

Hoorcollegeaantekeningen blok 1.3 Hormonale Stoornissen & Farmacologie

Week 5 Bijnierziekten en Hypogonadisme

Patiëntdemonstratie: Ziekte van Addison

Patiënt, man, 20 jaar

De patiënt kreeg voor het eerst problemen toen hij 8 à 9 jaar oud was. Daarvoor heeft hij nooit ergens last van gehad. Hij werd heel erg **moe** en kreeg veel spierpijn en krampen. Door zijn moeheid kon hij minder sporten, later ging het ook minder goed op school. Ook was zijn **eetlust** verminderd en was zijn **afweer** minder. Hij werd soms opeens heel erg ziek van een simpel griepje. Dat kon dan een week aanhouden, waarna het ineens over was. Ook was de patiënt opvallend **gepigmenteerd**. Ziektes die bij de patiënt in de familie voorkomen zijn hypercholesterolemie aan vaders kant en een schildklierziekte aan moeders kant.

Zijn ouders zijn herhaaldelijk met hem naar de huisarts geweest, maar die herkende de symptomen niet. Toen is zijn moeder zelf op internet gaan zoeken, en zij kwam tot de conclusie dat het de ziekte van Addison was. Toen ze hiermee naar de huisarts ging is aanvullend onderzoek gedaan. Uit de hele lage cortisol-spiegel in combinatie met heel hoog ACTH van de patiënt, bleek dat de diagnose **ziekte van Addison** inderdaad klopte.

De patiënt kreeg toen medicatie, tabletten, waarna het gelijk beter met hem ging. Al na een uur merkt hij verbetering. Alleen de pigmentatie heeft langer aangehouden.

Nu slikt hij 20 mg **hydrocortison** per dag verdeelt over 3 tijdstippen. 's Ochtends, wanneer het cortisol normaal gesproken ook het hoogst is, slikt hij 10 mg. En dan 's middags en 's avonds nog 5 mg. Verder slikt hij ook fludrocortison, dit is een synthetisch aldosteron wat de Na en K concentraties reguleert. Het is noodzakelijk dat hij beide medicijnen slikt omdat zijn bijnierschors behalve te weinig cortisol, ook te weinig aldosteron aanmaakte.

De patiënt heeft geen last van bijwerkingen van zijn medicatie. Hij heeft zijn cortisol- en aldosteronspiegels ook prima onder controle. Wel draagt hij vaak een ketting waarop staat dat hij Addison heeft, en daarvoor dus medicatie slikt. Zo weet bijvoorbeeld ambulance personeel da ze hem meteen cortisol moeten toedienen als er iets (ernstigs) met hem aan de hand is.

Bij de ziekte van Addison is er een tekort aan **cortisol** door **bijnierschorsinsufficiëntie**. Het is een levensbedreigende ziekte en komt maar weinig voor.

Cortisol is een stresshormoon. De hoeveelheid van de medicatie moet de patiënt zelf dus ook aanpassen aan omstandigheden als stress of ziekte. Wanneer de patiënt zo ziek is dat hij de tabletten niet binnen kan houden, moet een arts gebeld worden om de medicatie toe te dienen (braken=bellen). Als hij bijvoorbeeld uitgaat, past hij ook zijn dosis cortisol hierop aan door voor het uitgaan een extra pil te nemen. Dit is nodig omdat zijn dag-en nachtritme verstoord zal worden en hij bij het uitgaan meer energie nodig heeft. Normaal, als hij zou slapen, is de cortisolspiegel namelijk heel laag.

Behalve de ziekte van Addison, wat een auto-immuun reactie ziekte is, zijn er nog een aantal andere mogelijke oorzaken voor primaire bijnierschorsinsufficiëntie. Mogelijkheden zijn een maligniteit in de bijniERCortex of een infectie door bijvoorbeeld tuberculose.

De hyperpigmentatie die vaak (in mindere of meerdere mate) optreedt bij de ziekte van Addison is te verklaren door de hoge concentratie ACTH. De te lage cortisol-spiegel zal het lichaam proberen op te lossen door extra ACTH te produceren. Dit stimuleert melanocyten, waardoor een donkere huid ontstaat. Vitiligo treedt soms ook op bij Addison, waarom is niet precies bekend. Wel weten we dat er een verband is, mede omdat Vitiligo ook een auto-immuun ziekte is.

De bijnieren (fysiologie en medische biochemie)

Een overmatige productie van cortisol leidt tot het syndroom van Cushing. Dit syndroom is ook een bijwerking van prednison-gebruik, een sterke ontstekingsremmer (corticosteroid).

Bij verwijdering van een nier kan de bijnier gewoon blijven zitten. De nieren en bijnieren zijn niet functioneel aan elkaar gekoppeld, ze hebben ook een eigen bloedvoorziening. De bijnierschors (cortex) bestaat uit de zona glomerulosa (hier worden **mineralocorticoïden** geproduceerd), de zona fasciculata en de zona reticularis (in de laatste twee lagen worden **gluco-corticoïden** en **androgenen** gemaakt). Het bijniermerg (medulla) bestaat uit **chromaffinecellen**. Daarin worden **catecholamines** (dopamine en (nor-) adrenaline) afgegeven. Er is sympathische innervatie via acetylcholine. De productie van glucocorticoïden wordt gereguleerd door ACTH. Delen van de frontale cortex zijn betrokken bij het aanzetten van de stress respons. Deze delen stimuleren de hypothalamus. Stress valt uiteen in **psychosociale, biochemische en fysieke stress**.

De hypothalamus werkt met **circadiane ritmes** en scheidt hormonen pulsatieel af. Het **limbische systeem**, het systeem in de hersenen wat te maken heeft met emoties, heeft effect op de hypothalamus. Het limbische systeem is een aangrijpingspunt voor positieve en negatieve stress en zorgt voor een soort balans tussen je goed voelen en je slecht voelen.

De hypothalamus stimuleert met CRH de **adenohypofyse**. De adenohypofyse gaat dan ACTH produceren, wat de bijnierschors aanzet cortisol te gaan produceren. Hiermee wordt de glucosehuishouding geregeld. De hormonen werken met negatieve terugkoppelingsmechanismen. Zo remt cortisol de productie van zowel CRH als ACTH. ACTH remt op zijn beurt weer de productie van CRH in de hypothalamus.

De cortisolspiegel heeft op een gemiddelde dag drie pieken, één 's ochtends (de hoogste), één 's middags en één 's avonds. De ACTH-spiegel regelt de cortisol-afgifte. De halfwaardetijd van ACTH is korter dan die van cortisol. Daardoor neemt de concentratie ACTH sneller af dan de concentratie cortisol.

