

Die polisistiese ovariale sindroom

J. V. VAN DER MERWE

Summary

The polycystic ovarian syndrome remains one of the enigmas of gynaecological endocrinology. A review of the literature is presented, with emphasis on practical aspects, as illustrated by the results of a study of 139 patients with this condition. In the majority of patients the diagnosis entails clinical judgement combined with minimal biochemical determinations. However, the differential diagnosis may depend on sophisticated investigations. Since the treatment of some of these patients is as yet unsatisfactory, early diagnosis with prevention of androgenic side-effects is desirable.

S. Afr. med. J., 60, 350 (1981).

Die polisistiese ovariale sindroom is een van die raaisels in ginekologiese endokrinologie. Dit is nie 'n enkele geïsoleerde toestand nie, maar 'n manifestasie van 'n aantal tot dusver ongeïdentifiseerde toestande.¹⁻³ Die sindroom presenteer meestal met oormatige androgeensekresie deur die polisistiese ovaria.^{4,5} Op grond van die ovariale voorkoms en biochemiese profiel, sowel as die respons op behandeling, kan die sindroom in twee groot groepe verdeel word, naamlik 'n groep waarin die primêre defek in die bynier geleë is en 'n groep waarin die primêre abnormaliteit in die ovaria geleë is.

Die voorkomssyfer wissel van 3,5% in 'n nadoods studie⁷ en 17% by pasiënte wat 'n endokrinologiekliniek bywoon¹ tot 40%.⁸

Kliniese beeld

Op grond van 1 097 gevalle in die literatuur nagegaan, wat by laparotomie geblyk het wei gevalle van die polisistiese ovariale sindroom te wees, is die mees algemene kliniese manifestasies dié in Tabel I gegee.⁹

Die kliniese beeld dek 'n wye spektrum van simptome en tekens: van 'n normale menstruele patroon tot oligo- en amenoree,² en selfs primêre amenoree.^{5,10} Die pasiënte kan presenteer met normale beharing en hirsutisme tot tekens van virilisme.² Vetsug, wat jare lank beskou is as 'n kardinale eienskap van die sindroom, kom nie so dikwels voor nie. Interessant is dat by Stein en Leventhal se oorspronklike 7 pasiënte, slegs 3 vetsugtig was.¹¹ In 'n groep van 139 pasiënte met hierdie sindroom wat ek ondersoek het, het vetsug by slegs 34,5% voorgekom.¹² Die vel van vetsugtige pasiënte met hierdie sindroom is dik, anders as dié van pasiënte met Cushing se sindroom, wat geneig is om dun te wees. 'n Opvallende kenmerk van pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom is dat hulle dikwels massief vergrote borste het.² Dikwels het pasiënte met

Ginekologiese Endokrinologie- en Infertiliteitseenheid, Departement Verloskunde en Ginekologie, Tygerberg-hospitaal, Parowvallei, KP

J. V. VAN DER MERWE, M.MED. (O. & G.), L.K.O.G. (S.A.), M.D., Hoof (Huidige aanstelling: Professor in Hoof, Departement Verloskunde en Vrouesiektes, Universiteit van Pretoria.)

Ontvangsdatum: 22 Oktober 1980.

Herdrukversoeke aan: Professor J. V. van der Merwe, Dept Verloskunde en Vrouesiektes, Universiteit van Pretoria, 0002 RSA.

