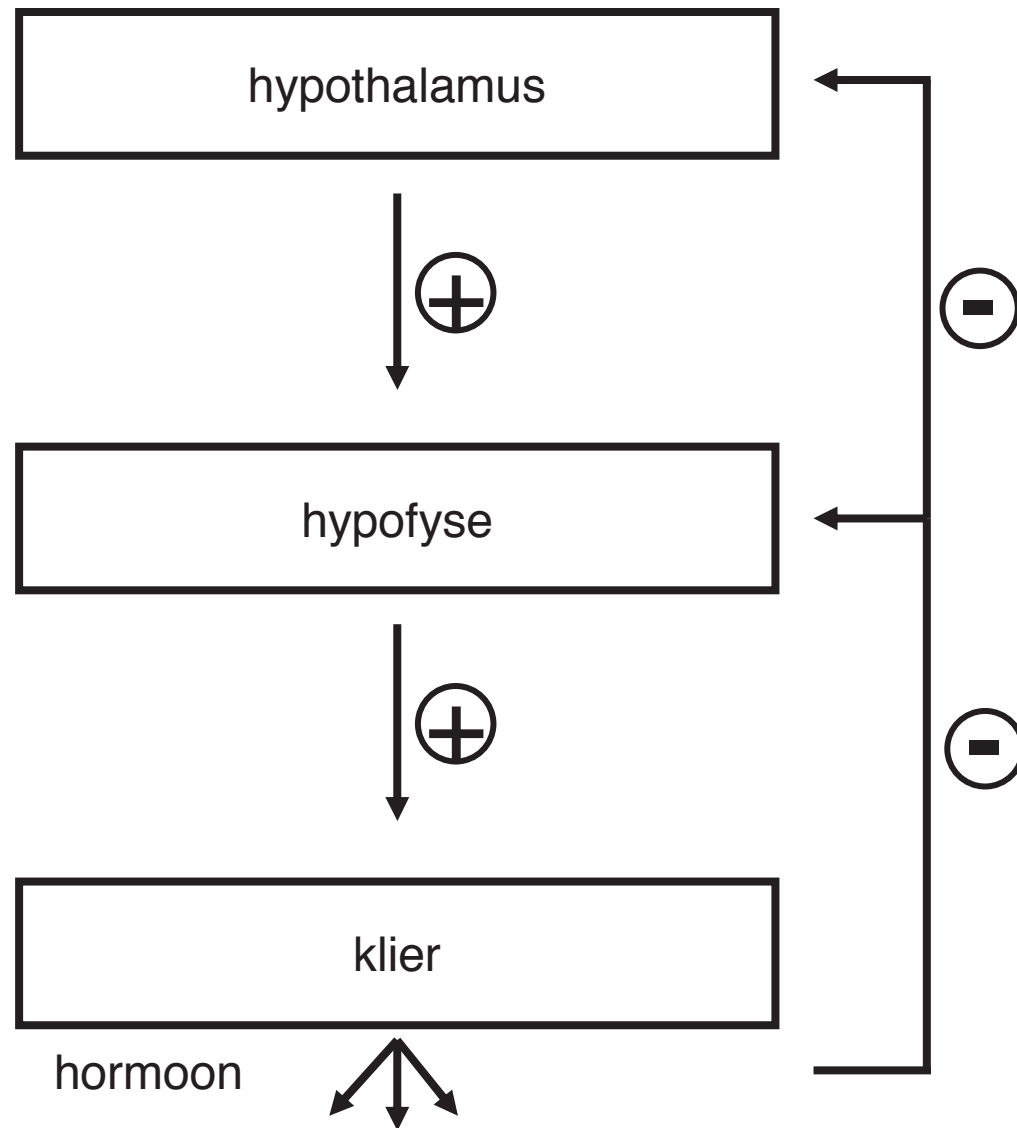


Sexhormonen

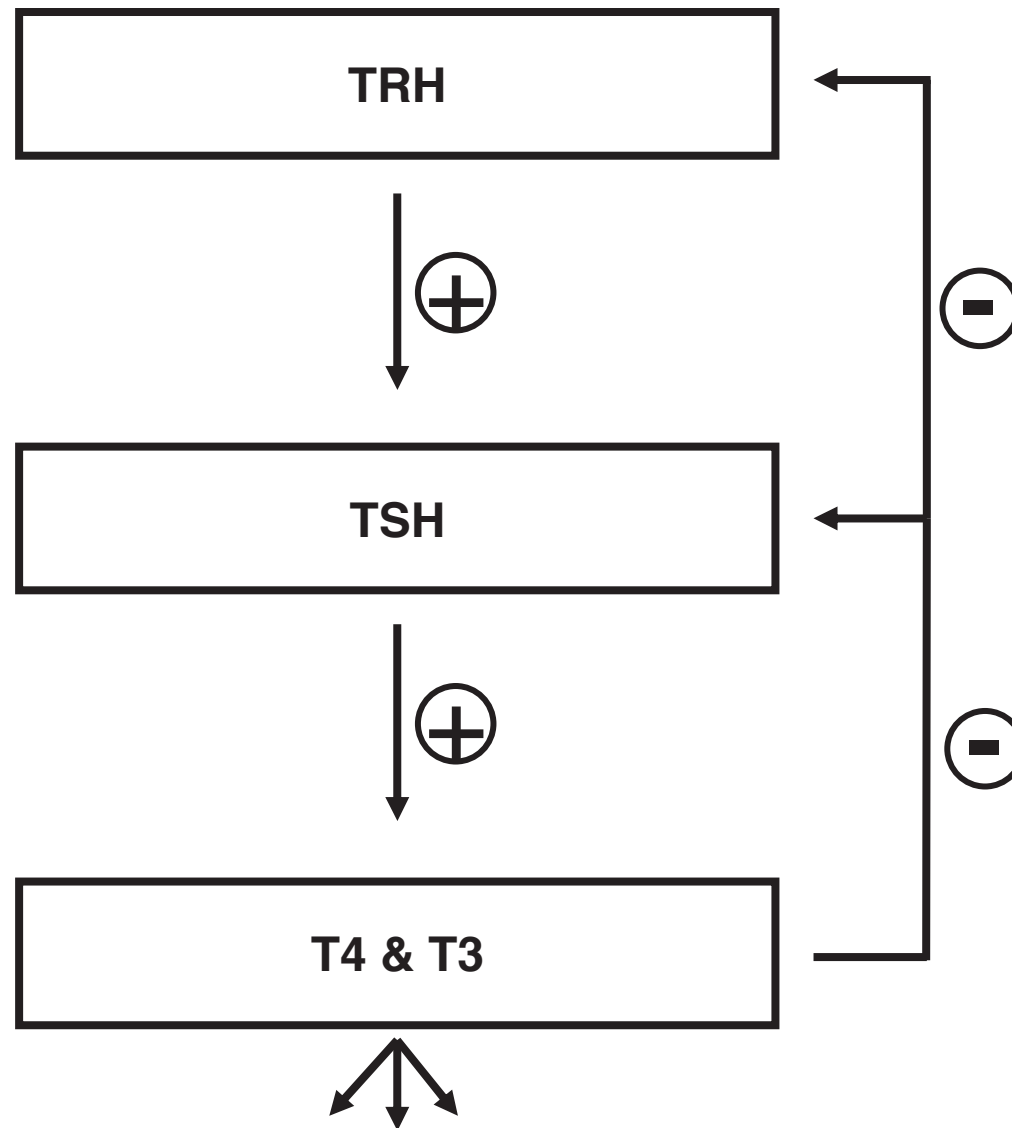
Michael Fouraux & François Verheijen



Herhaling Endo I



Schildklier uit Endo I



Acties van hormoon

Schildklier uit Endo I

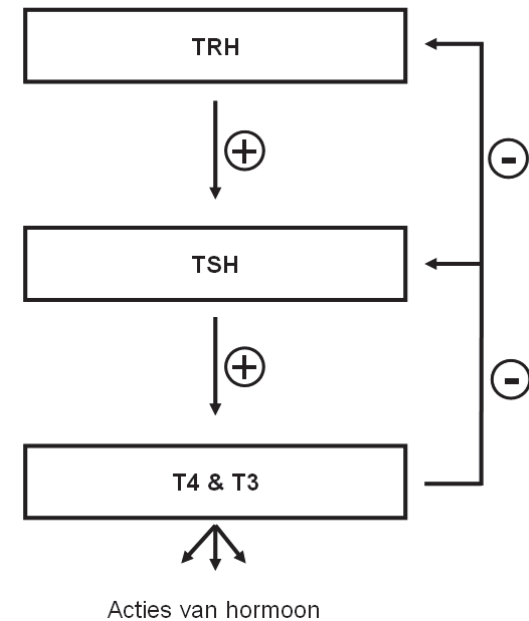
Endocrinologie = logisch nadenken!

Voorbeeld:

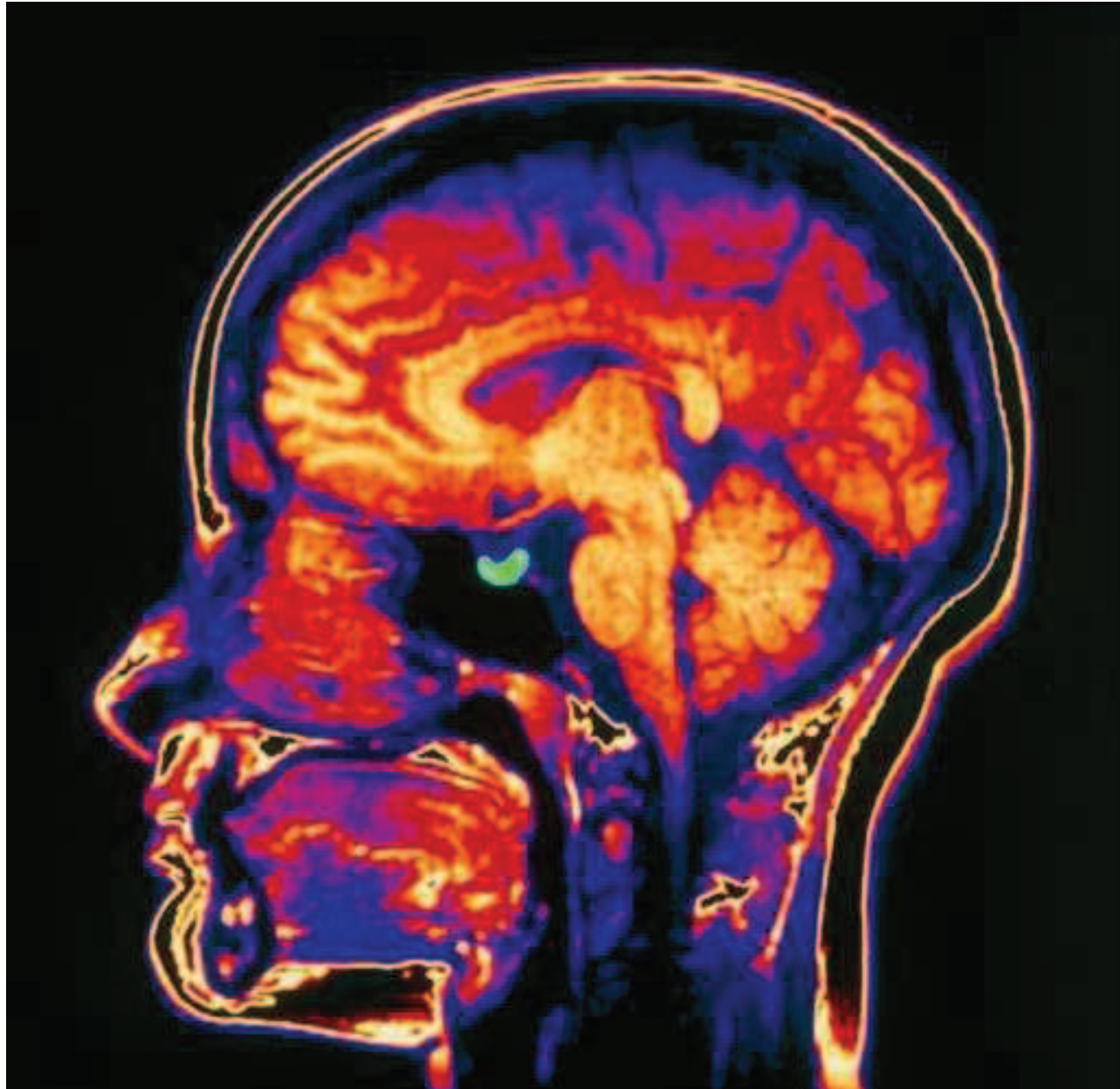
FT4 te hoog, wat verwacht je van TSH en TRH?

FT4 te hoog → TSH en TRH onderdrukt

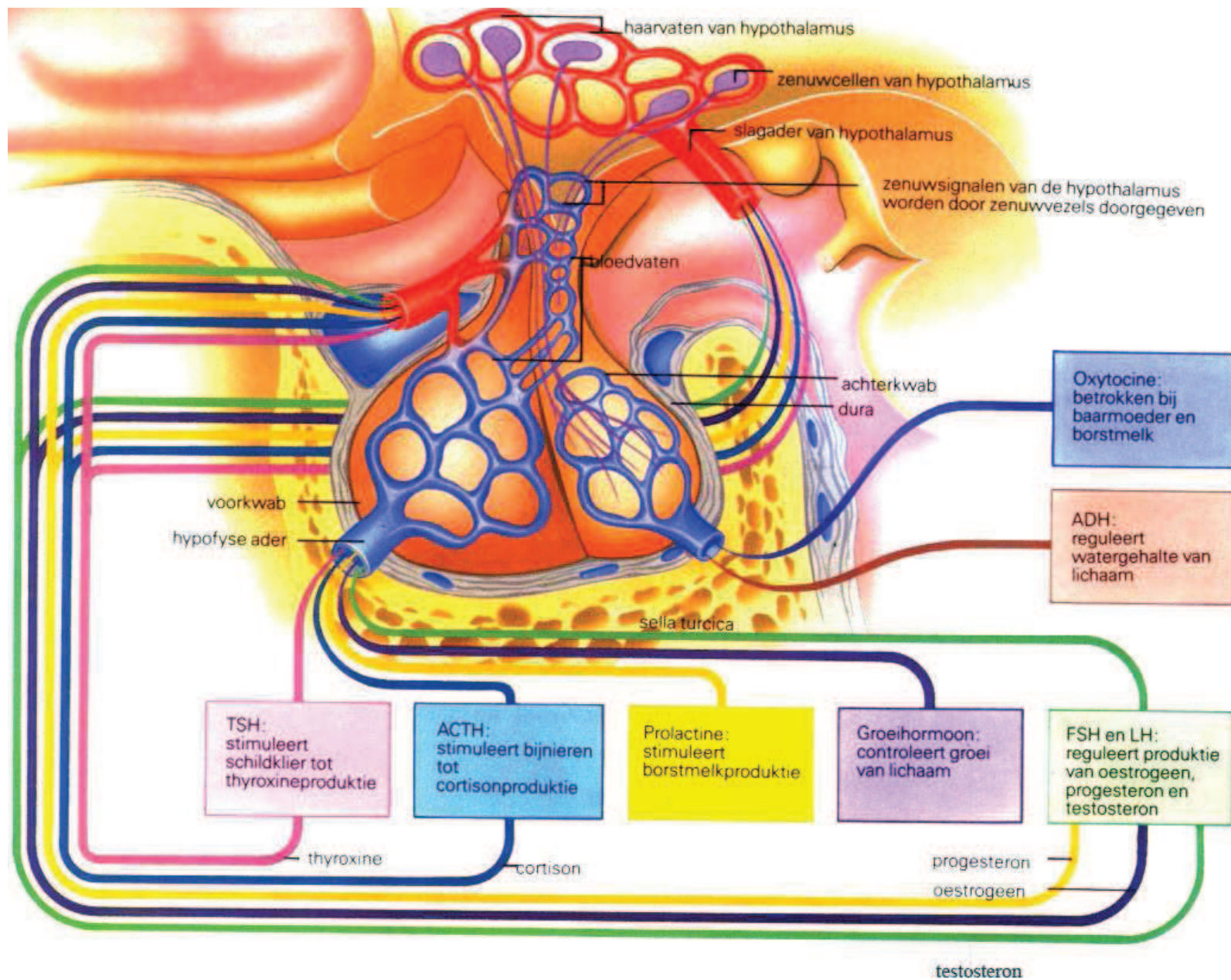
FT4 te hoog en TSH normaal/hoog → niet pluis!



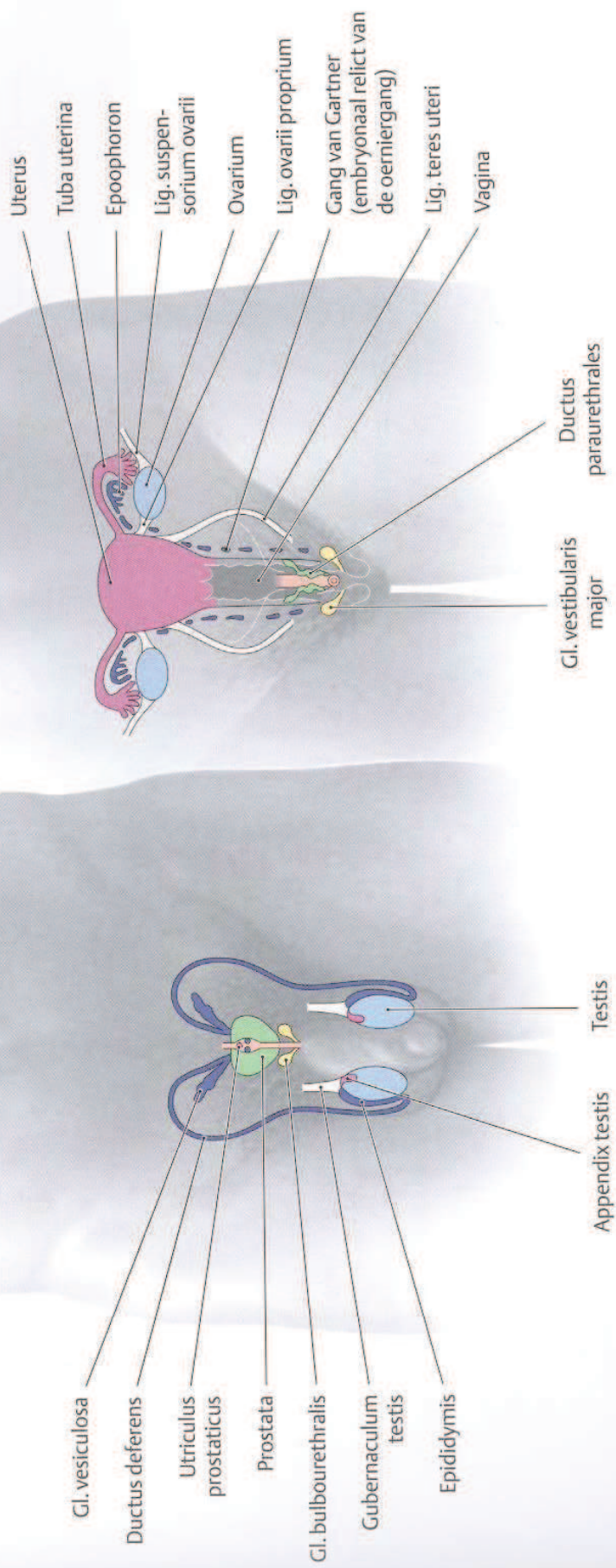
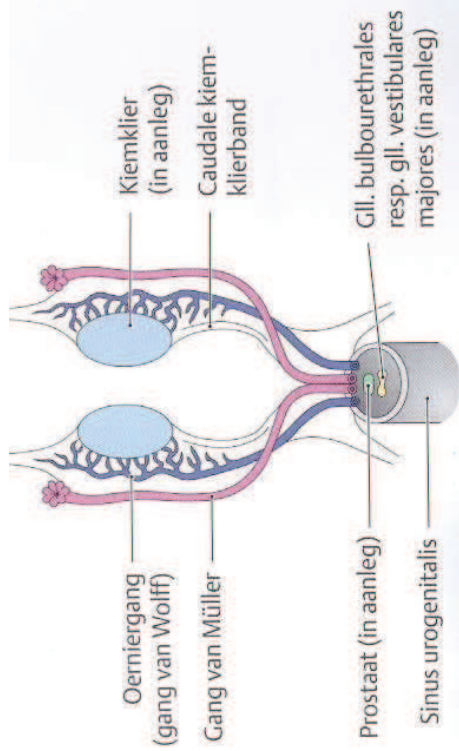
Hypothalamus & Hypofyse



