

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 lichamenlijk 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.

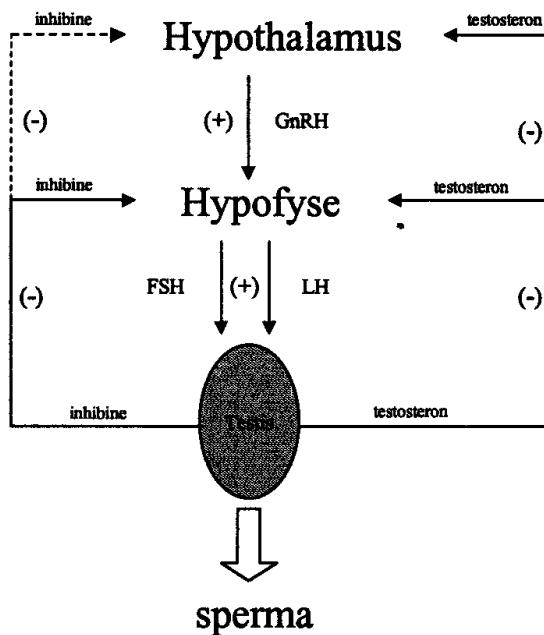
Trefwoorden: voortplantingsfuncties; fysiologie; endocrinologie; pathofysiologie; gonadotropines; testosteron; inhibine B; prolactine; stress; omgevingsfactoren

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



Figuur 1. Hypothalamus-hypofyse-gonadenas

geeft dat de regulatie van de testisfunctie wel degelijk afhankelijk is van hypothalamus en hypofyse.

In de volgende paragrafen zal kort worden stilgestaan bij de hormonale regulatie van testisfunctie en de gevolgen van abnormale regulatie van testisfunctie (voor verdere informatie of gedetailleerde literatuurverwijzingen kan men terecht in referenties 1-6; deze worden in de hieropvolgende tekst verder niet aangehaald).

GnRH

GnRH (gonadotropin releasing hormone) is een decapeptide, dat geproduceerd wordt door GnRH-neuronen in de hypothalamus. GnRH wordt afgesplitst van het prepro-GnRH, een precursor met een lengte van 92 aminozuren. De GnRH-neuronen zijn tijdens het embryonale stadium gemigreerd langs de tractus olfactorius naar de basale hypothalamus. Het regulatiemechanisme van deze migratie is niet goed bekend. Waarschijnlijk speelt een adhesiemolecuul hierbij een rol. Bij sommige patiënten met het syndroom van Kallmann is dit adhesiemolecuul gemuteerd. GnRH-producerende cellen in de hypothalamus hebben de eigenschap spontaan, ongeveer elk uur, GnRH uit te scheiden. Het actief worden van deze GnRH-puls-generator start de normale puberteitsontwikkeling en induceert de normale voortplantingsfuncties. De GnRH-secretie wordt door vele factoren beïnvloed. Deze factoren zijn meestal onderling van elkaar afhankelijk. Dopamine, β -endorfine, CRF (corticotropin releasing factor), ACTH (adrenocorticotrop hormoon), oxytocine, PRL (prolactine), LH, cortisol, catecholamines, gamma-aminoboterzuur (GABA) en testosteron spelen een rol bij de GnRH-secretie. De frequentie waarmee GnRH door de puls-generator wordt afgegeven aan het hypofysesteelbloed, wordt geremd door androgenen. De halfwaardetijd van GnRH bedraagt minder dan 10 minuten. GnRH werkt door middel van een GnRH-receptor, gelegen in de celmembranen van de gonadotrope cellen.

LH en FSH

LH en FSH zijn glycoproteïnen, die door de hypofysevoorkwab worden geproduceerd. Beide gonadotrope hormonen sturen de ontwikkeling, rijping en functie van de testes. Zij bestaan uit een α - en β -polypeptideketen. De structuur van de α -subunit van LH en FSH is hetzelfde en gelijk aan de glycoproteïnen hCG en TSH. De structuur van de β -subunit is voor elk van deze hormonen verschillend, waardoor verschil in werkzaamheid ontstaat. De halfwaardetijden zijn voor LH en FSH verschillend en bedragen respectievelijk 20 minuten en 2 uur. Ofschoon elke GnRH-puls gevolgd wordt door een puls van LH en FSH is, door het verschil in halfwaardetijden, de pulsatile secretie van LH veel duidelijker dan die van FSH. De pulsatile secretie van LH en FSH wordt duidelijk meetbaar bij het begin van de puberteit wanneer 's nachts pulsen van LH en FSH geregistreerd kunnen worden. De LH-secretie wordt gereguleerd middels een feedback van testosteron op de GnRH-secretie. De secretie van FSH wordt voornamelijk bepaald door terugkoppeling van het door de Sertoli-cellen geproduceerde glycoproteïne inhibine. LH en FSH werken via een specifieke G-eiwit gekoppelde membraanreceptor. Beide zijn nodig voor een kwalitatief en kwantitatief normale testisfunctie. Het LH is verantwoordelijk voor de productie van testosteron door de Leydig-cellen. Het FSH werkt direct op de Sertoli-cellen. Voor een normale spermatogenese is de aanwezigheid van testosteron in de testis onontbeerlijk.