TABEL I. KLINIESE MANIFESTASIES BY 1097 PASIËNTE MET DIE POLISISTIESE OVARIALE SINDROOM⁹

	%
Hirsutisme	74
Amenoree	51
Vetsug	41
Disfunksionele bloeding	29
Dismenoree	23
Corpus luteum by operasie	22
Viriliteit	21
Bifasiese koorskaart	15
Sikliese stondes	12

hierdie sindroom ook abdominale pyn te wyte aan verhoogde intra-ovariale druk.^{1,2} Die sindroom kan egter ook voorkom by vroue wat: (i) skraal is; (ii) nie amenoree en hirsutisme het nie; en (iii) nie vergrote ovaria het nie.²

Patofisiologie

Polisistiese ovariale veranderinge kan gesien word in assosiasie met baie kliniese toestande, wat wissel van hipotiroïdisme tot 'n distorsie van die ovariale arterieë.⁷ Die belangrikste teorieë omtrent die etiologie van die toestand is egter die volgende: ovariale (bynier) ensimatiëse defekte, veral die 3 β -ol dehidrogenasetekort,¹ abnormale androgeensekresie vanaf die bynier om en by puberteit;³ en psigologiese stress.¹³ Hierdie stressreaksie sit 'n selfonderhoudende hekse-siklus aan die gang, die gevolge waarvan selfs etlike maande na die oorspronklike stimulus eers gediagnoseer mag word.

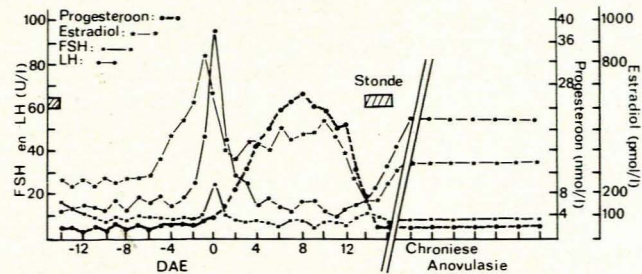
Die basiese patofisiologie van die polisistiese ovariale sindroom bestaan uit 'n selfonderhoudende, chronies anovulatoriese hekse-siklus. Oormatige sekresie van androgeen wat in die perifere weefsel omvorm word tot estroon, bring 'n hiperestrogeniese toestand mee, wat verhoogde hipofisêre sensitiwiteit teenoor gonadotropien-vrystellingshormoon veroorsaak. Estrogeen oefen ook 'n modulerende effek op hipofisêre gonadotropiensekresie uit, naamlik oormatige LH-sekresie met normale tot verminderde FSH-sekresie. In dié sindroom word 'n tipiese hoë LH : FSH-verhouding in die bloed gevind. Die verhoogde LH-vlakke stimuleer die ovaria tot polisistiese veranderinge met stromale luteïnisasie en hiperplasie. Die daaropvolgende oormatige androgeenproduksie hou verder die hekse-siklus in stand. Die verlaagde FSH-vlakke tesame met oormatige androgeenproduksie vanaf die hiperaktiewe stromale selle (veral dihidrotestosteron, wat nie aromatiseerbaar is nie) inhibeer follikulêre maturasie.^{3,4,14,15}

Dit is onbekend of die inisiërende bron van androstenedioonsekresie in die bynier of ovaria is. Dit is selfs nie bekend of die stimulus primêr in die hipotalamus-sentrale senuweesisteemkompleks geleë is nie.

Endokriene biochemie

Abnormale sekresie van die gonadotropiene LH en FSH kom voor in die polisistiese ovariale sindroom.¹⁶ Kenmerkend is 'n

hoë LH : FSH-verhouding, met verhoogde serum-LH-waardes en normale of verlaagde FSH-waardes.¹⁶⁻¹⁸ By 139 pasiënte met hierdie sindroom wat ondersoek is, was die gemiddelde FSH-waarde 8,8 U/l, wat nie verskil het van die gemiddelde FSH-waarde van 8,8 U/l gedurende die follikulêre fase van ovulatoriese siklusse nie. Die LH-waarde van 37,03 U/l, daarenteen, was aansienlik hoër as die gemiddelde waarde van 13,81 U/l in die follikulêre fase van die normale menstruele siklus.¹⁹ Hierdie wanverhouding van LH- en FSH-sekresie is die gevolg van verhoogde estrogeniese aktiwiteit gesien in gevalle van die polisistiese ovariale sindroom.²⁰ Die estrogen-gemoduleerde verhoogde hipofisêre sensitiwiteit word gedemonstreer deur 'n oordrewe respons, veral van LH op gonadotropien-vrystellingshormoon-toediening.²¹ By pasiënte met hierdie sindroom is gemiddelde estradiolwaardes van 327,35 pmol/l gevind teenoor vroeë en mid-follikulêre fase-gemiddeldes van 254,2 pmol/l in die normale menstruele siklus.¹² Die abnormale hormonale profiel word skematies voorgestel in Afb. 1.