Het beste moment om bijvoorbeeld prednison (een oraal glucocorticoïde) te geven is tijdens of net na een cortisolpiek. Door het eerder toedienen van prednison zou je namelijk je eigen cortisolsecretie kunnen gaan onderdrukken. Om dat te voorkomen geef je prednison als het cortisol net zelf door het lichaam is afgegeven. Zo wordt de eigen aanmaak dus zo min mogelijk onderdrukt.

Bij een te hoog cortisol kan er een gevaarlijk evenwicht ontstaan tussen euforie en depressie.

Emotionele instabiliteit is dan ook een symptoom van het syndroom van Cushing. Ook hebben mensen met het syndroom van Cushing vaak dunne armen en benen, een dikke romp, striae en gelaat en veel blauwe plekken.

Aldosteron wordt geproduceerd door de zona glomerulosa van de bijnierschors. Het speelt een rol bij de **vochthuishouding** en werkt **bloeddrukverhogend**. Het reguleert het extracellulaire volume en de zoutbalans (electrolyten).

De nier is belangrijk voor de regeling en vasthouding van zouten. Aldosteron werkt op de nier. Aldosteron secretie wordt gereguleerd via drie systemen; via **ACTH**, **kalium** en **angiotensine II**.

Er zitten **volumesensoren** voor het circulerend volume in de sinus carotis, de arcus aorta en de nieren. Hoe hoger de bloeddruk, hoe meer bloed er gefilterd wordt. De nier moet vocht uitscheiden of juist vasthouden. Het bloed wordt gefilterd in de **glomeruli**. Vlak voor de glomeruli zitten **juxtaglomerulaire cellen** in de bloedvatwand. Bij een lage bloeddruk geven deze cellen **renine** af. Deze stof is belangrijk voor de terugkoppeling voor omzetting van **angiotensine I** naar **angiotensine II** (de actieve vorm). Dit stimuleert de bijnier aldosteron af te geven.

Bij een hogere **kaliumpasmawaarde** stijgt de **aldosteronafgifte** ook. Volume wordt dan vastgehouden waardoor de bloeddruk omhoog gaat.

Dus angiotensine II, de kaliumplasmaconcentratie en ACTH reguleren de aldosteron afgifte door de bijnier. Hierbij is angiotensine II het meest belangrijk en heeft ACTH het minste effect.

Sommige hormonen, zoals **adrenaline**, worden gemaakt uit aminozuren. Adrenaline wordt gemaakt uit **tyrosine** via verschillende stappen waarbij o.a. **dopamine** en **noradrenaline** ontstaat.

Er zijn ook tripeptiden, grotere peptiden en kleinere peptiden die als hormoon fungeren. Zo is ACTH een middelgroot eiwit. De synthese van een eiwit gaat via transcriptie en translatie. Insuline wordt gemaakt als **prepro-insuline**, daarna worden twee stukken ervan afgeknipt om het werkzaam te maken.

Sommige hormonen worden gemaakt vanuit **cholesterol**, wat gevormd wordt van acetyl-CoA. Hiervoor is het enzym **HMG-CoA-reductase** nodig, wat een aangrijpingspunt is voor veel medicijnen, zoals **statines**. Statines blokkeren dit eiwit. Statines leggen de cholesterol synthese niet geheel plat. Daardoor is er bij toediening van statines nog steeds hormoonsynthese mogelijk. Cholesterol heeft een polaire groep en kan daardoor in het plasmamembraan zitten. Daar beïnvloedt het de vloeibaarheid van het membraan.

Uit cholesterol kan o.a. **aldosteron**, **progesteron** en **testosteron** gemaakt worden. **Vitamine D3** wordt ook gemaakt uit cholesterol. De eerste stap van deze omzetting verloopt zonder enzym o.i.v. zonlicht. **Prostaglandines** worden gemaakt van vrije vetzuren.

Eiwithormonen kunnen het plasmamembraan niet oversteken en hechten aan receptoren in het plasmamembraan. **NO**, ook werkzaam als hormoon, kan wel het celmembraan passeren. Steroïd hormonen gaan over het membraan heen en binden in de cel aan een transcriptiefactor. Het complex gaat naar de celkern en beïnvloedt genexpressie.

Cortisol is een **glucocorticoid** (dus een steroïd hormoon) en bindt intracellulair aan een receptor. Cortisol stimuleert eiwit afbraak en vermindert de eiwitsynthese. De vetafbraak gaat omhoog, en ook de waarde van het bloedglucose wordt hoger onder invloed van cortisol. Ook de gluconeogenese gaat omhoog door cortisol. Cortisol heeft effecten die vergelijkbaar zijn met de effecten van **glucagon**. Glucagon zet echter een cascade aan en werkt dus snel. Cortisol werkt d.m.v. genexpressie. Glucagon zorgt voor glycogenolyse. Het stimuleert gluconeogenese, eiwitafbraak d.m.v. autofagie, ketonlichaamsynthese en ureumsynthese. Het remt acetyl-CoA carboxylase en de enzymen van de pentose fosfaatweg.

Cortisol stimuleert ook de **gluconeogenese** en **eiwitafbraak**. Het plasmagluucose gaat daardoor omhoog, waardoor het insulinegehalte ook omhoog gaat. Daardoor vindt glycogeen-aanmaak en vetopslag plaats. Dit leidt tot een **verstoorde lipidenverdeling (centrale obesitas)**.

Bij een hoog glucagon bij een onbehandelde diabetes type I is de patiënt dus heel dun door het ontbreken van insuline. Bij een te hoog cortisol, in combinatie met een hoog insuline, is de patiënt juist dikker.

Bijniertumoren

De bijnier is een driehoekig, retroperitoneaal gelegen orgaan. Het ligt boven de nier en bestaat uit een cortex en een medulla. De **medulla** is ontstaan uit cellen van de **neurale lijst**, de **schors** is van **mesodermale oorsprong**.

De cortex is een beetje geelgekleurd, de medulla is meer bruin. De cortex wordt omgeven door een bindweefselkapsel en bestaat van buiten naar binnen uit de zona glomerulosa, de zona fasciculata en de zona reticularis. In het merg zijn de cellen georganiseerd in groepjes. Het plasma is overwegend basofiel en er worden catecholamines geproduceerd.

Bij een **nodus** in de bijnier is het van belang te onderscheiden of hij van corticale, medullaire of overige origine is. Een corticale nodus kan wijzen op hyperplasie, een adenoom of een carcinoom. Een medullaire nodus wijst op een **feochromocytoom** of **neuroblastoom**. Dit wordt meestal veroorzaakt door een verkeerde differentiatie van voorlopercellen van de neurale lijst. Een overige origine komt voor bij **metastasen**. Vooral longcarcinomen metastaseren nog wel eens naar de bijnieren. Ook **cysten** en **myelolipomen** (bestaat uit beenmerg en vetcellen, is vrij zeldzaam) komen voor en vallen onder overige origines.

