



Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

Het polycysteus ovarium syndroom (PCOS), letterlijk het 'vele cysten in de eierstok'- syndroom komt relatief vaak voor. Van alle vrouwen blijkt 5 tot 16% PCOS te hebben, met symptomen in meer of mindere mate. PCOS kan klachten geven van een lange of afwezige menstruele cyclus, acne, overbeharing (door een overmaat aan mannelijke hormonen), overgewicht en geeft een hogere kans op suikerziekte. Ondanks een langere cyclus lukt het gelukkig veel van de PCOS vrouwen om op de natuurlijke manier zwanger te worden. Indien het zwanger worden thuis niet zo snel gaat bezoeken deze vrouwen met PCOS vaak de fertiliteitspoli. Het doel van dit promotieonderzoek was om meer duidelijkheid te vergaren over de hormonale regulatie in vrouwen met het polycysteus ovarium syndroom (PCOS).

Diagnostiek

In Nederland wordt de diagnose PCOS gesteld op basis van de 'Rotterdam criteria', te weten: 1) geen of weinig spontane eisprongen, 2) overmaat aan mannelijk hormoon 3) eierstokken (ovaria) met ruime hoeveelheid eicellen (via transvaginale echo te zien). Indien minimaal twee van deze drie criteria aanwezig zijn kan de diagnose al gesteld worden. Bekend is dat veel van de PCOS patiënten ook een verhoogd luteïniserend hormoon (LH) hebben. Dit is echter geen onderdeel van de diagnostische criteria. In **hoofdstuk 3** is de LH gemeten in PCOS vrouwen tijdens een specifieke periode (tussen twee weken na de menstruatie en minimaal 3 weken voor de volgende menstruatie; dat kan dus alleen in een menstruele cyclus langer dan 5 weken). Tijdens deze specifieke periode is de LH het minste onder invloed van andere hormonen. Verhoogde LH spiegels werden gevonden in 84% van de PCOS vrouwen (bij afkappunt van ≥ 6.5 IU/l). Een veel hoger percentage dan in de literatuur beschreven wordt (33-77%). Indien het LH tijdens deze specifieke periode wordt gemeten zou het als additionele diagnostische test kunnen dienen, met name in gevallen waarbij de diagnose lastig is en/of een transvaginale echo niet mogelijk of gewenst is.

De oorzaak van de in hoofdstuk 3 besproken verhoogde LH spiegels zou (deels) kunnen liggen in een verstoorde productie van Gonadotrophin surge inhibiting/attenuating factor (GnSIF/AF). GnSIF/AF wordt in de eierstokken gemaakt door eicellen. De verstoorde rijping van de eicellen in PCOS zou een afwijkende GnSIF/AF productie tot gevolg kunnen hebben, dat op zijn beurt weer de LH onvoldoende zou onderdrukken. Helaas wordt onderzoek naar de functie en afgifte van GnSIF/AF beperkt doordat de moleculaire structuur van GnSIF/AF nog niet volledig bekend is. **Hoofdstuk 4** beschrijft een GnSIF/AF purificatie proces waarbij twee nieuwe potentiële GnSIF/AF eiwitten zijn geïdentificeerd. Voor de eerste keer kon worden aangetoond dat de gevonden GnSIF/AF structuren invloed hadden op intracellulaire processen. Daarnaast bleef de

biologische activiteit van GnSIF/AF behouden in een nagemaakt eiwit. Beide zaken wijzen erop, dat de gevonden eiwitten echt (onderdeel) zijn van GnSIF/AF. Dit brengt het onderzoek naar de volledige moleculaire structuur van GnSIF/AF weer een stap dichterbij.

Behandeling

Nadat de diagnostiek volledig rond is, zal een behandeling aangeboden worden aan de PCOS vrouwen met een kinderwens. Normaliter zal er dan worden begonnen met een clomifeen (Clomid) behandeling. Dat is een pil die gedurende vijf dagen geslikt wordt en vervolgens zal in de meeste gevallen een ei gaan uitrijpen, gevolgd door een eisprong. Indien dit niet leidt tot een eisprong óf als de patiënt niet zwanger wordt na 6-12 pogingen, wordt meestal gekozen om verder te gaan met behandeling door middel van follikel stimulerend hormoon (FSH) injecties. Dit wordt meestal als meer belastend ervaren omdat de patiënt zichzelf gedurende +/-10 tot 30 dagen moet injecteren en de stimulatie van de eierstokken regelmatig met de echo vervolgd moet worden. De volgorde van eerst clomifeen tabletten en daarna FSH injecties is met name gebaseerd op gebruiksgemak en kosten. Opmerkelijk genoeg was er weinig bekend over de kans op zwangerschap bij FSH als eerste behandeling. **Hoofdstuk 6** laat zien dat in een groep PCOS vrouwen waarbij geloot werd tussen 3 cycli clomifeen óf FSH als eerste behandeling, de kans om zwanger te worden en een kind te krijgen hoger lag in de FSH groep. Daarnaast gaf de behandeling met FSH nauwelijks meer tweelingen of overstimulatie (twee beruchte nadelen van FSH). Kortom, FSH kwam beter uit het onderzoek dan clomifeen en kan daarom zeker overwogen worden als eerste behandeling indien er voldoende financiële capaciteit en echo mogelijkheden zijn.