Afb. 1. Skematiese voorstelling van die stabiele hormonale toestand by 139 pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom, teenoor die siklusse skommelinge van die normale menstruele siklus soos waargeneem by 50 pasiënte.¹¹

Testosteron is die mees biologies potente androgeen wat by die vrou gesekreter word; 15-35% kom vanaf ovariale en byniersekresie, 50-70% vanaf androstenedioon, en 15% van dehidroëpiandrosteron se perifere omvorming. Die ovaria en bynier sekreter gelyke hoeveelhede androstenedioon. By vroue met die polisistiese ovariale sindroom is die produksietempo van testosteron en androstenedioon vanaf die ovaria aansienlik verhoog,²³ en onder hierdie omstandighede kom 74% van testosteron vanaf kliersekresie.²⁴

'n Geringe tot matige, maar betekenisvolle, styging in omtrent alle androgeen hormone en hul voorlopers kom voor in dié toestand. Verhoogde plasmawaardes van vry testosteron,²⁵ dehidrotestosteron,²⁶ androstenedioon, dehidroëpiandrosteron sowel as die sulfaatvorm²⁰ is tipies. Verder is die 17 α -hidroksiprogesteron-konsentrasie in die bloed ook verhoog by pasiënte met hierdie toestand.²⁷ Gepaard met die verhoogde androgeenvlak in die bloed, is daar 'n verlaging van die sekshormoon-bindingsglobulienkapasiteit.²⁸ Gemiddelde testosteronwaardes by normaal menstruerende pasiënte was 1,96 nmol/l, teenoor 2,81 nmol/l by diegene met die polisistiese ovariale sindroom (Tabel II).¹² Verder is serum-testosteronvlakke by pasiënte met hirsutisme statisties betekenisvol verhoog ($P < 0,001$), en die sekshormoon-bindingsglobulienvlakke betekenisvol verlaag ($P < 0,03$) teenoor dié vlakke by diegene sonder hirsutisme (Tabel III). Hierdie waardes val egter nog binne die normale perke van 0,69 - 4,16 nmol/l vir testosteron van die betrokke laboratorium. Die totale serum-testosteronvlak kan dus normaal wees, met 'n verhoogde vry-fraksie.²⁹

Aangesien vry androgeenvlakke meer wissel by vroue met hirsutisme, behoort monsters elke uur vir 3 uur geneem te word om 'n getroue weergawe van die 24 uur-profiel te verkry in moeilike diagnostiese gevalle.³⁰

Ongeveer 20% van pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom en hirsutisme het verhoogde urinêre 17-

TABEL II. SERUM-TESTOSTEROONWAARDES BY PASIËNTE WAT NORMAAL MENSTRUEER EN BY DIË MET AMENOREE TE WYTE AAN POS

	Aantal	Gemiddeld (nmol/l)	SF
Normale menstruele siklus	50	1,96	0,06
POS	89	2,81	0,23

PSO = polisistiese ovariale sindroom.
SF = standaardfout.