Zowel hyperplasie als een adenoom van de bijnierschors zijn goedaardig. **Hyperplasie** wordt veroorzaakt door een prikkel van buitenaf en is **bilateraal**. Het kan **diffuus** zijn, de hele cortex is dan verbreed, of **multinodulair**, dan zijn er knobbels in de cortex. Een **adenoom** is **neoplastisch**, **solitair** en **eenzijdig**.

Meestal is de zona fasciculata dominant in een adenoom en bij hyperplasie. Onder de microscoop is een adenoom dan ook niet van hyperplasie te onderscheiden, dat kan alleen macroscopisch.

Op het moment dat een carcinoom van de bijnierschors gediagnosticeerd wordt, is deze vaak al gemetastaseerd, wat meestal **lymfogeen** gebeurt. Vaak is niet met zekerheid te zeggen of iets een adenoom of carcinoom is. Je kunt bepaalde lijstjes (de Van Sloten criteria of de Weiss criteria) gebruiken om dat te bepalen. Vanaf een bepaalde score die je met zo'n lijst kan halen is er dan een grote kans dat de tumor zich maligne zal gedragen.

Een bijnierschorscarcinoom is heel maligne. Het kenmerkt zich door ernstig ziek zijn en gewichtsverlies

Feochromocytomen kunnen **catecholamines** produceren en gaan bijna altijd uit van het bijniermerg. Deze diagnose is makkelijk te stellen met microscopie. Een feochromocytoom is meestal benigne, maar ze kunnen ook maligne zijn. Bij feochromocytomen komen klachten vaak in **aanvallen**. Veelgehoorde klachten zijn dan misselijkheid, braken, transpiratie, hartkloppingen, uitputting, tremor, buikpijn, pijn van de borst en angstaanvallen. Buiten de aanvallen is er vaak ook sprake van toegenomen transpiratie, gewichtsverlies, koude handen en voeten en constipatie. Veel van deze symptomen zijn heel specifiek en doordat de klachten vaak in aanvallen komen, kan het lijken op paniekaanvallen of een angststoornis. Hierdoor wordt de diagnose feochromocytoom helaas nog wel een gemist.

De klachten komen in **episodes**, doordat de catecholamines af en toe, met pieken, in de circulatie komen. Een aanwijzing voor een feochromocytoom is een **houdingsafhankelijk** klachtenpatroon. Feochromocytomen kunnen ook buiten het bijniermerg voorkomen. Meestal komen ze **sporadisch** voor, af en toe **familiaal**, zoals bij het **MEN-2-syndroom** (multiple endocrine neoplasie type 2).

Hormonen zijn er als lipide derivaten, peptide hormonen of aminozuurderivaten. Catecholamines zijn aminozuurderivaten. Een teveel ervan is te meten in het bloed en in de urine. De referentiewaarden zijn hierbij voor het bloedplasma; adrenaline moet onder de 0,55 nmol/L zitten en noradrenaline onder de 3,25 nmol/L. In de 24-uursexcretie moet de adrenaline onder de 275 nmol en noradrenaline bij de 890 nmol/L zitten.

Bij verdenking op een catecholamine producerende tumor, is het het beste om de metanefrines in het plasma te meten. Als deze inderdaad verhoogd zijn dan kan daarna beeldvormend onderzoek gedaan worden, om aan te tonen dat er inderdaad een tumor aanwezig is in de bijnier.

De behandelingswijze bij een feochromocytoom is een (laparoscopische) **adrenalectomie** na medicamenteuze voorbereiding. Na verwijdering gaat de bijnier naar de patholoog om de diagnose te bevestigen. Na de operatie moet men endocrien onderzoek herhalen. Klachten kunnen na de behandeling zeer snel verdwijnen. Ook zou het kunnen dat er nog een stukje van de tumor is achtergebleven in het lichaam, waardoor de klachten na verloop van tijd weer terugkeren.

Congenitale bijnierziekten

Casus: meisje, geboren in mei 2008. Het geslacht was onduidelijk, niet aan de buitenkant te zien. Waarschijnlijk is er iets misgegaan met de geslachtshormonen. Verder was het meisje gezond. De moeder had geen medicatie gebruikt tijdens de zwangerschap. Een dergelijke aandoening komt niet voor in de familie.

Sexuele determinatie en **sexuele differentiatie** zijn belangrijk bij de ontwikkeling van een embryo naar ofwel een jongetje ofwel een meisje. Bij de vroege ontwikkeling van het embryo is het nog niet zichtbaar of het een jongetje of een meisje is. Er ontstaan **bipotentiële** (ongedifferentieerde) **gonaden**. De gonaden kunnen zowel mannelijk als vrouwelijk worden. Ook ontstaan er **buizen van Wolff** en **buizen van Müller**. Het **Sry-gen** op het **y-chromosoom** (sex-determining region) zorgt voor ontwikkeling van de gonade naar een **testikel**. Zonder y-chromosoom wordt de gonade een **ovarium**. Dit proces heet sexuele determinatie.

Na de sexuele determinatie vindt de sexuele differentiatie plaats. Bij jongetjes is de differentiatie actief.

De testes gaan dan mulleriaanse remmende factoren (**MIS**) maken. Hierdoor gaan de buizen van Müller in regressie. Door **testosteron** ontwikkelen de buizen van Wolff zich tot zaadbuizen.

Bij meisjes is de differentiatie passief. Meisjes hebben ovaria en geen testes, dus er wordt geen MIS en testosteron gemaakt. De buizen van Müller gaan bij hen niet in regressie. Ze worden de **eileider**, de **uterus** en het **bovenstel deel van de vagina**. De buizen van Wolff gaan bij hen in regressie.

Een onduidelijk geslacht kan veroorzaakt worden door een stoornis in de differentiatie of de determinatie.

Een storing in de seksuele determinatie, DSD (disorder of sexual development) kan veroorzaakt worden door een **afwijkend geslachtschromosoom** of door **hermafroditisme**. Bij het laatste hebben personen zowel testis- als ovariumweefsels, dit ligt dus aan de genen.

Een stoornis in de differentiatie kan veroorzaakt worden door **ondervirilisatie** bij een 46, XY individu. Dat kan door een defect in de **androgeenproductie of –werking**. Ondervirilisatie houdt dus in dat een jongetje te weinig werkzaam androgeen heeft, waardoor niet alle uitwendige en/of inwendige geslachtkenmerken zich goed ontwikkelen.

Ook kan **virilisatie** bij 46, XX individuen voorkomen. Dat kan veroorzaakt worden door **foetaal androgeen** of **maternaal androgeen**, bijvoorbeeld door medicatie. Virilisatie is juist het 'vermannelijken' van een meisje, door een teveel aan androgenen.

Bij een kindje met een onduidelijk geslacht ga je eerst kijken of er een baarmoeder aanwezig is, bijvoorbeeld met een echo of een MRI. Als er een baarmoeder aanwezig is, een Müller-structuur, dan was er geen MIF of MIS aanwezig en zal er een ovarium aanwezig zijn. Daarna doe je ook **chromosomenonderzoek** en test je geslachtshormonen om te kijken waar precies het probleem ligt.