Hypothalamus & Hypofyse



Sexhormonen



Sexhormonen

Globaal overzicht van de hypothalamus-hypofyse-gonaden as

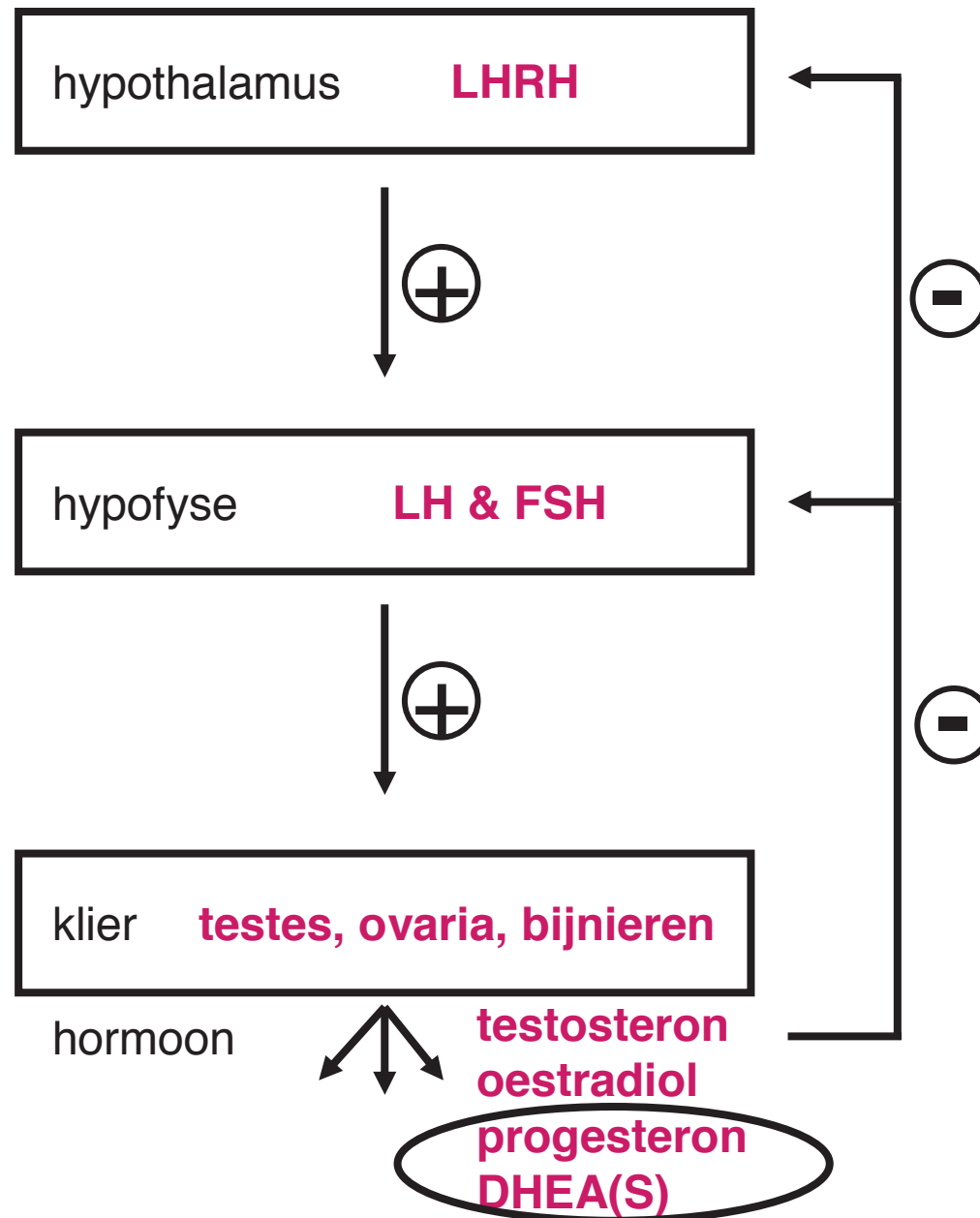
“Mannelijke” kant van de sexhormonen

“Vrouwelijke” kant van de sexhormonen

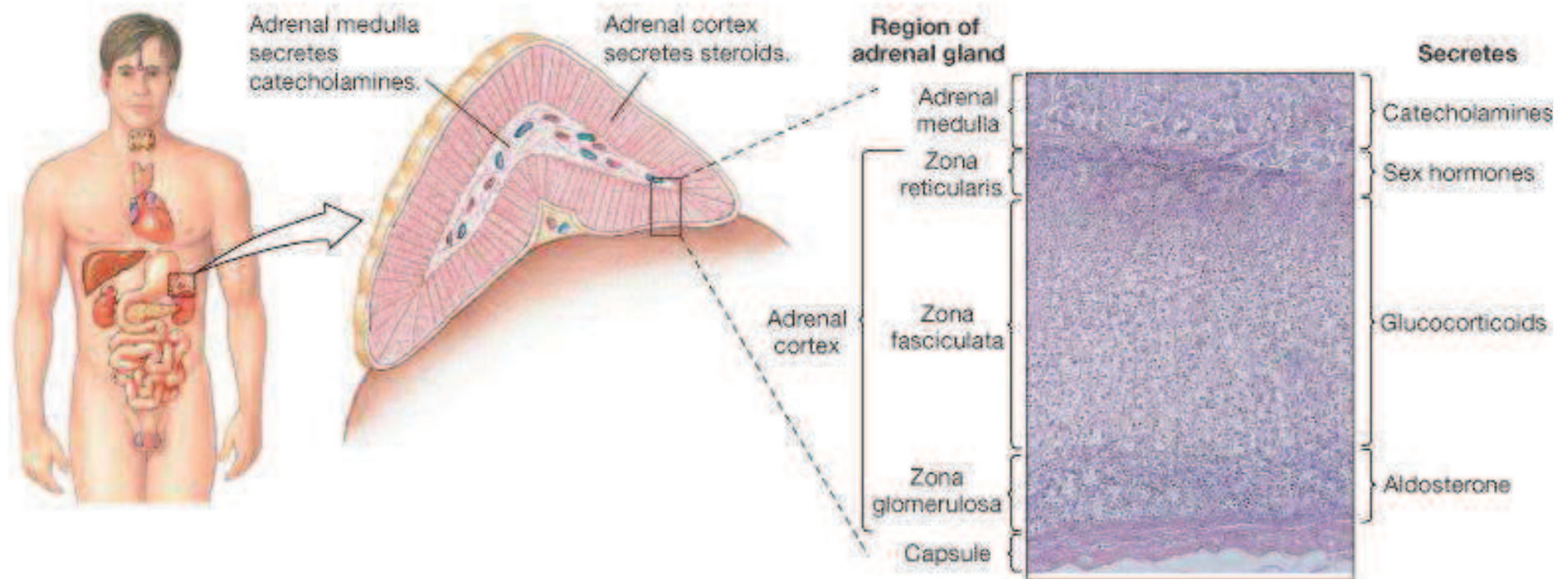
Voorbeelden van afwijkingen

Welke sexhormonen zijn er?

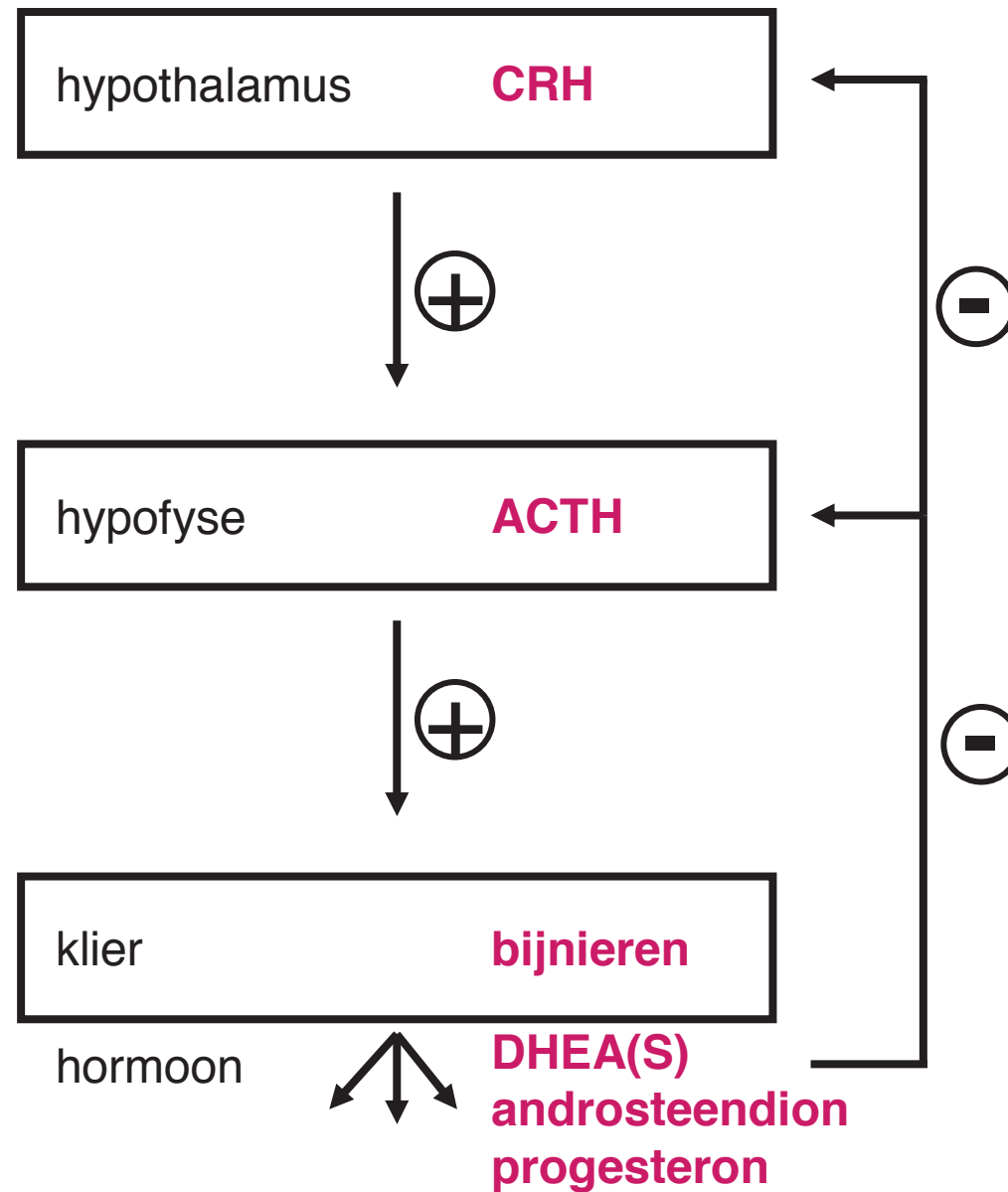
Vakkenvullen



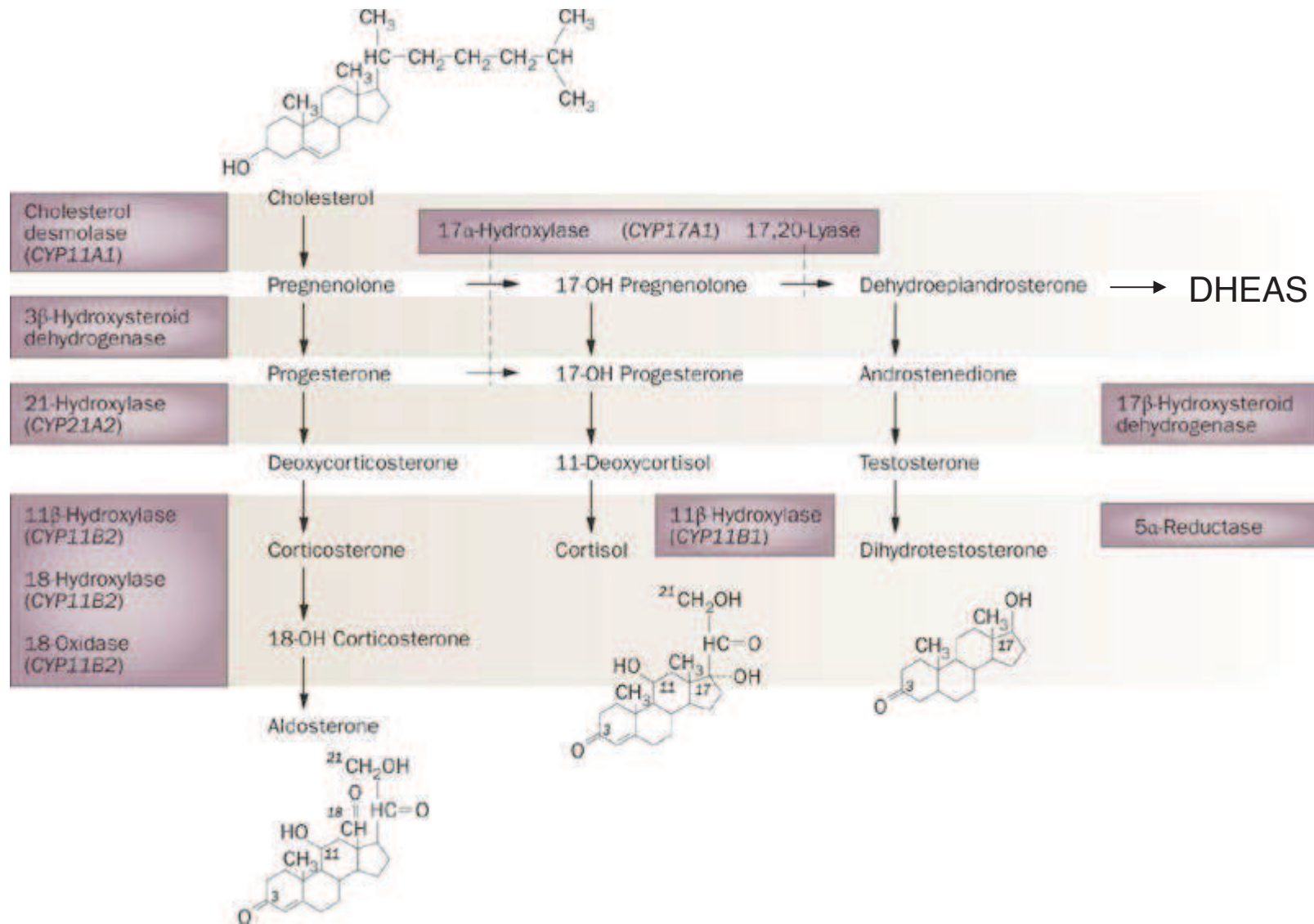
Bijnier sexhormonen



Bijnier sexhormonen



Bijnier sexhormonen



Belangrijk bij secundaire geslachtskenmerken

Geslachtskenmerken

- **Voorbeelden van veranderingen bij de man: ♂**

Primaire geslachtskenmerken:

- testis (= teelbal, zaadbal)
- balzak (scrotum)
- bijbal
- penis met zwellichamen
- prostaat en zaadblaasjes

Secundaire geslachtskenmerken:

- lichaamsbeharing
- zwaardere stem
- oksel- en schaamhaargroei
- zaadlozing

- **Voorbeelden van veranderingen bij de vrouw: ♀**

Primaire geslachtskenmerken:

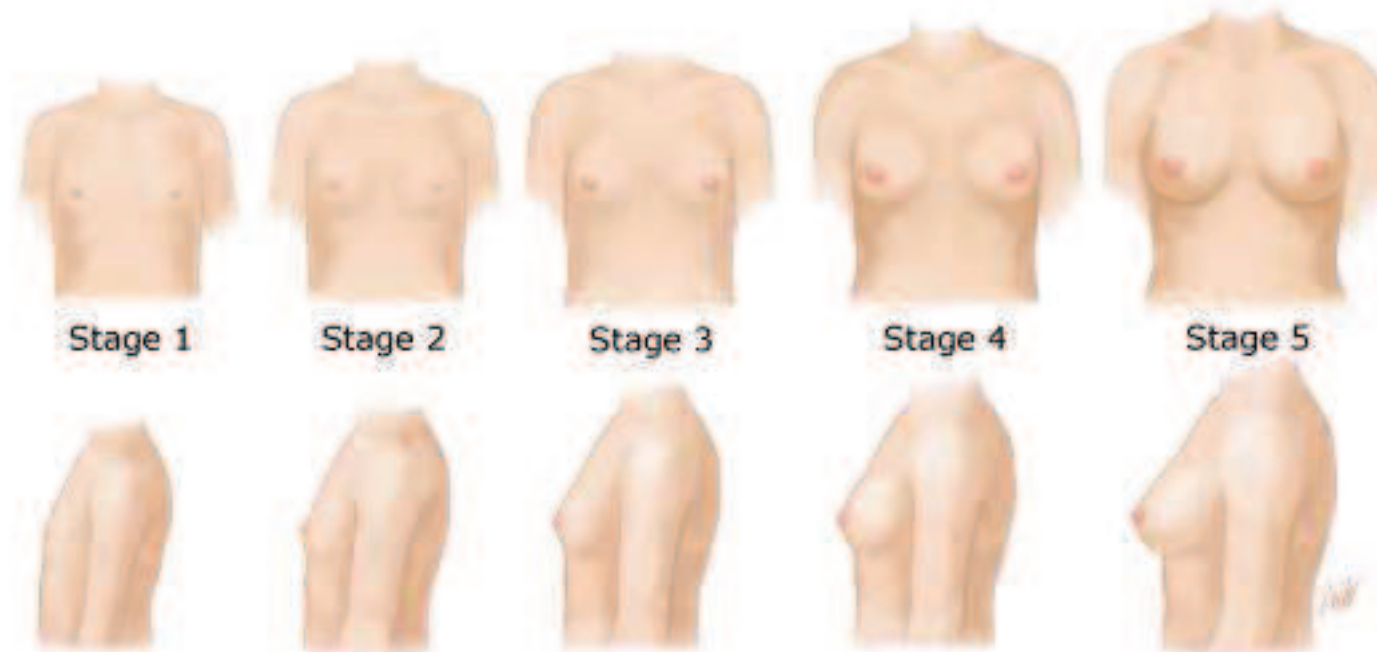
- ovaria (= eierstokken)
- eileider
- uterus (=baarmoeder)
- vagina
- schaamlippen
- clitoris

• **Secundaire geslachtskenmerken:**

- borstontwikkeling
- bredere heupen
- oksel- en schaamhaar groei
- menstruatie

Geslachtskenmerken

Tanner staging of breast development in girls



Stage 1: Prepubertal.

Stage 2: Breast bud stage with elevation of breast and papilla; enlargement of areola.

Stage 3: Further enlargement of breast and areola; no separation of their contour.

Stage 4: Areola and papilla form a secondary mound above level of breast.

Stage 5: Mature stage with projection of papilla only, related to recession of areola.