TABEL III. SERUM-TESTOSTEROON- EN SHBG-WAARDES IN POS BY PASIËNTE MET EN SONDER HIRSUTISME

	Hirsutisme	Sonder hirsutisme
Testosteron		
Aantal	75	12
Gemiddeld \pm SF (nmol/l)	2,88 ($\pm 0,13$)	2,10 ($\pm 0,23$)
SHBG		
Aantal	30	5
Gemiddeld \pm SF (nmol/l)	49,53 ($\pm 2,33$)	58,18 ($\pm 10,03$)

POS = polisistiese ovariale sindroom; SF = standaardfout; SHBG = sekshormoon-bindingsglobulien.

ketosteroïedvlakke.³¹ Hierdie swak korrelasie tussen sirkulerende androgene en die urinêre uitskeiding van androgeniese metaboliëte is nie verbasend nie, aangesien die oorgrote meerderheid van urinêre 17-ketosteroïede minimaal is.³ Die gemiddelde waardes van 17-keto- en 17-ketogeniese sterioïede by 60 pasiënte met hirsutisme word in Tabel IV gegee. Slegs by 16 pasiënte was dit duidelik verhoog (Tabel V) en is dit onvolledig onderdruk met 'n lae dosering van deksametasoon. Hierdie onvolledige onderdrukking dui op die ononderdrukbare bydrae van die ovaria.¹²

Verskeie studies toon aan dat die verhoogde androgeenproduksie by pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom afkomstig is vanaf die bynier sowel as die ovarium, met laasgenoemde as die hoofbron.³¹⁻³³

By ongeveer 25-33% van pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom, kom daar ook 'n laegraadse hiperprolaktinemie voor.^{4,34,35} Hierdie hiperprolaktinemie mag te wyte wees aan laktotroopstimulasie deur die verhoogde estrogeniese aktiwiteit in gevalle van die sindroom. Die laktotroop toon dan ook in dié toestand 'n oorreaksie teenoor stimuleringsagense soos tiotropien-vrystellingshormoon en haloperidol, 'n dopamien-blokkeringsmiddel.³⁶

'n Positiewe korrelasie tussen hiperandrogenisme en hiperinsulinisme met 'n relatiewe ligte glukose-

TABEL IV. URINÊRE 17-KETOSTEROÏEDE EN 17-KETOGENIESE STEROÏEDE IN POS BY PASIËNTE MET HIRSUTISME

	17-ketosteroïede (normaal: 10-70 μ mol/d)	17-ketogeniese sterioïede (normaal: 14-56 μ mol/d)
Aantal	60	60
Gemiddeld \pm SF	51,10 ($\pm 2,88$)	57,38 ($\pm 3,41$)

POS = polisistiese ovariale sindroom; SF = standaardfout.

TABEL V. URINÊRE 17-KETOSTEROÏEDE EN 17-KETOGENIESE STEROÏEDE VOOR EN NA DEKSAMETASOONONDERDRUKKING.*

	17-ketosteroïede	17-ketogeniese steroïede
Voor onderdrukking		
Aantal	16	16
Gemiddeld ± SF (μmol/d)	74,90 (±6,47)	78,73 (±6,93)
Na onderdrukking		
Aantal	16	16
Gemiddeld ± SF (μmol/d)	31,44 (±4,67)	27,46 (±3,22)

* 2 mg/dl vir 3 dae.
SF = standaardfout.

onverdraagsaamheid, wat nie afhanklik van vetsug is nie, is onlangs ook aangetoon.³⁷

Morfologie

Die klassieke kenmerke van polisitiese ovaria is 'n algemene vergroting van albei ovaria, met 'n gladde maar verdikte ovariale kapsule. Subkapsulêre fibrose met veelvuldige kortikale follikulêre siste kom voor. Periodiek kan 'n corpus luteum of corpus albicans gesien word. Die mees kenmerkende eienskap is hiperplasie van die theca interna, wat die veelvuldige follikels omring. Luteïnisasie van die tekaselle is dikwels prominent.^{1,7,38} Ovariale hipertekose mag 'n variant van hierdie morfologiese beeld wees, met eilande van geluteïniseerde tekaselle in die ovariale stroma.³⁹

Diagnose

Die diagnose van die polisitiese ovariale sindroom word gemaak by pasiënte met 'n geskiedenis van infertiliteit, oligo-amenoree, hirsutisme en 'n biochemiese profiel in die bloed van 'n hoë LH : FSH-verhouding en verhoogde androgeenvlakke. Hierdie LH : FSH-verhouding kan wissel van 2,7 : 1 tot 4,8 : 1.¹⁹

