

Ontwikkeling en selectie van follikels als voorwaarde voor vrouwelijke vruchtbaarheid

N.S. MACKLON

De ontwikkeling van de preovulatoire follikel duurt tenminste 85 dagen. Het is een proces waarbij de start door toeval wordt bepaald en dat wordt gestimuleerd door gonadotropines. Het laatste deel van de ontwikkeling is afhankelijk van FSH, dat in de normale menstruatiecyclus toeneemt tijdens de overgang van de luteale naar de folliculaire fase. De hoogte en duur van de toename van het FSH beïnvloedt het aantal follikels (normaliter één) dat zich zal ontwikkelen naar het pre-ovulatoire stadium, in plaats van af te sterven. Het is gebleken dat er bij normaal ovulerende vrouwen een grote interindividuele variatie in het FSH-niveau tijdens de folliculaire fase bestaat. Dit zou het gevolg kunnen zijn van individuele verschillen in de aanpassing van het FSH-signaal door intra-ovariële factoren zoals insulín-like groei factoren (IGF) en inhibine. Na de ovulatie luteïniseert de lege follikel en gaat over tot productie van voornamelijk progesteron. Wanneer er geen zwangerschap ontstaat is stopt het corpus luteum na enige tijd te functioneren en daalt de concentratie van progesteronen en oestrogenen. De afgenomen terugkoppeling naar de hypothalamus resulteert in een toename van het FSH, waardoor de volgende groep follikels weer in staat wordt gesteld het laatste deel van de rijpingsfase in te gaan.

Trefwoorden: ovarium, follikel, ontwikkeling, LH, FSH, IGF, inhibine.

Een meisje dat net geboren is heeft ongeveer 2 miljoen primordiale follikels in haar eierstokken (1). Elke follikel bevat een oöcyt die overgebleven is in de profase van de eerste meiose. De afname van het aantal van deze primordiale follikels, die begint voor de geboorte, zet zich gedurende de jeugd jaren voort zodat er tegen de menarcheleeftijd ongeveer 500.000 follikels over zijn (2). Gedurende de reproductieve jaren vindt de follikelafname plaats met een snelheid van ongeveer 1000 per maand en gaat sneller na het 35^e levensjaar (3) tot aan de menopauze, wanneer de voorraad follikels op is. De meerderheid van de follikels verdwijnt door een atretisch proces van geprogrammeerde celdood dat apoptose genoemd wordt (4). Gedurende de foetale fase en de kinderjaren heeft

follikelontwikkeling plaats tot aan het vroeg antrale stadium (5). Gedurende de gehele vruchtbare periode zullen slechts ongeveer 400 eiblaasjes rijpen en ovuleren. In dit artikel worden de factoren die meespelen in het begin van primordiale follikelgroei, follikel 'recruitment' en dominante follikelselectie, in de normale menstruele cyclus beschreven.

Vroegfolliculaire ontwikkeling

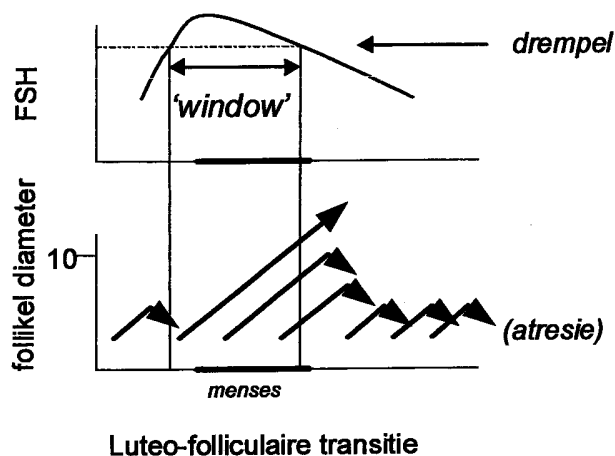
Complete follikelrijping duurt tenminste 85 dagen (6). Het begin van de groei van de primordiale follikel vindt plaats volgens een ononderbroken en willekeurig patroon. De factoren die bepalen wanneer een primordiale follikel in een groeifase zal komen blijven echter onduidelijk. In de eerste fase van de groei voltrekt zich een vergroting van de oöcyt die zich binnen de follikel bevindt en een proliferatie van de omliggende lagen van granulosa cellen om zo de primordiale follikel te gaan vormen. Daarna differentieert het stroma van de follikel tot een theca interna en een theca externa. Bij de theca interna komen de LH-receptoren tot ontwikkeling en de secundaire follikel ontstaat (7); daarna komen de FSH-receptoren op de granulosa cellen tot ontwikkeling (8,9). De ontwikkeling van de primordiale follikel tot zo ver duurt een paar maanden en de volgende fase van ontwikkeling van de vroege antrale tot de pre-ovulatoire follikel duurt ongeveer drie maanden (10). Alhoewel het begin van follikelgroei onafhankelijk lijkt te zijn van stimulatie door gonadotropinen (11), is de laatste fase van de follikelontwikkeling tot het preovulatoire stadium afhankelijk van de FSH-stimulatie (12). Hoeveel follikels er doorgaan tot het laatste stadium van de ontwikkeling is afhankelijk van de duur en mate van de FSH-stimulatie. Voor de menstruatie houdt het corpus luteum op met de productie van steroïden en de oestrogeenspiegels dalen (13). De FSH-spiegel kan dan stijgen en deze stijging veroorzaakt de verdere ontwikkeling van een beperkt cohort follikels.