Geslachtskenmerken

Tanner stages of puberty in normal adolescent boys

Stage of puberty	Age (mean $\pm$ SD)	Genitalia	Serum testosterone (ng/dL)
1		Prepubertal	87
2	11.6 $\pm$ 1.1	Beginning enlargement of scrotum and testes; change in texture and reddening of scrotal skin	251
3	12.9 $\pm$ 1.0	Beginning growth of the penis, mainly in length; further growth of testes and scrotum	336
4	13.8 $\pm$ 1.0	Further growth of penis in length and breadth; further darkening of scrotal skin	525
5	14.9 $\pm$ 1.1	Adult size genitalia	571

Description of genitalia from: Marshall WA, Tanner JM, Arch Dis Child 1970; 45:13; serum testosterone concentrations from Lee PA, Jaffe RB, Midgely AR Jr, J Clin Endocrinol Metab 1974; 39:664.



Geslachtskenmerken

jongen 2.5 jaar

belangrijke aanwijzing voor ziekte!

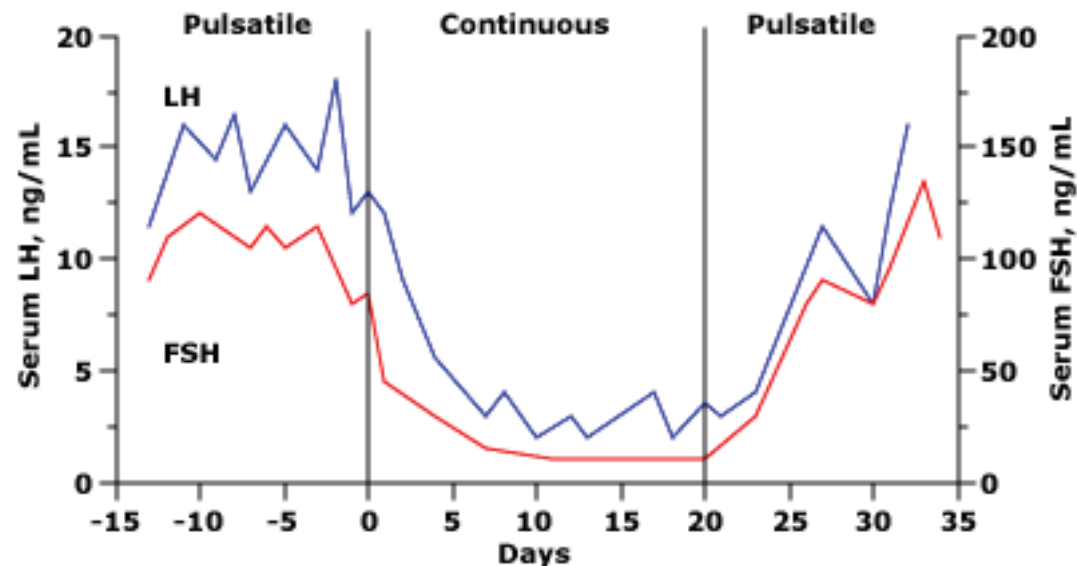
bijniertumor:

overschot androgenen

overschot cortisol

LHRH / GnRH

Importance of the pattern of GnRH secretion



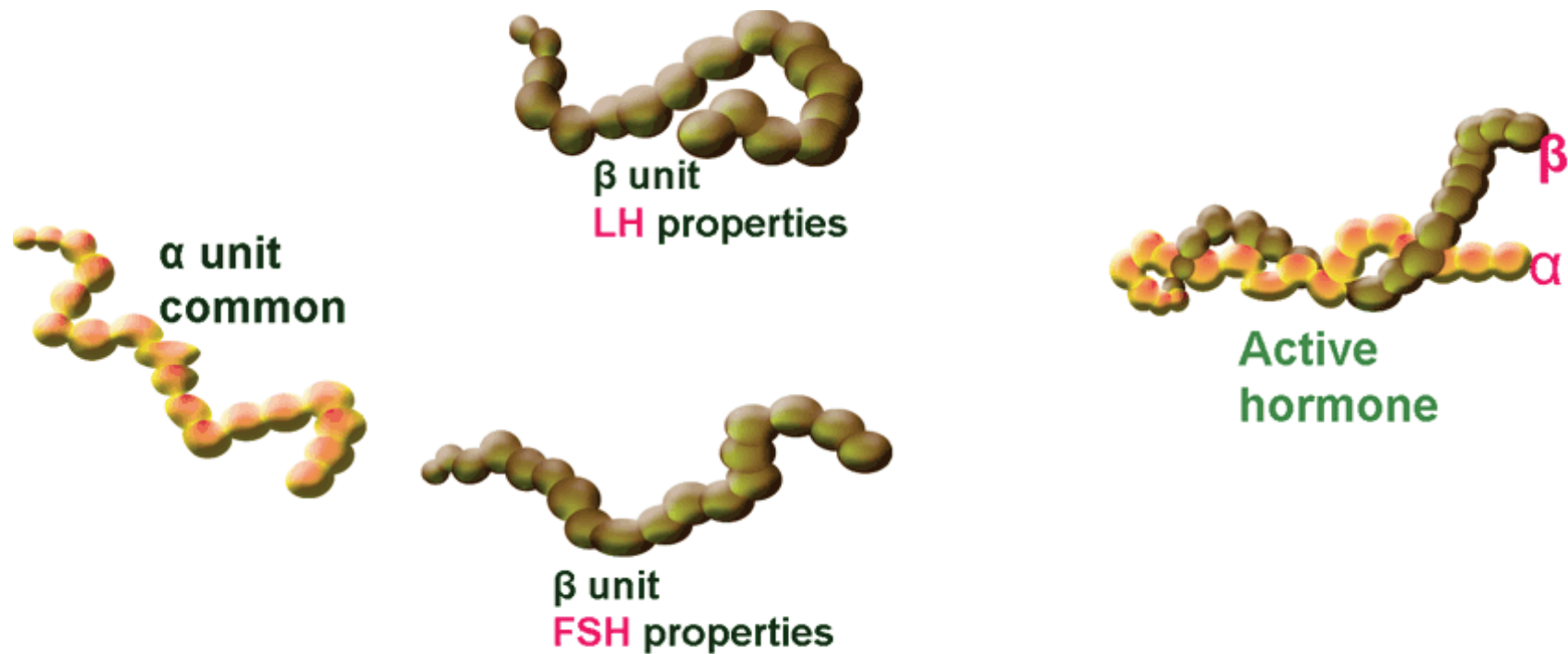
Serum LH and FSH concentrations in an ovariectomized monkey. Pulsatile administration (given for six minutes every hour) of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) maintains serum FSH and LH concentrations. In comparison, a continuous infusion of GnRH (middle panel) leads to rapid and reversible suppression of both LH and FSH release.

Data from: Belchetz PE, Plant TM, Nakai Y, et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. Science 1978; 202:631.

LH & FSH

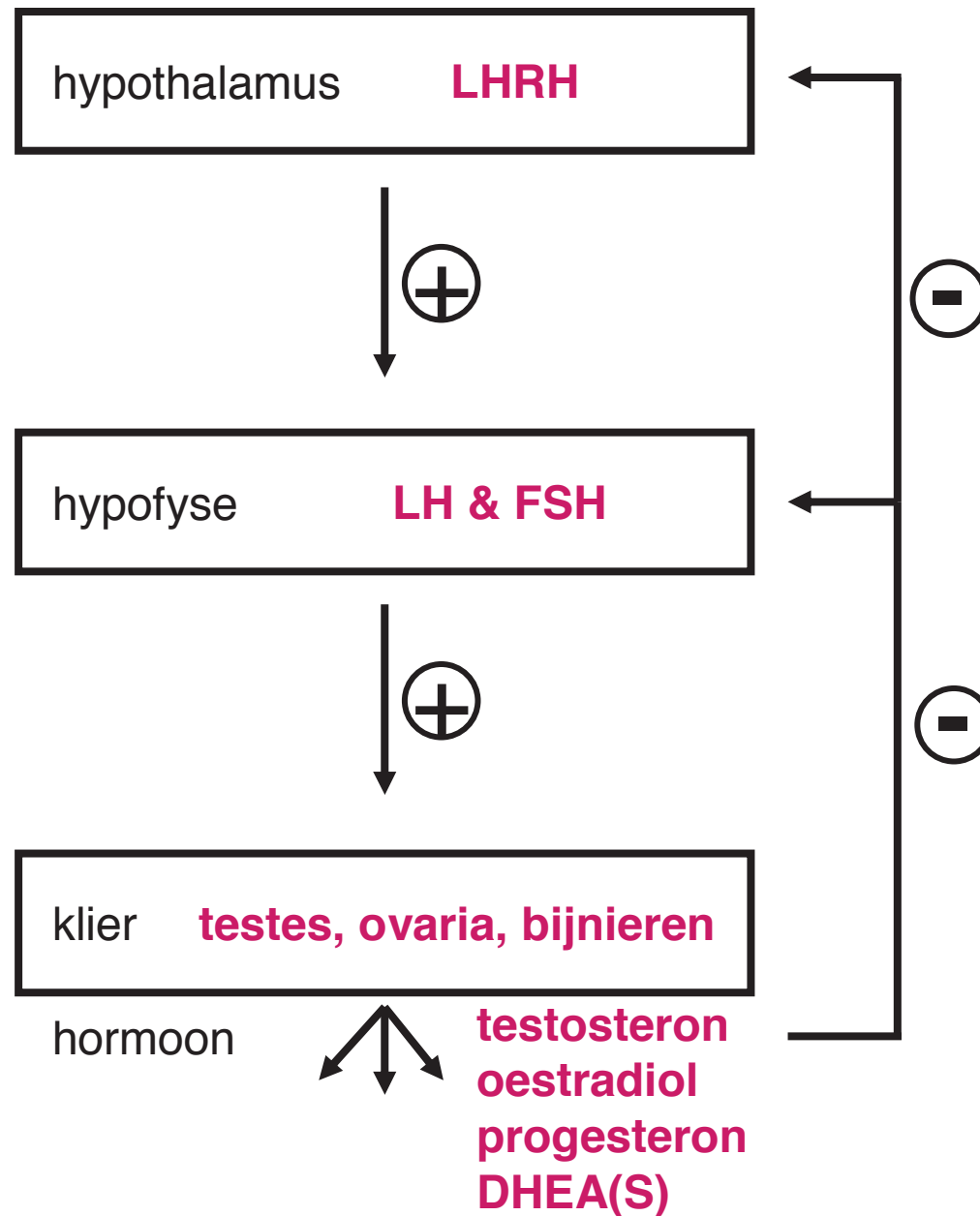
LH: luteïniserend hormoon

FSH: follikel stimulerend hormoon

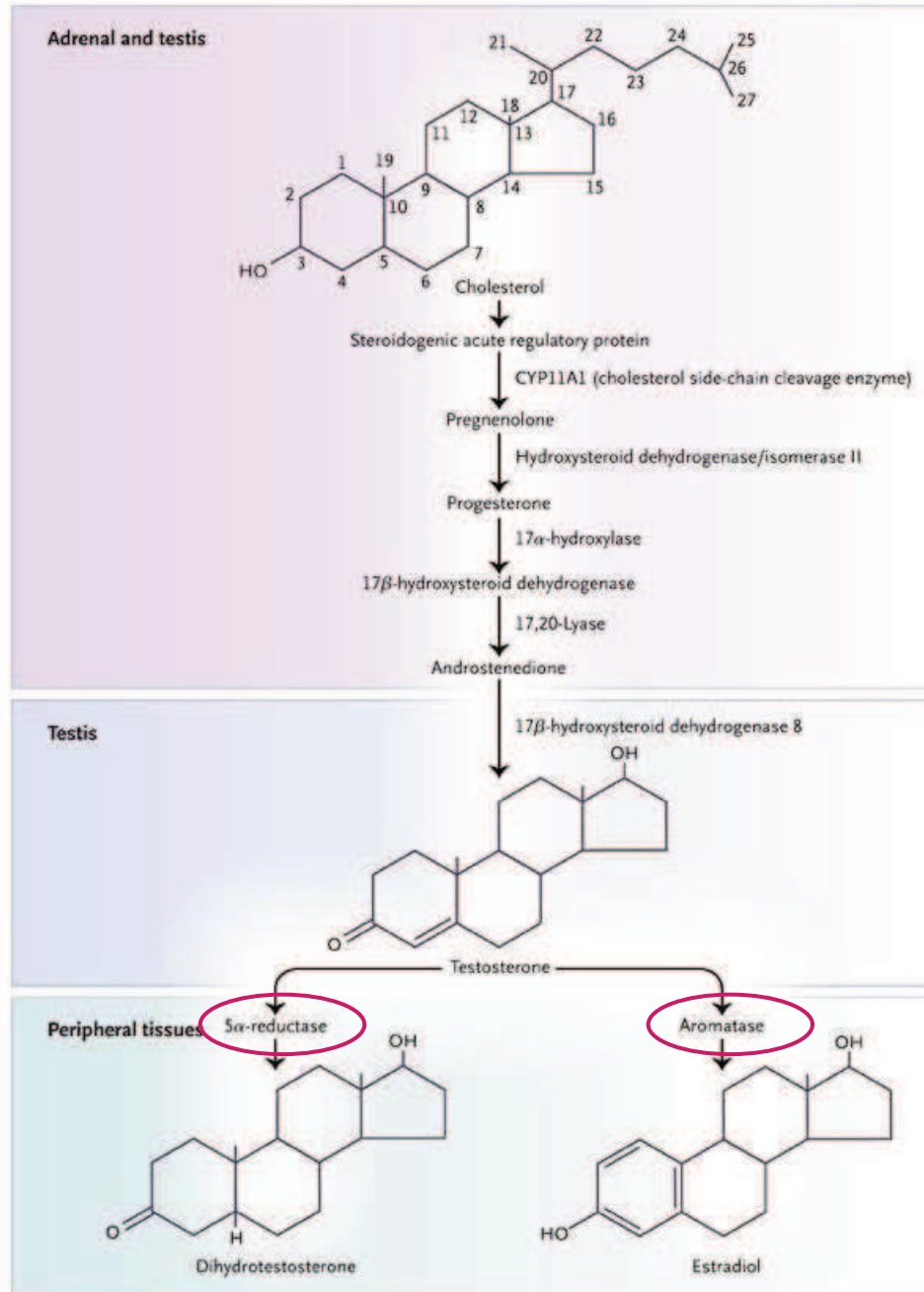


peptide (“eiwit”) hormonen

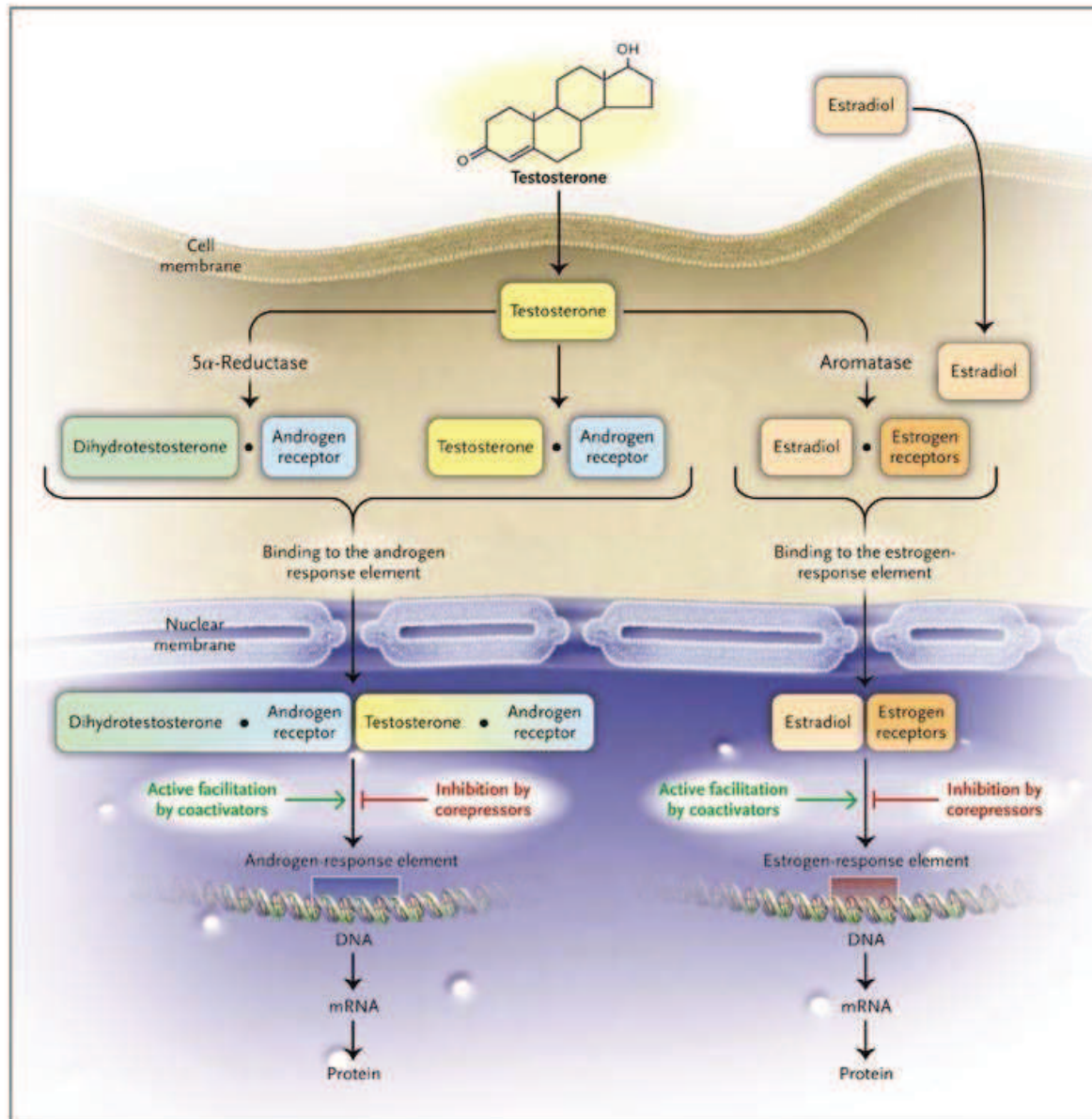
Complete as



Testosteron



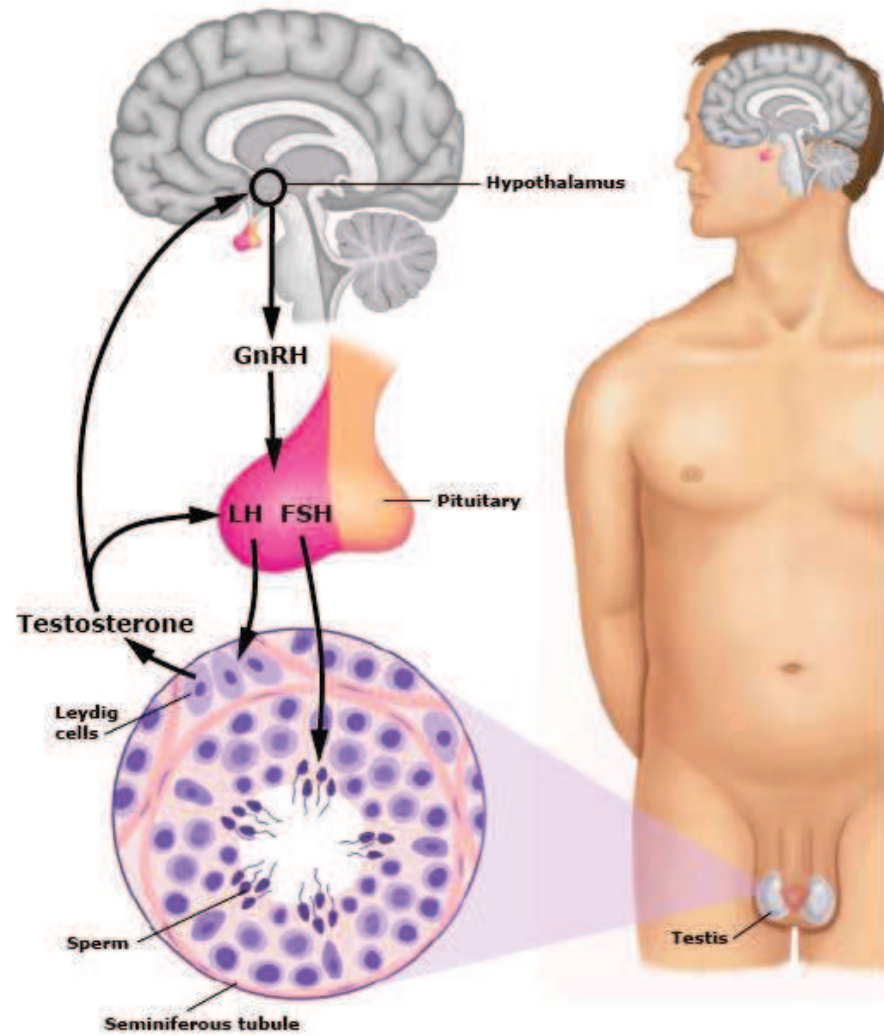
Testosteron



vrije testosteron = actief

vnl. albumine, SHBG

Testosterone



Testosterone

Table 3. Somatic Tissues Affected by Androgen and Estrogen.