Laparoskopiese besigtiging van die ovaria kan die diagnose bevestig maar is nie essensieel nie, en dit is onnodig om ovariale biopsimonsters te neem.⁴⁰ In die groep van 139 pasiënte met hierdie sindroom wat ek ondersoek het,¹² is die klinies-

TABEL VI. BIOCHEMIESE VERGELYKING TUSSEN 'ONBEWYSDE' EN 'BEWYSDE' GROEP VAN PASIËNTE

	Onbewysde groep	Bewysde groep
LH		
Aantal	123	72
Gemiddeld ± SF (U/l)	35,59 (±1,75)	38,66 (±2,85)
FSH		
Aantal	124	72
Gemiddeld ± SF (U/l)	8,99 (±0,34)	8,49 (±0,47)
Testosteron		
Aantal	57	31
Gemiddeld ± SF (nmol/l)	2,70 (±0,14)	2,95 (±0,23)

By 40 pasiënte met die polisitiese ovariale sindroom is die klinies-biochemiese diagnose bevestig met laparoskopiese besigtiging (30) en met ovariale biopsie (10) in die bewysde groep, teenoor 99 pasiënte in die onbewysde groep. Statistiese vergelyking van die twee groepe toon geen verskille nie (sien teks).
SF = standaardfout.

biochemiese diagnose bevestig by 10 pasiënte by wie ovariale biopsimonsters geneem is, terwyl daar by 'n verdere 30 laparoskopiese bevestiging verkry is. Die ovaria is egter nie altyd vergroot en polisities nie, maar dikwels word 'n normale grootte sklerotiese beeld gesien. Vergeleke met die LH-, FSH- en testeroonwaardes in die serum (Tabel VI) is geen statisties betekenisvolle verskille gevind nie. Makroskopiese besigtiging van die ovaria is derhalwe onnodig in biopsies hou die verdere risiko van vergroeiings in, wat die fertilitet van die pasiënt nog verder mag ondermyn.⁴¹ Slegs in gevalle waar 'n androgeensekreterende tumor nie met sekerheid andersins uitgesluit kan word nie, is 'n operatiewe ingreep aangedui. In sulke gevalle is dit nodig om verteenwoordigende monsters tot in die hilusarea te verky ten einde 'n klein hilus-seltumor te kan diagnoseer. Sulke monsters word die beste verkry deur 'n konvensionele laparotomie uit te voer.

In gevalle waar twyfel oor die bron van hiperandrogenisme bestaan (ovaria of bynier), kan onderdrukkingstudies met deksametason (onderdruk die bynier) en estrogeen (onderdruk die ovaria), asook chorioniese gonadotropienstimulasie van die ovaria, gedoen word.^{6,42} Vanweë die non-spesifieke reaksie van die toetse, is dit in 'n individuele geval dikwels nie van veel waarde in die onderskeiding nie.^{2,3,42} Kateterisasiestudies van die ovariale en byniervene mag in sulke gevalle die bron van abnormale androgeensekresie lokaliseer.^{5,24,33}

Behandeling

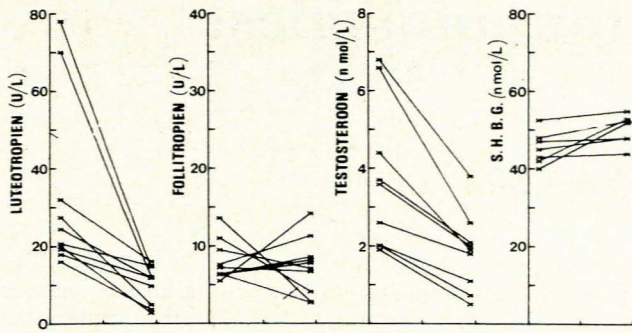
Bo en behalwe die feit dat daar 'n hoë voorkoms van infertiliteit by pasiënte met hierdie sindroomkompleks is, verg die ongewenste newe-effekte soos aknee, hirsutisme en 'n vetterige vel behandeling.^{1,5} Hierdie pasiënte het ook 'n definitiewe verhoogde risiko van endometriale karsinoom.^{38,43,44} 'n Voorkomssyfer van so hoog as 20% in gevalle van Stein-Leventhal se sindroom word aangegee.⁴⁵