Endocriene veranderingen in de ontwikkelende follikel

Tijdens de laatste paar weken van de follikelontwikkeling die plaatsvindt tijdens de folliculaire fase van de menstruele cyclus heeft LH een synergetische werking met FSH. Thecacellen worden gestimuleerd door LH om androsteendion en testosteron te doen synthetiseren uit cholesterol. Dit proces vindt plaats met behulp van cytochroom p450 side-chain cleavage oxidases en 3 β -hydroxysteroiddehydrogenase. In de granulosa cellen wordt aromatase-activiteit geïnduceerd door FSH, onder invloed waarvan androsteendion en testosteron worden omgezet in oestron en

Sector Voortplantingsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam

Correspondentie: Dr. N.S. Macklon, gynaecoloog. Sector Voortplantingsgeneeskunde, Erasmus Universiteit Medisch Centrum Rotterdam. Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam. e-mail: Macklon@gyna.azr.nl

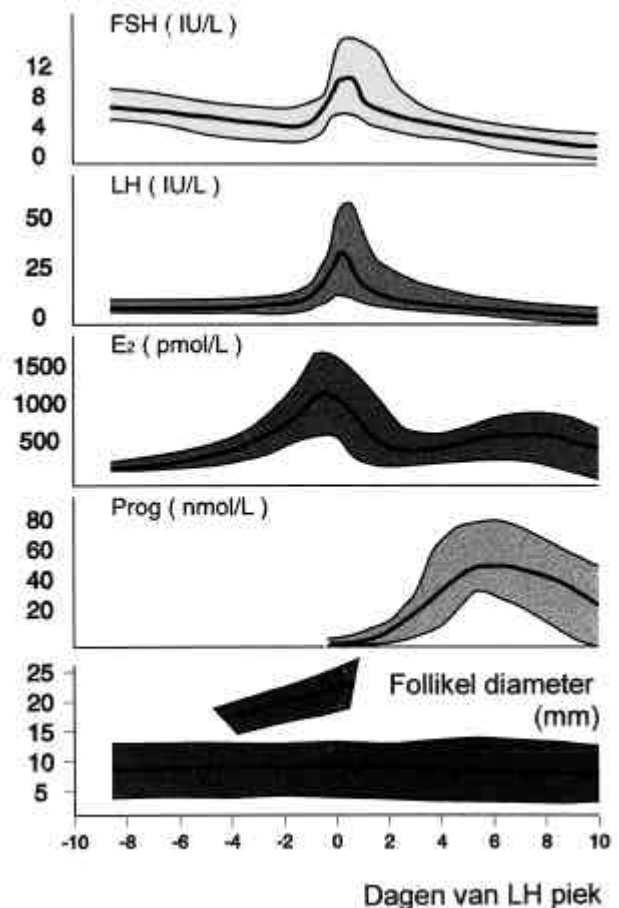


Figuur 1. Wanneer de FSH-drempel wordt bereikt tijdens de normale cyclus wordt de groei van het cohort van kleine antrale follikels gestimuleerd. De duur van deze periode waarbinnen de drempel wordt bereikt, het 'FSH-window', zorgt dat er één follikel doorgaat met de ontwikkeling. De rest van de follikels reageert op dalende FSH-spiegels met atresie.

