

Inhibine

Veelzijdig venster op geslachts

De hoeveelheid inhibine in bloed biedt een potentieel rijke bron van informatie. Zo geeft het inzicht in de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen, zegt het iets over de status van de puberteit en kan het een aanwijzing zijn voor een bepaalde vorm van eierstoktumor. Tests om concentraties van het eiwit te meten bestaan al, maar zijn redelijk specialistisch, tijdrovend en arbeidsintensief en dat staat grootschalige toepassing (nog) in de weg.

Follikels, cellen die uiteindelijk kunnen uitgroeien tot een volwaardige eikel, bevinden zich in de eierstokken en verraden hun aanwezigheid door inhibine te produceren. Sertolicellen, de basis van spermacellen, zijn aanwezig in de zaadbal en produceren ook inhibine. Waar follikels bij vrouwen noodzakelijk zijn, zijn het de Sertolicellen bij mannen die nodig zijn om tot rijpe voortplantingscellen te komen. Inhibine speelt bij beiden een belangrijke rol in de geslachtshormoonhuishouding. Bij vrouwen onderdrukken inhibine A en B de secretie van het follikel stimulerend hormoon, FSH. Het zorgt zo voor een lokale fijnregeling van de FSH-concen-

tratie en dat is essentieel voor de maandelijkse ontwikkeling van één follikel die uiteindelijk een eikel aflevert in de eileider. Mannen maken alleen inhibine B in de Sertolicellen.

Een inhibinetest is waardevol gereedschap bij een onderzoek naar vruchtbaarheid, maar de ervaring heeft geleerd dat de ontwikkeling van zo'n test heel wat voeten in de aarde heeft. De verschillende eiwitten binnen de inhibinefamilie zijn complex en vertonen onderling sterke overeenkomsten in structuur. De detectie van inhibine is gebaseerd op het ELISA-principe, dat wil zeggen dat inhibine als antigeen wordt herkend met behulp van antilichamen. Om de verschillende inhibine-eiwitten te kunnen onderscheiden, zijn dus heel specifieke antilichamen vereist. Een goede inhibinetest moet bovendien alleen het biologisch actieve inhibine detecteren en allerlei inhibine-subunits, die ook los in het lichaam aanwezig kunnen zijn, negeren.

Sinds een paar jaar zijn er ELISA-testkits met zeer selectieve antilichamen commercieel verkrijgbaar. "Deze tests geven goede resultaten, maar het is wel een lastige test", vertelt prof.dr. Frank de Jong, biochemicus bij de sectie Endocrinologie van de afdeling Inwendige Geneeskunde van

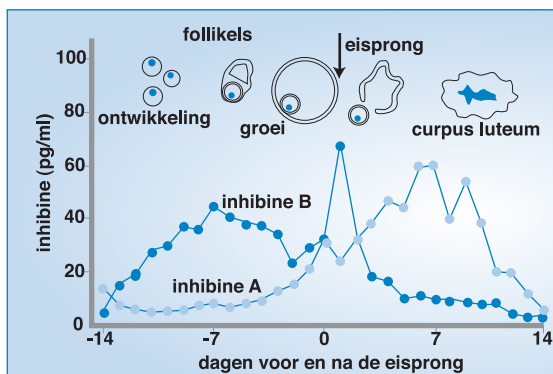
Erasmus MC in Rotterdam. "Beperkte budgetten en het feit dat de test nogal tijdrovend, arbeidsintensief en specialistisch is, staan routinematig gebruik van inhibinebepalingen in de dagelijkse praktijk helaas nog in de weg."

Legio toepassingen

De eeuwige strijd tussen de kosten van een test en de baten (in de zin van medische informatie en/of gebruiksgemak) is in Rotterdam duidelijk in het voordeel van de inhibinetest geslecht. Voor onderzoek bij mannen naar vruchtbaarheid biedt de inhibinebepaling bijvoorbeeld een duidelijke meerwaarde ten opzichte van het, eveneens arbeidsintensieve, spermacellen tellen onder een microscoop. Zo zijn er voor het betrouwbaar tellen van de hoeveelheid aanwezige spermacellen vaak meerdere zaadlozingen nodig, terwijl voor de inhibinebepaling enkele milliliters bloed voldoende zijn. "Je moet wel altijd met gemiddelden werken, want bij een gezonde man kan het aantal spermacellen per ejaculaat bijvoorbeeld variëren van 20 miljoen tot 80 miljoen," vertelt De Jong, "maar met één keer bloed prikken en een inhibinetest ben je verzekerd van extra informatie. Een lage inhibinewaarde zegt meteen iets over de oorzaak van de onvruchtbaarheid: het verraadt het slecht functioneren van Sertolicellen. Is de

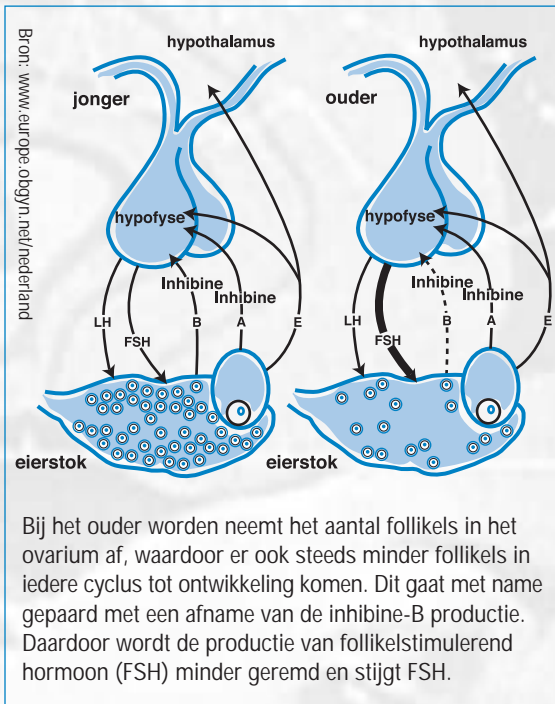
afgifte van inhibine normaal, dan kan alsnog de hoeveelheid spermacellen geteld worden. Is daar wel wat mis mee, dan weten de artsen dat waarschijnlijk het transport van spermacellen geblokkeerd is."