Die behandeling hang daarvan af of (i) die pasiënt swanger wil word, al dan nie; (ii) menstruele afwykings soos amenoree aanwesig is; en (iii) hirsutisme en ander androgeen-newe-effekte aanwesig is, al dan nie.

Die behandeling van keuse vir die pasiënt wat swanger wil word, is klomifeenadministrasie.^{1-3,6} Indien die bynier se bydrae tot die chroniese anovulatoriese toestand noemenswaardig is, is kortisoonterapie aangedui.^{1,6} Wigreseksie van die ovaria, wat vroeër populêr was, het 'n wisselende mate van sukses.^{7,46} Hierdie prosedure behoort slegs uitgevoer te word indien geen ander vorm van behandeling help nie.¹ Vergrotings tussen die buis en die ovaria mag infertiliteit verder kompliseer.^{5,41}

By pasiënte by wie swangerskap nie ter sprake is nie, behoort die verhoogde plasma-LH-vlakke onderdruk te word om sodoende die hekse-siklus met oormatige androgeenproduksie te onderbreek. Estrogeenterapie,⁴⁷ medroksiprogesteron-asetaat³⁵ of 'n kombinasie-voorbehoedpil is al gebruik.^{3,4} Laasgenoemde gee die mees bevredigende resultate. Die effek van die gekombineerde voorbehoedpil op die gonadotropien-, testeroon- en sekshormoon-bindingsglobulienvlakke word duidelik in Afb. 2 gedemonstreer. Serum-LH-waardes daal, met geen noemenswaardige effek op die FSH-vlakke nie. Vanweë die verminderde LH-onderhoude androgeensekresie deur die ovaria, daal die serum-testeroonvlakke. Boonop stimuleer die estradiolkomponent in die pil sekshormoonbindingsglobuliensintese, met 'n styging in die perifere vlakke, wat verder 'n groter gedeelte van die testeroon bind en die vry aktiewe fraksie van die testeroon verder verlaag.

Hierdie is egter langtermynprosedures, en die resultate word gewoonlik eers na 6 - 12 maande van behandeling waargeneem. Die vroegste simptome van suksesvolle androgeenaktiwiteit-onderdrukking is 'n verminderde talgsekresie van veral die neus, wang en voorhoofsarea. Hierdie vorm van behandeling gee nie dramatiese resultate by pasiënte met gevestigde, donker



Afb. 2. Die effek van 'n gekombineerde voorbehoedpil op die serum-LH-, FSH-, -testosteroon- en sekshormoon-bindingsglobulienvlakke (SHBG) by 10 pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom.¹¹

permanente hare nie, maar voorkom die verdere vorming van permanente onooglike hare. Dit onderdruk die haargroei siklus, waarna meganiese verwydering van die abnormale hare suksesvol onderneem kan word.

Vanweë die feit dat hiperprolaktinemie voorkom by sommige pasiënte met die polisistiese ovariale sindroom, en aangesien prolaktien dehidroëpiandrosteron-sekresie stimuleer, word bromergokriptien tans ook as vorm van behandeling gebruik.⁴⁸ Spironolaktoon, 'n aldosteron-antagonis, het verskeie anti-androgeen-effekte. Dit verlaag sirkulerende testosteroonvlakke deur 'n verhoogde renale opruiming, terwyl dit terselfdertyd 'n kompensatoriese bynier en/of ovariale androgeenproduksie inhibeer, vermoedelik deur inhibisie van die P-450 sitochroom-ensiemaktiwiteit. Hierdie ensiem kataliseer hidroksilasie van die steroïede. Verder mag dit moontlik *in vivo* kompeteer vir androgeen-reseptoreareas in die menslike vel.^{49,50} Die kliniese waarde van hierdie vorm van terapie moet nog bewys word.