oestradiol. De betrokkenheid van twee celtypen en twee hormonen in de productie van oestrogenen uit cholesterol heeft geleid tot het concept van de 'twee cellen, twee gonadotrofines'-theorie. Bovendien heeft FSH ook een belangrijke rol in de inductie van LH-receptoren evenals in de vorming van FSH-receptoren (14). Androsteendion en testosteron zijn de belangrijkste steroïden gemaakt door de antrale follikels en zijn in grote hoeveelheden aanwezig in de follikels van alle maten (15,16). De oestrogeenproductie daarentegen is afhankelijk van de diameter van de follikel. Meerdere studies hebben aangetoond dat er een consistente correlatie bestaat tussen de oestrogeenproductie en een follikeldiameter > 8 mm (15-17). Bij kleinere follikels is er geen verband tussen de afmeting en de oestrogeenconcentratie. Deze gegevens pleiten voor selectie van de dominante follikel in een relatief laat stadium van de follikelontwikkeling, na de recruitment van een cohort van follikels en dus niet vroeg in de folliculaire fase.

Monofolliculaire selectie

Het begrip FSH-drempel, dat het eerst werd genoemd door Brown (18), hield in dat FSH-concentraties boven een bepaalde spiegel moeten komen voordat de folliculaire ontwikkeling kan doorgaan. Als dit niveau is bereikt kan de normale folliculaire groei zich voortzetten als de concentratie nog maar iets stijgt boven die drempel. Wanneer tijdens de normale cyclus de FSH-drempel bereikt is wordt de groei van het cohort van kleine antrale follikels gestimuleerd (19). De duur van de periode waar de drempel overstegeen is wordt in de normale cyclus beperkt door een daling van FSH die plaatsvindt in de vroeg- tot middenfolliculaire fase (13). Deze daling van FSH-concentraties zou veroorzaakt kunnen worden door een negatieve terugkoppeling door stijgende oestradiolconcentraties. Inhibine B, dat geproduceerd wordt door antrale follikels in de vroegfolliculaire fase, zou ook een rol kunnen spelen bij de dalende serum-FSH-



Figuur 2. Gemiddelde serumspiegels met 95 percentielen voor LH, FSH, oestradiol en progesteron van 8 dagen voor, tot 10 dagen na de LH-piek. Het onderste deel laat de ontwikkeling van de dominante follikel in relatie tot de tijd van de LH-piek zien. Gegevens van 40 ovulatoire vrouwen.

spiegels, mede door een negatieve terugkoppeling naar de hypothalamus-hypofyse (20). Zou de periode waar de FSH-drempel overstegeen is langer worden, dan zouden meerdere follikels doorgaan met hun ontwikkeling. In de normale cyclus gaat er één follikel door met de ontwikkeling ondanks de dalende FSH-spiegels. Dit komt omdat alleen deze follikel een grotere gevoeligheid heeft voor FSH (21). De rest van de follikels reageert op dalende FSH-spiegels met atresie.

De duur van de verhoging van het FSH kan dus een cruciale rol spelen bij het bepalen van het aantal follikels dat zal doorgaan met ontwikkeling. Het begrip 'FSH-window' dat is ontwikkeld (12,22) legt de nadruk op de periode van FSH-verhoging boven de drempel, en minder op de concentratie van FSH als belangrijk voor de selectie van één dominante follikel (Fig 1). Dit begrip is onlangs verder onderbouwd doordat aangetoond is dat als de FSH-concentratie gedurende een korte periode tijdens de vroeg-folliculaire fase wordt verhoogd, er geen toename is van het aantal dominante follikels (23). Integendeel, indien de fysiologische daling van FSH gedurende de normale cyclus wordt voorkomen door toepassing van FSH in de laat-folliculaire fase, dan zal de verhoogde gevoeligheid voor FSH tot gevolg hebben dat meerdere follikels dominant zullen worden (23).