Prolactine

Prolactine (PRL) is een peptidehormoon, dat door de hypofysevoorkwab wordt geproduceerd. De enige bij de mens bekende functie van PRL is de stimulatie van de lactatie. De functie van PRL bij de man is onduidelijk. Niettemin worden PRL en voortplantingsfuncties nogal eens met elkaar in verband gebracht. Zo lijkt een verhoogd PRL geassocieerd te zijn met infertiliteit en impotentie. PRL wordt verder beschouwd als een zogenaamd "stresshormoon", omdat tijdens stress het serum-PRL kan toenemen. De productie van PRL door de hypofyse wordt met name gereguleerd door de remmende werking van dopamine (DA). DA wordt geproduceerd door de hypothalamus en aan het hypofysesteelbloed afgegeven. Naast het remmende DA bestaan er ook stimulerende factoren van de PRL-secretie zoals TRH (thyreotropin releasing hormone), vasopressine en vasoactieve, door de darm geproduceerde, polypeptiden.

Testosteron

De volwassen Leydig-cellen, die ongeveer 5% uitmaken van het totale testisvolume, maken uit cholesterol ongeveer 7 milligram testosteron per dag. Testosteron wordt continu aangemaakt en afgegeven aan de bloedbaan. Ondanks het feit dat er geen opslag van testosteron in de testis is, is de concentratie van testosteron in de seminifere tubuli vele malen hoger dan in het perifere bloed. Mogelijk speelt de aanwezigheid van androgeenbindend eiwit hier een belangrijke rol. Ook in het bloed wordt testosteron gebonden aan eiwitten, zoals het SHBG (sexhormone

binding globulin) en albumine. Slechts 1-2% van het testosteron is als vrij, biologisch actief, testosteron in de circulatie aanwezig. Men neemt aan dat alleen het vrije (niet aan eiwitten gebonden) testosteron de cellen van een doelwitorgaan kan binnengaan. Het is dan ook logisch te veronderstellen dat de biologische actieve fractie van testosteron gelijk is aan de vrije fractie zoals bijvoorbeeld bepaald via evenwichtsdialyse. Onlangs is evenwel gebleken dat in een dynamisch systeem de biologische beschikbaarheid van testosteron een rol speelt (bioavailable testosteron). Tijdens de gang door het capillair bed van een orgaan treedt er namelijk dissociatie op van het aan eiwit gebonden hormoon. Aangezien binnen een seconde de helft van het aan albumine gebonden testosteron van het albumine kan dissociëren is vrijwel al het aan albumine gebonden testosteron beschikbaar voor opname in b.v. de hersenen of de lever. Immers, de passage door het capillair bed van de hersenen resp. de lever neemt 1 resp. 5 seconden in beslag. Daarentegen is de biologische beschikbaarheid van het aan SHBG gebonden testosteron gering omdat de dissociatiesnelheid van het aan SHBG gebonden testosteron klein is. Derhalve is wellicht een bepaling van het niet aan SHBG gebonden testosteron (m.a.w. vrij testosteron plus het aan albumine gebonden testosteron) van meer belang dan de bepaling van het vrije testosteron middels de evenwichtsdialyse of bepaling van testosteron in speeksel. Volgens de huidige opvattingen is de concentratie van het bioactieve testosteron zeer goed gecorreleerd met de concentratie van het vrije testosteron. Het bioactieve testosteron is eenvoudig te berekenen door het vrije testosteron met een factor 23 te vermenigvuldigen. De concentratie SHBG in plasma neemt toe onder invloed van oestrogenen en schildklierhormoon terwijl testosteron de hoeveelheid SHBG verlaagd. Men neemt aan dat de werking van androgenen tot stand komt na binding van testosteron of dihydrotestosteron aan de androgeenreceptor. Deze receptor bevindt zich waarschijnlijk altijd, beladen of niet, in de kern. Een aantal afwijkingen in de geslachtsontwikkeling en een enkel geval van gestoorde fertiliteit blijken het gevolg te zijn van afwijkingen in de hoeveelheid of de affiniteit van de receptor. De omzetting van testosteron naar 5 α -dihydrotestosteron (DHT) onder invloed van 5 α -reductase blijkt in een aantal doelwitorganen noodzakelijk voor een goede androgeenwerking. Mogelijk is de noodzaak van deze