Androgen	Estrogen
Muscle	Breast
Larynx	Uterus
Beard	Adipose-tissue distribution
Distribution of sexual hair	Heart and vascular endothelium
Bone and cartilage	Bone and cartilage
Immune system	Immune system
Nervous system	Nervous system
Heart	
Red cells	

Casus dhr. C.B.

Jonge man van 21 jaar
Langer dan gemiddeld, geen baardgroei
Weinig tot geen libido

WAT TE ONDERZOEKEN?

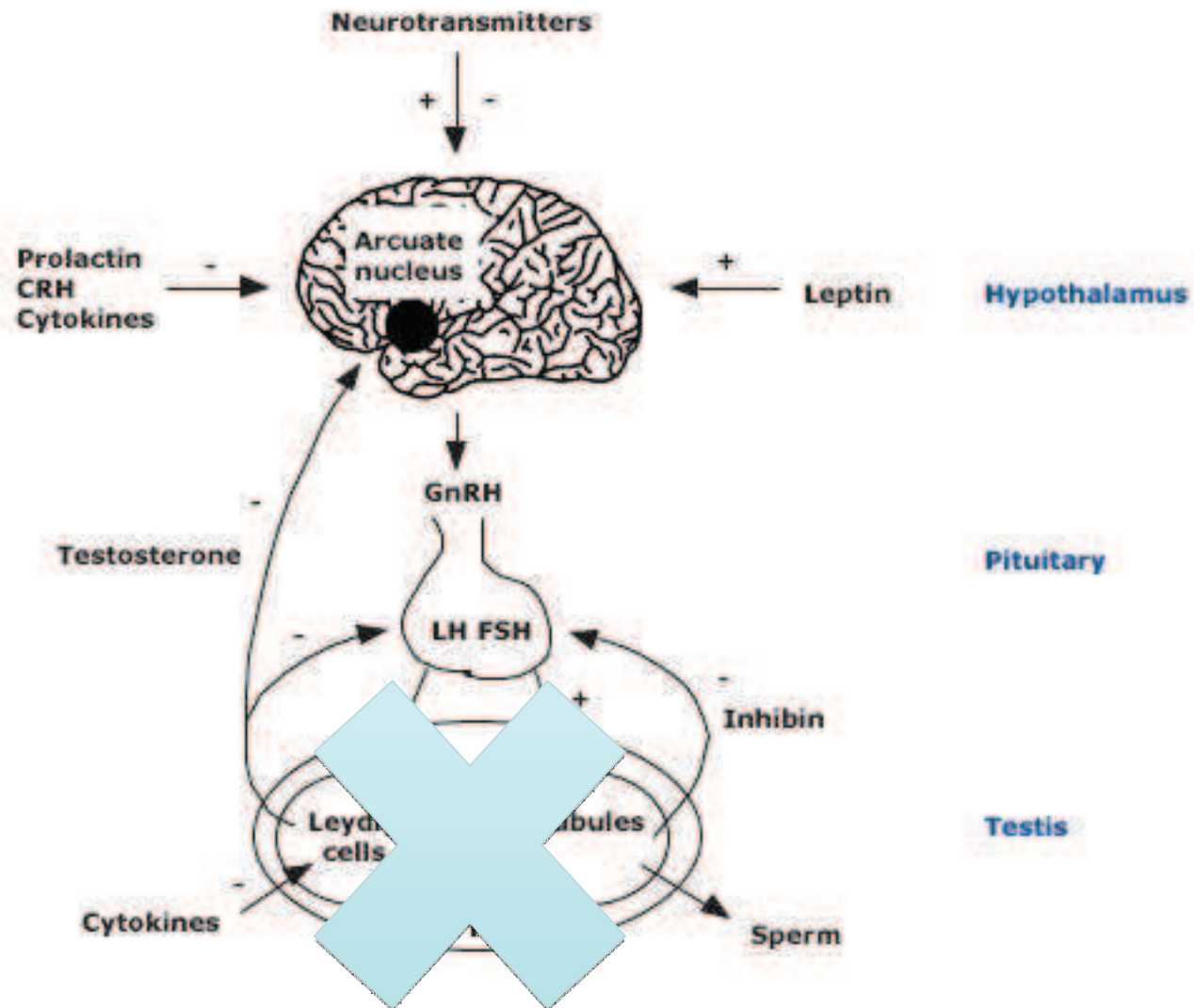
LAB:

LH	sterk verhoogd
FSH	verhoogd
Testosteron	onmeetbaar laag

Casus dhr. C.B.



Casus dhr. C.B.



Casus dhr. C.B.

Carlo Broschi (1705-1782) aka Farinelli
castraat & wereldberoemd om zijn zang

rond 1600 eerste castraten Vaticaan
kerkkoren & opera
effect castratie: testosteronconcentratie verlagen



Testosteron acties:

groei penis, scrotum en testes
haargroei pubis, gezicht
toename spieren, botgroei
verlaging stemgeluid

Casus dhr. C.B.

Castratie:

1:100 slaagde muzikaal gezien
groei ook na puberteit
“vrouwelijke” bouw en vetverdeling, borstvorming
baardloos, hoofdhaar voller



Stop castreren rond 1900; laatste castraat **Alessandro Moreschi** (1858-1922)

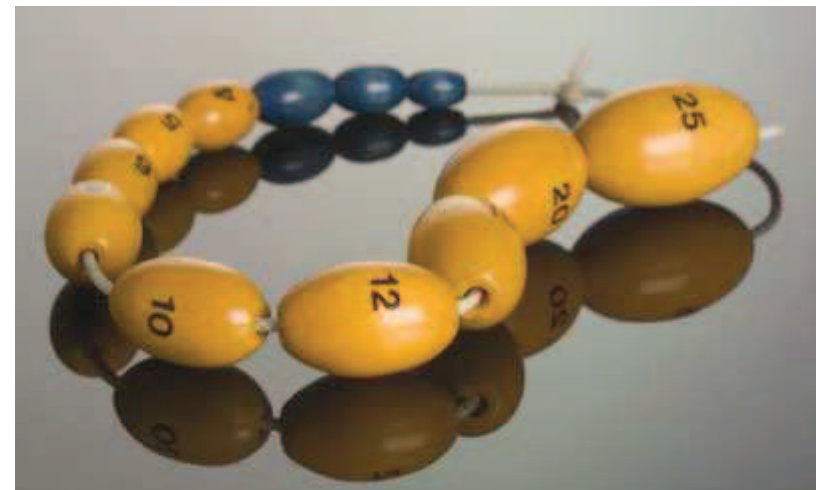
Casus dhr. M.P.

25 jaar oude man
kleine penis, volume testis 1 ml
bijzonderheden: ruikt niks

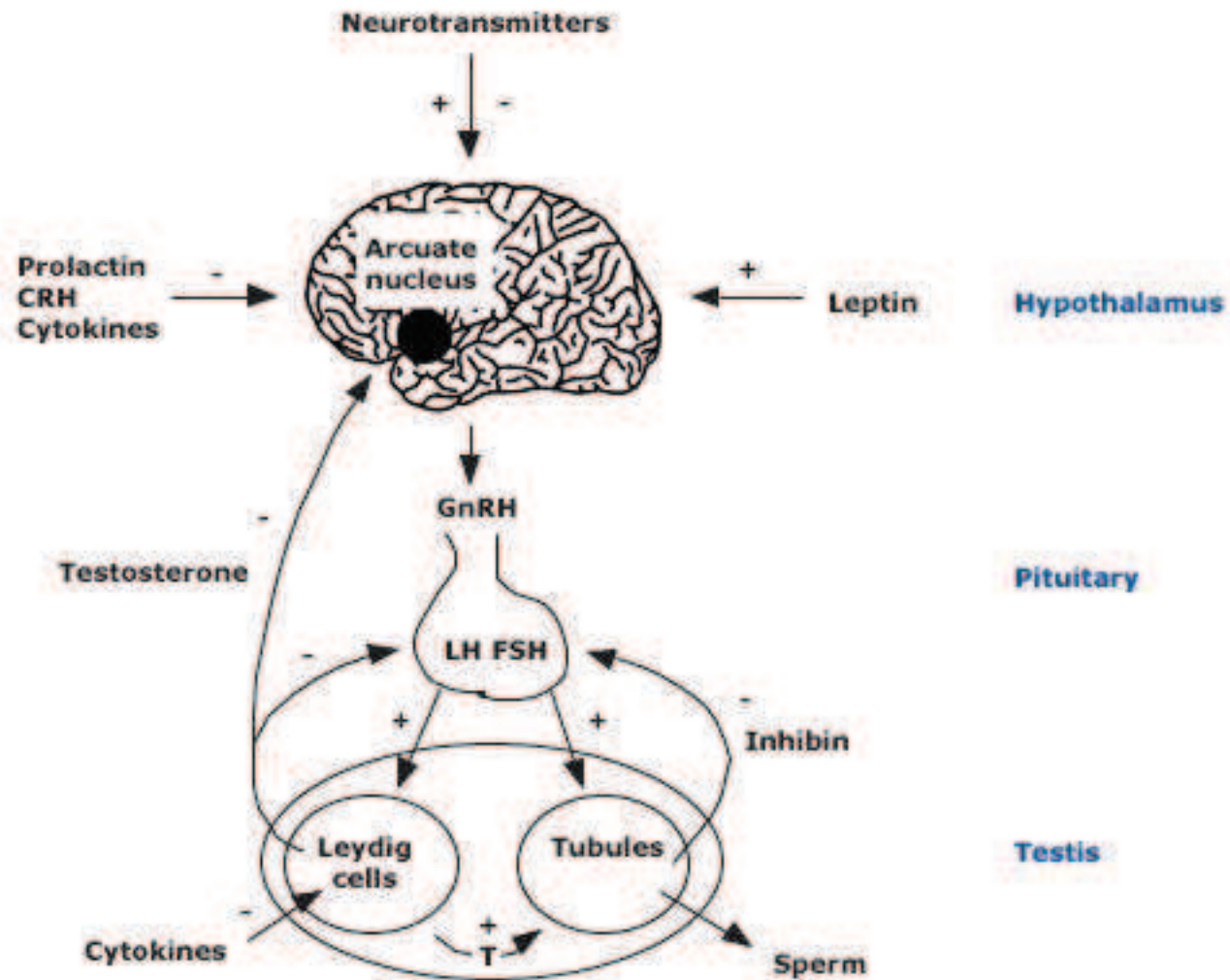
Lab:

LH onmeetbaar
FSH onmeetbaar
Testosteron onmeetbaar

makkelijk gezegd:
hypogonadotroof hypogonadisme



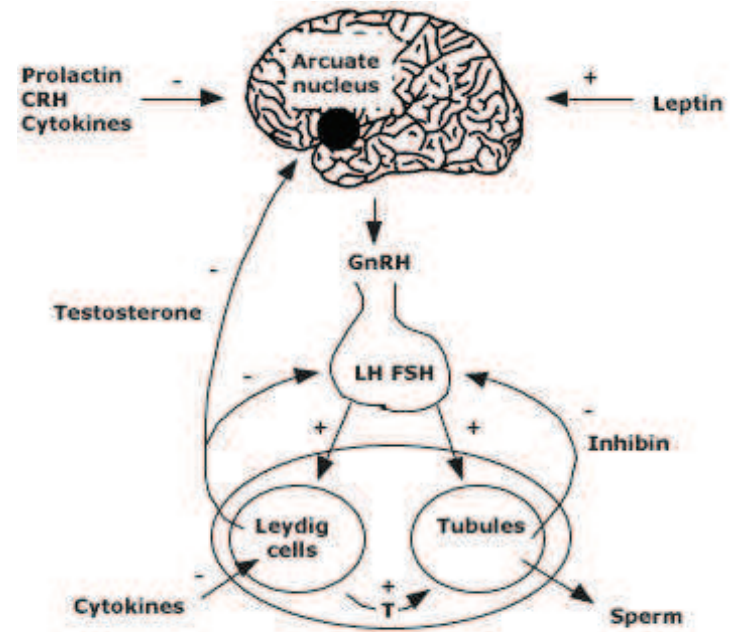
Casus dhr. M.P.



Casus dhr. M.P.

Wat te doen?

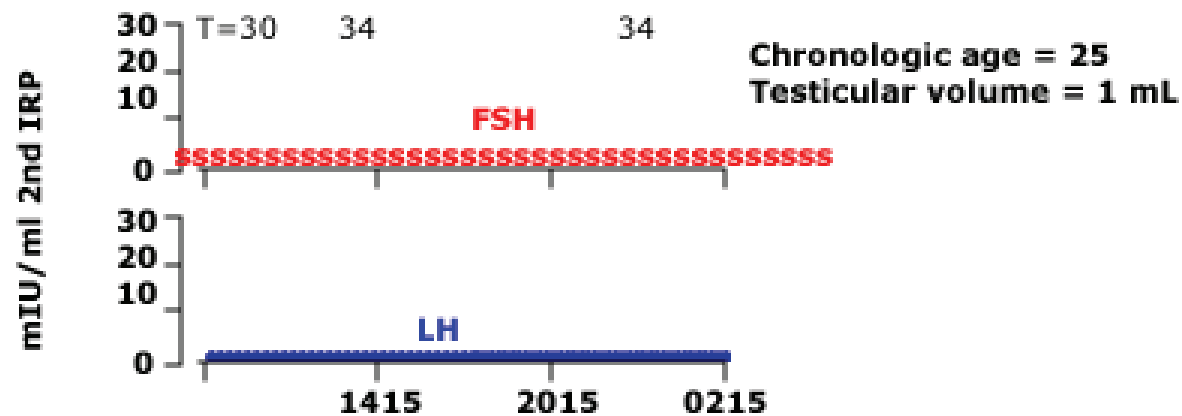
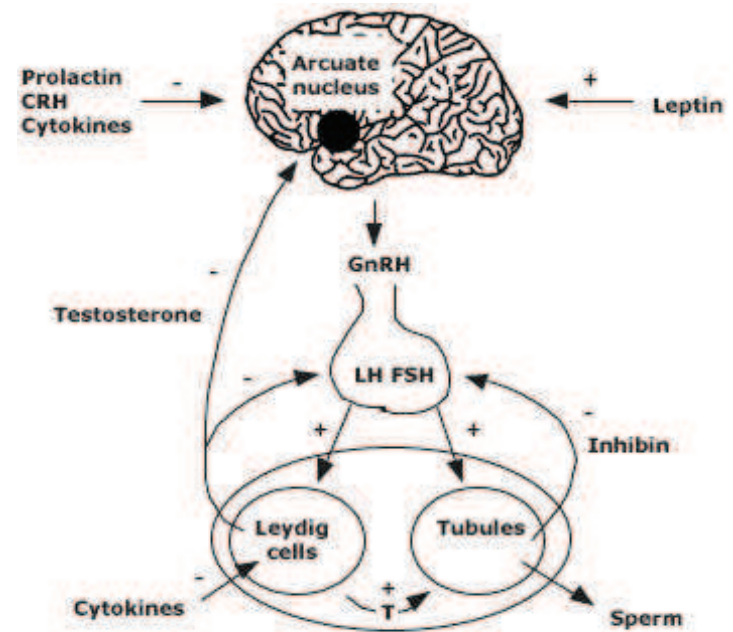
- GnRH meten?
- LH, FSH tijdreeks meten?
- Stimulatietesten? Welke dan?



Casus dhr. M.P.

Wat te doen?

- ~~GnRH meten?~~
- LH, FSH tijdreeks meten?
- Stimulatietesten? Welke dan?



Casus dhr. M.P.

Wat te doen?