In de normale ovulatoire cyclus is de maximum FSH-concentratie 6.6 IU/l (range 4.4 – 11.2 IU/l) op cyclusdag 5, gevolgd door een daling van 0.5 IU/l per dag tot cyclusdag 13, drie dagen voor de LH-piek (17) (Fig 2). Tussen dag 5 en 15 zijn de veranderingen in FSH- en oestradiolconcentraties tegengesteld (17). Dit suggereert dat de productie van oestradiol in de laat-folliculaire fase sterker zou kunnen zijn, vooral bij vrouwen met een langzamer daling in endogene FSH-concentraties en dat de aromatase-enzymactiviteit in de dominante follikel gerelateerd is aan de mate van stimulatie door FSH. Er bestaat een grote individuele variatie van de FSH-gevoeligheid bij normaal-ovulatoire vrouwen, die terug te zien is in de variatie van de FSH-spiegels. Bij vergelijking van de serum-FSH-concentraties gedurende de folliculaire fase in normale ovulatoire cycli werd een 2,5-voudige variatie in de maximum FSH-concentraties gezien (17). Er bestond geen verband tussen de maximum FSH-concentratie, lengte van de folliculaire fase, of maximale oestradiolspiegels (17). Recentelijk is een vergelijkbare mediane maximaal folliculaire fase FSH-concentratie van 6.2 IU/l, met een 2,6-voudige variatie tussen de maximale en minimale spiegels (4.3-11.2 IU/l), aangetoond.

Modificatie van het FSH-sig-naal

De bevinding dat dominante follikels minder FSH nodig hebben om verder te kunnen ontwikkelen dan niet-dominante follikels suggereert dat het FSH-sig-naal gemodificeerd zou kunnen worden binnen de ovaria, en wel bij de FSH-binding aan de receptor, of door modulatie van de postreceptor-sig-naaltransductie. Gezien de variatie die bestaat in de maximum FSH-concentraties in de vroeg-folliculaire fase en de constatering dat follikels volledig kunnen rijpen zonder een begeleidende stijging in oestrogenen (25), lijkt het waarschijnlijk dat intra-ovariële factoren de respons op stimulatie door FSH bepalen. In-vitro-studies hebben laten zien dat de meeste groeifactoren, zoals de insuline-like groeifactoren (IGF) (26), de transformerende groeifactor (TGF)-B, de fibroblastgroeifactor en activin (27) de respons op FSH kunnen versterken. Daarentegen is voor andere groeifactoren zoals inhibine (28), epidermale groeifactor, en IGF-bindingsproteïnen (IGFBP) aangetoond dat zij de respons op FSH kunnen verlagen (29). Expressie van IGF-II en de IGF-bindende eiwitten is afhankelijk van het ontwikkelingsstadium van de follikel, net zoals de expressie van IGF-receptoren (30-31). Daarnaast zijn er proteases die specifiek de concentratie van IGFBP-4 kunnen verlagen, die alleen geconcentreerd voorkomen in het vocht van de dominante follikel (32). Dit impliceert dat meer IGF-II beschikbaar zou zijn om tezamen met gonadotropinen in de dominante follikel een respons te bewerken. Bij de mens in vivo zijn er echter vooralsnog weinig aanwijzingen voor een rol van groeifactoren bij de modulatie van de FSH-activiteit. Verschillende studies ondersteunen daarentegen inmiddels wel een rol van inhibine bij de modificatie van de respons op FSH door de ovaria. Deze studies laten zien dat de serum-inhibine-B-concentraties in de vroeg-folliculaire fase verhoogd zijn

als respons op stijgende FSH-concentraties, terwijl de inhibine-A-concentraties pas later gedurende de cyclus stijgen. Ze bereiken een maximale concentratie in de mid-luteale fase (20). De aanwezigheid van inhibine-B in het folliculaire vocht van de dominante follikel suggereert een lokale, intra-ovariële rol voor dit eiwit in follikelselectie (20). Recentelijk is ook aangetoond dat een lage inhibine-B-concentratie (<45 ng/l) in de vroeg-folliculaire fase gerelateerd is aan een verminderde respons op ovulatieïnductie en een lagere ovariële reserve, onafhankelijk van leeftijd (33). Daarom wordt aangenomen dat de inhibine-B-spiegels de omvang van het cohort aan follikels dat gerecruiteerd is weerspiegelen. Het is nog niet zeker of de grootte van het cohort van de antrale follikels ook correleert met de primordiale follikelpool.