omzetting gelegen in het feit dat de affiniteit van de androgeenreceptor voor DHT ($K_d = 0.46$ nM) veel groter is dan voor testosteron ($K_d = 3.1$ nM), terwijl ook de stabiliteit van de testosteron-receptorcomplexen kleiner is dan die van de dihydrotestosteron-receptorcomplexen. Desondanks lijkt de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron niet noodzakelijk voor de prenatale ontwikkeling van de epididymis, zaadblazen en vas deferens (Tabel 1). Ook de toename in spiermassa, de stemverlaging, skeletgroei, de plooiing en pigmentatie van het scrotum en de penisgroei blijken bij de puberteit door testosteron gestuurd te worden. Of in al deze organen, zoals in de spier en de gangen van Wolff, de 5 α -reductaseactiviteit laag is, is niet bekend. Voor een aantal andere organen blijkt de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron wel van veel belang. Hieronder vallen de prostaatontwikkeling en -functie en de effecten op de huid met haarfollikels en talgklieren. Ook voor de vorming van SHBG in de lever blijkt dihydrotestosteron noodzakelijk. Welke betekenis dihydrotestosteron heeft voor de spermatogenese en de gonadotropinesecretie is niet duidelijk. Het klinische belang van DHT-vorming door foetale weefsels wordt het best geïllustreerd door bevindingen bij mensen met een 5 α -reductase-insufficiëntie, zoals kan worden gevonden bij sommige families in de Dominicaanse Republiek. De aangedane jongens hebben ambigue genitalia bij de geboorte (blind eindigende vagina, intra-abdominaal gelegen testis, epididymis, vas deferens en zaadblazen), maar ontwikkelen zich als "man" in de puberteit. Bij hen ontbreekt de prostaat, een goed ontwikkelde penis en scrotum.

Inhibine B

FSH wordt nog steeds beschouwd als een van de belangrijkste endocriene parameters bij het beoordelen van subfertiliteit bij de man. De secretie kan geremd worden door het door de Sertoli-cellen geproduceerde Inhibine B, dat daardoor een serummarker is van Sertoli-celfunctie en spermatogenese. Bij pasgeborenen bereikt het Inhibine B de eerste maanden van het leven volwassen waarden en blijft tijdens de gehele kinderleeftijd meetbaar. Inhibine B kan in deze periode wellicht gebruikt worden als serummarker voor het aantal Sertoli-cellen. Inhibine B is een dimeer van een α - en β -subunit. Afhankelijk van het type subunit (β_A of β_B), wordt inhibine A of inhibine B gevormd. Het gebruik van specifieke sandwich-assays voor inhibine A, inhibine B en de gecombineerde α -subunits heeft aangetoond dat inhibine B de fysiologisch belangrijke vorm van inhibine is. Inhibine A is niet aantoonbaar bij de man. Verder is aangetoond dat inhibine B niet aantoonbaar is na castratie, hetgeen erop wijst dat bij de man inhibine B uitsluitend door de testis wordt gemaakt. FSH en inhibine B zijn sterk negatief gecorreleerd met elkaar bij zowel fertiele als subfertiele mannen. Inhibine B is ook gecorreleerd met testisvolume, spermacentratie en totaal aantal spermatozoa bij mannen met gestoorde spermatogenese. Er is echter weinig bekend over de correlatie van inhibine B met de ernst van het spermatogenesedefect bij subfertiele mannen. Recent is door ons aan-

Tabel 1. De rol van testosteron en dihydrotestosteron bij de man

Testosteron	Dihydrotestosteron
Ontwikkeling van testes	Ontwikkeling van penis
Ontwikkeling van epididymides	Ontwikkeling van prostaat
Ontwikkeling van vasa deferentia	Ontwikkeling van scrotum
Ontwikkeling van zaadblazen	Ontwikkeling van acne
Ontwikkeling van temporale kaalheid	Mannelijke beharing
Ontwikkeling van spiermassa	
Penisgroei tijdens puberteit	
Stemverlaging	
Pigmentatie scrotum	
Skeletgroei	

getoond dat inhibine B positief correleert met de testisbiopsiescore volgens Johnsen. In dit onderzoek kon verder worden aangetoond met behulp van ROC-curve dat inhibine B een betere marker voor spermatogenese is dan FSH. Het zou ook kunnen betekenen dat de bepaling van inhibine B de testisbiopsie zou kunnen vervangen om de kwaliteit van de spermatogenese te beoordelen.

Hypogonadotroop hypogonadisme

Hypogonadotroop hypogonadisme betreft een heterogene groep van aandoeningen, zoals aandoeningen van de hypofyse (tumoren, Histiocytose X, tbc, sarcoidose, collageenziektes, bestraling), acute en chronische aandoeningen zoals AIDS, lever- en nierziekten, hemochromatose en obesitas. Ook het gebruik van corticosteroiden kan leiden tot hypogonadotroop hypogonadisme. In het bijzonder kunnen genoemd worden de hierna beschreven syndromen van Kallmann en Prader-Willi. Kenmerkend voor al deze aandoeningen zijn een verlaging van het serum-LH, -FSH en -testosteron.