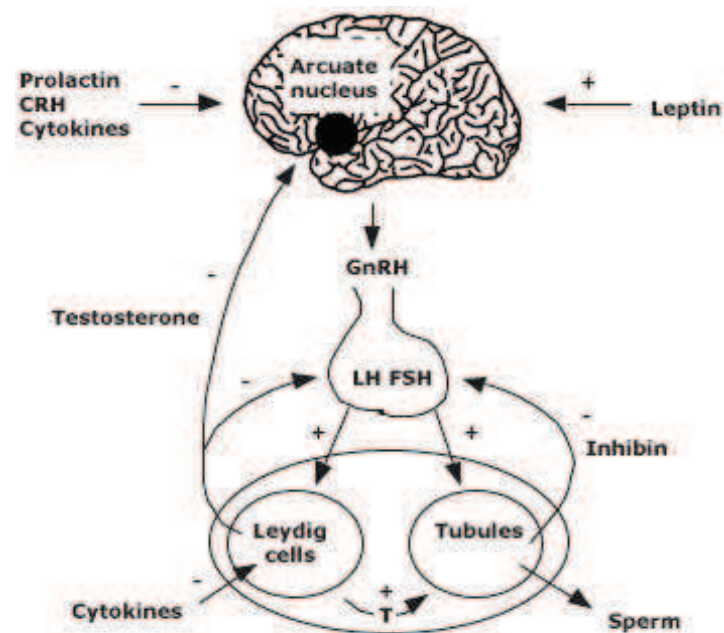
- GnRH meten?
- LH, FSH tijdreeks meten?
- **Stimulatietesten? Welke dan?**

GnRH-test:

t = -5: LH/FSH/testosteron/oestradiol
t = 0: GnRH inspuiten
t = 30: LH/FSH
t = 60: LH/FSH

Hier marginale stijging LH en FSH na GnRH

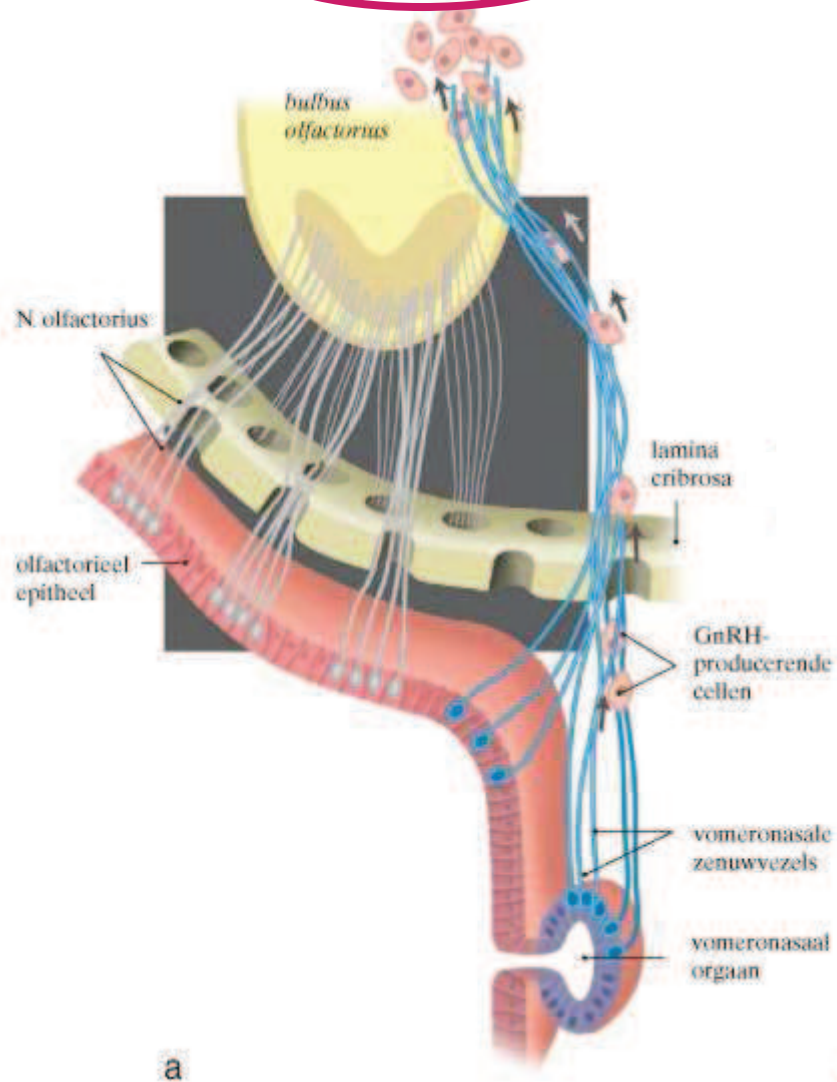
conclusie: GnRH wordt niet gemaakt



Casus dhr. M.P.

syndroom van Kallmann

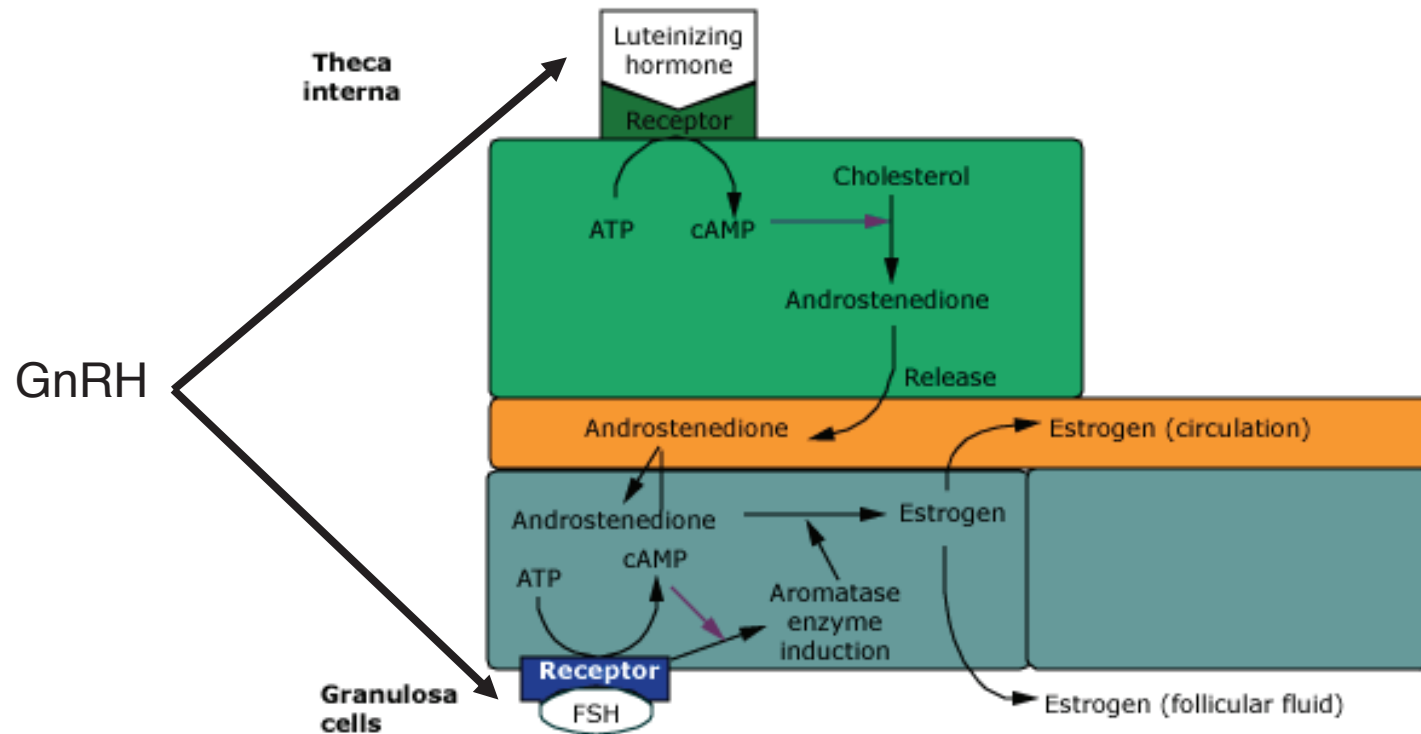
hypothalamus



Oestradiol

Oestradiol

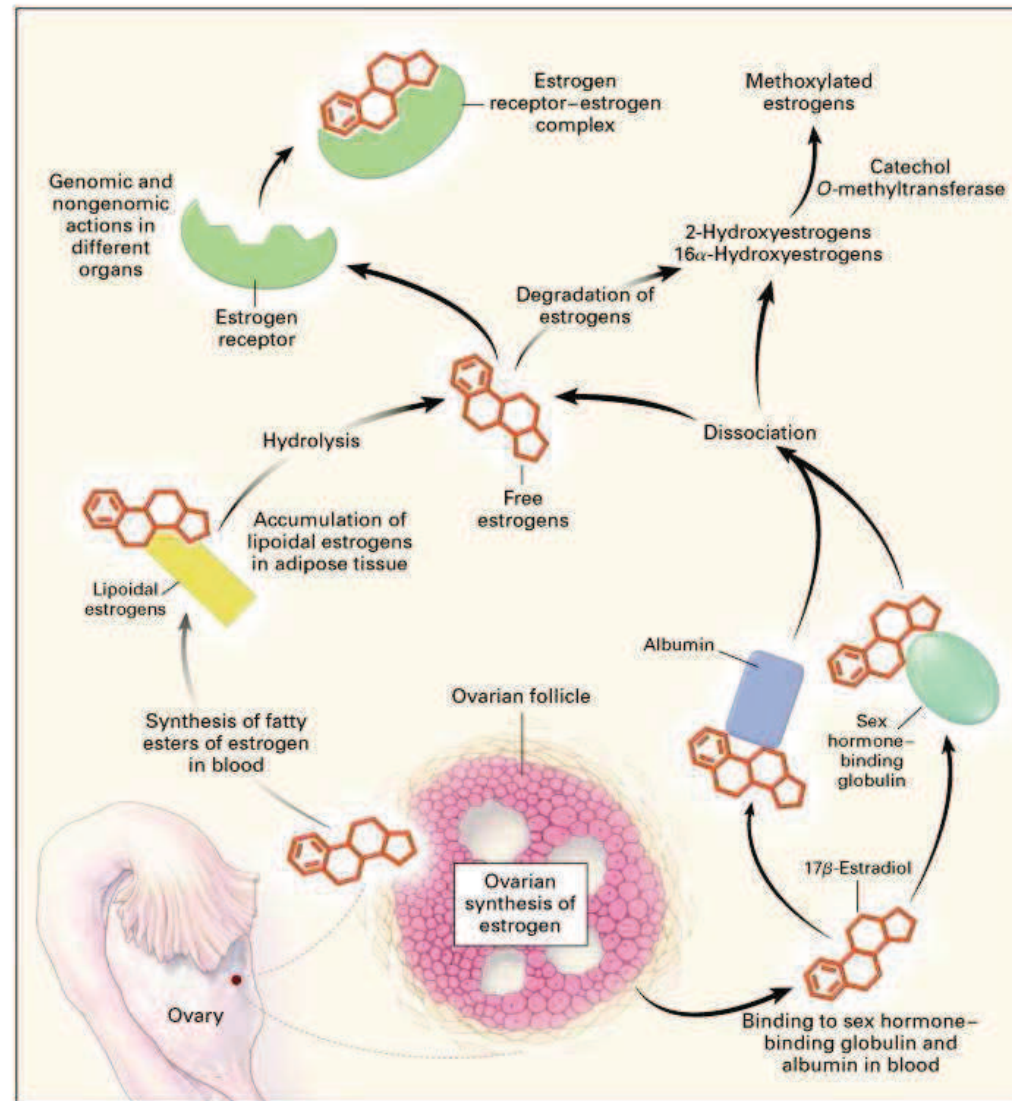
Ovarian androgen and estrogen production



Ovarian androgens, mostly androstenedione and some testosterone, are produced in the theca cells which respond to luteinizing hormone (LH). The androgens diffuse across the basement membrane to the granulosa cells. The granulosa cells, in response to stimulation by follicle-stimulating hormone (FSH), produce aromatase which converts the androgen precursors to estrone and estradiol.

Adapted from: Erickson GF, Magoffin DA, Dyer CA, Hofeditz C. The ovarian androgen producing cells: a review of structure/function relationships. Endocr Rev 1985; 6:371.

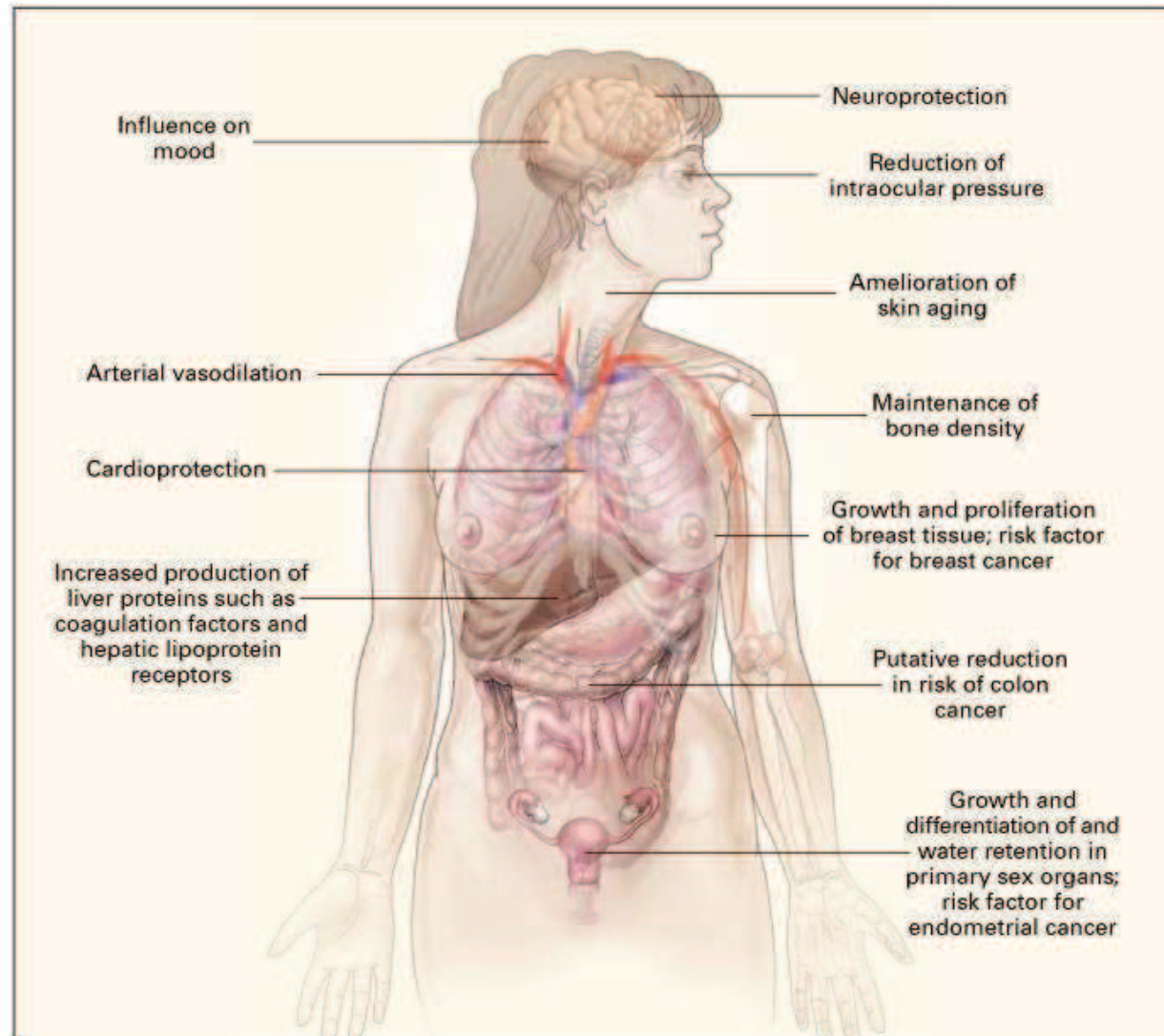
Oestradiol



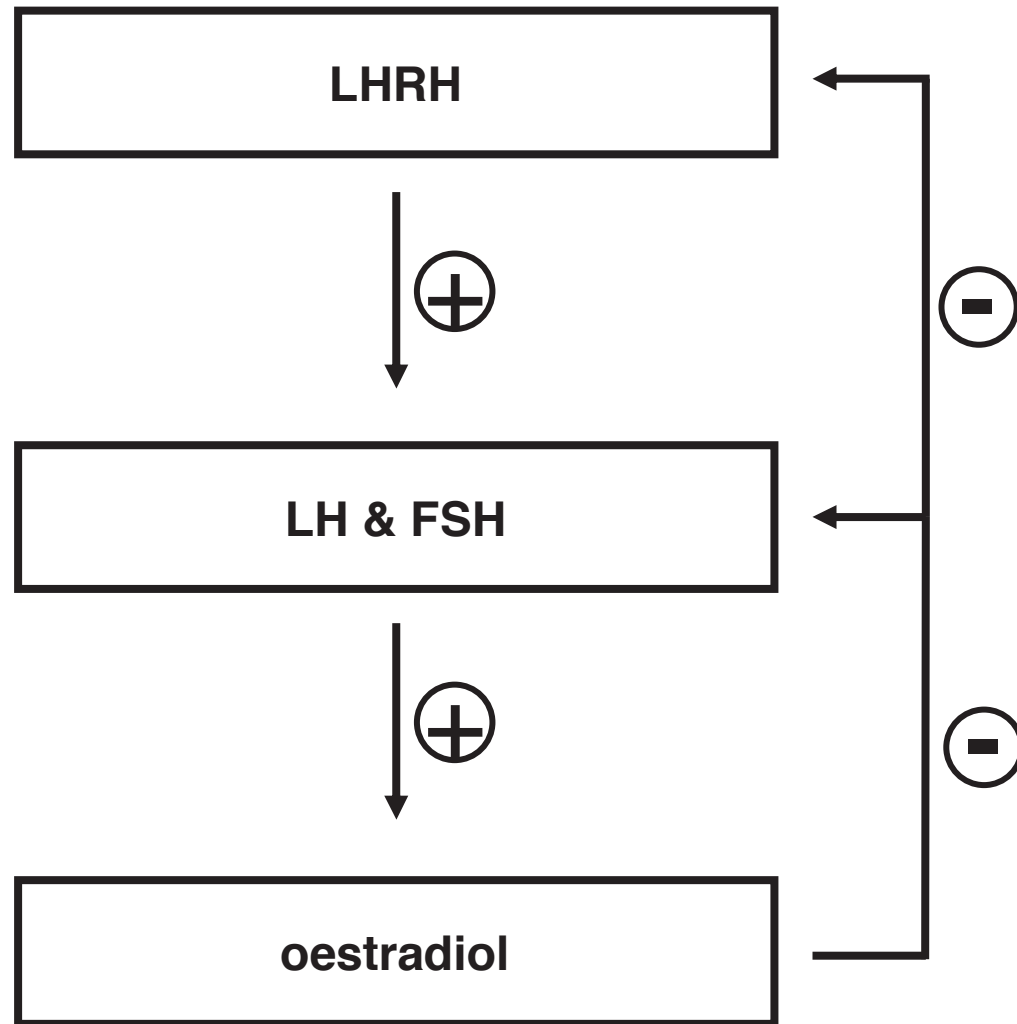
SHBG
albumine

aromatase

Oestradiol



Casus mw. D (1956)



Mw D. (1956)

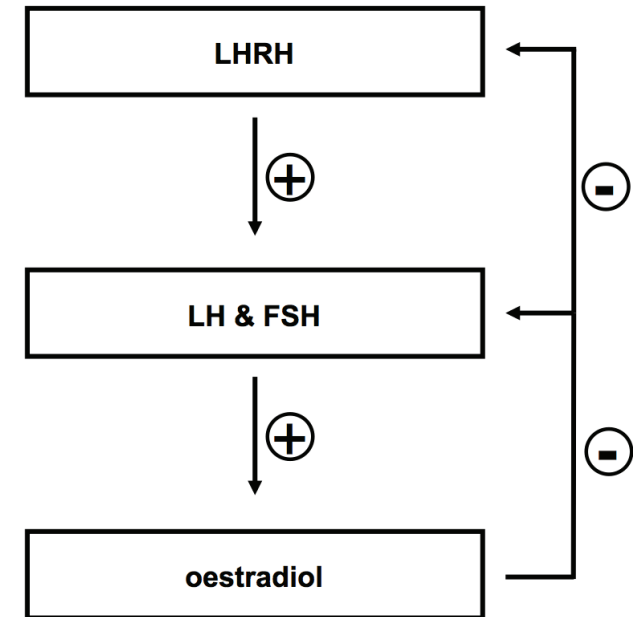
Borsttumor waarvoor operatie

Tumor is oestrogeen-receptor positief

Therapie na operatie
tamoxifen
lucrin-injecties

Monitoren LH, oestradiol, FSH

LH en FSH dalen na starten therapie en zijn onderdrukt ($\text{LH} < 1 \text{ E/L}$)
Oestradiol blijft verhoogd (circa 100 - 149 pmol/l) (zelfs na verhogen medicatie)



Mw D. (1956)

Vraag oncoloog:

klopt dit wel? Is er een probleem met de test?

Lucrin is wel toegediend. Hoe weten we dat?

Aanpak

Opnieuw meten

Andere assay

Interferentie uitzoeken
verdunnen
HAMA's

Navraag bij patiënt?

Mw slikt tabletten voor “goede darmen”

darmverzorging (30 capsules)



Bevat de melkzuurbacterie
Lactobacillus sporogenes die, Met Aloë
Vera, kamille en venkel.

nog 10 stuks op voorraad

4.50

aantal

[in winkelmandje](#)

[doorsturen](#) [print](#)

Mw D. (1956)

“De opvliegers werden minder en ik voel me prettiger door deze pillen.

Mijn darmen zijn een stuk rustiger nu.

Raar maar waar, mijn goede borst is in dezelfde periode 2 maten groter geworden.

Via google kwam ik achter de effecten van venkel misschien helpt dit u iets.”

Oncoloog adviseert om venkelpillen te stoppen

Oestradiol nu < 73 pmol/L met LH en FSH onderdrukt

??