Bij onze patiënt bleek een baarmoeder aanwezig te zijn en er was een bijnier sterk vergroot. Ook bleek het ACTH verhoogd te zijn, wat wijst op een te lage aanmaak van cortisol. Het **17-OH-progesteron** was ook verhoogd.

De patiënte heeft een stoornis in de seksuele differentiatie door een teveel aan foetaal androgeen. Ze heeft een **21-hydroxylase deficiëntie**. Dit enzym is essentieel voor de synthese van cortisol en aldosteron. De deficiëntie heeft een te hoge androgeenproductie als gevolg. Dat maakt dat het tuberculum zich ontwikkelt tot penis. Het heeft geen invloed op de inwendige geslachtsorganen.

De patiënte is behandeld met cortisol en aldosteron. Na 10,5 maand heeft ze een chirurgische ingreep ondergaan. Dit hield een **clitoris reductie, vaginoplastiek** (maken van aparte urethra en vagina) en een **urethrareconstructie** in.

Er zijn **congenitale** en **verworven** bijnierziekten op de kinderleeftijd. De meest voorkomende oorzaak van bijnierschors (BNS) insufficiëntie is auto-immuun adrenalitis, bijvoorbeeld de ziekte van Addison. Soms is er sprake van bijnieraanlegstoornissen of bijnierhormoonstoesen Ook worden kinderen wel eens geboren met een kapotte bijnier.

De bijnier, de nier en de geslachtsklieren worden bij elkaar aangelegd. Mutaties in bepaalde genen kunnen afwijkingen geven. Afwijkingen in de bijnieren geven vaak ook afwijkingen in de nieren, omdat die zo dicht bij elkaar worden aangelegd.

Een bijnierhormoonsynthesestoornis heet **adrenogenitaal syndroom (AGS)**. Er is daarbij bijna altijd cortisoldeficiëntie, een te hoog ACTH en te hoge concentraties van precursors van cortisol. Er kan sprake zijn bij meisjes van virilisatie of niet in puberteit komen. Bij jongens kan er sprake zijn van incomplete virilisatie en te vroeg in de puberteit komen.

Meer dan 90% van het adrenogenitaal syndroom wordt veroorzaakt door 21-hydroxylase deficiëntie.

Cholesterol wordt via een aantal stappen omgezet naar cortisol, aldosteron en androgenen.

21-hydroxylasedeficiëntie komt voor bij 1:13.000 nieuwgeborenen. Er is bij deze aandoening geen of minder aldosteron en cortisol-productie omdat het 21-hydroxylase-enzym nodig is voor de synthese. Er is nog wel androgenen productie. Door het verhoogde ACTH (door laag cortisol) is er zelfs een versterkte aanmaak van androgenen.

De mate van **enzym activiteit** wordt bepaald door mutaties of gendeleties. Afhankelijk hiervan kan de ziekte erg of minder erg zijn. Bij geen enzymactiviteit is de ziekte heel erg. Wanneer er toch zo'n 50% **restactiviteit** is, is alleen het androgeen te hoog en zijn aldosteron en cortisol normaal.

Bij weinig tot geen enzymactiviteit kunnen baby's uitdrogen en overlijden, door het tekort aan aldosteron. Het tekort aan cortisol veroorzaakt hypoglykemie en uiteindelijk shock. Door beide oorzaken kan er hersenschade optreden. Daarom wordt er nu op **gescreend** op 21-hydroxylase deficiëntie in de hielprik. Bij meisjes wordt de aandoening vaak al eerder herkend door een afwijkend uitwendig genitaal.

Net zoals bij de ziekte van Cushing, kun je 21-hydroxylasedeficiëntie soms herkennen door opvallende hyperpigmentatie. Een **hyperpigmentatie** bij de **ziekte van Addison** wordt veroorzaakt door een stimulerende factor die door de hypofyse wordt gemaakt tegelijk met ACTH. Dat heet ook wel het **melanocytstimulerend** hormoon.

Bij verdenking op 21-hydroxylasedeficiëntie doe je onderzoek naar hormoonconcentraties en een **ACTH-stimulatietest**. Met de laatste kan je mildere vormen beter in kaart brengen. Na inspuiting van ACTH kan je de restactiviteit van het enzym bepalen aan de verhouding tussen de concentraties van de precursors en de eindproducten aldosteron en cortisol. Ook wordt genonderzoek gedaan.

Behandeling bestaat uit toediening van cortisol en NaCl. Ook is er controletherapie waarbij men let op groei, gewichttoename, bloeddruk, skeletrijping, plasmatestosteron, progesteron en androstenedion.

Het syndroom van Cushing wordt veroorzaakt door chronisch hypercortisolisme. Bij kinderen wordt dit vaak **iatrogeen** (door de gezondheidszorg zelf) veroorzaakt. Ook kan er bij kinderen een tumor bestaan wat de ziekte van Cushing bepaalt. Dat is heel zeldzaam.

Groei kan je bij kinderen zien als een gezondheidsparameter. Kinderen met Cushing worden vaak wel dikker, maar groeien niet in de lengte. Dat is abnormaal en alarmerend. Zowel het adenoom als het carcinoom is zeldzaam als bijniertumor bij kinderen.



Regel alles met JoHo korting!

- Baangarantie programma's
- Au pair
- Work & travel australië
- Werken in horeca spanje
- Cursus werken in horeca Curaçao & bonaire
- Teaching English as a Foreign Language (TEFL)
- Taalcursussen
- Vrijwilligerswerk
- Vliegtickets
- en meer!

Met de verdiensten van WereldActief worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



JOHO SPECIAL ISIS

De meest afgesloten verzekering voor lange reizen, wereldreizen, vrijwilligerswerk, tijdelijk werk, stage en studie in het buitenland

- ✓ Dekking bij negatief reisadvies
- ✓ Geen eigen risico voor medische kosten
- ✓ Ingeschreven staan bij bevolkingsregister niet nodig
- ✓ Geen zorgverzekering in Nederland nodig
- ✓ Tot 4 jaar af te sluiten
- ✓ Meermaals verlengen en per verlenging betalen
- ✓ Bij verlengingen geen nieuwe uitsluitingen
- ✓ Avontuurlijke sporten meeverzekerd
- ✓ Rechtsbijstand mee te verzekeren
- ✓ Claims in buitenland direct uitbetaald

Met de verdiensten van deze verzekering worden JoHo ontwikkelingsprojecten in het buitenland mogelijk gemaakt



Global Medicine

Official IFMSA-NL magazine on Global Health

www.globalmedicine.nl



Ben jij geïnteresseerd in:



gezondheidszorg wereldwijd



ontwikkelingssamenwerking



reizen & buitenland?