Syndroom van Kallmann

Bij het syndroom van Kallmann is de secretie van LH en FSH gestoord door een deficiënte secretie van GnRH door de hypothalamus. Het beeld wordt gekenmerkt door hypogonadotroop hypogonadisme, afwezige of niet volledige puberteitsontwikkeling, anosmie of hyposmie. Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt is goed bekend. Tijdens de normale embryologische ontwikkeling migreren voorlopers van de GnRH neuronen van het nasale olfactorius-epitheel naar de basale hypothalamus. Deze migratie is verstoord bij het syndroom van Kallmann. De prevalentie van het complete beeld bedraagt 1 op 7500 mannen, maar in de incomplete vorm kan het gevonden worden bij veel meer mannen. Het Kallmann syndroom wordt vaak onder dezelfde noemer beschreven als idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme. Het syndroom van Kallmann komt bij mannen 6 maal vaker voor dan bij vrouwen. Het voor het syndroom verantwoordelijke gen (KALIG-1) is gelocaliseerd op de korte arm van het X chromosoom. Inmiddels zijn talrijke deleties en puntmutaties in dit gen aangetoond. Daarnaast bestaan er ook autosomale (non-sex-linked) varianten van het syndroom van Kallmann. Ofschoon het syndroom van Kallmann een klinische entiteit is, is het syndroom genetisch dus zeer heterogeen.

Prader-Labhart-Willi-syndroom

Dit ziektebeeld, dat meestal het Prader-Willi-syndroom wordt genoemd, treft grofweg 1 op de 10.000 individuen.

Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door vertraagde puberteit, kleine gestalte, hypopigmentatie, mentale retardatie, prepuberale testes, micropenis, cryptorchisme en infertiliteit. Pasgeborenen en kinderen vertonen een opvallende spierhypotonie. In het eerste levensjaar geeft het voeden vaak problemen. Later ontstaat het beeld van hyperfagie en adipositas. Het is nog niet duidelijk hoe dit syndroom genetisch kan

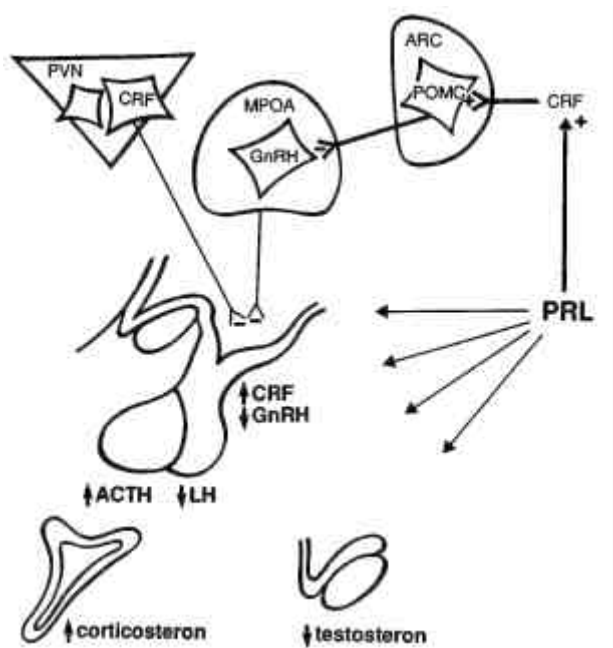
worden verklaard. De stoornis is primair hypothalamus gelegen, ofschoon ook de functie van de Leydig-cellen gestoord kan zijn.

Stress

Al vele jaren is bij klinici bekend dat stressfactoren, waartoe ook gerekend kunnen worden infecties, psychiatrische afwijkingen, operaties en duursporten, de voortplantingsfuncties kunnen remmen. Selye toonde in 1939 aan dat stress bij proefdieren gepaard gaat zowel met een verhoogde activiteit van het hypothalamus-hypofyse-bijniersysteem (HPA-as) als met afname van reproductieve functies. Dit heeft tot de suggestie geleid dat er een mogelijke relatie bestaat tussen hormonen van de HPA-as en die van de hypothalamus-hypofyse-gonadenas. Recent is inderdaad gebleken dat corticotropin-releasing factor (CRF), pro-opiomelanocortine (POMC), afgeleide peptiden als ACTH en β -endorfine en bijniersteroiden een belangrijke rol spelen bij de remming van voortplantingsfuncties tijdens stress. Ofschoon de precieze werkingsmechanismen nog niet zijn opgehelderd lijkt stress, met name op centraal (hersenen) niveau, via onder andere POMC en CRF zowel GnRH te remmen als de HPA-as te stimuleren (7). PRL wordt beschouwd als een van de aan stress gerelateerde hormonen. Zo blijkt bij de mens dat tijdens allerlei vormen van fysieke inspanning, het serum-PRL en -cortisol stijgen, terwijl de serumgonadotropinen en, bij de man, het -testosteron dalen. Het lijkt dus voor de hand te liggen om mogelijk negatieve effecten van PRL op voortplantingsfuncties te relateren aan eventuele veranderingen van de HPA-as.