De modulatie van het FSH-sig-naal op het niveau van de hypofyse bestaat eruit dat er verschillende FSH-isovormen worden gesynthetiseerd. De biologische werkzaamheid en de halfwaardetijd van FSH in bloed kunnen in principe verschillen, afhankelijk van de mate van carboxylering van de aan het FSH-verbonden koolhydraatzijketens. Het lijkt erop dat de expressie van de verschillende isovormen van FSH beïnvloed wordt door oestrogenen en een cyclisch patroon vertoont. De fysiologische betekenis van de veranderingen in de expressie van de FSH-isovormen is vooralsnog echter nog lang niet geheel duidelijk.

De luteale fase

Tijdens de normale ovulatoire cyclus, leidt de spontane LH-piek tot luteïnisatie van de granulosa-cellen, een omschakeling van oestrogeen- naar progesteron-synthese, hervatting van meiose en oöcytmaturatie en uiteindelijk ruptuur van de follikel 36 – 40 uur later. De luteale fase wordt ondersteund door secretieproducten uit de granulosa-cellen in het corpus luteum. LH is het belangrijkste aansturende hormoon voor het corpus luteum. Bij een groep van 41 normaal ovulatoire vrouwen die in ons centrum bestudeerd zijn hebben wij een lengte van de midluteale fase van 12 dagen gezien (range 9-16 dagen) (35). Na ovulatie daalt de LH-spiegel binnen 2-3 dagen snel tot pre-ovulatoire niveaus, terwijl de FSH-spiegel langzamer daalt totdat de intercyclische stijging van FSH weer begint (35), (fig 1,2). Hoewel de LH- en FSH-concentraties na de ovulatie dalen tot pre-ovulatoire niveaus, blijft er genoeg LH- (en FSH-) activiteit over om de steroïdsynthese door het corpus luteum te kunnen blijven stimuleren. Wanneer er echter geen zwangerschap tot stand komt stopt het corpus luteum in de laat-luteale fase met de synthese van steroïden. Dalende concentraties van met name progesteron leiden tot de intercyclische stijging van FSH en stimulatie van een nieuw cohort follikels.

Conclusie

De regulatie van gonadotropinesecretie en folliculaire ontwikkeling tijdens de reproductieve jaren van de vrouw is complex en veel aspecten die betrokken zijn bij in de regulatie van FSH-activiteit binnen de ovaria zijn nog niet opgehelderd. Individuele verschillen in de FSH-isohormoonprofielen die invloed kunnen

hebben op de metabole afbraaksnelheid en bioactiviteit zouden ook belangrijk kunnen zijn, zowel als veranderingen in de FSH-receptorgevoeligheid.