Testjes

Oplossen pil in poolserum; resultaten:

Poolserum onbehandeld	oestradiol < 73 pmol/L
Poolserum + pil	oestradiol 100, 200, 300 pmol/L

Nu??

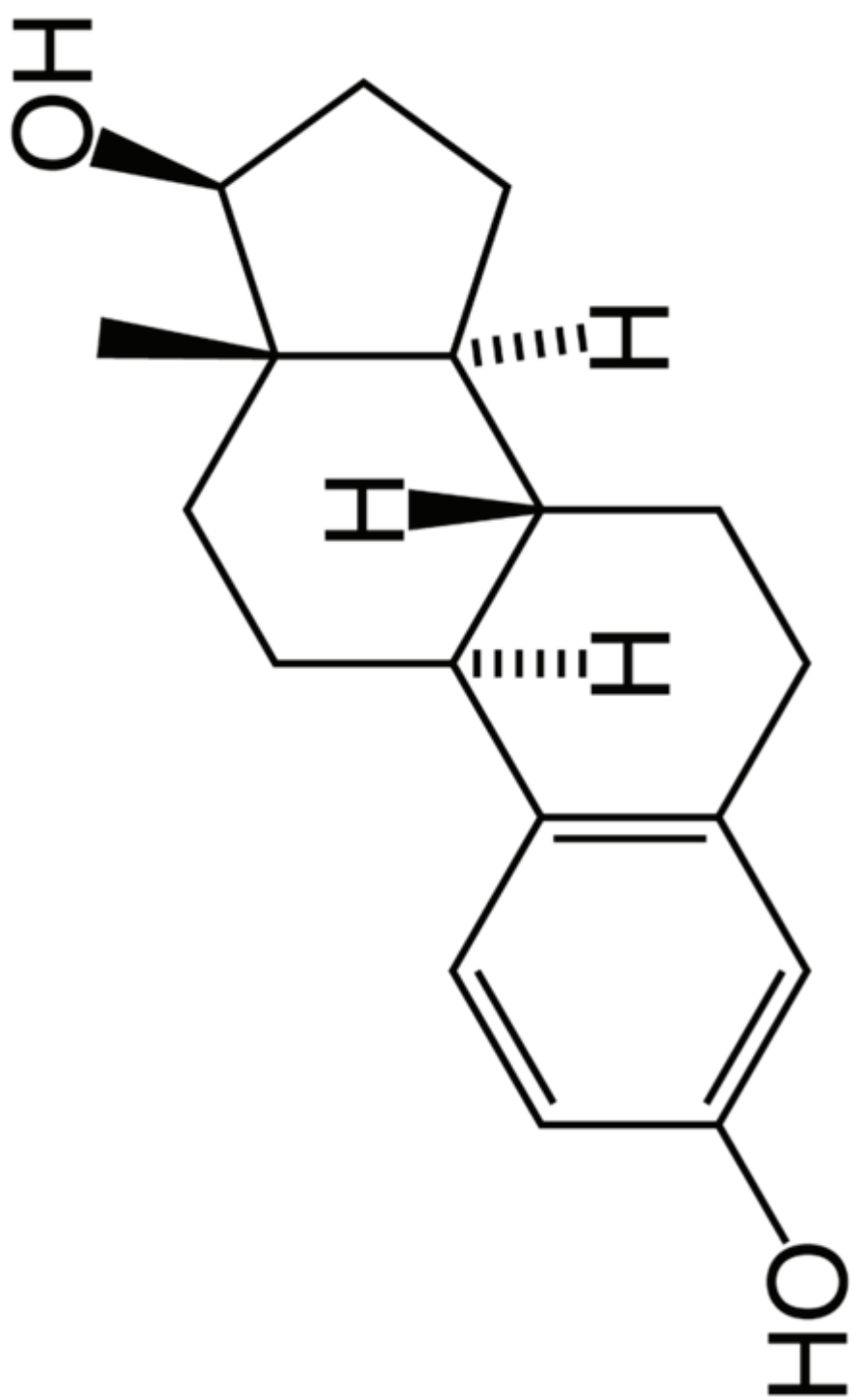
Mogelijkheden:

- Pillen bevatten oestradiol
- Pillen bevatten oestradiol-achtige stof
- Pillen bevatten stof X die interfereert met assay

Principle of the Procedure

IMMULITE 2500 Estradiol is a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay. The solid phase (bead) is coated with rabbit anti-estradiol polyclonal antibody. The reagent contains alkaline phosphatase (bovine calf intestine) conjugated to estradiol. The estradiol-enzyme conjugate competes with estradiol in the patient sample for limited antibody-binding sites on the bead. The excess sample and reagent are removed by a centrifugal wash. Finally, chemiluminescent substrate is added to the bead and signal is generated in proportion to the bound enzyme.

Incubation: 60 minutes.



Terug naar de tabletten:



vervanging van een gevarieerde voeding of compensatie voor een ongezonde leefstijl. Bevat géén suiker, conserveermiddelen, kleur- en smaakstoffen, gist en gluten. Samenstelling per capsule: Venkel extract 75 mg, Kamille extract 50 mg, Aloë vera extract 25 mg, Melkzuurbacteriën 10 miljoen.

- ondersteunt de spijsvertering
- draagt bij aan regelmatige stoelgang
- goed voor de balans van gunstige en ongunstige bacteriën in de darmen

Venkel

Venkel (*Foeniculum vulgare*) is een plant uit de [schermbloemenfamilie](#) (*Apiaceae*). Het is een naar [anijs](#) smakende plant die als [kruid](#) gezien wordt (de takken en draadachtige bladeren), maar ook als [groente](#) en dan vooral de verdikking van de onderkant van de steel die aan de voet van de plant groeit (de *venkelknol*). De venkelplant kan tot boven manshoogte groeien.

De zaden staan al eeuwenlang bekend om hun geneeskrachtige werking. Ze worden op verschillende manieren tot medicijn verwerkt. De krachtigste vorm daarvan is de *venkelolie*, die uit de zaden wordt geperst. Een andere mogelijkheid is het trekken van extracten (bereid als *thee*) uit de zaden.

Venkelzaad kan onder meer helpen bij darmproblemen en menstruatiestoornissen. Ook wordt het gebruikt om [borstvoeding](#) te stimuleren aangezien het [fyto-oestrogenen](#) bevat. Ook worden er bepaalde medicijnen uit venkel gewonnen.

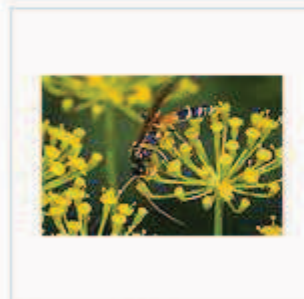
In venkel, en met name in venkelzaad wordt echter ook de stof [anethol](#) (een isomeer van [estragol](#)) aangetroffen. Deze stof kan in het menselijk lichaam op twee manieren afgebroken worden, een onschuldige en een schadelijke. Mogelijk is deze stof indien deze op de schadelijke manier afgebroken wordt kankerverwekkend. Uit dierproeven en ander onderzoek blijkt dat estragol [gentoxisch](#) is en daardoor mogelijk [kankerverwekkend](#). Of venkel daarmee een schadelijke werking heeft is nog onderwerp van wetenschappelijk onderzoek.

Venkel is oorspronkelijk afkomstig uit Azië en middeleeuwse handelsroutes naar Europa vervoerd. Vooral in Zuid-Europa wordt de plant veel verbouwd en is een belangrijk ingrediënt van onder meer salades.

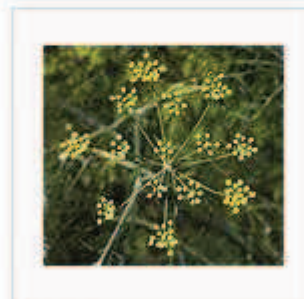
In vroeger tijden kauwden arme gelovigen soms venkelzaad tijdens de kerkdienst. Dit voorkwam het storende geknor van hun lege maag tijdens de preek.



bloemen



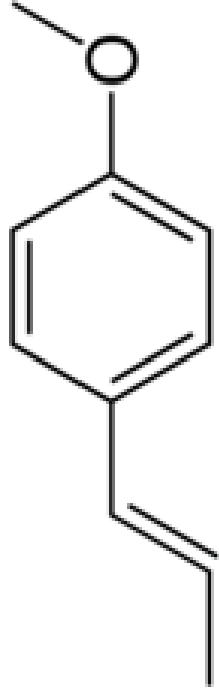
bloemen met [Ichneumon](#)
sluipwesp



bloeiwijze

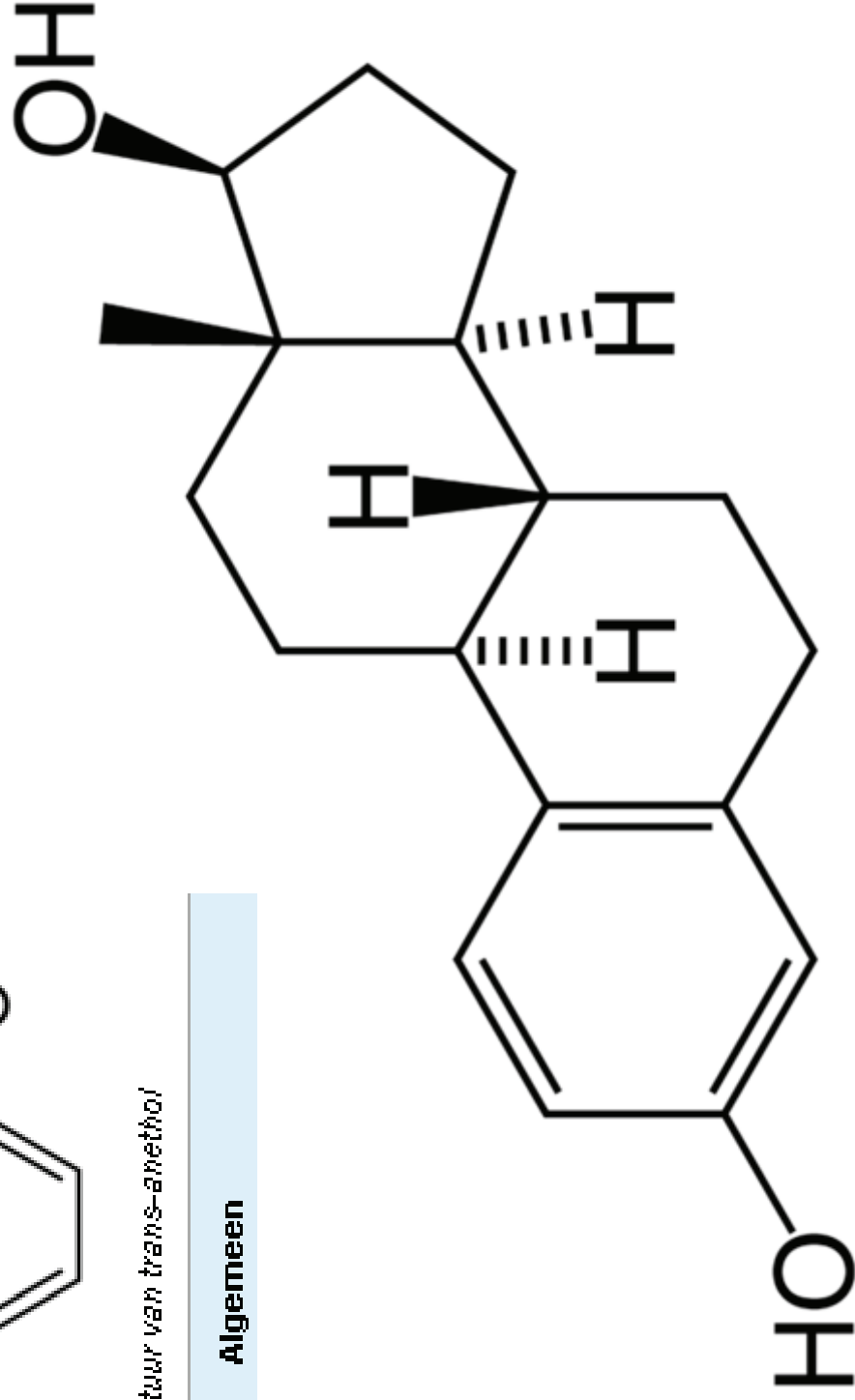
Anethol

Structuurformule en molecuulmodel



Structuur van trans-anethol

Algemeen



Consult endo-expert (Alec Ross, Radboud)

Monsters met pilextracten opgestuurd:

Abbott Architect

LH20-RIA-methode met voor-extractie diethylether

Beide methoden geven “E2-achtige respons, lineair met hoeveelheid toegevoegd pilmateriaal”

Verder verloop

Melding aan de Voedsel en Waren Autoriteit

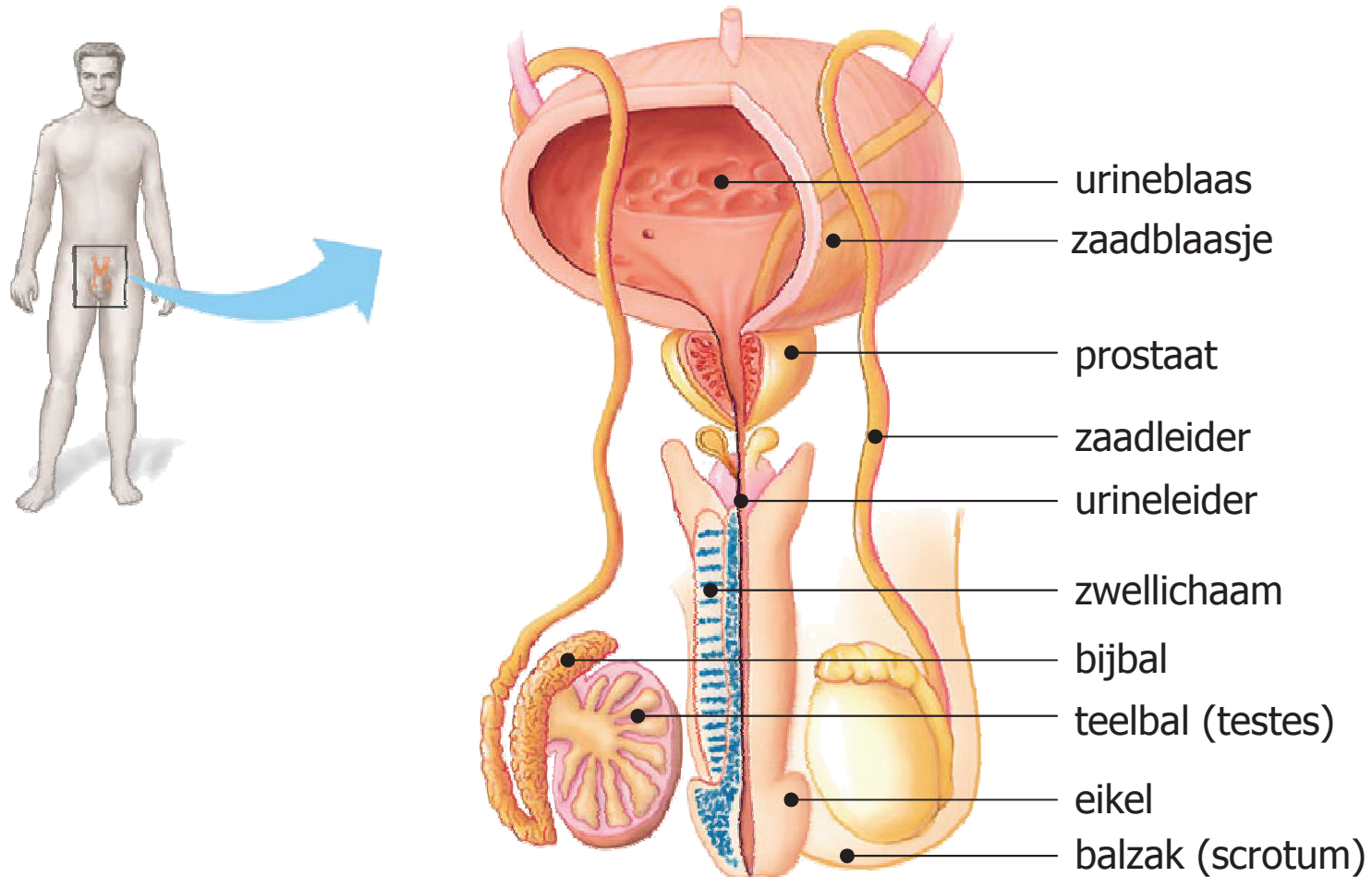
geen ervaring met analyse

geen verdere follow-up gehad tot nu toe

Voortplanting

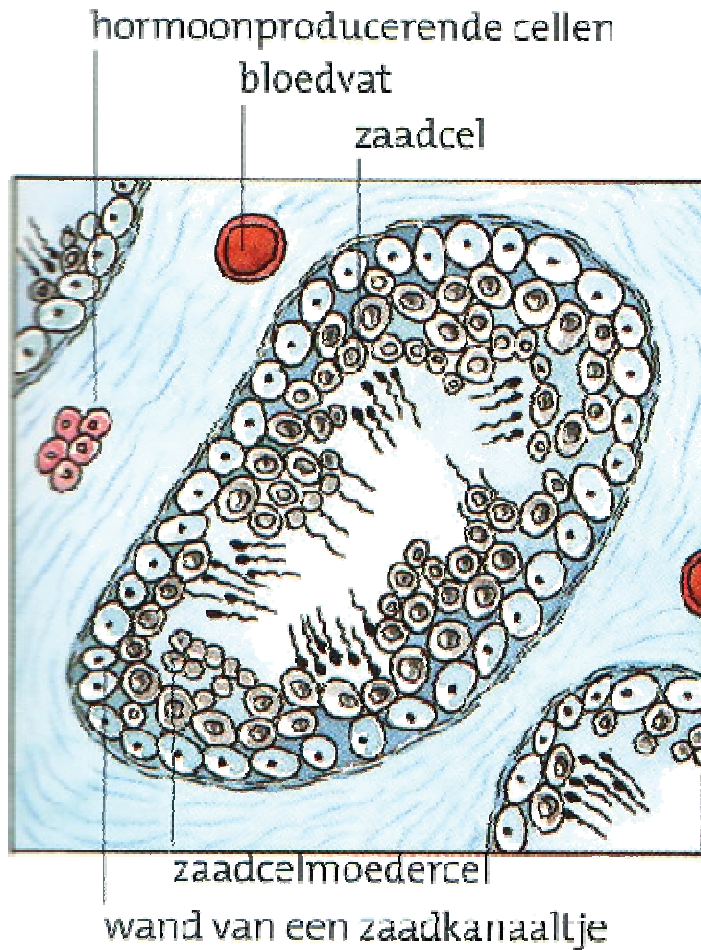


Voortplanting



Vooraanzicht van het voortplantingsstelsel van een man (schematisch)