PRL en endogene opioïden

De waarneming dat CRF lokaal in de hersenen wordt gesecerneerd en het feit dat CRF- en GnRH-secernerende neuronen anatomisch dicht bij elkaar gelegen zijn, suggereert de mogelijke betrokkenheid van CRF als mediator van de PRL-geïnduceerde GnRH-remming. Deze veronderstelling wordt gesteund door de waarneming dat bij knaagdieren en primaten intraventriculaire toediening van CRF leidt tot remming van de GnRH-secretie. Recentelijk werd aangetoond dat in vitro de PRL-geïnduceerde hypothalamische GnRH-remming teniet gedaan kon worden door het tegelijkertijd toedienen van niet alleen een α -helical CRF₉₋₄₁ (een CRF-receptorantagonist), maar ook naloxon (een opioïdreceptorantagonist). Op grond hiervan kan men postuleren dat de centrale effecten van PRL op de GnRH-secretie mogelijk verlopen via stimulering van CRF, POMC en β -endorfine producerende neuronen, die alle op GnRH-neuronen projecteren (Fig. 2). Met een dergelijk mechanisme kunnen ook de effecten van stress op voortplantingsfuncties verklaard worden. Het is evenwel onduidelijk of bovengenoemde bevindingen, waarbij hetzij in vitro PRL wordt aangeboden, dan wel bij proefdieren intraventriculair PRL wordt toegediend, ook geëxtrapoleerd mogen worden naar situaties bij de mens, wanneer het serum-PRL is verhoogd.



Figuur 2. Centrale effecten van prolactine (PRL).
ARC: arcuate nucleus; MPOA: medial preoptic area; PVN: paraventriculaire nucleus

Hyperprolactinemie bij de mens

De concentratie van serum-PRL kan in geringe mate stijgen tijdens fysieke en psychische stress en PRL wordt gerekend tot de zogenaamde "stresshormonen". Hyperprolactinemie kan het gevolg zijn van PRL-producerende hypofyseadenomen. Het serum-PRL kan ook verhoogd zijn wanneer de hypofysesteel is gelaedeerd, of bij druk op de hypofysesteel. Daarnaast kan hyperprolactinemie optreden tijdens het gebruik van een aantal medicamenten, chronische nierinsufficiëntie en hypothyreoïdie. Bij de mens is het nauwelijks mogelijk om aan te geven op welk niveau PRL invloed heeft op de HPA- en HPG-as. Met name zijn gegevens over het functioneren van de HPA-as spaarzaam. Bij vrouwen wordt soms een verhoging van het serumdehydroepiandrosteron (DHEA) en DHEA-S, beide bijnierandrogenen, gevonden. De klinische verschijnselen kunnen bestaan uit libidoverlies, potentiestoornissen, gynaecomastie en galactorrhoe. Bij PRL-producerende macroadenomen kan een uitval van de hypofyse-gonadenas optreden leidend tot hypogonadotroop hypogonadisme. Tegelijkertijd is er vaak sprake van uitval van de hypofyseschildklier- en hypofyse-bijnieras. Bij PRL-producerende macroadenomen lijken de klinische verschijnselen veeleer verklaard te kunnen worden door de grootte van de tumor met destructie van normaal functionerend hypofyseweefsel dan door de aanwezigheid van vaak sterk verhoogde serum-PRL-concentraties (Fig. 3). Indien er sprake is van een PRL-producerend microadenoom is er nauwelijks enig effect op de hypofyse-gonadenas, terwijl ook de andere hypofysefuncties normaal intact zijn (Fig. 3). Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de stijging van het serum-PRL bij een microadenoom gering is. De aanwezigheid van een prolactinoom kan zichtbaar gemaakt worden middels MRI (magnetic resonance imaging) van hypothalamus en hypofyse.

