *Endocrinology, Springfield.* 98: 1206-1213 (1976).
- SEEGAR JONES, G.; COLSTON WENTZ, A.; ROSENWAKS, Z. en SCHOEMAKER, J.: Dynamic testing of hypothalamic-pituitary function in abnormalities of ovulation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 129: 760-776 (1977).
- SEELLEN, J.C. en BAKKER, J.H.J.: De betekenis van prednison bij de behandeling van amenorrhoe en anovulatoire bloedingen. *Ned. T. Verlosk.* 60: 161-184 (1960).
- SEPPÄLÄ, M. en HIRVONEN, E.: Raised serum prolactin levels associated with hirsutism and amenorrhoea. *Brit. med. J.* 4: 144-145 (1975).
- SEPPÄLÄ, M.; HIRVONEN, E.; UNNÉRUS, H.A.; RAUTA, T. en LAATIKAINEN, T.: Prolactin and testosterone: independent circulating levels in hyperprolactinemic and normal prolactinemic amenorrhea. The effect of prolactin suppression by bromocriptine. *J. clin. Endocrin.* 43: 198-200 (1976).
- SHAW, R.W.; DUIGNAN, N.M. en BUTT, W.R.: Hypothalamic-pituitary relationships in the polycystic ovary syndrome. Serum gonadotrophin levels following injection of oestradiol benzoate. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 82: 952-957 (1975).
- SHAW, R.W.; DUIGNAN, N.M.; BUTT, W.R.; LOGAN-EDWARDS, R. en LONDON, D.R.: Modification by sex steroids of LHRH response in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocr.* 5: 495-502 (1976).
- SHEARMAN, R.P. en COX, R.J.: The enigmatic polycystic ovary. *Obstet. gynec. Surv.* (1967).

- SHIPPEL, S.: The ovarian theca cell. Part IV - The hyperthecosis syndrome. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 62: 321-353 (1955).
- SHUSTER, S.: Primary cutaneous virilism or idiopathic hirsuties? *Brit. med. J.* 2: 285-286 (1972).
- SIZONENKO, P.C.; SCHNINDER, A.M.; KOHLBERG, I.J. en PANNIER, L.: Gonadotrophin, testosterone and oestrogen levels in relation to ovarian morphology in 11 β -hydroxylase deficiency. *Acta endocrin., Kbh.* 71: 539-550 (1972).
- SMALS, A.G.H.; KLOPPENBORG, P.W.C. en BENRAAD, T.J.: Plasma testosterone profiles in Cushing's syndrome. *J. clin. Endocrinol Metab.* 45: 240-245 (1977).
- SMITH, K.D.; STEINBERGER, E. en PERLOFF, W.H.: Polycystic ovarian disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93: 994-1001 (1965).
- SOUTHREN, A.L.; GORDON, G.G. en TOCHIMOTO, S.: Further study of factors affecting the metabolic clearance rate of testosterone in man. *J. clin. Endocrin.* 28: 1105-1112 (1968).
- SOUTHREN, A.L.; GORDON, G.G.; TOCHIMOTO, S.; OLIVO, J.; SHERMAN, D.H. en PINZON, G.: Testosterone and androstenedione metabolism in the polycystic ovary syndrome: studies of the percentage binding of testosterone in plasma. *J. clin. Endocrin.* 29: 1356-1363 (1969).
- SOUTHREN, A.L.; OLIVO, J.; GORDON, G.G. en TOCHIMOTO, S.: The effect of norit extraction on the plasma binding of testosterone in normal men and in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin. chim. Acta* 30: 538-540 (1970).
- SPARK, R.F.; KETTYLE, W.R. en EISENBERG, H.: Cortisol dynamics in the adrenal venous fluid. *J. clin Endocrin.* 39: 305-310 (1974).
- STARLING, E.H.: The chemical correlation of the functions of the body. *Lancet* 11: 339 (1905).
- STEIN, J.F. en LEVENTHAL, M.L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 29: 181-191 (1935).
- STEINBERGER, E.; SMITH, K.D.; TCHOLAKIAN, R.K. en RODRIGUEZ-RIGAU, L.J.: Testosterone levels in female partners of infertile couples: relationship between androgen levels in the woman, the male factor and the incidence of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 133: 133-138 (1979).
- STEINBERGER, E.: Hyperandrogenism and female infertility. *Endocrinology of human infertility: new aspects. Sero Symposium* September 29-October, 1, Oxford (1980).
- STENCHEVER, M.A.; MCINTYRE, M.N.; JARVIS, J.A. en HEMPEL, J.M.: Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein-Leventhal syndrome. *Obstet. Gynec., N.Y.* 32: 794-801 (1968).