Neem dan nu een abonnement op Global Medicine.
Voor maar € 10,- per jaar (€ 15 voor niet-studenten) krijg je 3x per jaar Global Medicine thuisgestuurd.

Ga naar www.globalmedicine.nl voor meer informatie of het afsluiten van een abonnement

Puberteitsontwikkeling en pubertas tarda

In de **puberteit** ontwikkelen de **geslachtsorganen** zich, wat vruchtbaarheid tot gevolg heeft. Ook **secundaire geslachtskenmerken** ontwikkelen zich, er treedt lengtegroeierversnelling op en er zijn ook psychosociale veranderingen.

De belangrijkste geslachtsklieren zijn de ovaria en de testes, welke worden bestuurd door de hypofyse en de hypothalamus. Ook hormonen van de bijnieren spelen een belangrijke rol in de puberteit. Is er een Y-chromosoom aanwezig, dan zullen testes zich ontwikkelen, anders komen er ovaria.

De testes maken **testosteron**, het meest krachtige androgeen. Dit wordt gemaakt door **Leydig cellen** in de wand van zaadbuisjes. Deze Leydig cellen staan onder controle van LH.

In de ovaria maken **granulosacellen oestrogeen**. In de **thecacellen** van de ovaria wordt **androgeen** gemaakt. Dit zijn de precursors van oestrogeen. **LH** activeert Thecacellen, **FSH** stimuleert granulosacellen.

De bijnieren zorgen bij vrouwen voor een belangrijk deel van de androgeenproductie, zo'n 50%. Bij jongens maken de bijnieren evenveel androgeen, maar de testikels maken veel meer androgeen, waardoor de bijnier maar voor een tiende tot een twintigste van de totale androgeenproductie verantwoordelijk is ben hen.

Adrenarche is het moment waarop de bijnier een beetje androgeen gaat maken. Het **DHEAS** is een marker voor of de bijnier al androgeen maakt. Het DHEAS wordt eerst slechts weinig gemaakt, maar een paar jaar voor de puberteit begint het te stijgen. Rond de puberleeftijd is het stabiel. De langdurige stijging van deze stof legt uit waarom kinderen van bijvoorbeeld 8 jaar al wel eens een beetje last kunnen krijgen van acne.

De placenta gebruikt DHEAS als bouwsteen voor oestradiol. Het DHEAS is bij de foetus dan ook erg hoog.

De doelweefsels van oestrogeen en testosteron zijn vooral de in- en uitwendige geslachtsorganen en de huid en weke delen. De geslachtshormonen hebben ook invloed op de spieren, het hart, de longen en hersenen.

De mate van volgroeïing van de uitwendige geslachtsorganen is over het algemeen een goede maat voor de vordering van de puberteit. Er zijn verschillende **puberteitsstadia**, de zogenaamde **Tanner stadia**. De stadia lopen van 1 t/m 5 en worden afgemeten aan bepaalde puberteitskenmerken, zoals **borstvorming** bij vrouwen en **schaamhaargroei**.

Bij meisjes zorgt **oestrogeen** uit de ovaria voor **borstontwikkeling**. Ook verandert het de **vetverdeling**, de **vagina**, de **vulva**, de **uterus** en het **endometrium**. **Androgeen** zorgt voor groei van de **clitoris** en heeft effect op de **labia minores**. Ook zorgt het voor **behairing** en ontwikkeling van **zweet- en talgklieren**.

Het eerste kenmerk van de start van de puberteit bij meisjes is de borstontwikkeling. Meisjes worden meestal ongeveer een half jaar nadat ze stadium M4 hebben bereikt ongesteld. Deze eerste menstruatie, de **menarche**, wordt dus niet gezien als het begin van de puberteit, maar vindt meestal pas vele later plaats.

Bij jongens zorgt **androgeen** voor de groei van de **penis**, de **prostaat** en **vesiculae seminalis**. Ook verandert het het **scrotum** en zorgt het voor **behairing** en stimulatie van **talg- en zweetklieren**. Het **LH** en **FSH** doen de **testikels** groeien. De Leydig cellen maken slechts een klein deel uit van de testikels.

De grootte van de testikels zegt dan ook niets over hun vermogen om testosteron te maken.

Testosteron en oestrogeen zorgen voor **lengtegroei** door vermenigvuldiging van kraakbeencellen in groeischijven. Oestrogeen stimuleert de productie van groeihormoon en het zorgt er uiteindelijk ook voor dat de **epifysairschijven** zich sluiten.

De maximale groeisnelheid van meisjes is minder dan die van jongens. De meeste meisjes groeien 20 tot 25 cm in de puberteit. Bij meisjes start de groeisput bij de start van de **borstontwikkeling**. De **menarcheleeftijd** (eerste menstruatie) ligt rond de **13 jaar**. Wanneer voor de borstontwikkeling al beharing in de oksel- of schaamstreek optreedt, hoeft dit nog niet te betekenen dat de puberteit al heeft ingezet.

De meeste jongens groeien in de puberteit wel 25 cm of meer. Testosteron heeft een direct groeistimulerend effect. Oestrogeen stimuleert groei indirect door de aanmaak van **groeifactoren**.

Wanneer het volume van de testikels van 3 naar **4 ml** is gegaan, is de mannelijke puberteit gestart. Dit is rond de **12 jaar**. De maximale groeisput ligt rond de 14 jaar, bij een testikelvolume van 12 ml.

De menarcheleeftijd is in de afgelopen eeuw vervroegd van 16 naar 13 jaar. Dit komt vooral door de toegenomen welvaart, waardoor we gezonder zijn en er meer hygiëne is. Bij meisjes start de puberteit rond 10,5 jaar, bij jongens rond de 12 jaar. Kinderen met bepaalde (chronische) ziektes of aandoeningen kunnen een stoornis in de puberteit krijgen. Een stoornis in de puberteit kan ook wijzen op een andere aandoening.

Borstontwikkeling moet starten tussen de 8 en 13 jaar. Voor de 8 jaar is te vroeg, na de 13 is te laat. Wanneer er bij jongens voor de 9 jaar sprake is van een testisvolume van 4 ml. Is dat te vroeg. Na 14 jaar is te laat. Deze cijfers zijn echter wel een beetje achterhaald. In Amerika bleek dat ruim een kwart van de Afro-Amerikaanse meisjes al puberteitsontwikkeling doormaakt op een leeftijd van 7 jaar. Bij Caucasische meisjes zie je dit ook, maar bij hen komt het veel minder voor.