Hypergonadotroop hypogonadisme

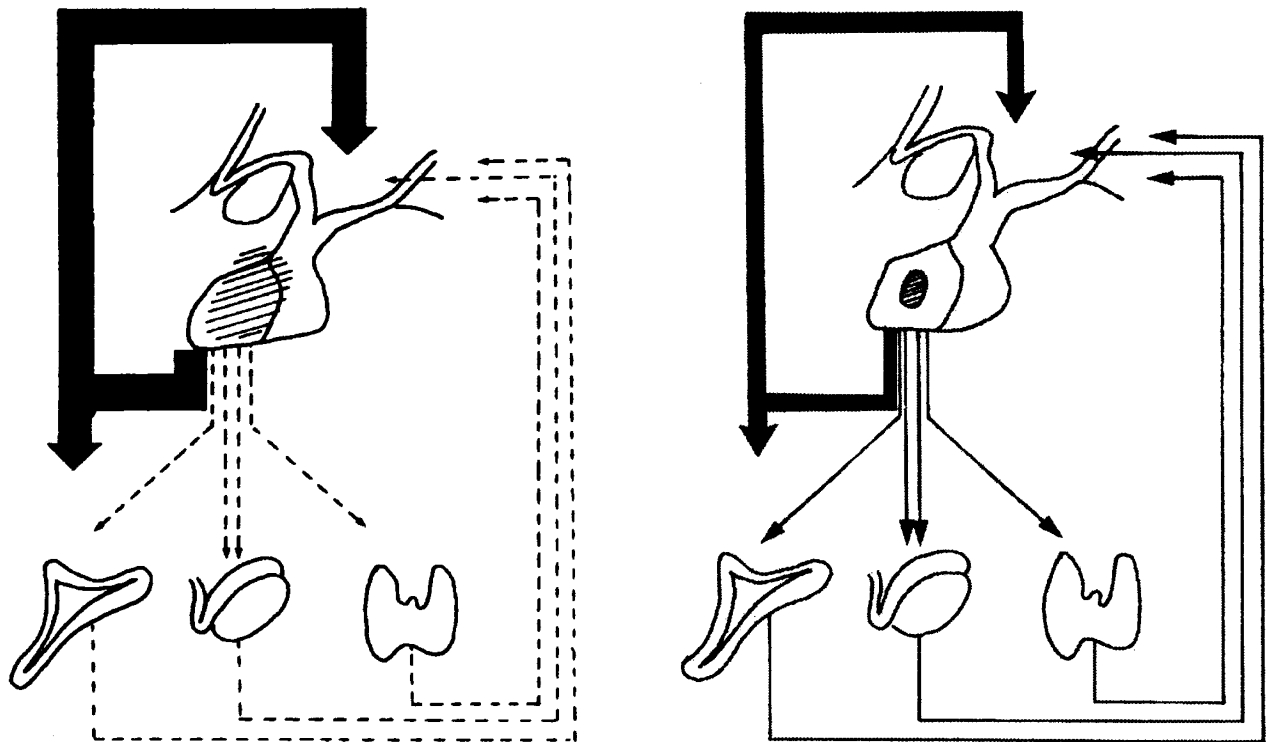
Indien er problemen op het niveau van de testes optreden kan het beeld van hypergonadotroop hypogonadisme ontstaan. In de complete vorm is er dan sprake van een verhoging van het serum-LH en -FSH, terwijl het serumtestosteron verlaagd is. De stijging van het serum-FSH is afhankelijk van het verlies aan Sertoli-celfunctie, terwijl de stijging van het serum-LH en de verlaging van het serumtestosteron afhankelijk zijn van het verlies aan Leydig-celfunctie.

Stoornissen op het niveau van de testis

Testiculaire insufficiëntie is aanwezig bij een belangrijk deel van de mannen met subfertiliteit en kent tal van oorzaken. Vaak echter blijft de stoornis in de spermatogenese onverklaard; idiopathische oligozoö-spermie wordt gevonden bij 40-50% van de verminderd vruchtbare mannen. Bekende oorzaken van testiculaire insufficiëntie zijn cryptorchisme, varicocele, genitale infecties, genetische stoornissen, geneesmiddelen, testistumoren en een toestand na bestraling of torsio testis. De diagnose testiculaire insufficiëntie wordt vermoed als er sprake is van hypogonadisme, een weke consistentie van de testes en een verhoogd FSH. De diagnose kan zo nodig worden bevestigd door middel van een testisbiopsie. Naast afwijkingen in de spermatogenese kunnen ook afwijkingen aan het interstitium worden gevonden, waar de testosteron producerende Leydig-cellen zich bevinden. Soms worden testistumoren gevonden of carcinoma in situ (CIS) van de testis, met name bij cryptorchisme.

De oudere man

Bij de ouder wordende man bestaat geen climacterium of andropauze. Er is geen sprake van een vrij plotse uitval van de functie van de testes zoals bij de vrouw en zeker geen verdere onmogelijkheid tot voortplanting. Vruchtbaarheid, zij het kwalitatief minder dan op jeugdige leeftijd, blijft zelfs bij de oudste mannen gegarandeerd. Ook is er bij de man geen sprake van een abrupte uitval van de productie van mannelijk hormoon, maar meer van een met toenemende leeftijd geleidelijk afnemen van de productie van testosteron, tot deze op 75-jarige leeftijd nog slechts de helft bedraagt van die op 30-jarige leeftijd. Deze afname van de mannelijke hormoonafgifte met het ouder worden kan gepaard gaan met klinische verschijnselen en symptomen als vermindering van libido en potentie, vergeetachtigheid en slaapstoornissen, neerslachtigheid, vermindering van spiermassa en -kracht, verlies van elasticiteit van de huid, botontkalking en een toegenomen risico voor hart- en vaatlijden. Hoewel thans algemeen geaccepteerd wordt dat er een leeftijdsafhankelijke afname is van de productie van mannelijk hormoon is er een grote interindividuele variatie. Sommige hoogbejaarde mannen hebben testosteronspiegels in hun bloed welke nauwelijks afwijken van die bij jeugdige personen (15% van 80-jarigen). Bij 20 tot 30% van 60-80 jarigen is echter sprake van een tekort aan mannelijk hormoon, wat gepaard gaat met bovengenoemd symptomencomplex. Benadrukt moet echter worden dat bij gezonde bejaarde mannen het slechts een min-