Literatuur

- Peters H. The human ovary in childhood and early maturity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979; 67: 365 - 473.
- Himelstein-Braw & Byskov AG, Peters H, Faber M. Follicular atresia in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* 1976; 46: 455 - 459.
- Faddy MI, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7: 1342 - 1346.
- Schwartzmann RA, Cidlowski JA. Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocr Rev* 1993; 14: 133-151.
- Lintern-Moore S, Peters H, Moore GP, Faber M. Follicular development in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* 1974; 39: 53 - 64.
- Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1: 81-87.
- Channing CP, Kammerman S. Characteristics of gonadotropin receptors of porcine granulosa cells during follicle maturation. *Endocrinology* 1973; 92: 531 - 540.
- Gougeon A. Dynamics of human follicle growth. A morphologic perspective. In: Adashi EY, Leung PCK eds. *The Ovary*. New York: Raven Press, 1993; 21 - 39.
- Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3748 - 3751.
- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypothesis. *Endocr Rev* 1996; 17: 121 - 155.
- Peters H, Himelstein-Braw R, Faber M. The normal development of the ovary in childhood. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 82: 617-630.
- Fauser BCJM, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: Physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18: 71 -106.
- Le Nestour E, Marraoui J, Lahlou N, Roger M. de Ziegler D, Bouchard P. Role of estradiol in the rise in follicle-stimulating hormone levels during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 349 - 442.
- Hsueh AJ, Bicsak TA, Jia XC, Dahl KD, Fauser BC, Galway AB, Czekala N, Pavlou SN, Papkoff H, Keene J. Granulosa cells as hormone targets: the role of biologically active follicle-stimulating hormone in reproduction. *Recent Prog Horm Res* 1989; 45: 209 -273.
- Pache TD, Hop WC, de Jong FH, Leerentveld RA, van Geldrop H, van de Kamp TM, Gooren LJ, Fauser BCJM. 17-Beta-oestradiol, androstenedione and inhibin levels in fluid from individual follicles of normal and polycystic ovaries, and in ovaries from androgen treated female to male transsexuals. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 565-571.
- Dessel HJHM van, Schipper I, Pache TD, van Geldrop H, de Jong FH, Hop WC, Fauser BCJM. Normal human follicle development: and evaluation of correlations with estradiol, androstenedione and progesterone levels in individual follicles. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 191 - 198.
- Santbrink EJP van, Hop WC, van Dessel HJHM, de Jong FH, Fauser BCJM. Decremental follicle-stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1995; 64: 37 - 43.
- Brown JB. Pituitary control of ovarian function -concepts derived from gonadotropin therapy. *Austr NZJ Obstet Gynaecol* 1978; 18: 47-54.
- Hall JE, Schoen DA, Martin KA, Crowley WF. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 600 - 607.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FR, Mather JP, McNeilly AS. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401 -1405.
- Hsueh AJ. Paracrine mechanisms involved in granulosa cell differentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 117-134.
- Baird DT. A model for follicular selection and ovulation: Lessons from superovulation. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 15-23.
- Schipper I, Hop WCJ, Fauser BCJM. The follicle-stimulating hormone (FSH) threshold/window concept examined by differential interventions with exogenous FSH during the follicular phase of the normal menstrual cycle: duration rather than magnitude of FSH increase affects follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1292 -1298.
- Schipper J, de Jong FH, Fauser BCJM. Lack of correlation between maximum early follicular phase serum follicle-stimulating hormone levels and menstrual cycle characteristics in women under the age of 35. *Hum Reprod* 1998; 13: 1442 -1448.
- Schoot DC, Coelingh Bennink HJT, Mannaerts BMJL, Lamberts SM, Bouchard P, Fauser BCJM. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of pre-ovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1471-1473.
- Mason HD, Margara P, Winston RM, Seppala M, Koistinen, K Franks S. Insulin-like growth factor-I (IGF-1) inhibits production of IGF-binding protein-I while stimulating estradiol secretion in granulosa cells from normal and polycystic human ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1275-1279.
- Findlay JK. Peripheral and local regulators of folliculogenesis. *Reprod Fertil Dev* 1994; 6: 127 - 139.
- Miro F, Hillier SG. Relative effects of activin and inhibin on steroid hormone synthesis in primate granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1556-1561.
- Dessel HJHM van, Chandrasekher YA, Yap SO, Lee PP, Hintz RI, Faessen GH, Braat DD, Fauser BCJM, Giudice LC. Serum and ovarian follicle fluid levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-11 and IGFBP-1 and -3 during the normal menstrual cycle support an auto/paracrine role for the intraovarian system. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1224 - 1231.
- El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ, LeRoith D, Roberts Jr CT, Yen SSC. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-11 and the IGF-L IGF-11, and insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 77: 1411-1418.
- El-Roeiy A, Chen X, Roberts VJ., Shimasaki S, Ling N, LeRoith D, Roberts Jr CT, Yen SSC. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors (IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins 1 - 6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1488 - 1496.
- Chandrasekher YA, van Dessel HJHM, Fauser BCJM, Giudice LC. Estrogen but not androgen dominant human ovarian follicular fluid contains an insulin-like growth factor binding protein-4 protease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2734 - 2739.
- Seifer DB, Lambert-Masserlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Balzer AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-114.

34. Macklon NS, Fauser BCJM. Regulation of follicle development and novel approaches to ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod Update 2000; 6: 307-312.

Summary

Development and selection of ovarian follicles as prerequisite for female fertility. Macklon NS. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 266-270.

The development of the pre-ovulatory follicle takes at least 85 days. It is a randomly initiated process regulated independently of stimulation by gonadotropins. The final phase however is dependent on FSH which rises during the luteo-follicular transition of the normal menstrual cycle. The magnitude and duration of this rise influences the number of follicles

(normally one) which will develop to the pre-ovulatory stage rather than undergo atresia. Studies indicate that there is a large inter-individual variation in follicular phase FSH levels in normo-ovulatory women. This may reflect individual variation in the modification of the FSH signal by intra-ovarian factors such as insulin-like growth factors and inhibin. Following ovulation, the empty follicle undergoes luteinization and switches to primarily progesterone production. In the absence of pregnancy, the corpus luteum ceases to function and sex steroid levels fall. The reduced negative feedback at the hypothalamus results in a rise in FSH thus enabling the next cohort of follicles to enter the final phase of maturation.