In het eerste trimester van de zwangerschap is de **hypothalamus-hypofyse-gonade-as** nog niet actief. De gonaden worden dan aangestuurd door **placentair HCG**. Het 2^e en 3^e trimester is de hypothalamus-hypofyse-gonade-as van de embryo wel actief. De hypothalamus scheidt pulsatieel **GnRH** af. Daardoor is er pulsatiele afscheiding van LH en FSH door de hypofyse. Vanaf een paar maanden gaan kernen in het CNS stoffen maken die de pulsgenerator in de hypothalamus inhiberen. Daardoor worden de gonade veel minder gestimuleerd. Bij de puberteit verdwijnt de inhibitie van de pulsgenerator. Je zou de puberteit dus kunnen zien als het heractivatie van de hypofyse.

Bij meisjes wordt in de kindertijd vooral FSH tot expressie gebracht, bij jongens vooral LH. In de puberteit zijn het FSH en het LH ongeveer gelijk bij jongens en meisjes. **Pubertas tarda** is een late puberteit. Mogelijke oorzaken hiervan zijn **constitutieele** vertraging van de puberteitsontwikkeling (familiaire trek), **chronische ziekten**, anorexia, **ondervoeding**, heel intensief **sporten** of **endocriene afwijkingen**. Bij constitutieele vertraging van de puberteitsontwikkeling verwacht je lage waarden van testosteron, LH en FSH. Al deze oorzaken beïnvloeden de pulsgenerator van de hypothalamus. Andere oorzaken kunnen gonadale afwijkingen zijn, eventueel iatrogeen (dus door de gezondheidszorg veroorzaakt, bijv. door bestraling of chemo).

Bij meisjes met het **syndroom van Turner** is het tweede geslachtschromosoom afwezig. Er is dan geen goede ontwikkeling van het ovarium. Het kan ook leiden tot hartproblemen, absentie van borstontwikkeling enzovoort. Je verwacht bij deze meisjes dat het oestrogeen laag is en LH en FSH hoog, door de negatieve terugkoppeling. Het LH hoeft echter niet altijd verhoogd te zijn, het FSH is in principe wel altijd verhoogd. Dit heet **hypergonadotroop hypogonadisme**.

Er kunnen ook **hypothalamo-hypofysaire afwijkingen** zijn. Dan zijn LH, FSH en testosteron laag. Dit heet dan **hypogonadotroop hypogonadisme**.

Hypergonadotroop hypogonadisme

Patiëntdemonstratie: Man, middelbare leeftijd.

Vroeger heeft hij tientallen jaren fanatiek gekickboxd. In de sportschool 'snoepte hij weleens uit de snoeppot', zoals hij het zelf zegt. Wat hij daarmee bedoelt is dat hij regelmatig intramusculair mannelijke hormonen inspoot om breder te worden. De laatste tijd had hij erg weinig energie. Zijn conditie verslechterde, zijn spierkracht nam af en ook zijn baardgroei verminderde. Verder daalde zijn libido ook enorm. Na bloedonderzoek bleek dat zijn testosteronspiegel heel erg laag was. Terwijl het LH en FSH niet verhoogd waren. De diagnose luidde daarom: hypogonadotroop hypogonadisme.

Dit gebrek aan productie van testosteron komt doordat de patiënt vroeger heel veel mannelijke hormonen heeft ingespoten. Bij langdurig gebruik en hoge dosissen worden mannen hier vaak infertiel van. Door exogeen testosteron wordt de aanmaak van testosteron onderdrukt, doordat de spiegels in het bloed hoog zijn. Echter de concentratie van testosteron in de testis wordt nooit zo hoog door exogeen testosteron als door normale, eigen productie. Daardoor verbetert het inspuiten van testosteron de fertiliteit niet, maar onderdrukt het juist.

Indien er geen kinderwens is, bestaat de behandeling meestal uit hormoonsubstitutie. Echter, indien de patiënt nog wel een kind wil krijgen, zou dit de fertiliteit alleen maar verslechteren. Daarom wordt er in deze gevallen geen testosteron-substitutie toegepast, maar alleen LH en FSH toegedient.

Met een **karyogram** kan je grote afwijkingen in chromosomen achterhalen. Als de hypofyse wel goed werkt, maar de gonaden niet, zal het FSH en LH hoog zijn en het testosteron laag. Dat is **primair hypogonadisme**. Bij een probleem bij de hypofyse of hypothalamus heet het centraal (of secundair) **hypogonadisme**.

Je kan hypogonadisme behandelen met testosteron en **testosteronesters**. **Transdermale** toediening heeft hierbij de voorkeur. De hormoonconcentraties normaliseren dan. Bij **intramusculaire** toediening krijg je geen stabiele concentratie testosteron.

Het **syndroom van Klinefelter, primair hypogonadisme**, komt aardig vaak voor. Het kenmerkt zich door een trage of **onvolledige puberteit** en matige ontwikkeling van **secundaire geslachtskenmerken**. Patiënten hebben vaak kleine testikels, lange armen en benen en verminderde vruchtbaarheid. Het FSH en LH is hoog, het testosteron laag. De getallen wat betreft de incidentie van het syndroom van Klinefelter verschillen nogal, het zou goed rond de 1:700 kunnen liggen, maar het blijft vaak onontdekt. Naar schatting wordt 65% van de mannen met dit syndroom niet gediagnosticeerd. Pas als ze onvruchtbaar blijken te zijn komt het uit.

Hun erfelijke informatie wordt dan onderzocht en daar zal dan uitkomen dat ze een **extra X-chromosoom** hebben. Heel soms is er zelfs sprake van XXXY of XXXXY.

Bij de **meiose** worden de chromosomen verdubbeld tot twee chromatiden. In meiose I worden de chromosomen gescheiden, in meiose II worden de chromatiden gescheiden.

Zowel in meiose I als in meiose II kan er iets mis gaan (nondisjunctie) waardoor er geslachtscellen met een geslachtschromosoom te veel of te weinig ontstaat.

Bij trisomie 21 zitten de fouten meestal in meiose I bij de moeder. Bij het syndroom van Klinefelter is 50% een paternale erfelijke fout en 50% een maternale. Als het maternaal is, is er meestal een fout in meiose I (dit komt vaker voor naarmate de moeder ouder wordt).

Het kan zijn dat er een **mozaïek** is, dus groepen cellen met 47, XXY en groepen cellen met 46, XY of soms zelfs 48, XXXY. Bij meer dan één X te veel is de fout meestal opgetreden in de mitose, na de bevruchting, en niet na de meiose.

Het Klinefelter syndroom wordt soms prenataal bij toeval gevonden. Verder wordt het vaak ontdekt wanneer er onderzoek gedaan wegens ontwikkelingsstoornissen, **hypogonadisme, gynaecomastie of infertiliteit**.

Baby's met het syndroom van Klinefelter zijn meestal makkelijke baby's en hebben soms een klein genitaal. Op de kinderleeftijd hebben de patiënten vaak een vertraagde motorische en spraak ontwikkeling. Het IQ ligt vaak een paar punten lager dan dat van broers en zussen. Er zijn verbale problemen en leerproblemen, waardoor de patiënten vaak meer moeite hebben met sociale contacten. Patiënten met het syndroom van Klinefelter zijn vaak lang, hebben lange benen en hebben een vetverdeling waarbij veel vetweefsel op de buik zit.