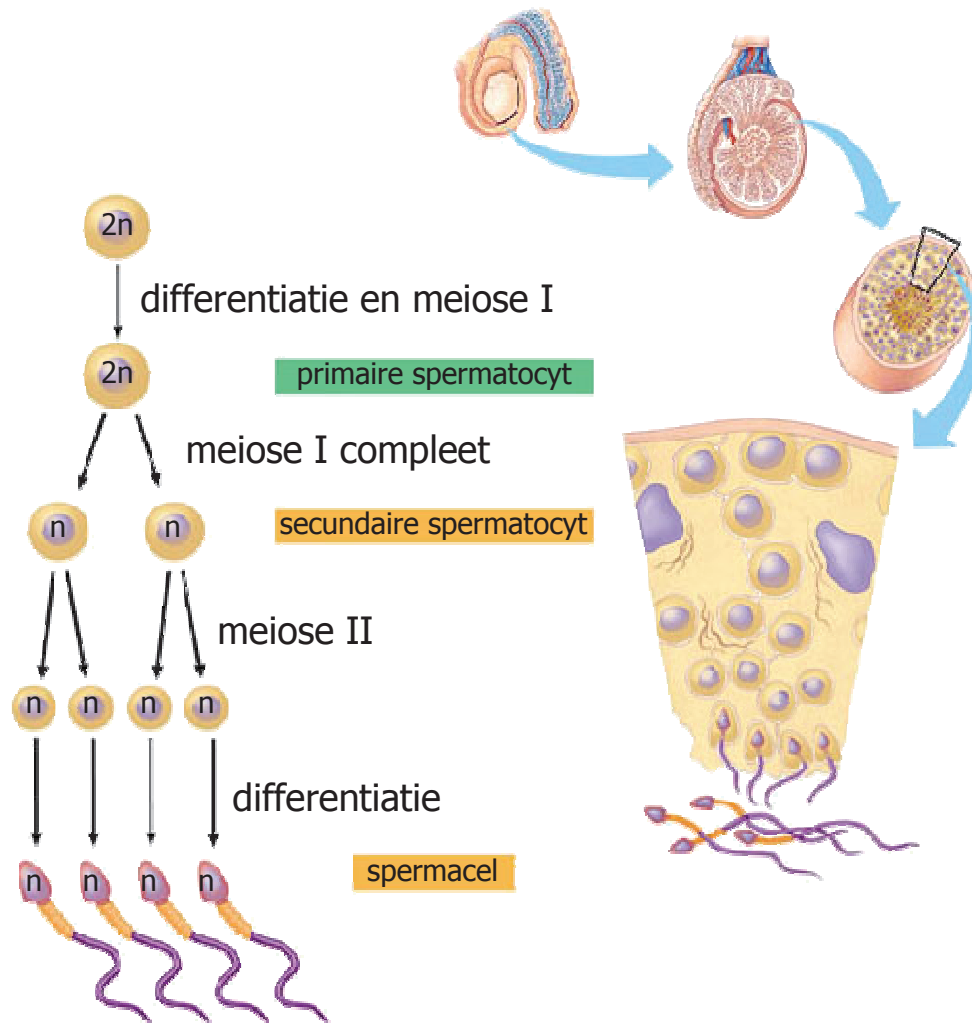
Voortplanting



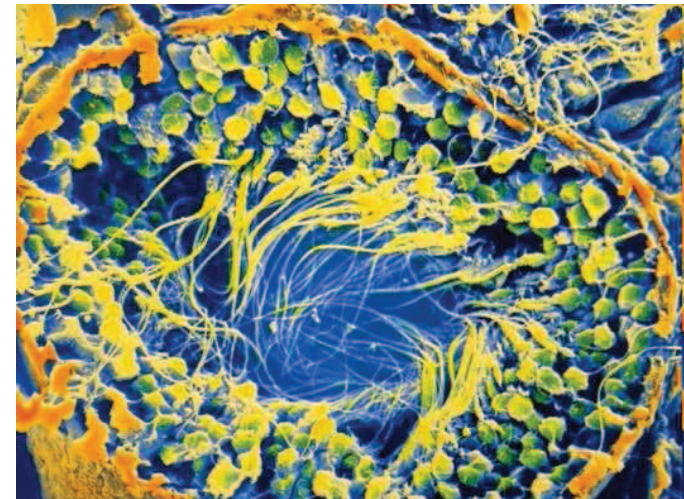
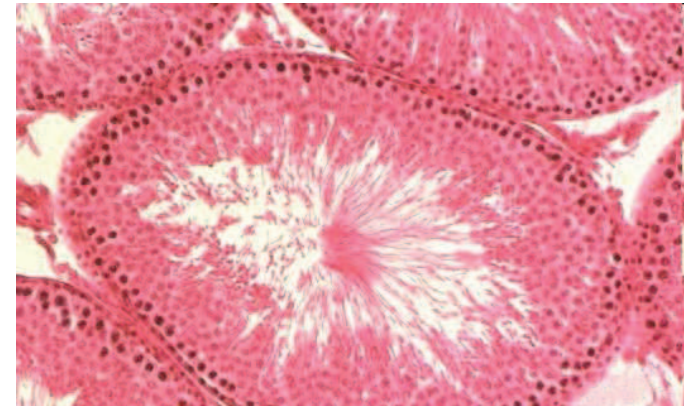
De teelballen bevatten sterk gekronkelde **zaadkanaaltjes**. De wandcellen van de zaadkanaaltjes delen zich voortdurend, waardoor **zaadcelmoederzellen** ontstaan. Na deling van de zaadcelmoederzellen ontstaan cellen die zich tot **zaadcellen** ontwikkelen.



Voortplanting

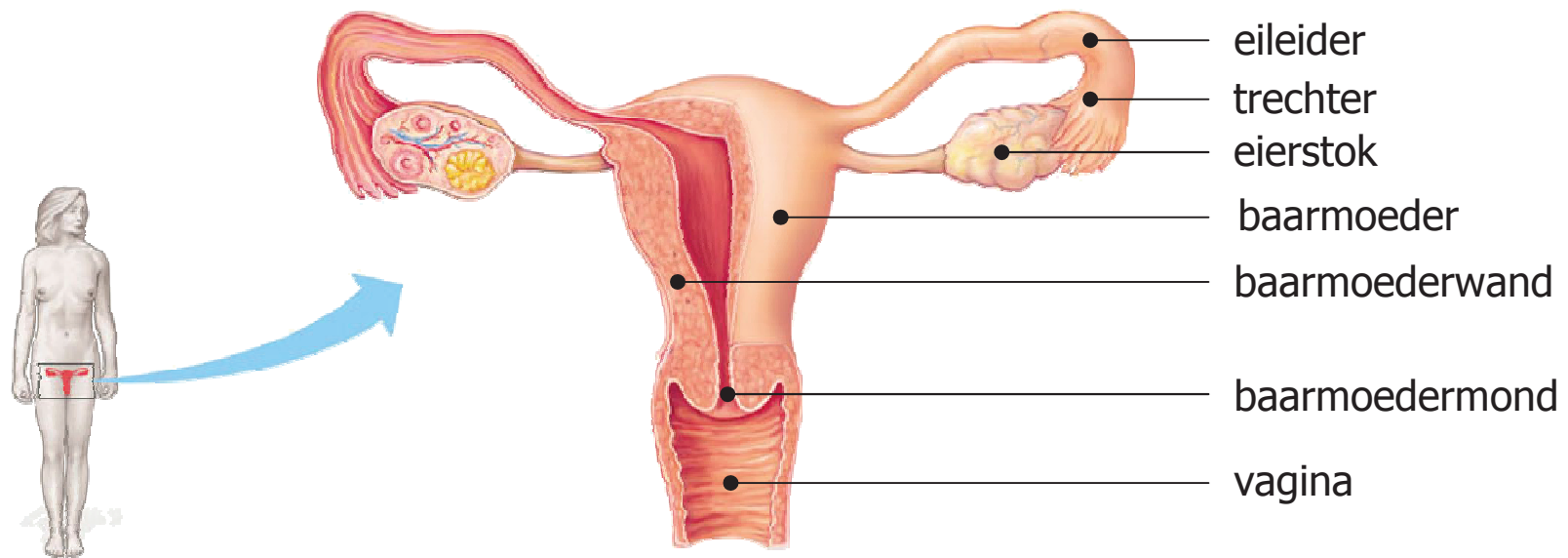


Productie van spermacellen in een zaadbuisje (schematisch)

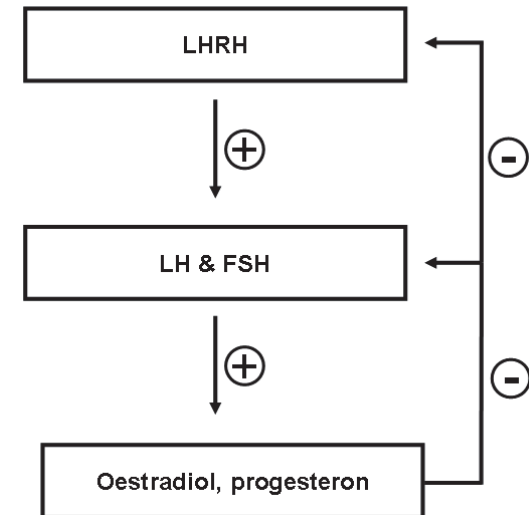
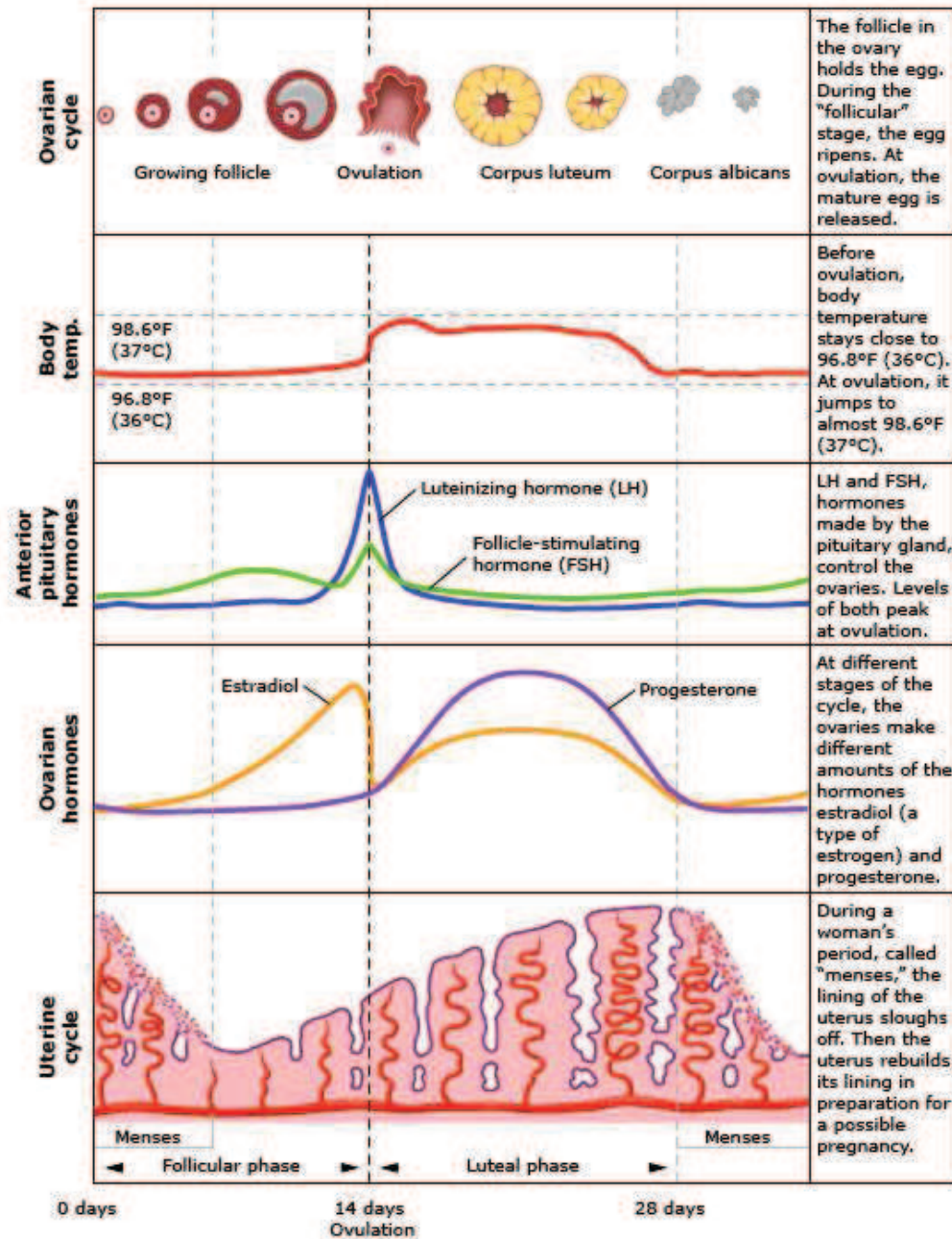


Zaadbuisjes met spermacellen (SEM)

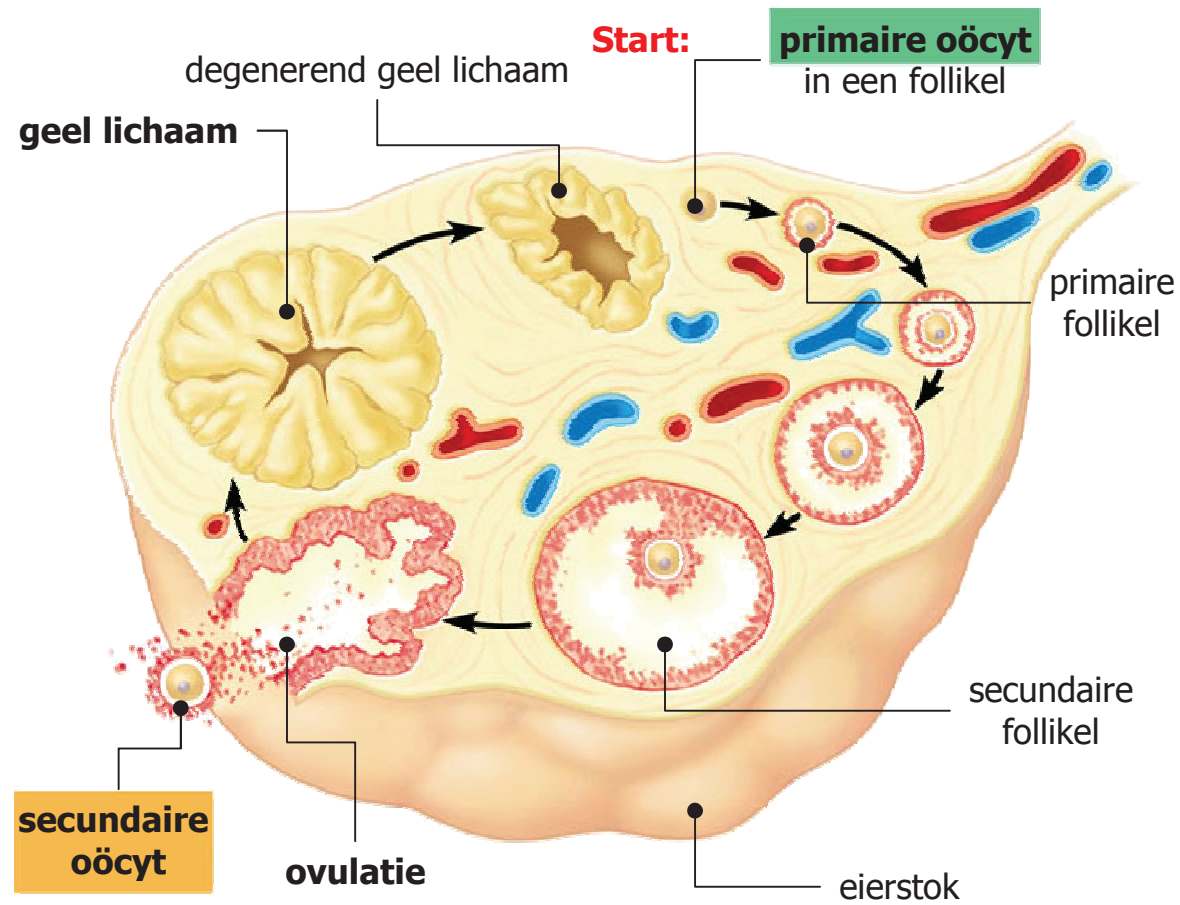
Voortplanting



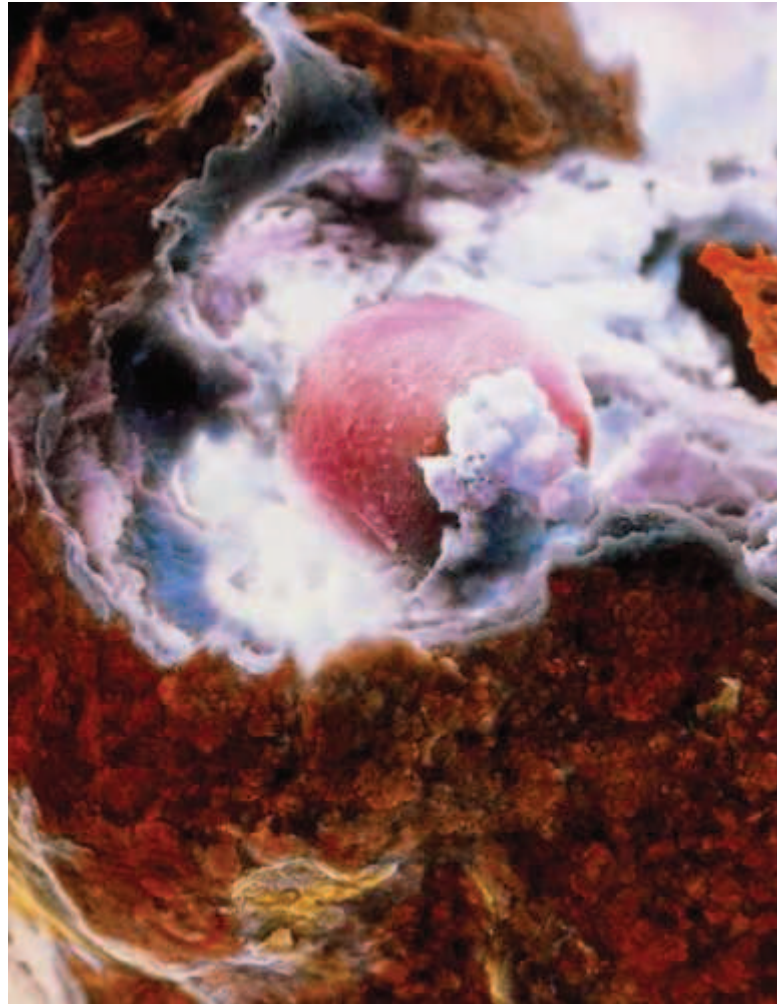
De Cyclus



Voortplanting



Voortplanting



Voortplanting

1 spermacel nadert de eicel

2 de spermacel laat enzymen vrij die de membraan van de eicel verteren

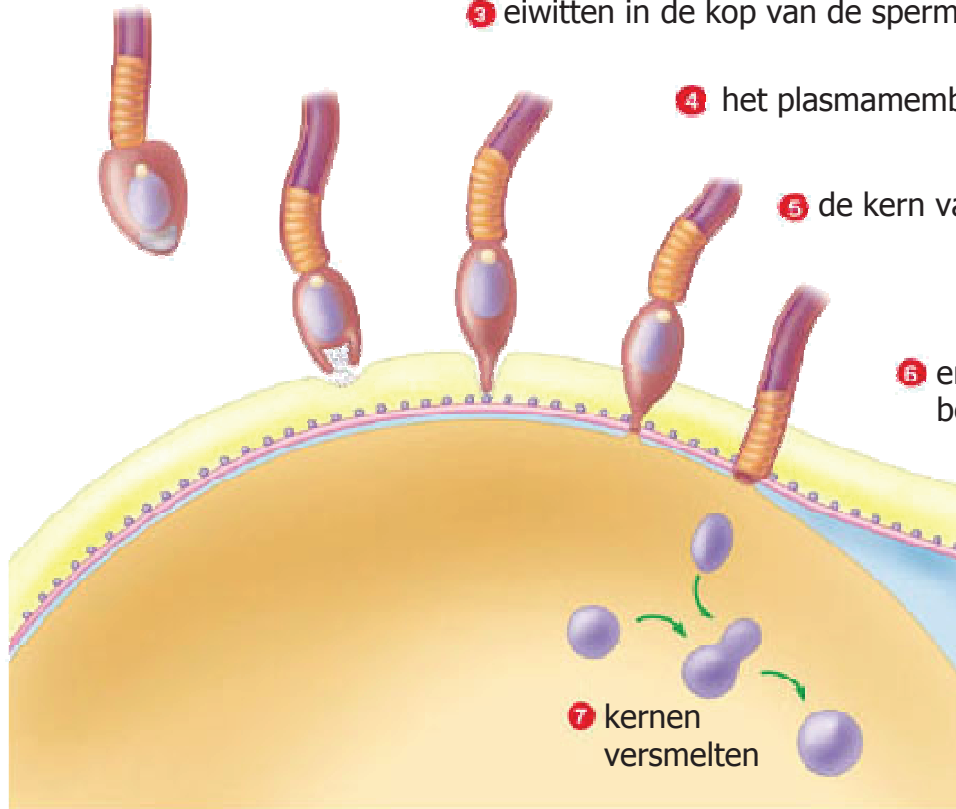
3 eiwitten in de kop van de spermacel binden aan de receptoren op de eicelmembraan

4 het plasmamembraan van de spermacel en de eicel smelten samen

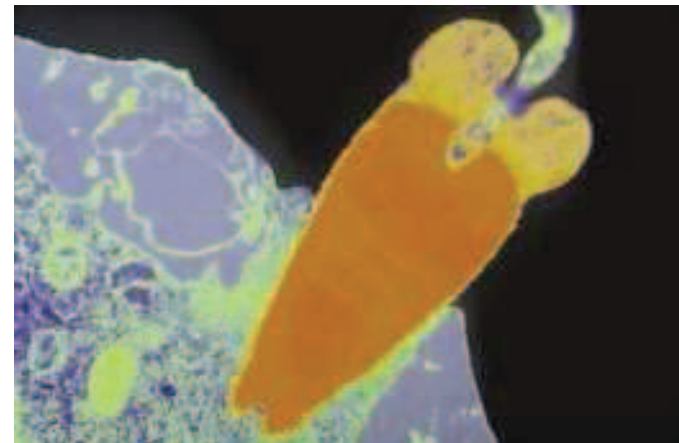
5 de kern van de spermacel gaat het cytoplasma binnen

6 er vormt zich een ondoordringbare bevruchtingsmembraan om de eicel

7 kernen
versmelten



Bevruchting van een eicel door een zaadcel



Triviant

Tussendoortje:

Hoeveel eicellen heeft een vrouwelijke foetus van 5 maanden?