Key-words: ovarium; follicle; development; LH; FSH; IGF; inhibin

Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 270-276

Endocrinologie, fysiologie en pathofysiologie van de voortplantingsfuncties van de man

R.F.A. WEBER

Normale voortplantingsfuncties van de man zijn mogelijk door een intact hypothalamus-hypofyse-gonadensysteem. Niettemin blijken de serumwaarden van LH, FSH en testosteron en inhibine B vaak in het normale gebied te liggen in geval van verminderde vruchtbaarheid van de man, zoals die wordt verondersteld wanneer een afwijkende sperma-analyse wordt gezien. In geval van "normale" endocriene parameters zou de uitslag kunnen wijzen op een passageprobleem van zaadcellen in de tractus genitalis. Bovendien sluit het vinden van waarden in het normale gebied een endocriene oorzaak niet uit, omdat "echte" normaalwaarden van gezonde individuen ontbreken. Verder is in eigen onderzoek aangetoond dat ongeveer 10% van de subfertiele mannen een onbegrepen verlaging heeft van LH, FSH en/of testosteron zonder aantoonbare hypothalamus- of hypofysefunctiestoornis.

Om de waarde van hormoonbepalingen goed te kunnen beoordelen is het afnemen van een gestandaardiseerde anamnese en het uitvoeren van een gestandaardiseerd lichamelijk onderzoek inclusief echoscopisch onderzoek van het scrotum, naast de uitkomsten van (gestandaardiseerd) spermaonderzoek absoluut noodzakelijk. Deze benadering biedt de mogelijkheid om meer en beter inzicht te krijgen in de fysiologie en pathologie van voortplantingsstoornissen bij de volwassen man in de reproductieve fase van zijn leven. Een dergelijke benadering heeft er onder andere toe geleid dat wij hebben kunnen

aantonen dat bepaling van het inhibine B wellicht een betere marker is van spermatogenese dan de uitkomst van een testisbiopsie. Bovendien kan, naast beter inzicht in de pathofysiologie, de diagnostiek sterk worden verbeterd en kunnen zelfs bestaande behandelingen rationeel worden gegeven door het beter identificeren van subgroepen patiënten. Een soortgelijke benadering is tevens noodzakelijk om aan nieuwe ontwikkelingen op het gebied van endocriene disrupters en de ouder wordende man beter bij te kunnen dragen.

Trefwoorden: voortplantingsfuncties; fysiologie; endocrinologie; pathofysiologie; gonadotropines; testosteron; inhibine B; prolactine; stress; omgevingsfactoren

De functie van de testis wordt beheerst door een intacte hypothalamus-hypofyse-gonadenas (HPG-as; Fig.1).

Toch blijkt dat men bij de meeste patiënten met azoöspermie of oligozoöspermie geen hormonale afwijkingen vindt. Normale serumwaarden van het door de hypofyse geproduceerde LH (luteotroop hormoon) en FSH (follikel stimulerend hormoon) en het door de Leydigcellen geproduceerde testosteron sluiten echter een rijpingsstoornis van de spermatogenese, welke kan leiden tot oligozoöspermie en zelfs azoöspermie niet uit. De mogelijkheid om het door de Sertolicellen geproduceerde inhibine B te meten heeft in belangrijke mate bijgedragen aan het vergroten van inzicht in de spermatogenese bij de mens. Bij volledig normale hormoonspiegels kan een partiële (ingeval van oligozoöspermie) of volledige (ingeval van azoöspermie) obstructie aan de basis van de sperma-afwijkingen liggen. Uitval van de hypothalamus-hypofyse-gonadenas zal bij de man altijd leiden tot een sterk verlaagd testosteron en azoöspermie, hetgeen aan-

Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Dijkzigt

Correspondentie: Dr. R.F.A. Weber, internist-androloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Dijkzigt, Afdeling Andrologie, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam
e-mail: Weber@inw3.azr.nl