In de puberteit blijft de testisgrootte achter (deze blijft bijvoorbeeld 4 ml. i.p.v. 15 ml.). Ook kan een kleine penis voorkomen, al is dit meestal niet het geval. Ook gynaecomastie, een vrouwelijke vetverdeling zijn symptomen, evenals een verminderde spierontwikkeling en beharing.

Volwassen patiënten met het syndroom van Klinefelter zijn bijna allemaal infertiel. Als ze echter een mozaïekpatroon hebben kunnen ze nog wel fertiel zijn. Meestal is er sprake van **azoöspemie of oligospermie** (geen respectievelijk weinig zaadcellen in het sperma). Ook zijn er vaak seksuele stoornissen en spataderen of open benen. Eventuele psychologische problemen zijn moeite met sociale contacten, een gebrek aan zelfvertrouwen, concentratieproblemen en psychiatrische problemen, zoals (manische) depressie en angststoornissen.

De herhalingskans bij het syndroom van Klinefelter is laag, het ligt rond de 1%. Als er sprake is van oligospermie kan de man een kind krijgen, maar dan is er wel een paar procent verhoogde kans op chromosomale afwijkingen.

Het **Turnersyndroom** (hypergonadotroop hypogonadisme) is het syndroom dat meisjes hebben die een **45,X-genotype**. Het X-chromosoom is het enige chromosoom waar je er eentje van kan missen, en zelfs hierbij eindigt 95% in een miskraam. De incidentie ligt tussen de 1:2000 en 1:5000.

Bij het Turnersyndroom is ook mozaïek mogelijk. Er wordt zelfs gedacht dat dit noodzakelijk is voor levensvatbaarheid van het kind. Soms zijn er ook cellijnen met een Y-chromosoom aanwezig. Dit kan aanwijzingen geven voor aanwezigheid van testisweefsel, wat kan ontaarden in een **gonadoblastoom**. Ook lijnen met afwijkingen in het X-chromosoom komen voor.

In 80% van de gevallen is het paternale X-chromosoom afwezig. Er is geen relatie met de maternale leeftijd.

In 50% van de gevallen is er bij het syndroom van Turner postnataal **lymfoedeem**. Andere symptomen zijn achterblijven van de lengtegroei, een **webbed neck**, een lage achterste haargrens, **cubiti valgi** (afbuigende armen), hart- en nierafwijkingen, gehoorsproblemen, een brede thorax met wijd uiteenstaande tepels en afhangende buitenste ooghoeken.

In de puberteit blijven de secundaire geslachtskenmerken achter. Meisjes worden niet ongesteld. Ook is er **gonadale dysgenese** (onderontwikkelde eierstokken) en hypergonadotroop hypogonadisme.

Het IQ van patiënten met het Turnersyndroom is vaak iets lager dan dat van broers en zussen. Ze hebben een goed verbaal IQ, maar moeite met rekenen. Ze hebben geen goede fijne motoriek, maar hun grove motoriek is wel goed. Ook hebben ze vaak last van faalangst en depressie, ze kunnen hyperactief zijn en hebben moeite met sociale contacten.

Minisymposium: diagnostiek van endocriene aandoeningen

Laboratorium diagnostiek

Er zijn een aantal manieren om bloed af te nemen. Meestal wordt een **vene** aangeprikt, doorgaans de ader in de elleboog. Dit is niet een erg intensieve manier om bloed af te nemen, maar kan bij kinderen lastiger zijn. Soms is het niet nodig om een paar buisjes bloed af te nemen en voldoet een **vingerprikje**. Daarin kan je bepaalde dingen meten, maar bijvoorbeeld geen hormonen. Ook druk je eerst een beetje op de vinger voordat je hem aanprijkt, waardoor er contaminatie van bloed met weefselvloeistof optreedt. Als je informatie wilt over bloedgasen kan je het beste **arterieel** bloed afnemen.

Er zijn verschillende soorten buizen om het bloed in op te vangen. In een **stolbuis** scheidt je het serum van de rest van het bloed. Er zijn ook buizen met stoffen die stollingsfactoren wegvangen. Dat zijn **heparine-**, **EDTA-** en **citraatbuizen**, waarin het plasma wordt gescheiden van de rest van het bloed. Je moet altijd goed opletten welke buis je kiest, afhankelijk van welk onderzoek je wilt doen. Ook moet je kiezen of je het bloed warm of koud bewaart. Het bloed moet altijd **gecentrifugeerd** worden. Dat is voor een snelle scheiding tussen de cellen en het serum of plasma.

In bloed zitten heel veel verschillende stoffen in heel veel verschillende hoeveelheden. De hoeveelheid stof die aanwezig is, is bepalend voor het type onderzoek dat je doet. Bij stoffen die veel aanwezig zijn gebruikt men vaak simpele **chemische assays**. Hormonen komen vaak voor in zeer kleine concentraties, dan is het vaak handiger om **immuno-assays** te gebruiken. Immuno-assays zijn namelijk veel gevoeliger. Dit zorgt voor een betere laboratorium diagnostiek.

De gevoeligheid van een assay is de minimale hoeveelheid die betrouwbaar gemeten kan worden. Er is altijd een **signaal-ruisverhouding**. Een hogere **gevoeligheid** leidt tot het kunnen opsporen van stoffen in kleinere volumina. Vooral voor het meten van kleine hoeveelheden kan een iets grotere gevoeligheid veel uitmaken.

Bij een immuno-essay voor een hormoonbepaling stel je het hormoon als een antigeen. Een **antigeen** is een macromolecuul dat een reactie kan opwekken bij het afweersysteem. Je gebruikt verder een **antilichaam** wat het antigeen kan binden. Dit natuurlijk het liefst zo specifiek mogelijk.

Een **tracer** is een antigeen of antistof dat gelabeld is. Het kan informatie geven door **radioactiviteit, enzymwerking, fluorescentie** of **chemieluminescentie**. Het label kan je detecteren en is dus meetbaar.

Bij het **immunometrische assay** gebruik je een antilichaam en een antigeen. De antilichamen zitten vast aan de vaste stof. Wanneer je het antigeen toevoegt, zal het antigeen binden aan de antilichamen. Daarna was je de niet gebonden antigenen weg, zodat je het gebonden hormoon overhoudt. Je voegt dan de **tracer** toe. De tracer bindt aan het overgebleven, en dus gebonden, hormoon. De niet gebonden tracer was je weer weg. Daarna kan je de tracer detecteren, bijvoorbeeld door kleur of fluorescentie te meten. Bij weinig gebonden hormonen heb je een laag signaal, bij veel gebonden hormoon een hoog signaal. Je moet bij deze methode steeds een nieuwe **standaardlijn** maken om rekening te houden met wisselende omstandigheden. Het signaal vergelijk je met de standaardlijn en m.b.v. die lijn lees je de hormoonconcentratie af.