Als clomifeen niet werkt om een eisprong te verkrijgen (clomifeen resistentie) of na verscheidene behandelingen met FSH kan een operatie overwogen worden van de eierstokken. Het doel van deze operatie is tweeledig. Er wordt gekeken of er rondom de baarmoeder, eileiders en eierstokken factoren zijn die de vruchtbaarheid belemmeren. Daarnaast kan ervoor gekozen worden om de eierstokken te behandelen met bijvoorbeeld een laser. Dit veroorzaakt doelbewust schade aan de eierstokken en waarschijnlijk door de reductie van de eicelvoorraad kan dit bij PCOS patiënten leiden tot spontane eisprongen en een regelmatige cyclus. Er zijn verschillende manieren om de eierstokken te behandelen, maar alle technieken hebben als doel de eierstok te beschadigen. Hoeveel schade de verschillende technieken aan de eierstok toebrengen was niet bekend, en dat terwijl te veel schade op de langere termijn problemen zou kunnen geven in verband met een te vroege depletie van de eicelvoorraad. In **hoofdstuk 5** wordt de hoeveelheid schade aan de eierstokken van de 3 meest gebruikte technieken geëvalueerd. Dit is gedaan door de technieken toe te passen op eierstokken van de koe, die qua opbouw erg lijken op het PCOS ovarium. De frequent toegepaste methode van 'bipolaire electrocoagulatie' bleek

de meeste schade te veroorzaken, ongeveer overeenkomend met een kwart van een PCOS eierstok. Beide andere onderzochte technieken (CO₂ laser en monopolaire electrocoagulatie) veroorzaakten minder schade, overeenkomend met ongeveer 5% van de eierstok. Het destrueren van zo'n aanzienlijk gedeelte van de eierstok en dus eicelvoorraad (bij met name de bipolaire electrocoagulatie) zou gevolgen kunnen hebben op de lange termijn en zal daarom ook met beleid gebruikt moeten worden.

Hormonale gevolgen van operaties aan de eierstokken

Bovenstaande technieken om de eierstokken te behandelen met als doel de menstruele cyclus weer op gang te brengen worden al tientallen jaren gebruikt bij vrouwen met PCOS. Het is bekend dat de ovariële operatie de hormoonhuishouding verandert, maar het is niet geheel duidelijk hoe de menstruele cyclus weer op gang wordt gebracht. In **hoofdstuk 2** is alle bestaande literatuur hierover verzameld en geanalyseerd. Gedurende de eerste dagen na de operatie daalden de spiegels van *alle* door de eierstokken geproduceerde hormonen, tegelijk met een stijging van het niveau van de hypofysair geproduceerde LH en FSH. De spontane menstruele cycli na de operatie vonden plaats in een hormonale omgeving met minder androgenen (mannelijke hormonen) en lagere LH en FSH spiegels.

De (bedoelde) schade aan de eierstokken door de operatie wordt in het algemeen gezien als de oorzakelijke factor voor al deze hormonale veranderingen. Maar invloed van de narcose en van het manipuleren van de buikorganen tijdens de operatie is niet uitgesloten. Daarom is in **hoofdstuk 8** gekeken naar vrouwen met PCOS die alleen een 'gewone' kijkoperatie (diagnostische laparoscopie) van de buik ondergingen en dit vergeleken met PCOS patiënten die tevens een behandeling aan de eierstokken ondergingen (door middel van laser evaporisatie). Het enige verschil tussen beide groepen was de laser behandeling van de eierstokken. Dit maakte het mogelijk om heel specifiek de hormonale gevolgen van de laser behandeling te destilleren. Laser evaporisatie resulteerde de eerste dagen na de operatie in een significante daling van de androgenen en anti-Müllarian hormoon (AMH) en voorkwam een verhoging van Inhibine B (beide markers van de eicelvoorraad). Alle andere hormonale veranderingen die na de operatie gezien werden kwamen in beide groepen voor en waren dus een gevolg van de operatie zelf. De gevonden combinatie van de hormonale veranderingen zorgt waarschijnlijk voor herstel van afgestemde communicatie tussen de hypofyse en de eierstokken, met als gevolg een regelmatige menstruele cyclus.

Nu meer duidelijkheid was geworden over de invloed van een ovariële behandeling op de hormonen, bleef de vraag of het mechanisch manipuleren / bewegen van de eierstokken ook invloed zou hebben op de hormoonhuishouding. In **hoofdstuk 7** worden de effecten van het

mechanisch manipuleren (door transvaginale echo) van de eierstokken in PCOS patiënten en vrouwen met een regelmatige cyclus beschreven. Alleen in de PCOS vrouwen bleek de LH (gemaakt in hypofyse) meteen na de manipulatie van de eierstokken te dalen, zonder veranderingen van de ovariële hormonen. Oftewel, bewegen van de eierstokken had een direct effect op hormoon productie in de hersenen, zonder dat de hormoon productie van de eierstokken veranderde. Kennelijk gaat het hier om niet-hormonaal gestuurde communicatie tussen de eierstokken en het brein. Dit zou een aanwijzing kunnen zijn dat er (rudimentaire) zenuwbanen aanwezig zijn tussen de eierstok en het brein in PCOS patiënten die geactiveerd worden bij bewegingen in het gebied van de vagina en eierstokken. Deze zenuwbanen tussen de eierstokken en het brein zijn veel voorkomend in het dierenrijk, waarbij het vrouwelijke dier geen spontane cyclus heeft en alleen een eisprong laat zien na geslachtsgemeenschap (reflex ovulatie), zoals bij konijnen. Het is dus ook zeker niet ondenkbaar dat (resten) van zenuwbanen in de mens aanwezig zijn, die bijvoorbeeld in PCOS vrouwen bij een afwezige regelmatige cyclus geactiveerd worden door geslachtsgemeenschap.