- STRAUSS, J.S. en POCHI, P.E.: The human sebaceous gland: its regulation by steroidal hormones and its use as an endorgan for assaying androgenicity in vivo. *Recent Progr. Hormone, Res.* 19: 385 (1963).
- STRIK, v., R.: Personal commun. (1979).
- TAUSK, M.: *Farmacologie van de hormonen*, 4e druk. (Elsevier, Amsterdam 1976).
- THOMAS, J.P.: Adrenocortical function in Stein-Leventhal syndrome. *J. clin. Endocrin.* 28: 1781-1783 (1968).
- THOMAS, J.P. en OAKE, R.J.: Androgen metabolism in the skin of hirsute women. *J. clin. Endocrin.* 38: 19-22 (1974).
- THORNER, M.O.; MCNEILLY, A.S.; HAGAN, C. en BESSER, G.M.: Long-term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine. *Brit. med. J.* 2: 419-422. (1974).
- TOAFF, R.; TOAFF, M.E.; GOULD, S. en CHAYEN, R.: Role of androgenic hyperactivity and anovulation. *Fertil. Steril.* 29: 407-413 (1978).
- TULCHINSKY, D. en CHOPRA, I.J.: Estrogen-androgen imbalance in patients with hirsutism and amenorrhea. *J. clin. Endocrin.* 39: 164-169 (1974).
- TYLER, J.P.P.; NEWTON, J.R. en COLLINS, W.P.: Variations in the concentration of testosterone in peripheral venous plasma from healthy women. *Acta endocrin., Kbh.* 80: 542-550 (1975).
- VALKOV, I.M. en DOKUMOV, S.I.: Effect of ovarian wedge resection for the Stein-Leventhal syndrome on plasma FSH, LH, oestradiol and testosterone levels and on the responses of the pituitary to intravenous LHRH, *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 84: 539-542 (1977).
- DE VANE, G.W.; CZEKALA, N.M.; JUDD, H.L. en YEN, S.S.C.: Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 121: 496-500 (1975).
- VANDENHEUVAL, W.J.A.; SWEELLEY, C.C. en HORNING, E.C.: Separation of steroids by gaschromatography. *J. amer. chem. Soc.* 82: 3481-3482 (1960).
- VANDEWALLE, B.; DESSAINT, J.P. en RACADOT, A.: Resultats du dosage des 17-cétosteroides urinaires par chromatographic gazeuse chez le sujet normal et dans quelques cas pathologiques. *Lille Med.* 20: 180-187 (1975).
- VEJLSTED, H. en ALBRECHTSEN, R.: Biochemical and clinical effect of ovarian wedge resection in the polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynec., N.Y.* 47: 575-580 (1976).
- VERHOEVEN, A.T.M.; MASTBOOM, J.L.; VAN LEUSDEN, H.A.J.M. en VAN DER VELDEN, W.H.M.: Virilization in pregnancy coexisting with an (ovarian) mucinous cystadenoma. *Obstet. gynec. Surv.* 28: 597-621 (1973).

- VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; VAN DER STRAETEN, M. en ORIE, N.: Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. *J. clin. Endocrin.* 29: 1470-1480 (1969).
- VERMEULEN, A.; STOICA, T. en VERDONCK, L.: The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity. *J. clin. Endocrin.* 33: 759-767 (1971).
- VERMEULEN, A. en VERDONCK, L.: Plasma androgen levels during the menstrual cycle. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 125: 491-494 (1976).
- VERMEULEN, A. en ANDO, S.: Prolactin and adrenal androgen secretion. *Clin. Endocr.* 8: 195-303 (1978).
- VESTERGAARD, P.: Urinary excretion of the individual 17-ketosteroids in children. *Acta endocrin., Kbh.* 49: 436-442 (1965).
- WALDO, R.: Cyst of the distal end of the left fallopian tube and cystic degeneration of the right ovary removed one year after the removal of a portion of the left fallopian tube and small cysts from the right ovary. *Amer. J. Obstet. gynec.* 32: 444-445 (1895).
- WANROOY-OGTEROP, W.: Leerboek voor de esthéticienne, blz. 187 e.v. (The container, Oosterbeek 1975).
- WENN, R.V.; KAMBERI, J.A.; VOSSOUGH, P.; KARIMINEJAD, M.H.; TORABEE, E.; AYOUGH, F.; KEYVANJAH, M. en SARBERI, N.: Human testosterone-oestradiol binding globulin in health and disease. *Acta endocrin., Kbh.* 84: 850-859 (1977).
- WIELAND, R.G.; ZORN, E.M. en HALLBERG, M.C.: Differential studies on the mechanism of serum androgen and androgen-binding abnormalities in hirsutism. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 117: 983-986 (1973).
- WIESE, J.; FÅVANG, H.J. en GAEDE, P.: The Stein-Leventhal syndrome. Excretion of estrogens, testosterone and epitestosterone during adrenal suppression and ovarian stimulation. *Acta obstet. gynec. scand.* 48: 43-46 (1969).
- WILLIAMS, R.H.: Textbook of Endocrinology. 5th Edition (W.B. Saunders Company, Philadelphia 1974).
- WILSON, E. en GREENE, J.W.: Editorial comment to Aiman. *Obstet. Gynec., N.Y.* 51: 105-106 (1978).
- WILSON, E.A.; ERICKSON, G.F.; ZARUTSKI, P.; TULCHINSKI, D. en RYAN, K.J.: Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 134: 56-63 (1979).
- WU, C.H. en PRAZAK, L.M.: Endocrine basis for ovulation induction. *Clin. Obstet. Gynec.* 17: 65-78 (1974).
- WU, C.H. en MIKHAIL, G.: Plasma hormone profile in anovulation. *Fertil. Steril.* 31: 258-266 (1979).