Bij een **competitive assay** heb je ook een gebonden antistof. Je voegt het monster met het antigeen waarvan je de concentratie wilt weten toe, en een hoeveelheid **gelabeld antigeen**. Er is dan competitie voor binding aan de antistof. De niet gebonden deeltjes was je dan weg. Daarna detecteer je de tracer, dus het gelabelde antigeen. Bij weinig hormoon in het serum/plasma, zal je een hoog signaal krijgen. Bij veel hormoon in het monster dus juist een laag signaal. Hierbij moet je ook steeds opnieuw een standaardlijn maken. Deze loopt echter precies omgekeerd vergeleken met de standaardlijn van het immunometrisch assay. Ook bij deze standaardlijn lees je weer de concentratie hormoon af.

Een immunometrische assay is **specifieker** dan een competitieve assay. Dat komt doordat bij het immunometrisch assay het antigeen twee **epitopen** moet hebben om de verschillende antigenen te binden. Een epitoot is een plek op het molecuul waarmee het kan binden.

Er worden steeds controles gedaan, waarbij vaste concentraties worden gemeten. Dit om te kijken of de uitkomst van de tests wel betrouwbaar is.

Een ideaal assay bestaat niet en ongelijke omstandigheden spelen altijd een rol. Binnen een assay kan **intra-assay variatie** optreden, tussen assays **inter-assay variatie**.

Belangrijke factoren die invloed kunnen hebben op de uitslag zijn o.a. het tijdstip van afname, de bepalingmethode, het referentiegebied, en bekende factoren zoals de pil, welke ook invloed kunnen uitoefenen.

Interpretatie van de uitslagen

Lab bepalingen worden gebruikt voor het **stellen of uitsluiten** van een diagnose, het **volgen** van behandelingen en nagaan of deze aanslaan, **prognoses** bepalen (bijvoorbeeld met tumormarkers), het opsporen van **complicaties** (zoals lever- of nieraandoeningen), bepalen of er klinisch actie ondernomen moet worden, het bepalen van geneesmiddelconcentraties en **screening** van de populatie (zoals de hielprik) of van bepaalde groepen.

Een goede labtest is makkelijk, betrouwbaar en goedkoop. Makkelijk is echter betrekkelijk, vaak is het nog een heel proces om een test te doen. Een clinicus vindt vooral betrouwbaarheid van een test en een snelle testuitslag belangrijk. Vooral moet er met de test normaal van abnormaal onderscheiden kunnen worden.

Bij het opstellen van **referentiewaarden** wordt bij een x aantal mensen de concentratie van een stof bepaald. Je krijgt dan een grafiek met een piek ongeveer in het midden. Het referentiegebied ligt dan tussen $+2SD$ en $-2SD$. Per definitie valt dan 95% van de populatie binnen de referentiewaarden, 2,5% erboven en 2,5% eronder. Vraag je meerdere testen aan voor één persoon, heb je dus grote kans dat er een waarde afwijkend zal zijn. Het is dus belangrijk alleen de testen aan te vragen die ook diagnostisch een betekenis kunnen hebben en niet meer testen aan te vragen dan nodig is.

Referentiewaarden definiëer je bij een **referentiepopulatie**. Het kiezen van deze referentiepopulatie is belangrijk. Bij gezonde vrijwilligers zul je bijvoorbeeld andere cortisolwaardes krijgen dan bij zwangere vrouwen of gehospitaliseerde patiënten. Ook geslacht, leeftijd en etnische achtergrond kunnen invloed hebben op concentraties van stoffen. Voor het samenstellen van een sample groep gelden dan ook **inclusieve** en **exclusieve criteria**.

Je moet ook fysiologische- en omgevingscondities meenemen wanneer je referentiewaarden wilt bepalen. Ook moet je rekening houden met hoe je de monsters afneemt en hoe je ze bewaart.

Een ander punt is **circadiane ritmes**. Dit is bijvoorbeeld belangrijk bij het meten van cortisol en testosteron. Deze waardes zijn laag in de nacht en hoog in de ochtend. Ook de hormoonconcentratie bij vrouwen kan schommelen tijdens de cyclus. Leeftijd heeft hier ook invloed op. Deze veranderingen kunnen lastig zijn, maar je kunt ze soms ook juist gebruiken, bijvoorbeeld om vast te stellen of een vrouw post-menopauzaal is. Ook factoren als roken kunnen invloed hebben, bijv. op de calcitonineconcentratie. Eerst moet je dus opzoeken of er een opsplitsen van referentiewaarden nodig is. Dit is bijvoorbeeld het geval bij testosteron, waarbij voor vrouwen en mannen verschillende referentiewaardes gelden.

Een **positieve skew** is een hoge uitloop naar hoge waardes. Je krijgt dan een te brede klinische referentiewaarde, waardoor veel mensen (onterecht) een afwijkende testuitslag krijgen. Ook kan je in de kliniek juist **kurtosis** zien, dan krijg je een kleiner gebied van waardes van patiënten, dus vallen ze allemaal binnen het referentiewaardegebied.

Bij skewing kan je de grafiek logaritmisch transformeren, waardoor je toch een grafiek krijgt waar je goed mee kan werken.

Er is altijd **preanalytische onjuistheid**. Zo zit er bijvoorbeeld tijd tussen het afnemen en testen van het bloed. Ook is er **analytische onjuistheid** en **inter- en intra-individuele biologische variatie**.

Een monster wordt een paar keer bepaald. Er is een variatie coëfficiënt. Is die bijvoorbeeld 5%, dan kan een waarde van 100 ook 90 of 110 betekenen.

Elk laboratorium zou zijn eigen referentiewaardes moeten bepalen. Een paar keer per jaar worden monsters naar alle laboratoria in NL gestuurd. De laboratoria testen deze monsters en vaak krijgen ze heel verschillende uitslagen, terwijl de monsters niet verschillen. Daarom zouden ze allemaal eigen referentiewaardes moeten hanteren.

Sensitiviteit en **specificiteit** zijn belangrijk voor een test. Er is altijd overlap, een test is nooit 100% specifiek en sensitief. Er is dus geen ideale test. Om toch meer betrouwbaarheid te krijgen kun je bijvoorbeeld meerdere tests gebruiken.

Bij het doen van cortisoltests moet je niet het cortisol meten. Dit fluctueert immers teveel gedurende de dag. Wel kan je de 1 mg dexamethasontest doen of de 24uurs-urine excretietest.

Het stellen van een optimale differentiërende waarde (de **afkapwaarde**) is vaak lastig door de overlap van positieve en negatieve uitslagen. Je moet streven naar zo weinig mogelijk fout-positieve en/of fout-negatieve uitslagen.