'n Ander anti-androgeen wat belowende resultate inhou, is siproteronasetaat, wat veral goeie resultate gee in die behandeling van aknee en hirsutisme.^{51,52} Groot doserings is egter nodig en na staking van die terapie kom 'n herhaling van die abnormale haargroei meestal voor. Die middel word ook in 'n kombinasie-voorbehoedpil bemark as die progestogeniese komponent, juis vir langtermyninstandhouding na suksesvolle behandeling van hirsutisme. Siproteronasetaat is verwant aan chlormadinon, wat van die mark onttrek is vanweë die ontwikkeling van borstomere in honde wat dit toegedien is. Die hoë doserings van die siproteronasetaat benodig in die behandeling van hirsutisme, naamlik 30 maal die fisiologiese dosering van ekwivalente progestogeniese agente, wek dus kommer, en die langtermyngevolge moet nog waargeneem word. Ander nuwe-effekte soos bynierontoerikendheid⁵³ en verlies van libido⁵¹ beperk die gebruik daarvan.

Die ontwikkeling van 'n veilige anti-androgeen met 'n meer selektiewe werking sal in 'n groot behoefte voorsien.

VERYWYSINGE

- Ginsburg, J. en Harvard, C. W. H. (1976): *Brit. med. J.*, **2**, 237.
- Givens, J. R. (1976): In *Gynaecologic Endocrinology*, bl. 127-141, Londen: Yearbook Medical Publishers.
- Yen, S. C. C. in Yen, S. C. C. en Jaffe, R. B., reds. (1978): *Reproductive Endocrinology, Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, bl. 297-323. Philadelphia: W. B. Saunders.
- Duignan, N. M. (1976): *Brit. J. Obstet. Gynaec.*, **83**, 593.
- Goldfarb, A. F. (1977): *J. reprod. Med.*, **18**, 135.
- Raj, S. G., Thompson, I. E., Berger, M. J. *et al.* (1977): *Obstet. and Gynec.*, **49**, 552.
- Goldzieher, J. W. en Green, J. A. (1962): *J. clin. Endocr.*, **22**, 325.
- Behrman, S. T. (1963): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **89**, 83.
- Goldzieher, J. W. en Axelrod, L. R. (1963): *Fertil. and Steril.*, **14**, 631.
- Ginsburg, J., Scadding, G. en Harvard, C. W. H. (1977): *Brit. med. J.*, **2**, 32.
- Stein, I. F. en Leventhal, M. L. (1935): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **29**, 191.
- Van der Merwe, J. V. (1980): 'Die etiologie en diagnose van hipergonadotropiese amenoree', M.D.-proefskrif, Universiteit van Stellenbosch.
- Redaksionele Kommentaar (1976): *Obstet. gynec. Surv.*, **31**, 621.
- Dorrington, J. H. en Armstrong, D. T. in Greep, R. O., red. (1979): *Recent Progress in Hormone Research*, bl. 301-341. New York: Academic Press.
- Greenblatt, R. B. en Mahesh, V. B. (1976): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **125**, 712.
- Yen, S. C. C., Vela, P. en Rankin, J. (1970): *J. clin. Endocr.*, **30**, 435.
- Friedman, S. (1973): *Obstet. and Gynec.*, **41**, 809.
- Kletzky, O. A., Davajan, V., Nakamura, R. M. *et al.* (1975): *J. clin. Endocr.*, **41**, 660.
- Van der Merwe, J. V. (1980): *S. Afr. med. J.*, **59**, 255.