- YEN, S.S.C.; VELA, P. en RYAN, K.J.: Effect of clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: relationship between serum gonadotropin and corpus luteum function. *J. clin. Endocrin.* 31: 7-13 (1970).
- YEN, S.S.C.; VELA, P. en RANKIN, J.: Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J. clin. Endocrin.* 30: 435-442 (1970).
- YEN, S.S.C. en TSAI, C.C.: The bifasic pattern in the feedback action of ethinyl estradiol on the release of pituitary FSH and LH. *J. Clin. Endocrin.* 33: 882-887 (1971).
- YEN, S.S.C.; TSAI, C.C.; NAFTOLIN, F.; VANDENBERG, G. en AJABOR, L.: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J. clin. Endocrin.* 34: 671-675 (1972).
- YEN, S.S.C.; VANDENBERG, G.; REBAR, R. en EHARA, Y.: Variation of pituitary responsiveness to synthetic LRF during different phases of the menstrual cycle. *J. clin. Endocrin.* 35: 931-934 (1972).
- YEN, S.S.C.; VANDENBERG, G. en SILER, T.M.: Modulation of pituitary responsiveness to LRF by estrogen. *J. clin. Endocrin.* 39: 170-177 (1974).
- YEN, S.S.C.; CHANEY, C. en JUDD, H.L.: Functional aberrations of the hypothalamic-pituitary system in polycystic ovary syndrome: a consideration of the pathogenesis. In Serio, M.: *The endocrine function of the human ovary*, blz. 373-384 (London Ac. Press, 1976).
- YEN, S.S.C. en JAFFE, R.B.: *Reproductive endocrinology* (W.B. Saunders Company, Philadelphia 1978).
- ZARATE, A.; HERNÁNDEZ-AYUP, S. en RIOS-MONTIEL, A.: Treatment of anovulation in the Stein-Leventhal syndrome. Analysis of 90 cases. *Fertil. Steril.* 22: 188-193 (1971).
- ZARATE, A.; CANALES, E.S.; DE LA CRUZ, A.; SORIA, J. en SCHALLY, A.V.: Pituitary response to synthetic LHRH in Stein-Leventhal syndrome and functional amenorrhea. *Obstet. Gynec., N.Y.* 41: 803-808 (1973).
- ZIMMERMAN, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 233: 257-264 (1935).
- ZORN, E.M.; WIELAND, R.G. en HALLBERG, M.C.: 17β -ol androgens and free index in hirsute and hirsute obese women. *Fertil. Steril.* 27: 916-920 (1976).

CURRICULUM VITAE

- 12 Oktober 1946: Geboren te Heerlen.
- 1963 : Eindexamen H.B.S.-B aan het St. Bernardinuscollege te Heerlen.
- 1963 - 1965 : Studie Biologie aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen.
- 1965 - 1972 : Studie Geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen.
Artsexamen april 1972.
- 1972 - 1974 : Assistentschappen Interne Geneeskunde, Chirurgie en Gynaecologie in het St. Jozef Ziekenhuis te Kerkrade.
: Waarnemingen huisartspraktijken in Garderen, Koningsbosch, Buchten en Hulsberg.
: Tropencursus voor artsen aan het Koninklijk Instituut voor de Tropen te Amsterdam.
- 1974 - 1976 : Medical Officer in-charge van het St. Mary's Hospital te Okpoga, Benue Plateau State, Nigeria.
- 1976 - 1981 : Opleiding tot gynaecoloog.
: Van 15 februari 1976 tot 1 mei 1979 in het de Wever Ziekenhuis te Heerlen (opleider dr. L.A. Schellekens met dr. Th.J. van Sante, dr. J.E.G.M. Stoot en dr. J.M.H. Ubachs).
: Vanaf 1 mei 1979 tot 1 januari 1980 als hoofdassistent in de Vroedvrouwschool te Heerlen (directeur dr. R.J.J. Omers).
: Van 1 januari 1980 tot 15 februari 1981 in het St. Laurentius Ziekenhuis te Roermond (Opleider dr. J.H.A. de Leeuw met J.J.C.M. Kornman en N.T.C.M. de Pree).
- 1981 : Vanaf 1 maart 1981 als gynaecoloog werkzaam in het Medisch Centrum te Geleen in associatie met dr. C.W.J. Belder en J.W.G. Haest.