Waardevol gereedschap bij onderzoek naar vruchtbaarheid



Inhibine is een sturende factor in de hormonale regulatie van de menstruele cyclus. Inhibine remt de productie van follikel stimulerend hormoon (FSH). Inhibine wordt geproduceerd door de granulosa-cellen van een groeiende follikel en van het corpus luteum. Inhibine B vooral door de groeiende follikel van 1-10 mm; inhibine A door de grotere follikels en het corpus luteum.

hormoonhuishouding



Bij het ouder worden neemt het aantal follikels in het ovarium af, waardoor er ook steeds minder follikels in iedere cyclus tot ontwikkeling komen. Dit gaat met name gepaard met een afname van de inhibine-B productie. Daardoor wordt de productie van follikelstimulerend hormoon (FSH) minder geremd en stijgt FSH.

Sinds een aantal jaren gebruiken de Rotterdammers de diagnostische inhibinetest voor elke man met mogelijke vruchtbaarheidsproblemen, elke week voor zo'n vijf tot tien patiënten. Rotterdam is het enige endocrinologisch lab in Nederland dat de ELISA-bepaling gebruikt en voert de test ook uit voor andere ziekenhuizen. Behalve voor vruchtbaarheidsonderzoek wordt de inhibinetest gebruikt voor onderzoek naar een specifieke vorm van eierstokkanker. Er worden wekelijks zo'n 25 tests uitgevoerd om te controleren of verwijderde tumoren niet terugkomen. "Voor granulosaacetumoren, een tumor waar het in ongeveer vijf procent van de gevallen van eierstokkanker om gaat, is inhibine verreweg de beste marker," legt De Jong uit. "Het is een hele specifieke test, omdat inhibine bij vrouwen die niet meer menstrueren normaal niet detecteerbaar is. Bij deze vrouwen is de groei van tumorweefsel op te sporen voor-

dat er klinische verschijnselen zijn." Een inhibinebepaling geeft bij vrouwen ook betrouwbare informatie over een eventuele vroege menopauze. Bij jongere vrouwen zeggen inhibinewaarden iets over hoeveel follikels er nog aanwezig zijn en hoe lang een vrouw theoretisch nog de mogelijkheid heeft om zwanger te worden. "Probleem hierbij is wel dat de inhibineproductie nogal varieert tijdens de menstruatiecycclus. De inhibine-B-concentraties op de derde dag van de cyclus zou een maat kunnen zijn, maar hoe snel een follikel zich ontwikkelt, verschilt nogal van persoon tot persoon." Toch wordt deze test in Rotterdam wekelijks voor zo'n dertig vrouwen uitgevoerd. Een lage inhibinewaarde geeft namelijk wel een duidelijk signaal. De Jong legt uit waarom: "Dan weet je dat er zich nog nauwelijks follikels ontwikkelen tot eicellen. Dat is een sterke aanwijzing dat de menopauze op komst is. Dan kun je tegen iemand zeggen dat de kans om zwanger te worden heel klein is." De inhibinewaarde biedt een betere voorspelling op de komst van de menopauze dan de meer gangbare FSH-tests. "Maar in feite ben je nog steeds te laat," stelt De Jong. "Als je een lage inhibinewaarde meet, is de kans dat iemand nog vruchtbaar is heel klein. Is de inhibinewaarde hoog, dan weet je dat zonder de test ook vaak ook al, want dan is de vrouw gewoon nog regelmatig ongesteld." De Jong werkt daarom aan een test voor AMH, het *Anti-Müllerian Hormone*. "Dit hormoon wordt gemaakt door hele kleine follikels en lijkt daarom een betere maat voor de voorraad follikels. Meet je bij een vrouw lage AMH-waardes, dan heeft ze vaak toch nog kans om zwanger te worden." Deze tests bevinden zich nog in de experimentele fase.

Test niet eenvoudig, maar medisch gezien wel zeer interessant

Onnodige behandeling
Behalve voor vruchtbaarheidsonderzoek, biedt de inhibinebepaling ook een goede test om iets te zeggen over de status van de puberteit. De Rotterdammers voeren nu zo'n vijf procent van de inhibinetests uit voor de afdeling kindergeneeskunde. Inhibine is een goede indicator om te voorspellen of een verlate puberteit zich alsnog zal inzetten of niet. De test wordt vooral toegepast bij jongens van rond de 14 die nog geen tekenen vertonen van een beginnende puberteit. "Als uit de diagnostische tests blijkt dat hun Sertolicellen wel al inhibine produceren, dan is de kans groot dat de puberteit zich nog wel spontaan zal inzetten en is een hormoonbehandeling absoluut onnodig. Laat de test zien dat er geen secretie plaatsvindt, dan is het vaak zinnig meteen met een hormoonbehandeling te starten en niet langer te wachten," aldus De Jong. De vele voorbeelden van mogelijke toepassingen voor de inhibinetests in het Rotterdamse endocrinologisch laboratorium, illustreren de waarde van inhibine als veelzijdige marker. ●

Martine Segers

Met dank aan Prof. dr. Frank de Groot, Erasmus MC Rotterdam