- Berger, M. J., Taymor, M. L. en Patton, W. C. (1975): *Fertil. and Steril.*, **26**, 619.
- Keye, W. R., Young, J. R. en Jaffe, R. B. (1976): *Obstet. gynec. Surv.*, **31**, 635.
- Judd, H. L. (1978): *Clin. Obstet. Gynec.*, **21**, 99.
- Aiman, J., Edman, C. D., Worley, R. J. *et al.* (1978): *Obstet. and Gynec.*, **51**, 1.
- Farber, M., Millan, V., Turksoy, R. N. *et al.* (1978): *Fertil. and Steril.*, **30**, 283.
- Rosenfield, R. L., Ehrlich, E. N. en Cleary, R. E. (1972): *J. clin. Endocr.*, **34**, 92.
- Ito, T. en Horton, R. (1971): *Ibid.*, **50**, 1621.
- Sojo-Avenda, I., Carranzo-López, A., López-Gómez, G. *et al.* (1979): *Fertil. and Steril.*, **31**, 687.
- Givens, J. R. (1978): *Clin. Obstet. Gynec.*, **21**, 115.
- Paulson, J. D., Keller, D. W., Wiest, W. G. *et al.* (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **128**, 851.
- Rosenfield, R. L. (1979): *Amer. J. Med.*, **66**, 417.
- Judd, H. L., McPherson, R. A., Rakoff, J. S. *et al.* (1977): *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **128**, 408.
- Judd, H. L., Rigg, L. A., Anderson, D. C. *et al.* (1976): *J. clin. Endocr.*, **43**, 347.
- Kirschner, M. A., Zucher, I. R. en Jespersen, D. (1976): *New Engl. J. Med.*, **294**, 637.
- Edwards, C. R. W. en Jeffcoate, W. J. (1976): *Proceedings of the Symposium of the Royal College of Physicians*, bl. 43.
- Wortzman, J. en Hirschowitz, J. S. (1980): *Obstet. and Gynec.*, **55**, 460.
- Falasci, P., Del Pozo, E., Rocco, A. *et al.* (1980): *Ibid.*, **55**, 579.
- Burghen, G. A., Givens, J. R. en Kitabchi, A. E. (1980): *J. clin. Endocr.*, **50**, 113.
- Tacchi, D. en Lind, T. (1968): *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, **75**, 322.
- Abraham, G. E. en Buster, J. E. (1976): *Obstet. and Gynec.*, **47**, 581.
- Fayez, J. A. en Jonas, H. S. (1976): *Ibid.*, **48**, 397.
- Weinstein, D. en Polishuk, W. Z. (1975): *Surg. Gynec. Obstet.*, **141**, 317.
- Abraham, G. E., Chakmakjian, Z. H., Buster, J. E. *et al.* (1975): *Obstet. and Gynec.*, **46**, 169.
- Fox, H. (1976): *Clinics Obstet. Gynaec.*, **3**, 371.
- McDonald, T. W., Malkasian, G. D. en Gaffey, T. A. (1977): *Obstet. and Gynec.*, **49**, 654.
- Knab, D. R. (1977): *Obstet. gynec. Surv.*, **32**, 267.
- Veilsted, H. en Albrechtsen, R. (1976): *Obstet. and Gynec.*, **47**, 575.
- Gambrell, D. R. (1976): *Ibid.*, **47**, 569.
- Bassi, F., Giusti, G., Borsi, L. *et al.* (1977): *Clin. Endocr.*, **6**, 5.
- Biossele, A. en Tremblay, R. R. (1979): *Fertil. and Steril.*, **32**, 276.
- Shapiro, A. en Evron, S. (1980): *J. clin. Endocr.*, **51**, 429.
- Hammerstein, J., Meckies, J., Leo-Rosberg, I. *et al.* (1978): *J. Steroid Biochem.*, **6**, 827.
- Schindler, A. E., Mangold, K., Friedrich, E. *et al.* (1978): *Arch. Gynäk.*, **225**, 103.
- Redaksionele Kommentaar (1976): *Lancet*, **2**, 1003.