Welk hormoon gebruiken we om het aantal eicellen te schatten?



Triviant

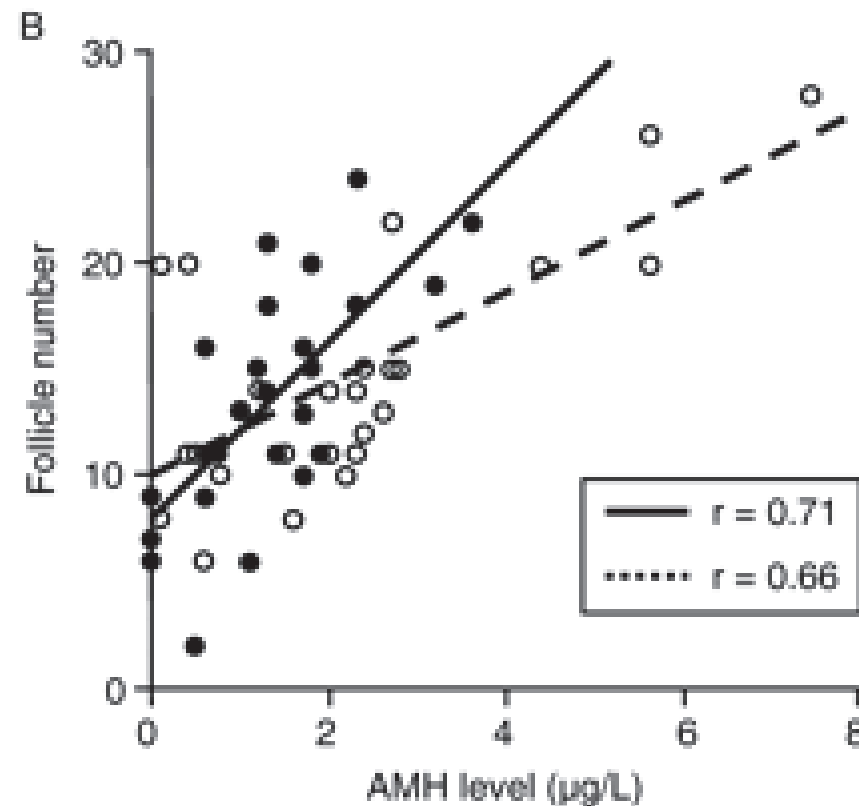
Tussendoortje:

Hoeveel eicellen heeft een vrouwelijke foetus van 5 maanden?

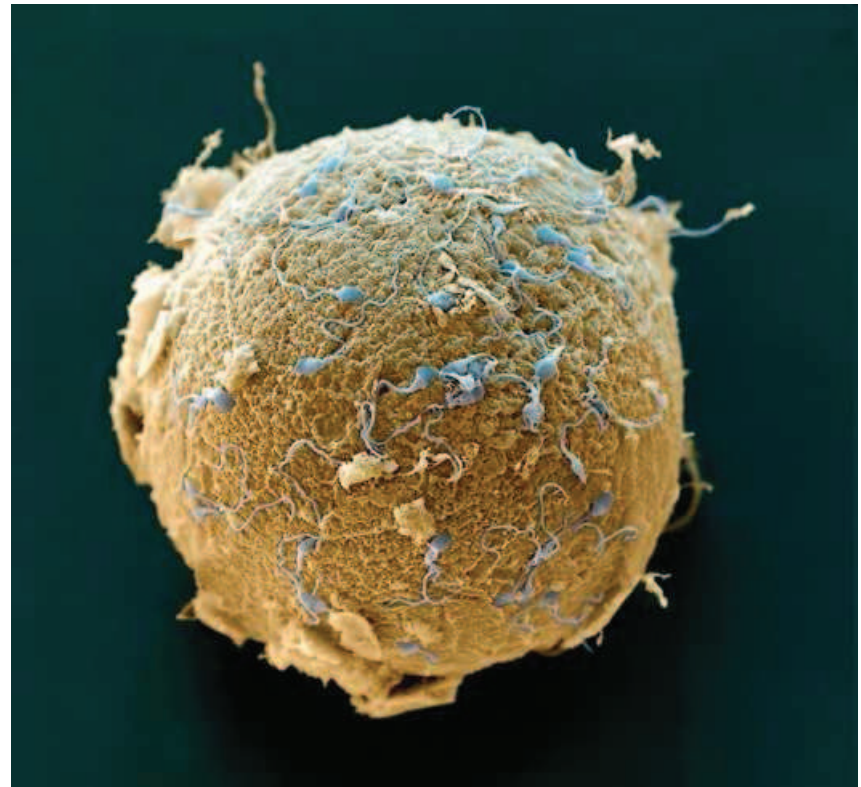
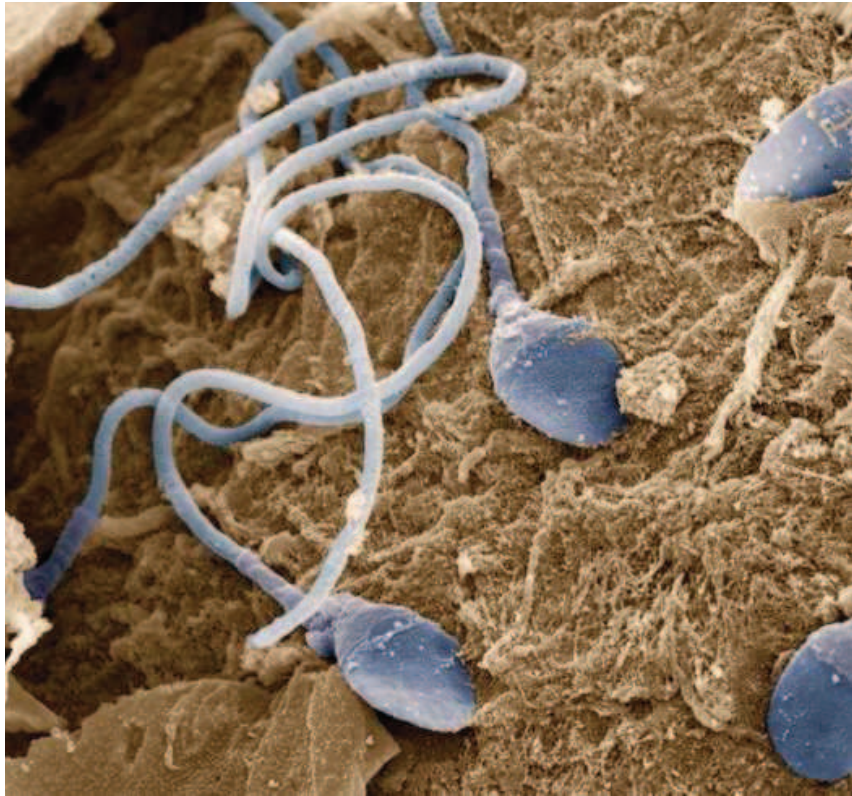
~5 – 7 miljoen

Welk hormoon gebruiken we om het aantal eicellen te schatten?

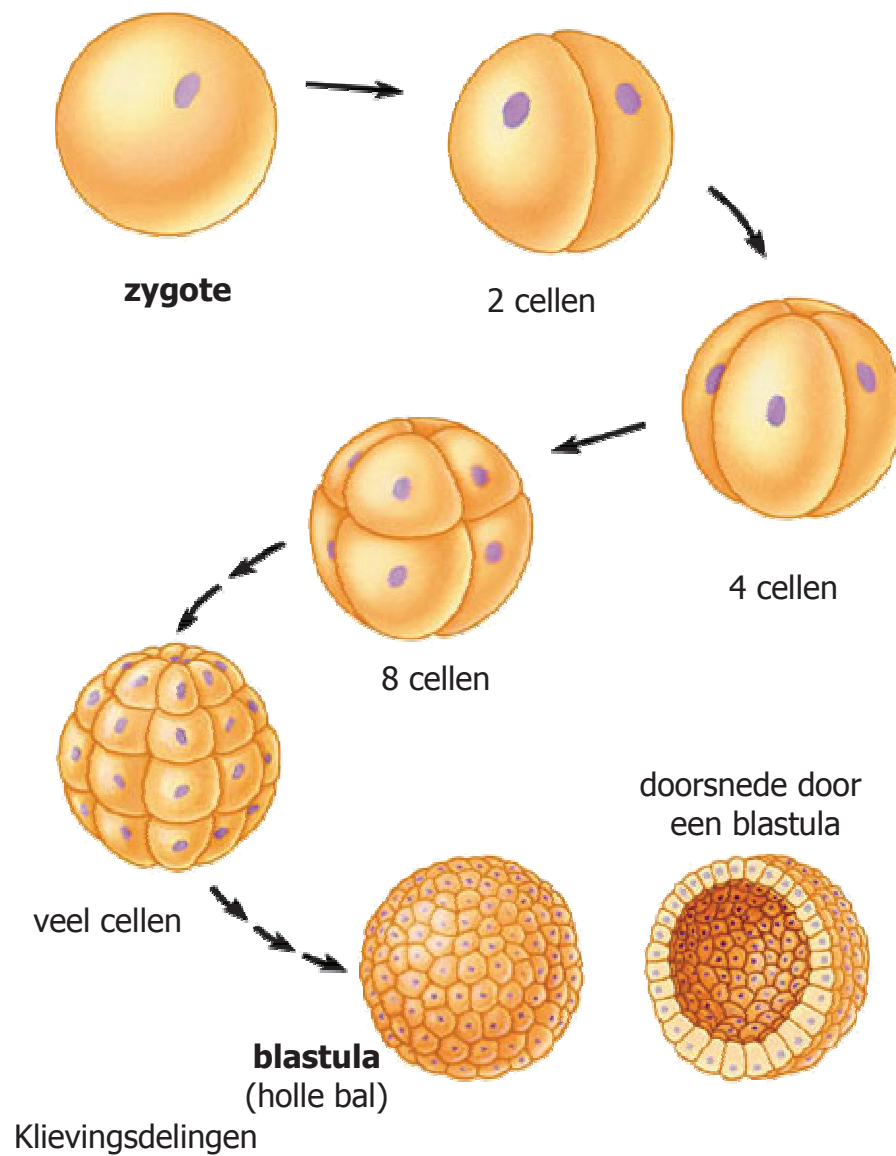
AMH



Voortplanting

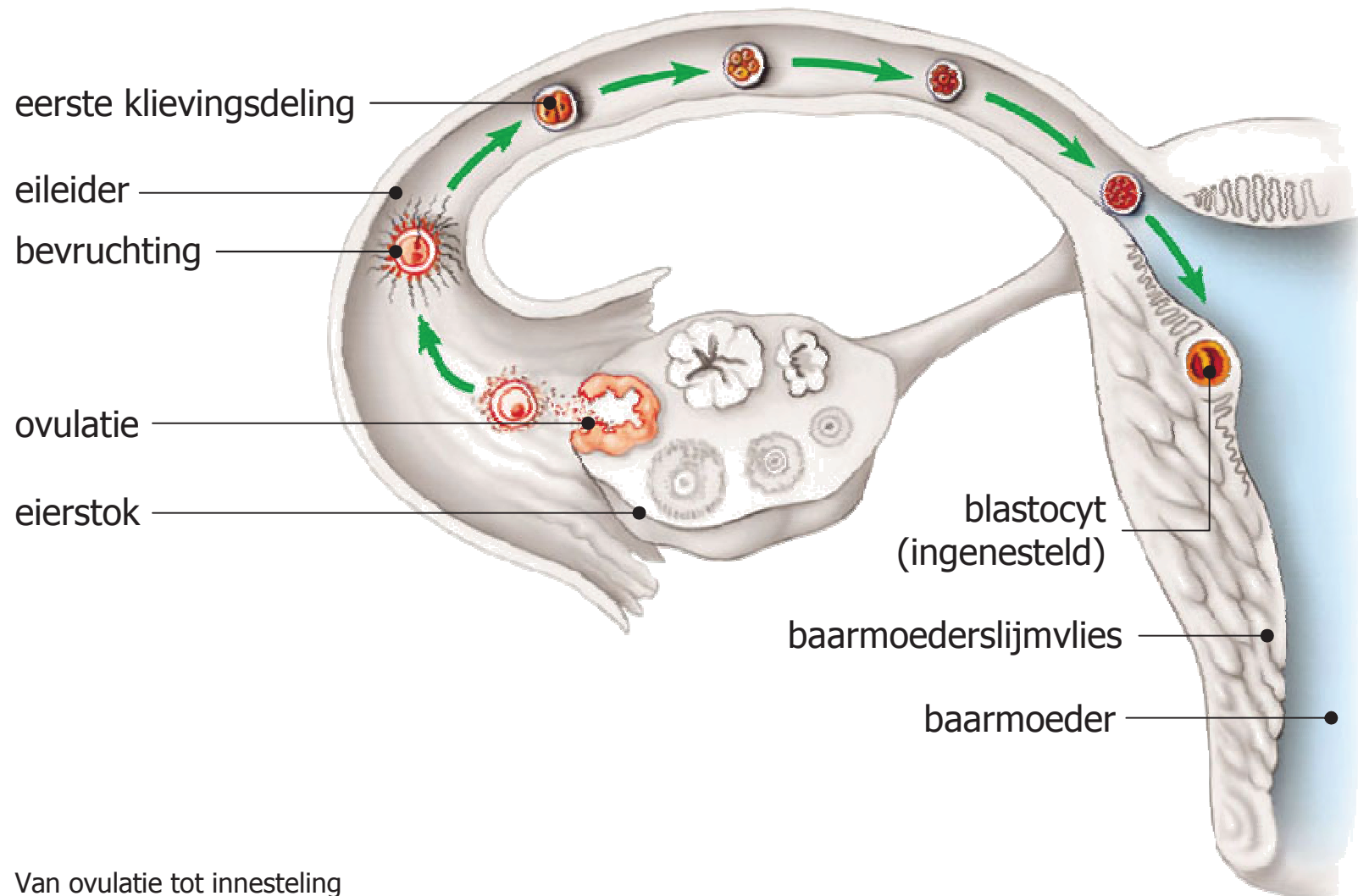


Voortplanting



Klievingsdelingen: delingen waarbij geen groei plaatsvindt.

Voortplanting





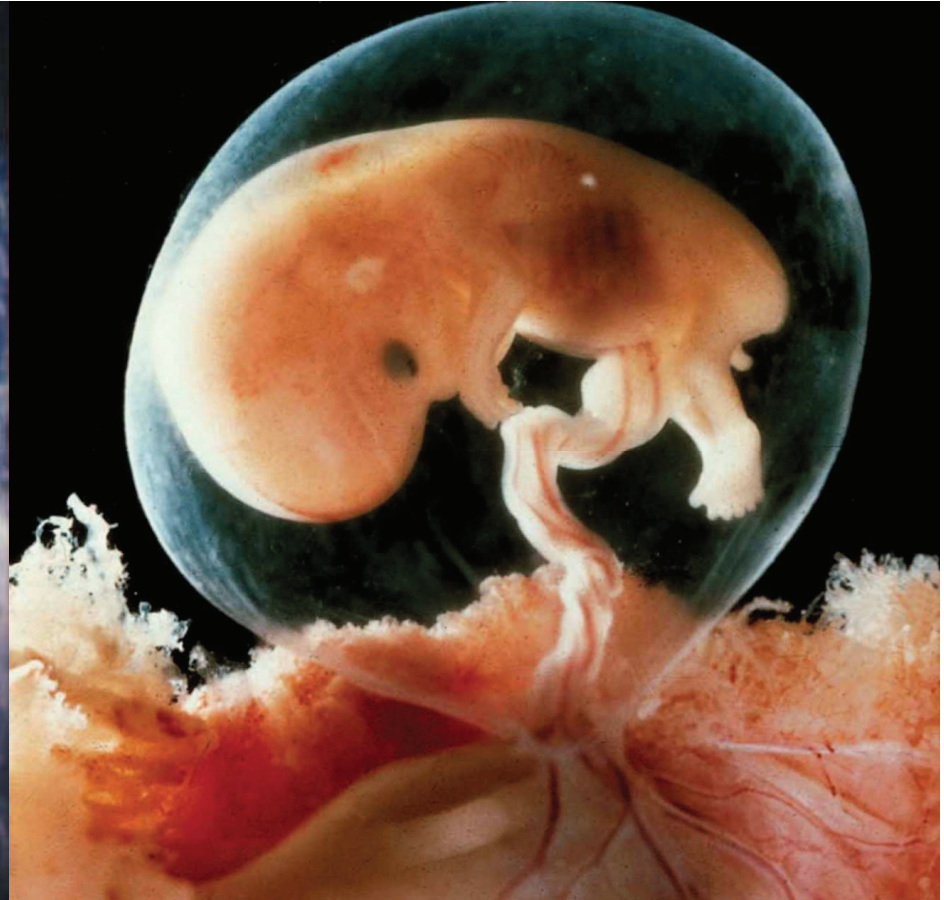
Embryo 3 weken: een kloppend hart



Embryo 5 weken: vorming handen



Embryo 6 weken: hersenactiviteit



Embryo 9 weken: compleet gevormd
piek in [hCG]



4 maanden: waarnemen moedersstem



5 maanden: halverwege



De laatste maanden: groeien



~2000 weken