Figuur 3. Effect van macroprolactinoom en microprolactinoom op hypofyse voorkwabfuncties

derheid betreft. Toch bedroeg in 1999 het aantal 60- tot 80-jarige mannen met een tekort aan mannelijk hormoon in Nederland \pm 250.000 en zal dit aantal in 2010 respectievelijk 2020 400.000 tot een half miljoen bedragen. Geen van de verschijnselen welke aan testosterontekort worden toegeschreven is geheel specifiek hiervoor, omdat er vaak een multifactoriële genese aan ten grondslag ligt. De beslissing met mannelijke hormoonsubstitutie te starten vereist dan ook zorgvuldige afweging van de vóór- en nadelen van zulke behandeling. Vast moet staan dat bij de oudere man inderdaad sprake is van een tekort aan mannelijk hormoon en dat er voldoende zekerheid bestaat dat het complex van verschijnselen en symptomen inderdaad hieraan is gerelateerd. Als grenswaarde voor testosterondeficiëntie wordt meestal een ochtendwaarde voor totaal plasmatestosteron van 12.2 nmol/l aangehouden en voor het biologisch beschikbare testosteron een waarde van 2.3 nmol/l.

Omgevingsfactoren

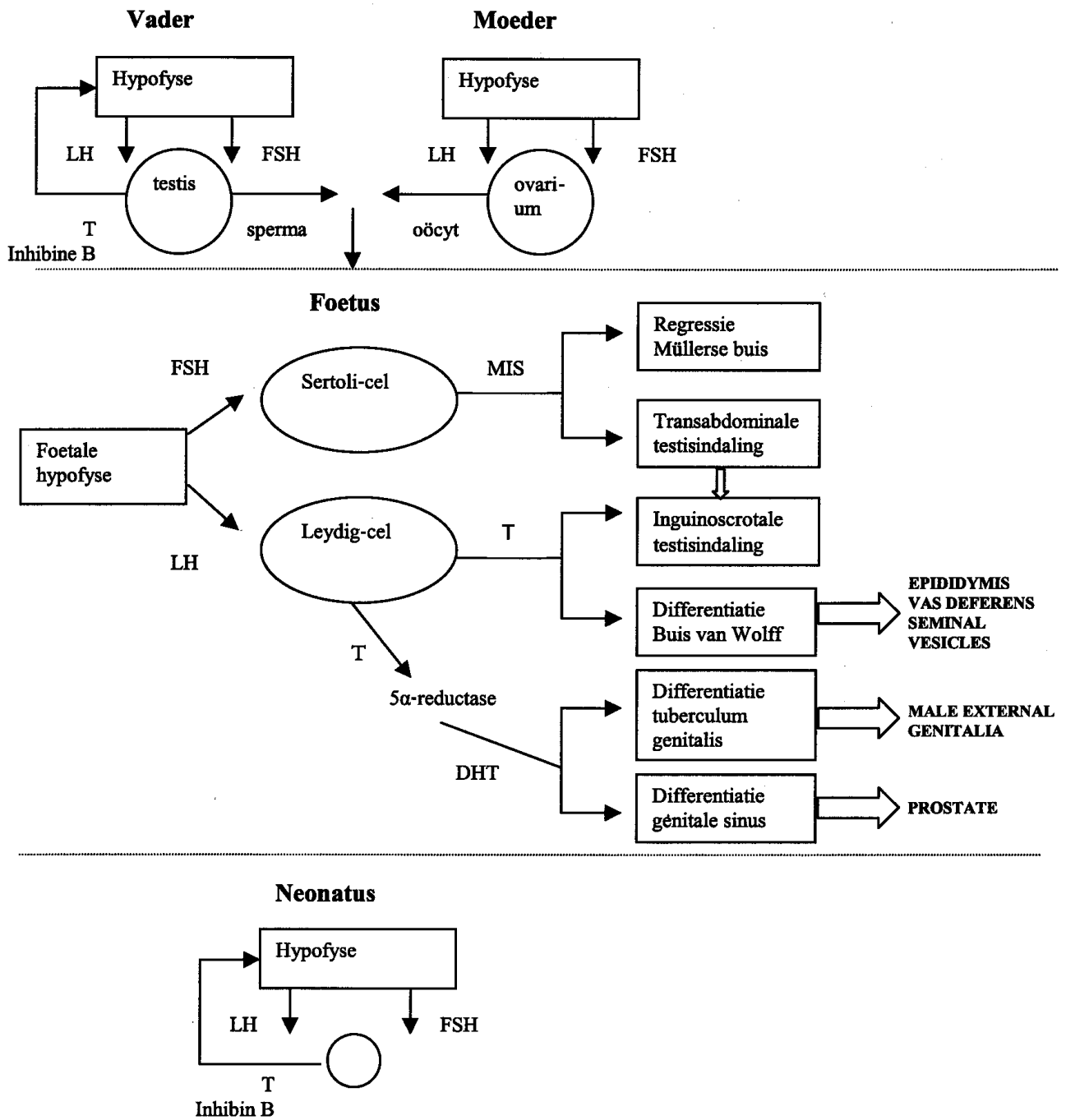
Andere factoren met een mogelijk ongunstig effect op de testisfunctie hebben betrekking op professionele blootstelling aan toxische stoffen, milieufactoren en elementen uit de levensstijl. Het regelmatig nemen van zeer warme baden kan de spermatogenese onderdrukken. Chronische blootstelling aan zware metalen zoals lood, cadmium of kwik, of andere giftige stoffen zoals carbondisulfide, kunnen de fertiliteit ongunstig beïnvloeden.

Sommige auteurs menen dat de pre- en postnatale blootstelling aan chemische stoffen (endocrine disrupters), die het hormonaal evenwicht kunnen verstoren, eveneens een belangrijke rol kan spelen in het ontstaan van cryptorchisme, hypospadie, spermafwijkingen en carcinoma in situ op volwassen leef-

tijd (Fig. 4). De aandacht gaat hier hoofdzakelijk naar stoffen zoals DDT, PCB's, bisphenol-A, alkylfenolen, ftalaten, organische tinterivaten, en dioxines. Deze stoffen hebben alle een oestrogenachtige werking. Het regelmatig dagelijks gebruik van 6 glazen of meer alcoholhoudende drank kan een rechtstreeks ongunstig effect hebben op de testisfunctie via inhibitie van bepaalde enzymatische processen tijdens de testosteronbiosynthese. Het ongunstig effect van roken manifesteert zich hoofdzakelijk bij patiënten die tegelijk een andere mogelijke oorzaak hebben van infertiliteit. Zo is gebleken dat de spermakwaliteit van mannen met varicocele ernstiger gestoord is bij rokers dan bij niet-rokers. Het gebruik van verslavende drugs kan ofwel rechtstreeks, ofwel via aantasting van de algemene toestand de spermakwaliteit ongunstig beïnvloeden.

Literatuur

1. Colborn Th, Dumanoski D, Peterson Meyers J. Our stolen future: are we threatening our fertility, intelligence, and survival? A scientific detective story. Dutton Books, New York, 1996.
2. Pierik F. Structured data collection in clinical andrology. Academisch Proefschrift 1999. ISBN 90-9013027-6.
3. Pierik FH, Vreeburg JTM, Stijnen Th, de Jong FH, Weber RFA. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3110-3114.
4. Weber RFA, Dohle GR, Vreeburg JTM. Klinische andrologie. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten/Diegem 2001. ISBN 90-313-2508-2.
5. Weber RFA. Androgeensubstitutie bij de oudere man. Stand van zaken anno 2001. Bohn Stafleu Van Loghum, Healthcare Communications. ISBN 90-313-3695-5.
6. Weber RFA, Vreeburg JTM. Bias and confounding in studies of sperm counts. Pure Appl Chem 1998; 70: 1703-1711.
7. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. Biol Reprod 1991; 45: 523-532.



Figuur 4. Schematische weergave van de reproductieve functies van de man en de ontwikkeling van de genitalia
 FSH: follikel stimulerend hormoon; LH: luteïniserend hormoon; T: testosteron; DHT: dihydrotestosteron

Summary

Edocrinology, physiology, and pathophysiology of male reproduction. Weber RFA. Ned Tijdschr Klin Chem 2001; 26: 270-276.

Male reproductive functions are supposed to be normal, when the hypothalamus-pituitary-gonadal axis is intact. Nevertheless, serum concentrations of LH, FSH, testosterone, and inhibin B are often normal in men whose subfertility is assumed when spermanalysis is abnormal. Normal endocrine parameters and subfertility might indicate the existence of an obstruction (partial, or total) of the male genital tract. Furthermore, normal concentration of gonadotropins and testosterone do not exclude the possibility of an endocrine cause for male subfertility, since "normal values" in healthy fertile individuals are lacking. Our own observations show that about 10% of subfertile men have subnormal concentrations of LH, FSH and/or testosterone without any indications of impaired function of

hypothalamus and/or pituitary gland. In order to better interpret the measurements of gonadotropins and gonadal steroids in male subfertility, standardisation of history taking and physical examination is mandatory. Together with a standardized spermanalysis this approach will lead to better diagnosing and to better understanding of the (patho)physiology of male reproductive functions. Based on this standardised approach we have shown that inhibin B is a better marker of spermatogenesis than the testicular biopsy. More insight in pathophysiology of male reproduction, better diagnosis of male subfertility might eventually lead to more rational treatment of (sub)groups of patients, even with existing therapies. Finally, this holistic approach will also contribute to new developments in the field of endocrine disrupters and ageing.

Key-words: physiology; endocrinology; pathophysiology; male fertility; gonadotropin; testosterone; inhibin B; prolactin; stress; environmental factors